

HEMOREOLÓGIAI PARAMÉTEREK SZÍVMŰTÉTEK SORÁN ÉS A METAMIZOL ÚJ ALKALMAZÁSI LEHETŐSÉGE A TROMBOCITA AGGREGÁCIÓ GÁTLÁSBAN

Ph.D. értekezés

Szerző: Dr. Papp Judit

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola
Kísérletes Kardiológia program

Programvezető: Prof. Dr. Tóth Kálmán

Témavezetők: Prof. Dr. Tóth Kálmán
Dr. Mezősi Emese

Pécsi Tudományegyetem
I. sz. Belgyógyászati Klinika
Pécs

2012

I. Bevezetés

A kardiovaszkuláris kórképek a világ szinte valamennyi fejlett országában a leggyakoribb megbetegedések, illetve a vezető halálokok közé tartoznak. Az elmúlt évtizedekben a morbiditási és mortalitási mutatók fokozatos javulása volt észlelhető, mely egyrészt a primer prevenciónak, másrészt pedig a fejlődő gyógyszeres kezelésnek és a revaszkularizációs eljárásoknak köszönhető. A primer prevenció megvalósításában nagy szerepet játszott az ún. klasszikus rizikófaktorok meghatározása a Framingham-vizsgálat alapján, melyek az elmúlt néhány évtized alatt újonnan felfedezett kockázati tényezőkkel egészültek ki. Számos multicentrikus tanulmány igazolta, hogy a hemoreológiai tényezők romlása önálló rizikófaktorként kezelendő a kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris kórképekben. A legfontosabb hemoreológiai paraméterek közé tartoznak: a hematokrit (Htk), fibrinogén, plazma és teljes vér viszkozitás (PV, VV), vörösvérsejt (vvs) aggregáció és vörösvérsejt deformabilitás. A hemoreológia ezen kívül foglalkozik a fehérvérsejtek és a trombociták (tct) tulajdonságaival is (pl. trombocita adhézió és aggregáció, fehérvérsejt adhézió és deformabilitás).

Az ateroszklerózis talaján kialakuló iszkémiás szívbetegség (ISZB) kezelésében nagy előrelépést jelentettek a revaszkularizációs eljárások, melyek az elzáródott érszakaszok megnyitását vagy áthidalását célozzák. A perkután koronária intervenció és a koszorúér bypass műtétek (CABG) technikai fejlődésének köszönhetően az iszkémiás szívbetegségben szenvedő betegek várható élettartama az utóbbi évtizedekben jelentősen növekedett.

Az invazív eljárások mellett nagy szerepe van a megfelelő gyógyszeres kezelésnek. Az akut kardiovaszkuláris események megelőzésében és terápiájában, illetve a stabil ISZB kezelésében az egyik legfontosabb farmakoterápiás módszer a trombocita aggregáció gátlás. Erre a célra leggyakrabban használt vegyület az acetilszalicilsav (ASA, aszpirin), mely a ciklooxygenáz (COX) enzim gátlásán keresztül fejti ki hatását. A metamizol (MET, dipiron) fájdalom- és lázcsillapítóként használt gyógyszer, szintén gátolja a COX-enzimet, a trombocita aggregációra gyakorolt hatásáról és az ASA-val való kölcsönhatásáról azonban kevés ismeretünk van.

II. Célkitűzések

Az első tanulmányunkban a hemoreológiai paraméterek változását kívántuk vizsgálni koszorúér bypass műtétek alatt és a 6 hónapos utánkövetés során. Összehasonlítottuk a két fő CABG műtéti technikát hemoreológiai szempontból. Vizsgáltuk továbbá a trombocita aggregáció változását is.

A második tanulmányunkban *in vitro* vizsgálatok során kívántuk összehasonlítani az acetilszalicilsav és a metamizol trombocita aggregációra gyakorolt hatását, és vizsgáltuk a két gyógyszer közötti lehetséges interakciókat. *In vivo* crossover vizsgálatban tanulmányoztuk az intravénásan alkalmazott MET, a szájon keresztül adott ASA és együttes adásuk trombocita aggregáció gátló hatását egészséges önkénteseken.

III. On-pump és off-pump technikákkal végzett koszorúér bypass műtétek hatása a hemoreológiai paraméterekre

1. Bevezetés

A CABG fontos szerepet játszik az iszkémiás szívbetegség kezelésében, hatékonyságát több klinikai vizsgálat is alátámasztotta. A hagyományos, ún. on-pump CABG során kardiopulmonális bypasst (CPB) hoznak létre, a szívet kardioplégias oldat segítségével megállítják és a keringést a szív-tüdő motor tartja fenn. Az extrakorporális keringés afiziológiás körülményeket teremt. A vér érintkezése a különböző nem biológiai, mesterséges felszínekkel erős stimulus az immunrendszer számára, mely a fehérvérsejtek, citokin rendszer, adhézions molekulák és komplement kaskád aktiválódásához és egy szisztémás gyulladási válasz létrejöttéhez vezet. A vér sejtei mechanikai stressznek és hemodilúciónak vannak kitéve, mely elégtelen hemosztázishoz, embolizációhoz, hemolízishez és különböző szervek hipoperfúziójához vezethet. Az extrakorporális keringés káros hatásainak elkerülésére egy új műtéti technikát fejlesztettek ki. Az off-pump CABG során a műtét dobogó szíven történik, CPB és kardioplégia használata nélkül. A szívnél azon részét, ahol a műtéti manipuláció zajlik, speciális stabilizátor (ún. octopus) segítségével rögzítik.

A két műtéti technika összehasonlítására számos prospektív és retrospektív vizsgálat történt. Habár számos szempontból az off-pump műtétek előnyösebbnek bizonyultak, a kemény klinikai végpontokban, mint a mortalitás és morbiditás, a legtöbb vizsgálat nem tudta igazolni az off-pump műtétek előnyeit. Ennek számos oka lehetséges. A CABG műtétek mortalitási és morbiditási rátája alacsony, ezért rendkívül nagy esetszámokra van szükség, hogy a randomizált vizsgálatokban statisztikailag szignifikáns különbségeket tudjunk kimutatni. Másrészt fontos az operatőrök eltérő tapasztalata a két módszerben; ezenkívül a betegcsoportok heterogenitása is szerepet játszhat az okok között. Ezen prospektív és retrospektív vizsgálatok részletesebb, további elemzése azonban azt mutatta, hogy a magas rizikójú betegcsoportban az off-pump módszer csökkenti a mortalitást.

2. Betegek és módszerek

Vizsgálatunkban 47 elektív, primer, izolált CABG műtéten áteső beteg vett részt. A beavatkozások 2009 októbere és 2011 májusa között zajlottak a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Szívgyógyászati Klinikán. A műtétek 25 esetben on-pump, 22 alkalommal pedig off-pump technikával történtek. A vizsgálat során 9 alkalommal történt vérvétel: **(1)** a műtőbe érkezéskor, **(2)** az anesztézia bevezetése után, **(3)** a szívmotor elindítása után 20 és **(4)** 40 perccel (off-pump technikánál a szívmotor indításához szükséges átlagos időt vettük alapul), **(5)** a mellkas zárása után, **(6)** a posztoperatív 1. és **(7)** 2. napon, és a **(8)** 2 és **(9)** 6 hónapos kontroll vizsgálat alkalmával.

Hemoreológiai méréseinket a vérvételeket követő 2 órán belül elvégeztük. A plazma és teljes vér viszkozitás meghatározása, a trombocita aggregációs mérések és a LORCA-val történt mérések 37°C-on történtek, a többi vizsgálatot szobahőmérsékleten (22 ± 1°C) végeztük.

A hematokrit meghatározása Haemofuge kapilláris centrifugával történt.

A plazma és teljes vér viszkozitást Hevimet 40 kapilláris viszkoziméter segítségével mértük meg. A teljes vér viszkozitást a Mátrai-formula alkalmazásával 40%-os hematokritra korrigáltuk: $VV_{40\%}/PV=(VV_{Htk}/PV)^{40\%/Htk}$, ahol $VV_{40\%}$ a 40%-os, VV_{Htk} az eredeti minta Htk-jához tartozó teljes vér viszkozitást jelenti.

A vvs aggregáció mérését Myrenne aggregométer és a LORCA (Laser-assisted Optical Rotational Cell Analyzer) segítségével végeztük. A Myrenne aggregométer a Schmid-Schönbein-féle fény transzmissziós elv alapján működik. Az aggregométer a vvs aggregátumokat nagy nyíróerővel diszaggregálja, majd a nyírás mértéke hirtelen nullára (M mód) vagy alacsony nyíróerőre (M1 mód) csökken. Az aggregáció mértékét az aggregációs index (M, M1) jelzi, melyet a műszer a fényintenzitás görbe első 10 másodpercének görbe alatti területéből számít ki. A LORCA aggregométer esetében a mérés során 1 ml oxigenizált vért a műszer mozgó külső és álló belső cilindere közé pipettáztunk. A külső cylinder meghatározott sebességgrádiensű forgó mozgása révén a vörösvérsejteket nagy nyíróerővel diszaggregálja, majd a nyírás hirtelen nullára zuhan. A visszaverődő lézerefény intenzitásváltozását, mely a vvs-ek aggregációjával együtt csökken, a műszer regisztrálja. Az aggregációs index (AI) az idő és a vvs aggregátumokról visszaverődő lézerefény intenzitás csökkenése által kirajzolt görbe aggregációs fázisának (diszaggregáció utáni első 10 másodperc) a teljes mérési időhöz (2 perc) viszonyított görbe alatti területe. Küszöbgrádiensnek (γ) pedig azt a legkisebb sebességgrádienszt nevezzük, mely a teljes diszaggregáció fenntartására képes.

A vörösvérsejt deformabilitást szintén két különböző módszerrel vizsgáltuk. A LORCA-val kivitelezett lézer diffrakciós ektacitometria során 25 μ l-nyi vért szuszpendáltunk 5 ml magas viszkozitású (32,6 mPas) polivinilpirrolidon oldatban. A berendezés 0,3 Pa-tól 30 Pa-ig, 9 különböző nyírófeszültségen deformálja a mintát. A mérés során a lézerefény diffrakciót szenved a megnyúlt vvs-eken, és az így nyert ellipszis alakú diffrakciós képből a deformabilitás mértékét jellemző elongációs index kiszámolható. Filtrometriás méréseinket Carat FT-1 filtrométerrel végeztük. A készülékben a 10%-os hematokritra beállított vörösvérsejt szuszpenzió egy 5 μ m pórusátmérőjű Nucleopore filteren halad keresztül. Az átáramláshoz szükséges időből az ún. relatív sejt tranzit idő (relative cell transit time - RCTT) került meghatározásra.

A tct aggregáció meghatározását plazmából végeztük Carat TX4 optikai aggregométer segítségével. A vért 10 percen át 150 g-vel centrifugáltuk, majd a felülúszó leszívásával trombocita dús plazmát (platelet rich plasma, PRP) nyertünk. Az üledéket tovább centrifugáltuk 10 percig 2500 g-vel, melynek felülúszóját eltávolítva trombocita szegény plazmához (platelet poor plasma, PPP) jutottunk. A trombocita aggregációt 30 μ l adenzin-difoszfát (ADP, 5 μ M végső koncentráció) vagy adrenalin (10 μ M végső koncentráció) 270 μ l PRP-hez adásával indukáltuk. A mintán áthaladó fény intenzitásának változását aggregációs görbén tüntettük fel, ahol a PRP optikai denzitását 0%-nak, a PPP optikai denzitását pedig 100%-nak vettük. A mérés 8 percig tartott, a trombocita aggregáció mértékét az aggregációs görbe maximális értékével jellemeztük.

A vörösvérsejtek morfológiai vizsgálata céljából az alap, 40 perc, 1. és 2. posztoperatív nap mintáiból scanning elektronmikroszkópos felvételek készültek a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Központi Elektronmikroszkópos Laboratóriumában.

Az adatokat *átlag* \pm *S.E.M.* alapján hasonlítottuk össze egy- és kétmintás Student t-próbával. Az eltéréseket szignifikánsnak vettük $p < 0,05$ értéknél.

3. Eredmények

A két betegcsoport között az életkor, a rizikófaktorok és a kardiovaszkuláris anamnézis tekintetében nem mutatkozott különbség. A két műtéttípus között nem volt jelentős eltérés a felvarrt graftok számát tekintve, azonban az átlagos műtéti idő hosszabb volt off-pump technika során. Az on-pump beavatkozásokon átesett betegek nagyobb mennyiségű Na-heparint és több folyadékot kaptak.

A hematokrit és a plazma viszkozitás mindkét műtéttípusnál jelentősen csökkent a beavatkozások kezdeti szakaszában. A műtétek végén és a korai posztoperatív időszakban a Htk és a PV lassú növekedésnek indult, a 2 és 6 hónapos mintáknál elérte a kiindulási értékeket. On-pump technikánál szignifikánsan alacsonyabb volt a Htk az off-pumphoz képest a 20 és 40 perces mintáknál és a 2. posztoperatív napon. A PV szintén a 20 és 40 perces mintáknál és a sebzés után mutatott szignifikánsan alacsonyabb értékeket az on-pump csoportban. A teljes vér viszkozitás változása követte a Htk és a PV változását. A 20 és 40 perces, a sebzés utáni, továbbá a 48 órás mintáknál szignifikánsan nagyobb volt a csökkenés az on-pump műtéteknél az off-pump technikához viszonyítva. A korrigált teljes vér viszkozitás szignifikánsan alacsonyabb volt az első 48 órában az alapértékekhez viszonyítva mindkét műtéttípusnál, és szintén szignifikánsan alacsonyabb értékeket kaptunk 20 és 40 percnél az on-pump csoportban.

A Myrenne aggregációs indexek a hematokrit változásához hasonló tendenciát mutattak. Az on-pump műtéteknél szignifikánsan nagyobb csökkenés volt megfigyelhető a 20 és 40 perces, illetve a 48 órás mintáknál is. A LORCA-val mért aggregációs index nagymértékben csökkent a reperfüzió kezdeti szakaszában majd emelkedésnek indult, és a 48. órára fokozatosan visszatért a kiindulási értékre. A két technika közti különbségek itt is megfigyelhetők. A küszöbgradiens a műtétek alatt off-pump technika során fokozatosan csökkent, míg on-pump alatt jelentősen megemelkedett. Mindkét csoportban a posztoperatív 2. napon a paraméter jelentős növekedését találtuk, majd az elkövetkező hónapokban alapérték közeli értékeket kaptunk.

Az ektacitometria elvén működő LORCA-val meghatározott elongációs indexek nem mutattak eltérést sem a műtétek alatt, sem pedig a két műtéttípus között. A filtrometriával mért RCTT az on-pump műtétek alatt szignifikánsan megemelkedett. A posztoperatív 1. és a 2. napon mért értékek szignifikánsan alacsonyabbak voltak, majd fokozatosan visszatértek az alapértékekhez. Az off-pump csoportban a 20 perces minta enyhén magasabb értékétől eltekintve nem volt szignifikáns változás a kiinduláshoz képest. A két csoport között szignifikáns különbséget találtunk a 20 és 40 perces mintáknál.

A scanning elektronmikroszkópos felvételek az on-pump műtétek 40 perces mintáiban különböző deformált vörösvérsejteket mutattak néhány echinocytával. Ezek a változások a 24 és 48 órás mintákban már nem voltak jelen. A dobogó szíven végzett műtétek mintáiban nem találtunk morfológiai eltéréseket.

A tct aggregációs vizsgálatban az on-pump műtétek alatt ADP és adrenalin induktorral szemben is a tct aggregáció fokozatos csökkenését láttuk, ami a műtét végére igen jelentőssé vált. Az off-pump csoport esetében a műtét alatt változás nem volt, de a műtét végére szignifikáns csökkenést tapasztaltunk. A mellkas zárása után vett mintákban az on-pump csoportnál szignifikánsan alacsonyabb volt az aggregáció az off-pumphoz képest. Tekintettel arra, hogy a betegek az első posztoperatív naptól kezdve ismét trombocita aggregáció gátló kezelésben részesültek, így a 48 órás és a késői posztoperatív időszakban vett minták eredményeinek összehasonlításának nincs különös relevanciája.

4. Diskusszió

Vizsgálatunkban a hematokrit a műtétek korai szakaszában szignifikánsan csökkent, a vérzés és a hemodilúció miatt. On-pump műtétek alkalmával a betegek több folyadékot kaptak a CPB során használt priming oldat miatt, ezért a hematokrit szignifikánsan alacsonyabb volt a 20. és a 40. percben az off-pump beavatkozásokhoz képest. Az off-pump csoportban 30-40% közötti értékeket, az on-pump csoportban pedig 20-30% közötti értékeket mértünk, mely hipoxiához és egyes szervek hipoperfüziójához (pl. agy, vese) vezethet, vagy különböző komplikációkat okozhat az on-pump műtéteknél. Egyes szerzők szerint az

intraoperatív vérzés on-pump technika esetén nagyobb, ami ugyancsak magyarázhatja az észlelt különbséget. A műtétek végére és a műtétek utáni első napokban a hematokrit értékek normalizálódni kezdtek, vélhetően elsősorban a transzfúzióknak köszönhetően.

A plazma és teljes vér viszkozitás operációk alatti esése és a két csoport között észlelt különbség a különböző mértékű hemodilúcióval magyarázható. A hematokrit okozta különbségek kiküszöböléséhez matematikailag korrigáltuk a teljes vér viszkozitás értékeit. A korrekció után továbbra is szignifikánsan alacsonyabb értékeket kaptunk az első 48 órában az alapméréshez képest, melyet a hemodilúció miatti csökkent vvs aggregáció és a plazma protein (pl. fibrinogén) szint csökkenés magyarázhat.

A vvs aggregációs indexek jelentősen csökkentek mindkét csoportban, különösen az on-pump műtéteknél. Az vvs aggregációt befolyásolja a Htk és a plazmafehérjék (különösen a fibrinogén) szintje, így az észlelt változás magyarázható a Htk és a hemodilúció miatti plazmafehérje koncentráció csökkenéssel. A küszöbgrádiens vizsgálata során jelentős észrevételt tettünk. Off-pump technikánál mind a γ , mind az AI csökkenését láttuk. Ezzel ellentétben on-pump műtéteknél a γ jelentősen emelkedett az operáció alatt, miközben az AI csökkent. Feltételezhetően a CPB által mechanikailag károsított vvs-ek közti aggregációs erők fokozódtak, aminek megszüntetéséhez, a diszaggregációhoz, nagyobb küszöbgrádiens szükséges. A másik nem várt eredmény a γ jelentős emelkedése volt a 2. posztoperatív napon, mindkét csoportban. Ennek lehetséges magyarázata a kialakuló szisztémás gyulladással válaszreakció, melyet a műtéti trauma miatti oxidatív stressz okoz.

A vvs deformabilitás meghatározásra alkalmazott két módszer némileg ellentmondásos eredményt hozott. Az ektacitometria nem mutatott deformabilitás változást, ugyanakkor a filtrometriával meghatározott RCTT szignifikánsan emelkedett on-pump műtétek alatt, ami a szív-tüdő-gép által okozott mechanikai trauma miatti deformabilitás csökkenést igazolja. Az off-pump csoportban csupán enyhe RCTT emelkedést találtunk a 20 perces mintáknál, ami statisztikailag ugyan szignifikáns, de feltehetően irreleváns, és a betegszám növelésével valószínűleg elvész. A filtrometria előnyösebb módszernek tűnik a mechanikai károsodás miatt létrejövő deformabilitás változások kimutatására.

A filtrometriás eredményeinket a scanning elektronmikroszkópos felvételek egyértelműen megerősítették. CPB során a sejtek nagy nyíróerőknek, turbulenciának, extrém hemodilúciónak és hipotermiának vannak kitéve. A 40 perces mintákban a vvs-ek károsodása és malformációi láthatók a mechanikai trauma miatt. Ezek a változások azonban reverzibilisek és a műtétet követő napokon eltűnnek. A dobogó szíven végzett beavatkozások nem okoztak morfológiai eltérést a vvs-ekben.

Vizsgáltuk a különböző CABG műtétek hatását a trombocitákra is. A tct aggregáció a műtétek végére szignifikánsan csökkent, mindkét műtéttípus és mindkét alkalmazott induktor esetében. Az aggregáció csökkenés on-pump műtéteknél nagyobb mértékű volt, feltehetően a CPB által okozott mechanikai trauma miatt.

5. Összefoglalás

A CABG műtétek alatt a legtöbb hemoreológiai paraméter szignifikáns változását láttuk. Ezek a változások on-pump műtétek során kifejezettebbek voltak, a két módszer között szinte mindegyik paraméternél szignifikáns volt az eltérés a 20 és 40 perces mintákban. Az észlelt különbségek a hosszú távú utánkötés során eltűntek. A vvs-ek mechanikailag károsodtak a CPB miatt, amit a scanning elektronmikroszkópos felvételek, a filtrometria és a γ értékek igazoltak. Az on-pump műtétek végére a tct aggregáció nagyobb mértékű csökkenését tapasztaltuk. Mindezek alapján hemoreológiai szempontból a dobogó szíven végzett CABG műtéteket kedvezőbbnek tartjuk.

IV. Trombocita aggregáció gátlás acetilszalicilsavval, metamizollal és kombinációjukkal - *in vitro* és *in vivo* összehasonlítás

1. Bevezetés

A vérlemezkék fontos szerepet játszanak mind a normális hemosztázis, mind a patológiás trombus képződés kialakulásában és az ateroszklerózis progressziójában. Több multicentrikus, randomizált vizsgálat bizonyította, hogy a trombocita aggregáció gátlása jelentős mértékben csökkenti a kardiovaszkuláris halálozás rizikóját, ezért ma ez az egyik legfontosabb farmakoterápiás módszer az iszkémiás vaszkuláris események kivédésében és megelőzésében.

Az acetilszalicilsav széles körben alkalmazott trombocita aggregáció gátló gyógyszer, mely bizonyítottan csökkenti a kardiovaszkuláris rizikót és halálozást. Az ASA a nem-szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) csoportjába tartozó nonszelektív ciklooxygenáz gátló, mely mindkét COX-izoenzimet gátolja, azonban kevésbé szelektív a COX-2 irányába. Az ASA irreverzibilisen acetilálja a COX enzimet, gátolva a tromboxán A₂ (TXA₂) képzését, így megakadályozva a trombociták aggregációját teljes élettartamuk alatt. Primer és szekunder prevencióban az ASA-t alacsony dózisban ajánlott használni (75-150 mg), mivel a dózisemelés a hatékonyságot nem növeli, azonban a gasztrointesztinális vérzések száma jelentősen növekszik. Akut koronária szindrómában (ACS) a diagnózis igazolása után minél előbb ASA-t kell adni a betegnek, P2Y₁₂ receptor (prasugrel, ticagrelor, clopidogrel) gátlóval együtt. Az ASA ajánlott dózisa ACS-ban 150-325 mg gyorsan felszívódó formában, melyet elrágva és lenyelve gyorsan és hatékonyan gátolja a trombocita aggregációt, habár egyes esetekben aszpirin rezisztenciával kell számolnunk.

Különböző non-aszpirin NSAID-oknak (NANSAID) is vizsgálták a trombocita aggregáció gátló hatását. A NANSAID-ok reverzibilisen gátolják a COX-1 enzimet, így átmeneti trombocita aggregáció gátlást okoznak, azonban különböző epidemiológiai vizsgálatok nem tudták bizonyítani a hosszútávon szedett NANSAID-ok kardiovaszkuláris rizikócsökkentő hatását. A vizsgálatok alapján felmerült azonban, hogy a NANSAID-ok kedvezőtlenül befolyásolhatják az ASA tct aggregáció gátló hatását a COX-enzimen fellépő lehetséges interakciók miatt. Az Európai Kardiológus Társaság 2011-es „III”-as osztályú, „C” evidencia szintű ajánlása szerint ASA szedő betegekben kerülendő NSAID-ok adása, mely növelheti az iszkémiás események előfordulását.

A metamizol pirazolonszármazék, mely a többi NSAID-tól kissé eltér, viszonylag alacsony gasztrointesztinális toxicitása és feltételezett COX-független analgetikus hatása miatt. Erős fájdalom- és lázcsillapító gyógyszer, gyulladáscsökkentő hatása azonban enyhe. Orálisan és parenterálisan egyaránt alkalmazható. A metamizol egy prodrug, mely gyorsan a farmakológiai szempontból legfontosabb metabolitjává, 4-metilaminoantipirinné hidrolizál, mely ezután további metabolitokká alakul, mint pl. a 4-formilaminoantipirin, 4-aminoantipirin és a 4-acetilaminoantipirin. *In vitro* és *in vivo* vizsgálatokban is kimutatták, hogy a MET és metabolitjai gátolják mindkét COX-izoenzimet. A MET trombocita aggregáció gátló hatását már többen leírták, azonban ilyen alkalmazásban nem használjuk, a klinikumban megmaradt láz- és fájdalomcsillapító gyógyszernek.

2. Módszerek

2.1. *In vitro* vizsgálat

Vizsgálatainkhoz a Sigma-Aldrich által forgalmazott acetilszalicilsavat és metamizolt használtuk, melyeket 0,9%-os fiziológiás sóoldatban hígítottuk. A MET vízben való oldódása során hidrolizál, ezért a vizsgált MET oldatok számos pirazonon derivátum elegyből állnak.

A vizsgálathoz 10 egészséges önkéntestől vettünk vért Na-citrátot tartalmazó Vacutainer mintavételi csövekbe.

Az *in vitro* vizsgálatok első felében a két gyógyszer trombocita aggregáció gátló hatását hasonlítottuk össze, különböző koncentrációjú ASA és MET oldatok (6, 12 és 25 µg/ml végső koncentráció) vérhez adásával.

A kísérletek második felében a két gyógyszer közti lehetséges interakciókat vizsgáltuk úgy, hogy alacsony koncentrációjú MET oldatot (1 µg/ml végső koncentráció), majd 15 perccel később alacsony koncentrációjú ASA oldatot (2 µg/ml végső koncentráció) adtunk a vérhez. Az interakció kompetitív voltának tanulmányozásához növeltük a MET-hoz adott ASA oldat koncentrációját, illetve az ASA-t adtunk 15 perccel a MET előtt a vérhez. Az összes mintát 37 °C-on 1 óráig inkubáltuk. A trombocita aggregációs méréseket az előző vizsgálatnál részletezett módon végeztük.

Az adatokat *átlag ± S.E.M.* alapján hasonlítottuk össze egy- és kétmintás Student t-próbával. Az eltéréseket szignifikánsnak vettük $p < 0,05$ értéknél.

2.2. *In vivo* vizsgálat

A tanulmányban 20 egészséges, nem-dohányzó férfi vett részt, az átlagéletkor $24,2 \pm 2,6$ év volt, a testtömeg-index normál határon belül mozgott ($24,6 \pm 3,5$ kg/m²). A vizsgálatban való részvétel előtt anamnézis felvétel, fizikális vizsgálat és rutin laboratóriumi vizsgálat történt. Kizárásra kerültek azon személyek, akiknél vérzési zavar, anémia, hipotónia (szisztolés vérnyomás <90 Hgmm) vagy bármely gyógyszerrel szembeni allergia merült fel. Szintén kizárásra kerültek azok, akik a vizsgálat kezdete előtti 10 napban trombocita aggregációt befolyásoló gyógyszereket szedtek be.

A crossover vizsgálatban 3 csoportra osztottuk az önkénteseket. A vizsgálati alanyoknak 21 G-s belső átmérőjű kanült helyeztünk be az alkari vénájukba, ahonnan az alap vérvétel megtörtént. Az *első csoportban* 1 ampulla 1g/2 ml MET (metamizol-nátrium) intravénás beadása történt (a szokásos intravénás vagy intramuszkuláris dózis fájdalom- és lázcsillapítás esetén), a *második csoportban* az önkéntesek fél tableta 500 mg-os (250 mg) gyorsan felszívódó ASA-t rágtak el és nyeltek le 1 dl vízzel, a *harmadik csoportban* pedig per os ASA és intravénás MET egy időben történő adására került sor. További vérvételek történtek a gyógyszer bejuttatásától számított 7 perc, 15 perc, 30 perc, 1 óra és 4 óra múlva, majd a kanül eltávolításra került. A 24 és 72 órás mintákat könyökvénából nyertük. A csoportokat kétszer megcseréltük 18±4 nap kimosási periódus után, majd ugyanezt a protokollt alkalmaztuk. A trombocita aggregációs méréseket az előző vizsgálatnál részletezett módon végeztük.

Az adatokat *átlag ± S.E.M.* alapján hasonlítottuk össze egy- és kétmintás Student t-próbával. Az eltéréseket szignifikánsnak vettük $p < 0,05$ értéknél.

Az egészséges önkénteseknek adott szerek trombocita aggregáció gátló hatása kialakulásának és megszűnésének időbeli vizsgálatához egy származtatott mennyiséget, az IPA-t (trombocita aggregáció gátlás = inhibition of platelet aggregation) használtuk, melyet az optikai aggregométerrel mért maximális aggregációs indexekből számíthatunk ki az alábbi módon: $IPA (\%) = 100 \times (\text{kezelés előtti aggregációs index} - \text{kezelés utáni aggregációs index}) / \text{kezelés előtti aggregációs index}$. Az egyes önkénteseknél minden mérési időpontban kiszámoltuk az IPA értékeket, és azokat átlagoltuk. Az IPA időfüggésének leírásához

feltételeztük, hogy a hatás kialakulása egy jellegzetes haranggörbének (Gauss-függvény) felel meg, míg a hatás megszűnése egy exponenciálisan lecsengő függvény. Ezen két függvény konvolúciójában (együttes integrális megjelenés) szereplő paramétereket egy saját készítésű approximációs eljárást alkalmazó programmal határoztuk meg. Ennek lényege, hogy a modell és a valós mért adatok közti eltérést jellemző maradékszórást a függvény paramétereinek szimultán változtatásával és a változtatás mértékének fokozatos csökkentésével minimalizálja. E függvény paraméterei fizikailag is jól értelmezhetők: a Gauss függvény három, egymástól független paramétere a harang-görbe A amplitúdója, időbeli szélességét jellemző σ és a csúcs időpontját jellemző t_0 , míg az exponenciális elimináció sebességét a τ időállandó reprezentálja.

3. Eredmények

3.1. *In vitro* vizsgálatok

In vitro vizsgálataink első részében megfigyeltük, hogy az ASA és MET mindegyik vizsgált koncentrációban komplett adrenalin-indukálta trombocita aggregáció gátlást okozott. A gátlás mértékében szignifikáns különbség nem volt a 25 és 12 $\mu\text{g/ml}$ -es koncentráció esetén, azonban 6 $\mu\text{g/ml}$ ASA szignifikánsan jobban csökkentette a trombocita aggregációt, mint 6 $\mu\text{g/ml}$ MET.

Az ADP-indukálta trombocita aggregáció minden koncentrációban szignifikánsan alacsonyabb volt a kezeletlen kontrollhoz viszonyítva és a két gyógyszer között különbség nem volt.

In vitro vizsgálataink második felében az ASA és MET közti lehetséges interakciókat vizsgáltuk. Előzetes méréseink alapján 2 $\mu\text{g/ml}$ ASA hatékony gátlást okozott az adrenalin-indukálta trombocita aggregációban, míg 1 $\mu\text{g/ml}$ MET esetén gátlást nem tapasztaltunk. Ha a vérhez MET-t adtunk 15 perccel az ASA adása előtt, az adrenalin-indukálta trombocita aggregáció nem különbözött a kezeletlen kontrolltól. Ellenben, ha az ASA adása történt először, az adrenalin-indukálta trombocita aggregáció gátlás ismét kialakult. Ugyanezt tapasztaltuk, ha az ASA koncentrációját megemeltük.

Az ADP-indukálta trombocita aggregáció esetén szintén alacsonyabb értékeket kaptunk a kezeletlen kontrollhoz képest, amikor az ASA-t a MET előtt adtuk a vérhez, illetve magasabb ASA koncentráció esetén. Szintén az ASA gátló hatásának csökkenését tapasztaltuk, ha a hatástalan koncentrációjú MET oldatot adtuk először a vérhez.

3.2. *In vivo* vizsgálatok

Az alap adrenalin-indukálta trombocita aggregációban nem volt különbség a 3 csoport között. A MET csoportban, ahol a MET-t egy dózisban, intravénásan adagoltuk az önkénteseknek, már 7 perc alatt komplett gátlás alakult ki. Ezután az aggregációs indexek enyhén emelkedni kezdtek, de a 4 órás mérésnél még mindig szignifikánsan alacsonyabbak voltak az alapméréshez képest. A 24 órás mintáknál az alapméréssel megegyező értékeket kaptunk. Az ASA per os adásakor a trombocita aggregáció lassan csökkent és átlag 4 óránál érte el a gátlás maximumát. A MET csoporttal összehasonlítva az aggregációs indexek szignifikánsan nagyobbak voltak 7 és 15 percnél. Az ASA okozta gátlás még 24 óránál is nagymértékű volt, illetve 72 óránál is szignifikánsan alacsonyabb aggregációs indexeket kaptunk a kiinduláshoz viszonyítva. A kombinált terápia esetén rapid gátlás kifejlődését láttuk, hasonlóan a MET csoporthoz. Az aggregációs indexek alacsonyak maradtak az első órában. A gátlás még a 4 órás mintákban is hatékony volt, hatékonyabb, mint a MET csoportban, de kevésbé volt hatékony, mint az ASA szedőknél. 24 óra után trombocita aggregáció gátlást nem tapasztaltunk.

Az ADP-indukálta trombocita aggregáció hasonló kinetikát mutatott, mint az adrenalin-indukálta trombocita aggregáció, azonban a változások enyhébbek voltak. A legnagyobb gátlást a MET csoportban, a 15 perces mintáknál tapasztaltuk. Nem volt különbség a csoportok közt 30 percnél, 1 és 4 óránál. A 24 és 72 órás mintavételnél csak az ASA csoportban volt az alpméréshez képest szignifikánsan csökkent trombocita aggregáció.

Az IPA időfüggése mindkét induktor esetében hasonlóan alakult, mivel azonban az adrenalin induktornál a változások reprezentatívabbak voltak, ezért az ADP induktor nem kerül itt leírásra. A MET csoportban a függvény jellemző időadatai az IPA gyors kezdetére utalnak ($\sigma = 0,01$ óra), és az IPA megszűnése is gyors ($\tau = 5,49$ óra). Az orálisan alkalmazott ASA esetén a felszívódás miatt a hatás kialakulásának időadatai is nagyságrenddel nagyobbak bizonyultak ($\sigma = 0,50$ óra) és a hatás lecsengése is jelentősen lassabb ($\tau = 158,31$ óra). Kombinált terápia esetén a függvény paraméterei ($\sigma = 0,03$ óra, $\tau = 11,21$ óra) jelentősen közelebb álltak a MET csoporthoz.

4. Diskusszió

In vitro vizsgálataink első részében igazoltuk, hogy a MET hatékonyan gátolja a trombocita aggregációt, ahogyan ezt már mások is megfigyelték. Előzetes vizsgálatainkban magasabb, analgetikus dózisokban is összehasonlítottuk az ASA és MET trombocita aggregáció gátló hatását, melyben különbséget nem találtunk, akárcsak a 25 és 12 $\mu\text{g/ml}$ -es koncentrációknál. Habár 6 $\mu\text{g/ml}$ ASA hatékonyabb gátlást biztosított, az adrenalin-indukálta trombocita aggregáció mindkét szer esetében komplett gátlást mutatott.

A fiziológiás trombocita aktivációért és aggregációért két fő szignáltranszdukciós út felelős: (1) a COX-1 enzim aktivációja adrenalinval és/vagy egyéb más induktorokkal (arachidonsav, kollagén), melyet az ASA és más NSAID-ok gátolnak; (2) a P2Y₁₂ receptorokon keresztüli aktiváció, melyet receptorális szinten a tienopiridinek blokkolnak. Az aktivált trombociták degranulációja során mindkét jelátviteli út induktora felszabadulnak és a trombocita aggregáció és aktiváció amplifikációját okozzák. *In vivo* mindkét útvonal fontos szerepet játszik. Az *ex vivo* trombocita aggregációs méréseknél azonban az egyik induktort szupernormális koncentrációban alkalmazzuk, így az egyik útvonal domináns lesz a másik felett. Ezen szignáltranszdukciós út inhibitora esetén a gátlás kifejezettebb lesz. A másik amplifikációs folyamat kisebb mértékű aggregációhoz vezet, így a másik útvonal gátlása egy kisebb, de még detektálható aggregáció változást okoz. Nem meglepő tehát, hogy kísérleteink során az ADP-indukálta trombocita aggregáció (melyet a tienopiridinek hatásának monitorozására használunk) szintén gátlást mutatott.

In vitro vizsgálataink második részében a két hatóanyag közti interakciókat vizsgáltuk, hatékony ASA és hatástalan MET koncentrációkat használva, 3 lépésben: (1) ha a MET-t az ASA előtt adtuk a vérhez, az akadályozta az ASA trombocita aggregáció gátló hatásának a kialakulását, mely gátló hatás teljesen kialakult, (2) amikor nagyobb koncentrációjú ASA-t használtunk, (3) vagy amikor az ASA-t adtuk előbb a vérhez. Kísérleteink a két gyógyszer között kompetitív interakciót sejtetnek.

Eredményeinkkel megegyezően Hohfeld és munkatársai megmutatták, hogy a 4-metilaminoantipirin és a MET más metabolitjai nagyon alacsony koncentrációkban alkalmazva, koncentráció-függően gátolják vagy teljesen megakadályozzák az ASA trombocita aggregáció gátló hatásának a kifejlődését. A jelenséget molekuláris szinten az alábbival magyarázták: a 4-metilaminoantipirin a COX-1 enzim 3 aminosavával kötést létesít, ezáltal elfoglalja az ASA kötőhelyét és megakadályozza, hogy az irreverzibilisen acetilálja a COX-1 enzim 530-as szerin aminosavát.

In vivo vizsgálataink eredményei alapján 1 g/2 ml intravénásan adott MET hatékonyan gátolja a trombocita aggregációt. Az aggregáció gátlást már mások is megfigyelték különböző

betegcsoportoknál, mint például subarachnoideális vérzés vagy menisectomia után. A hatás kialakulása gyors volt, az intravénás adásnak köszönhetően. Az adrenalin-indukálta trombocita aggregáció maximális gátlása már 7 perc után kialakult és megegyező volt az ASA által elért maximális gátlás mértékével, mely csak 4 óra után volt látható. Más szerzők kimutatták, hogy a MET és metabolitjai gátolják a COX-1 enzimet és ezzel akadályozzák a trombociták TXA₂ termelését és aggregációját. A hatás reverzibilis, melyet az IPA hatás gyors megszűnése és a 24. órára megszűnő gátlás támaszt alá. Az ASA csoportban az orális adagolás miatt a hatás kezdete egy nagyságrenddel nagyobb volt, akárcsak a hatás lecsengése az irreverzibilis gátlás miatt. A két gyógyszer kombinált adásakor az IPA időfüggése a MET csoporthoz volt hasonló, mert a MET intravénás adásmódja miatt gyorsan kialakul a COX-1 enzim reverzibilis gátlása. Mivel az ASA felezési ideje rövid (kb. 20-30 perc), már a 4. órára lényegében teljesen elbomlik a szer. Az ASA aggregáció gátló hatása tehát annak a függvénye, hogy a keringésbe való bejutás utáni korai szakaszban milyen mértékben tudja acetilálni a COX-1 enzimet. Feltehetően ezért kaptunk a 30 perces, 1 és 4 órás mintáknál szignifikánsan alacsonyabb adrenalin-indukálta trombocita aggregáció gátlást a kombinált terápiát kapóknál, mint a MET csoportban. 24 óra után a kombinált gyógyszert kapó csoportban nem láttunk aggregáció gátlást. Feltehetően a metamizol gyorsabb hatásbeállása miatt elfoglalta a COX-1 enzimet a vérlemezékben, emiatt az ASA hatását jelentősen legyengítette. Ez azonban csak a késői fázisban válik nyilvánvalóvá, amikor a MET saját aggregáció gátló hatása már elmúlt. A MET tehát kettős hatást produkál: saját aggregációgátló hatás + ASA-val kompetitív hatás. Elméleti megfontolás alapján minden időpontban e kettő eredője szabja meg a kombináció aggregáció gátló hatását.

A trombocita aggregáció gátló gyógyszeres kezelésnek központi szerepe van az akut kardiovaszkuláris események kezelésében. Az akut koronária szindróma egy gyakori, életet veszélyeztető állapot, a kezelés során azonnali ASA adásra van szükség, mely csökkenti a betegség mortalitását. Akut koronária szindrómában az ASA ajánlott dózisa 150-325 mg, gyorsan felszívódó formában, összerágva és lenyelve, mely növeli az abszorpció gyorsaságát. Az ASA adásának kontraindikációi lehetnek, mint pl. a hiperszenzitivitás, aktív gasztrointesztinális vérzés, ismert véralvadási zavar vagy súlyos májbetegség. Bizonyos esetekben az ASA nem adható szájon át (pl. eszméletlenség, hányás, aspiráció veszély), és az aszpirin rezisztencia kérdésével is számolnunk kell. Feltételezésünk szerint azokban az esetekben, ahol akut koronária szindrómában ASA szájon keresztül nem adható, szóba jöhet intravénás MET adása.

A NANSOID-ok széleskörben, gyakran használt fájdalomcsillapító, lázcsillapító és gyulladáscsökkentő gyógyszerek, melyeket sok ASA-t szedő beteg is használ, ezért számos *in vivo* és *in vitro* kutatás történt a köztük lévő interakciók felderítésére. Habár a klinikai vizsgálatok eredményei ellentmondásosak, az ASA és egyéb NSAID-ok együttes adásakor körültekintéssel kell eljárunk. Az ASA és a MET együttes használatának tanulmányozására nagy klinikai vizsgálatot még nem végeztek. *In vitro* kísérleteink alapján a MET csökkenteni tudja az ASA hatását, ha alacsony, hatástalan dózisban adjuk. *In vivo* vizsgálatainkban ez az interakció csak 24 óra után volt látható. További tanulmányok szükségesek azonban a hosszútávú ASA kezelés és a MET közti klinikailag jelentős lehetséges interakciók tisztázására.

5. Összefoglalás

A metamizol szignifikánsan csökkenti a trombocita aggregációt. A gátlás reverzibilis és a hatás megszűnése gyors, ezért hosszú távú trombocita aggregáció gátlásra nem alkalmazható. Intravénás alkalmazás esetén a teljes gátlás gyorsan kialakul, ami előny lehet az akut kardiovaszkuláris események kezelésénél. *In vivo* vizsgálatunk alapján az intravénásan adott MET terápiás alternatívaként megfontolható akut koronária szindrómában, amikor az

ASA orális adása nem lehetséges. Az ACS revaszkularizációs terápiájában a „golden hour” szerepe széles körben ismert. Mivel a MET intravénás alkalmazásakor prompt trombocita aggregáció gátlás alakul ki, szemben az ASA-val, ezért a MET növelheti a revaszkularizáció sikerességét. A két szer együttes adása ACS-ban szintén megfontolható, de további vizsgálatok szükségesek a köztük lévő interakciók részletesebb vizsgálatára. Természetesen a hipotézisünk klinikai jelentőségének igazolásához randomizált klinikai vizsgálatokra van szükség.

V. Új eredmények

Tanulmányaink az alábbi új eredményekre vezettek:

1. A CABG műtétek alatt a hemoreológiai paraméterek jelentősen változnak.
2. Megmutattuk, hogy az on-pump műtétek 20. és 40. percében vett mintáknál szignifikánsan alacsonyabbak a hematokrit, plazma és teljes vér viszkozitás és vörösvérsejt aggregációs értékek, a vörösvérsejt filterabilitás pedig szignifikánsan romlik az off-pump műtétekhez képest.
3. A scanning elektronmikroszkópos képek, vvs deformabilitás és aggregációs eredmények alapján igazoltuk a kardiopulmonális bypass mechanikai károsító hatását a vvs-ekre.
4. Trombocita aggregációs eredményeink azt mutatják, hogy a CPB a trombociták mechanikai károsodását is okozza.
5. Megmutattuk, hogy a két műtéttípus között a hosszútávú utánkövetés során a hemoreológiai paraméterekben lévő különbségek eltűnnek.
6. A metamizol és acetilszalicilsav trombocita aggregáció gátló hatásának *in vitro* vizsgálata során bemutattuk, hogy a metamizol trombocita aggregáció gátló hatása nagyban nem tér el az acetilszalicilsav gátló hatásától.
7. Megmutattuk, hogy az alacsony, hatástalan dózisban alkalmazott MET akadályozza az ASA trombocita aggregáció gátló hatásának kifejlődését. Igazoltuk az interakció kompetitív voltát.
8. *In vivo* vizsgálatainkban igazoltuk, hogy az intravénásan adott MET-nak gyorsan kialakuló, teljes trombocita aggregáció gátló hatása van, mely terápiás alternatívaként megfontolható akut koronária szindrómában, amikor ASA adása kontraindikált.
9. Intravénás MET és per os ASA adása után a két szer között jelentős interakciót csak 24 óra után tapasztaltunk.

VI. Rövidítések

Htk	hematokrit
PV	plazma viszkozitás
VV	teljes vér viszkozitás
vvs	vörösvérsejt
tct	trombocita
ISZB	iszkémiás szívbetegség
CABG	koszorúér bypass műtét
ASA	acetilszalicilsav, aszpirin
COX	ciklooxygenáz enzim
MET	metamizol
CPB	kardiopulmonális bypass
AI	aggregációs index
γ	küszöbgrádiens
RCTT	relatív sejt tranzit idő
PRP	trombocita dús plazma
PPP	trombocita szegény plazma
ADP	adenozin-difoszfát
NSAID	nem-szteroid gyulladáscsökkentő
ACS	akut koronária szindróma
TXA ₂	tromboxán A ₂
NANSAID	non-aszpirin nem-szteroid gyulladáscsökkentő
IPA	inhibition of platelet aggregation = trombocita aggregáció gátlás

VII. Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt szeretnék köszönetet mondani Prof. Dr. Tóth Kálmánnak, program- és témavezetőmnek, valamint Dr. Mezösi Emese társtémavezetőmnek, iránymutatásukért és támogatásukért a kutatómunkámban.

Köszönöm a PTE KK Szívgyógyászati Klinika munkatársainak, Dr. Kiss Rudolfnak, Dr. Korontai Ritának, Dr. Lénárd Lászlónak és a klinika igazgatójának, Dr. Szabados Sándornak a munkámban nyújtott segítségét.

Köszönettel tartozom a PTE ÁOK Kóréletani és Gerontológiai Intézet Ph.D. hallgatóinak, Dr. Vámos Zoltánnak, Dr. Cséplő Péternek és az intézet vezetőjének, Prof. Dr. Koller Ákosnak, hasznos ötleteikért és megvalósításukban nyújtott segítségükért.

Köszönöm Dolgos Bélának, Lórándné Mисley Juditnak és Prof. Dr. Seress Lászlónak az elektronmikroszkópos képek elkészítésében nyújtott segítségét.

Köszönöm munkatársaimnak, Dr. Juricskay Istvánnak, Dr. Késmárky Gábornak, Dr. Sándor Barbarának, Dr. Rábai Miklósnak, Dr. Kenyeres Péternek, Dr. Tóth Andrásnak és Tapasztóné Fazekas Kornéliának a sok hasznos ötletet, segítségét és az együtt töltött felejthetetlen, vidám perceket.

Végezetül köszönettel tartozom a családomnak a kifogyhatatlan szeretetükért és támogatásukért.

A kutatási témákat a TÁMOP 4.2.1.B-10/21/KONV-2010-0002 támogatta.

VIII. Saját közlemények/Publications of the author

Teljes közlemények/Papers:

1. PAPP J., HABON T.: Ticagrelor – új terápiás lehetőség a trombocita-aggregáció-gátlásban. *Metabolizmus*, 3, 170-174, 2011.
2. J. PAPP, A. TOTH, B. SANDOR, R. KISS, M. RABAI, P. KENYERES, I. JURICKSKAY, G. KESMARKY, S. SZABADOS, K. TOTH: The influence of on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting on hemorheological parameters. *Clin Hemorheol Microcirc*, 49, 331-346, 2011.
Impakt faktor: 3,398
3. J. PAPP, B. SANDOR, Z. VAMOS, D. BOTOR, A. TOTH, M. RABAI, P. KENYERES, P. CSEPLO, I. JURICKSKAY, E. MEZOSI, A. KOLLER, K. TOTH: Antiplatelet effect of acetylsalicylic acid, metamizole and their combination - *in vitro* and *in vivo* comparisons. *Clin Hemorheol Microcirc*, in press.
Impakt faktor: 3,398
4. J. PAPP, P. KENYERES, K. TOTH: Clinical importance of platelet function inhibitors in cardiac diseases, *Clin Hemorheol Microcirc*, in press.
Impakt faktor: 3,398
5. A. TOTH, B. SANDOR, J. PAPP, M. RABAI, D. BOTOR, ZS. HORVATH, P. KENYERES, I. JURICKSKAY, K. TOTH: Moderate red wine consumption improves hemorheological parameters in healthy volunteers. *Clin Hemorheol Microcirc*, in press.
Impakt faktor: 3,398
6. B. SANDOR, J. PAPP, GY. MOZSIK, J. SZOLCSANYI, I. JURICKSKAY, K. TOTH, T. HABON: Capsaicin does not alter the effect of acetylsalicylic acid on platelet aggregation – a human clinical phase I study. *Clin Hemorheol Microcirc*, under publication.
Impakt faktor: 3,398

Kumulatív impakt faktor/Cumulative impact factor: 16.99

Előadáskivonatok, poszterek/Abstracts:

1. BARTIS D., PAPP J., SZABÓ M., TALABÉR G., BOLDIZSÁR F., NÉMETH P., BERKI T. A glükokortikoidhormon azonnali jelátviteli hatásainak *in vitro* vizsgálata patkány-hízósejtvonalon. *A Magyar Immunológiai Társaság XXXVI. Vándorgyűlése*, 2007. október 17-19., Hajdúszoboszló, *Magy Immunol/Hun Immunol*, 6, 13-14, 2007.
2. BARTIS D., BOLDIZSÁR F., SZABÓ M., TALABÉR G., PAPP J., NÉMETH P., BERKI T. Nem-genomikus glükokortikoid hatások T-sejteken: A ZAP-70, mint potenciális célpont az immunszuppresszív terápiában. *Immunfarmakonok és Biológiai Hatóanyagok Gyógyszertana Konferencia*, 2007. december 10., Debrecen.
3. BARTIS D., TALABÉR G., SZABÓ M., PAPP J., BOLDIZSÁR F., NÉMETH P., BERKI T. A nem-genomikus glükokortikoidhormon-hatások hasonlóságai és különbségei T-sejteken és hízósejteken. *A Magyar Immunológiai Társaság XXXVII. Vándorgyűlése*, 2008. október 29-31., Budapest, *Magy Immunol/Hun Immunol*, 7, 11-12, 2008.
4. T. BERKI, D. BARTIS, J. PAPP, M. SZABO, G. TALABER, P. NEMETH. Rapid non-genomic glucocorticoid effects on mast cells. *XXIV International Congress of Cytometry in the Age of Systems Biology*, May 17-21, 2008. Abstract: 558.
5. BARTIS D., TALABÉR G., SZABÓ M., PAPP J., BOLDIZSÁR F., NÉMETH P., BERKI T. Nem genomikus glükokortikoid hatások vizsgálata T-sejteken és hízósejteken. *38. Membrán-transzport Konferencia*, 2008. május 20-23., Sümeg, Absztrakt könyv 48.
6. D. BARTIS, G. TALABER, J. PAPP, F. BOLDIZSAR, M. SZABO, P. NEMETH, T. BERKI. Non-genomic glucocorticoid hormone signal transduction effects on mast cells. *2nd European Congress of Immunology*, September 13-16, 2009, Berlin, Germany, *Eur J Immunol*, 39, S1, S89, 2009.
7. BARTIS D., TALABÉR G., PAPP J., BOLDIZSÁR F., SZABÓ M., NÉMETH P., BERKI T. A glükokortikoid hormon nem-genomikus jelátviteli hatásainak vizsgálata hízósejteken. *39. Membrán-Transzport Konferencia*, 2009. május 19-22., Sümeg.
8. PAPP J., TÓTH A., SÁNDOR B., KISS R., RÁBAI M., KENYERES P., SZABADOS S., TÓTH K. On-pump és off-pump technikával végzett koszorúér bypass műtétek (CABG) hemoreológiai összehasonlítása. *A Magyar Kardiológusok Társasága 2010. évi Tudományos Kongresszusa*, 2010. május 5-8., Balatonfüred, *Card. Hung. Suppl. G*, 40, G89, 2010.
9. SÁNDOR B., PAPP J., TÓTH A., RÁBAI M., KENYERES P., KOLLER Á., TÓTH K. Hiperhomociszteinémia hatása a vér reológiai paramétereire. *A Magyar Kardiológusok Társasága 2010. évi Tudományos Kongresszusa*, 2010. május 5-8., Balatonfüred, *Card. Hung. Suppl. G*, 40, G69, 2010.

10. PAPP J., TÓTH A., SÁNDOR B., KISS R., RÁBAI M., KENYERES P., SZABADOS S., TÓTH K. Különböző technikákkal végzett koszorúér bypass műtétek (CABG) hemoreológiai összehasonlítása. *A Magyar Haemorheológiai Társaság, a Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság és a Magyar Szabadgyökutató Társaság 2. Közös Kongresszusa*, 2010. június 25-26., Pécs, Abstractok, 25.
11. SÁNDOR B., PAPP J., TÓTH A., RÁBAI M., KENYERES P., KOLLER Á., TÓTH K. Hemoreológiai vizsgálatok hiperhomociszteinémiás patkány modellen. *A Magyar Haemorheológiai Társaság, a Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság és a Magyar Szabadgyökutató Társaság 2. Közös Kongresszusa*, 2010. június 25-26., Pécs, Abstractok, 18.
12. J. PAPP, A. TOTH, B. SANDOR, R. KISS, P. KENYERES, S. SZABADOS, K. TOTH. The influence of on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting (CABG) on hemorheological parameters. *18th International Meeting of the Alpe Adria Association of Cardiology*, September 16-18, 2010, Vienna, *J Kardiol* 2010; 17 (Supplement A), B3-1.
13. K. KOLTAI, J. PAPP, P. KENYERES, R. HALMOSI, G. FEHER, G. KESMARKY, L. CZOPF, K. TOTH. Seasonal variations in hemorheological parameters and platelet aggregation – a possible association with meteorological factors? *18th International Meeting of the Alpe Adria Association of Cardiology*, September 16-18, 2010, Vienna, *J Kardiol* 2010; 17 (Supplement A), C2-3.
14. KISS R., PAPP J., TÓTH A., RÁBAI M., FARKASFALVI K., TÓTH K., SZABADOS S. Az off-pump és on-pump technika hatása a hemoreológiai és vérzési-transzfúziós paraméterekre. *Magyar Szívsebészeti Társaság XVII. Kongresszusa*, 2010. november 4-6., Pécs.
15. J. PAPP, B. SANDOR, A. TOTH, M. RABAI, Z. VAMOS, P. KENYERES, A. KOLLER, K. TOTH. Effects of hyperhomocysteinemia on various hemorheological parameters. *2nd International Symposium on Hypertension, Translational Medicine in Hypertension*, November 18-21, 2010, Osijek, Abstract book 32.
16. PAPP J., TÓTH A., SÁNDOR B., RÁBAI M., KENYERES P., KISS R., SZABADOS S., TÓTH K. On-pump és off-pump technikával végzett koszorúér bypass műtétek (CABG) hatása a hemoreológiai és vérzési-transzfúziós paraméterekre. *7. Magyar Mikrokeringés Kongresszus*, 2011. április 1-2., Dobogókő, *Érbetegségek* 2011/Suppl. 1., 20-21, 2011.
17. KENYERES P., PAPP J., TÓTH A., RÁBAI M., FEHÉR G., KOLTAI K., KÉSMÁRKY G., TÓTH K. Szinergizmus és keresztthatás az acetilszalicilsavval és tienopiridin származékokkal elérhető thrombocytá aggregáció gátlás esetében. *7. Magyar Mikrokeringés Kongresszus*, 2011. április 1-2., Dobogókő, *Érbetegségek* 2011/Suppl. 1., 13, 2011.
18. KENYERES P., TÓTH A., KOLTAI K., FEHÉR G., PAPP J., RÁBAI M., TÓTH K. Acetilszalicilsav és tienopiridinek trombocitá aggregáció gátlásának szinergizmusa. *A*

- Magyar Kardiológusok Társasága 2011. évi Tudományos Kongresszusa*, 2011. május 11-14., Balatonfüred, *Card. Hung. Suppl. F*, 41, F33, 2011.
19. PAPP J., TÓTH A., KISS R., SÁNDOR B., RÁBAI M., KENYERES P., SZABADOS S., TÓTH K. Különböző technikákkal végzett koszorúér bypass műtétek (CABG) hatása a hemoreológiai és vézési-transzfúziós paraméterekre. *A Magyar Kardiológusok Társasága 2011. évi Tudományos Kongresszusa*, 2011. május 11-14., Balatonfüred, *Card. Hung. Suppl. F*, 41, F47, 2011.
20. J. PAPP, Z. VAMOS, B. SANDOR, A. TOTH, M. RABAI, P. KENYERES, P. CSEPLO, A. KOLLER, K. TOTH. In vitro comparison of platelet aggregation inhibitory effect of acetylsalicylic acid and metamizole in blood samples of healthy subjects. *FAMÉ*, 2011. június 8-11., Pécs, *Acta Phys. Suppl.* 684, 202, 91-92, 2011.
21. K. KOLTAI, J. PAPP, Z. MARTON, G. FEHER, G. KESMARKY, K. TOTH. Gender differences in hemorheological parameters and in in vitro platelet aggregation in ASA and thienopyridine treated vascular patients. *16th Conference of the European Society for Clinical Hemorheology and Microcirculation*, June 18-21, 2011, Munich, Germany, Abstract book 76.
22. J. PAPP, A. TOTH, B. SANDOR, M. RABAI, P. KENYERES, R. KISS, K. TOTH. The influence of various coronary artery bypass grafting (CABG) methods on hemorheological parameters. *16th Conference of the European Society for Clinical Hemorheology and Microcirculation*, June 18-21, 2011, Munich, Germany, Abstract book 96.
23. P. KENYERES, J. PAPP, A. TOTH, M. RABAI, G. FEHER, K. KOLTAI, K. TOTH. Synergic antiplatelet effect of acetylsalicylic acid and thienopyridines. *19th International Meeting of the Alpe Adria Association of Cardiology*, September 15-17, Budapest, Hungary, *Interventional Medicine & Applied Sciences*, 3, 148, 2011.
24. J. PAPP, K. KOLTAI, K. BÍRÓ, ZS. SZABÓ, K. TÓTH, G. KÉSMÁRKY. Raynaud-kór, az életet megkeserítő betegség haemorheológiai vonatkozásai. *Budapesti Angiológiai Napok*, 2011. október 20-22., Budapest, *Érbetegségek 2011/Suppl. 2.*, 24, 2011.
25. J. PAPP, B. SANDOR, A. TOTH, ZS. HORVATH, D. BOTOR, M. RABAI, P. KENYERES, I. JURICKAY, Z. VAMOS, P. CSEPLO, A. KOLLER, K. TOTH. In vitro and in vivo comparison of platelet aggregation inhibitory effect of acetylsalicylic acid, metamizole and their combination. *A Magyar Haemorheológiai Társaság, a Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság és a Magyar Szabadgyógykutató Társaság 3. Közös Kongresszusa*, 2012. április 27-28., Balatonkenese, Abstractok, S2/2, 19.
26. P. KENYERES, ZS. HORVATH, M. RABAI, J. PAPP, B. SANDOR, K. TOTH, L. BOGAR. Prognostic value of hematocrit to blood viscosity ratio in acute coronary syndrome patients. *A Magyar Haemorheológiai Társaság, a Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság és a Magyar Szabadgyógykutató Társaság 3. Közös Kongresszusa*, 2012. április 27-28., Balatonkenese, Abstractok, S2/1, 18.

27. B. SANDOR, J. PAPP, T. HABON, GY. MOZSIK, J. SZOLCSANYI, I. JURICKSKAY, K. TOTH. Capsaicin does not influence the inhibitory effect of acetylsalicylic acid on platelet aggregation – a human clinical phase I study. *A Magyar Haemorheologiai Társaság, a Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság és a Magyar Szabadgyök-kutató Társaság 3. Közös Kongresszusa*, 2012. április 27-28., Balatonkenese, Abstractok, S2/4, 21.
28. A. TOTH, B. SANDOR, J. PAPP, D. BOTOR, ZS. HORVATH, M. RABAI, P. KENYERES, I. JURICKSKAY, K. TOTH. Red wine and hemorheology: complex results of *in vitro* and *in vivo* studies in healthy volunteers. *A Magyar Haemorheologiai Társaság, a Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság és a Magyar Szabadgyök-kutató Társaság 3. Közös Kongresszusa*, 2012. április 27-28., Balatonkenese, Abstractok, S2/5, 22.
29. BÓTOR D., PAPP J., HORVÁTH ZS., TÓTH A., SÁNDOR B., RÁBAI M., CSERNUS Z., SZABÓ ZS., TÓTH K., KÉSMÁRKY G. Raynaud-kór: az életet megkeserítő betegség hemoreológiai vonatkozásai. *A Magyar Haemorheologiai Társaság, a Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság és a Magyar Szabadgyök-kutató Társaság 3. Közös Kongresszusa*, 2012. április 27-28., Balatonkenese, Abstractok, S3/7, 29.
30. PAPP J., KOLTAI K., TÓTH A., BÓTOR D., SÁNDOR B., RÁBAI M., CSERNUS Z., TÓTH K., KÉSMÁRKY G. Hemoreológiai tényezők szerepe perifériás vazospasztikus kórképekben. *A Magyar Kardiológusok Társasága 2012. évi Tudományos Kongresszusa*, 2012. május 9-12, Balatonfüred, *Card. Hung. Suppl. A*, 42:A2, 2012.
31. SÁNDOR B., PAPP J., MÓZSIK GY., SZOLCSÁNYI J., JURICKSKAY I., HABON T., TÓTH K. A kapszaicin nem befolyásolja az acetilszalicilsav trombocita-aggregáció-gátló hatását – humán klinikai fázis I vizsgálat. *A Magyar Kardiológusok Társasága 2012. évi Tudományos Kongresszusa*, 2012. május 9-12, Balatonfüred, *Card. Hung. Suppl. A*, 42:A1, 2012.
32. J. PAPP, B. SANDOR, A. TOTH, ZS. HORVATH, D. BOTOR, M. RABAI, P. KENYERES, I. JURICKSKAY, Z. VAMOS, P. CSEPLO, A. KOLLER, K. TOTH. In vitro and in vivo comparison of platelet aggregation inhibitory effect of acetylsalicylic acid, metamizole and their combination. *14th International Congress of Biorheology and 7th International Conference on Clinical Hemorheology*, July 4-7, 2012, Istanbul, Turkey, *Biorheol*, 49, 110, 2012.
33. A. TOTH, B. SANDOR, J. PAPP, D. BOTOR, ZS. HORVATH, M. RABAI, P. KENYERES, I. JURICKSKAY, K. TOTH. Red wine and hemorheology: complex results of in vitro and in vivo studies in healthy volunteers. *14th International Congress of Biorheology and 7th International Conference on Clinical Hemorheology*, July 4-7, 2012, Istanbul, Turkey, *Biorheol*, 49, 109, 2012.

34. G. KESMARKY, J. PAPP, K. KOLTAI, A. TOTH, D. BOTOR, B. SANDOR, M. RABAI, Z. CSERNUS, K. TOTH. Raynaud's disease: hemorheological characteristics. *14th International Congress of Biorheology and 7th International Conference on Clinical Hemorheology*, July 4-7, 2012, Istanbul, Turkey, *Biorheol*, 49, 131, 2012.
35. P. KENYERES, ZS. HORVATH, M. RABAI, J. PAPP, B. SANDOR, K. TOTH, L. BOGAR. Prognostic value of hematocrit to blood viscosity ratio in acute coronary syndrome patients. *14th International Congress of Biorheology and 7th International Conference on Clinical Hemorheology*, July 4-7, 2012, Istanbul, Turkey, *Biorheol*, 49, 133, 2012.
36. B. SANDOR, J. PAPP, T. HABON, GY. MOZSIK, J. SZOLCSANYI, I. JURICKSKAY, K. TOTH. Capsaicin does not influence the inhibitory effect of acetylsalicylic acid on platelet aggregation – a human clinical phase I study. *14th International Congress of Biorheology and 7th International Conference on Clinical Hemorheology*, July 4-7, 2012, Istanbul, Turkey, *Biorheol*, 49, 109, 2012.