

**AKUT ÉS KRÓNIKUS VASCULARIS KÓRKÉPEK
PATHOGENESISÉBEN SZEREPEI JÁTSZÓ
TÉNYEZŐK VIZSGÁLATA ÉS TERÁPIÁS
BEFOLYÁSOLÁSÁNAK LEHETŐSÉGE**

Ph.D. disszertáció

Szerző: Dr. Horváth Beáta

Program- és témavezető: Prof. Dr. Tóth Kálmán

Pécsi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
I.sz. Belgyógyászati Klinika

2003.

TARTALOMJEGYZÉK

Rövidítések jegyzéke	2
1. Bevezetés	3
2. Célküszölések	14
3. Az endothelium díszfunkció vizsgálata érbetegekben	
3.1 Bevezetés	15
3.2 Betegek és módszerek	18
3.3 Eredmények	22
3.4 Megbeszélés	25
4. A thrombocytá aggregatio és a haemorheológiai paraméterek utánkövetése akut ischaemiás coronaria szindrómás betegekben	
4.1 Bevezetés	32
4.2 Betegek és módszerek	34
4.3 Eredmények	41
4.4 Megbeszélés	45
5. A thrombocytá aggregatio gátló terápia hatékonyságának és a haemorheológiai paraméterek vizsgálata agyérbetegekben	
5.1 Bevezetés	50
5.2 Betegek és módszerek	52
5.3 Eredmények	53
5.4 Megbeszélés	55
6. Cerebrovascularis támadáspontú gyógyszerek szabadgyök-fogó hatásának vizsgálata	
6.1 Bevezetés	58
6.2 Módszerek	59
6.3 Eredmények	60
6.4 Megbeszélés	63
7. Összefoglalás	66
8. Irodalomjegyzék	68
9. A szerző publikációi	87
Köszönetnyilvánítás	97

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ADP	adenosin difoszfát
AGE	advanced glycositation end products
AICS	akut ischaemiás coronaria szindróma
ASA	acetyl szalicilsav
BMI	body mass index (testtömeg index)
cAMP	ciklikus adenosin monofoszfát
COX	ciklooxigenase
CRP	C reaktív protein
CT	computer tomograph
ELISA	enzyme-linked immunosorbant assay
GP	glycoprotein
HDL	high density lipoprotein
KIR	központi idegrendszer
LDL	low density lipoprotein
MRI	mágneses rezonancia imaging
NE	nemzetközi egység
NO	nitrogén monoxid
PBS	phosphate buffered saline (foszfáttal pufferelt sóoldat)
PCI	percutan coronaria intervenció
PG	prostaglandin
PMS	phenazin methosulphat
PPP	platelet poor plasma (thrombocytá szegény plazma)
PRP	platelet rich plasma (thrombocytá dús plazma)
RCTT	relative cell transit time (relatív sejt tranzit idő)
SEM	standard error of mean (átlag standard hibája)
TIA	tranzien ischaemiás attack
TXA ₂	thromboxan A ₂
vWf	von Willebrand faktor

1. BEVEZETÉS

A fejlett nyugati országokban és egyre több fejlődő országban is a vascularis betegségek a vezető morbiditási és mortalitási tényezők a felnőtt és az idősebb populációban. E kórképek lényege a létfontosságú szervek keringésének csökkenése vagy megszűnése, ischaemiás károsodása vagy elhalása és a következményesen kialakuló funkciózavara. A keringés csökkenésének oka az érrendszert érintő, generalizált, progresszív folyamat, az atherosclerosis, és a fokozott thrombocytá aggregatio, a coagulatio zavara és a vér áramlási tulajdonságainak megváltozása következtében kialakuló thrombus képződés. A kórkép bármely artériát érintheti, azonban legfőbb előfordulási helye az aorta, a coronariák és a cerebrális artériák. A koszorúerek atherosclerosisisa ischaemiás szívbetegséghez vezet, ha pedig az elváltozás thrombosissal szövődik, létrejön az akut ischaemiás coronaria szindróma, illetve megfelelő terápia hiányában az akut myocardialis infarctus. Az agyi erek atherothrombotikus betegsége a cerebrális infarctus (stroke) fő oka, de az atherosclerosis gyakran okoz kritikus ischaemiát a belekben és az alsó végtagokon is [1].

Az ún. „response to injury” elmélet szerint az atherosclerosis pathomechanizmusának kezdeti lépése az endothel diszfunkció kialakulása, mely a különböző cardiovascularis rizikófaktorok fennállása esetén az endothelsejtek sérülése (fizikai, kémiai, immunológiai, mikroorganizmusok általi) következtében alakul ki [1,2]. Az endothelium a bőrünk mellett a legnagyobb szervünk, mely számos feladattal bír: barrier funkciójánál fogva elválasztja a keringő vért a media simaizomzatától; szenzoros funkciója által képes reagálni a külső ingerekre és megindítani az érrendszer válaszureakcióját; és végül autocrin-paracrin szubsztrátok, sejt adhesios molekulák és növekedési faktorok termelése által alapvető szerepe van a normál haemostasis fenntartásában. Az értónus szabályozásában fontos szereppel bír az endothel sejtek által termelt vasodilatator tulajdonságú nitrogén-monoxid, prostacyclin, bradykinin, adenosin, PGD_2

és PGE₂ illetve a vasoconstrictor hatással rendelkező endothelin, TXA₂, angiotensin II, PGH₂ és superoxid anion. A NO, a prostacyclin és a PGE₂ gátolja a thrombocytá aggregációt is, míg a TXA₂ serkenti azt. A haemostasis fenntartásában fontos szerepe van az endothel által termelt procoagulans (szöveti alvadási faktor, XIII. faktor): anticoagulans (thrombomodulin, glycosaminoglycanok) és fibrinolyticus (szöveti plasminogen aktivátor) hatású anyagoknak is. Az endothel eredetű adhesios molekulák elsősorban a gyulladáshoz vezető sejtek adhesiójáért és migrációjáért felelősek, a növekedési faktorok pedig számos sejt (thrombocyták, simaizomsejtek) proliferációját szabályozzák. Ennek megfelelően endothelium diszfunkcióról akkor beszélünk, ha az endothel normális funkcióját nem képes tovább fenntartani, ezáltal felborul az egyensúly a relaxatio-contractio, a pro- és anticoagulans, proliferatív-antiproliferatív, és a pro- és antioxidáns faktorok termelésében, mely fokozott thrombosis készségben nyilvánul meg [3,4,5].

Az atherosclerosis és az endothel diszfunkció nem befolyásolható rizikófaktorai közé tartozik az életkor, a férfi nem és a családi halmozódás (genetikai faktorok), míg a legfontosabb befolyásolható kockázati tényezők a plazma magas koleszterin és egyéb lipid szintek, a dohányzás, a hypertonia, a diabetes mellitus, az obesitas, a fizikai aktivitás hiánya és a hyperhomocysteinaemia [6,7]. A különböző rizikófaktoroknak az atherosclerosis kialakulásában játszott szerepe még nem teljesen tisztázott, azonban az esetek többségében az endothelialis sejtek sérülésének egyik elsődleges mediátora a fokozott szabadgyök-termelés következtében fellépő oxidatív stressz és/vagy a gyulladáshoz vezető folyamatok, melyek az endothelium megnövekedett permeabilitásához, citokin és adhesios molekulák fokozott expressziójához és a mononuclearis sejtek toborzásához vezet [8,9]. A dyslipidaemia szerepe jól ismert, az első morfológiai elváltozás az atherosclerosis kialakulásában a habos sejt (foam cells) képződés, mely azáltal jön létre, hogy a macrophagok bekebelezik az LDL partikulumokat. A folyamat még kifejezettebb az LDL módosulása, elsősorban oxidatív károsodása esetén [1]. A dohányzás (elsősorban az intenzív szabadgyök-

termelés következtében) direkt sejtkárosító, fokozza az endothelium lipidekkel szembeni permeabilitását és a szimpatikus aktivitást. A TXA_2 és a thrombomodulin szintézis fokozásával elősegíti a thrombocytá aggregációt, emeli a plazma fibrinogén szintet és a vér viszkozitást, míg plasminogen aktivátor inhibitor-1 termelésével csökkenti a fibrinolysist [8]. A diabeteses károsodás létrehozásában fontos szerepe van az AGE termékeknek és a keringő lipoprotein immunkomplexeknek, illetve a fokozott szabadgyök-képződésnek. Ezen elváltozások következményeként fokozódik a cytokin termelés, illetve a fehérjék és lipoproteinek oxidációja és glycatioja következtében azok strukturális és funkcionális károsodása jön létre [10]. Hypertóniában az emelkedett oxidatív stressz miatt csökken a biológiailag hozzáférhető NO mennyisége és fokozódik az adhesios molekulák expressioja [11].

Az atherosclerosis kialakulásában a nyíróerőknek is alapvető jelentősége van, erre utal, hogy a plakkok nem véletlenszerűen helyezkednek el (annak ellenére, hogy a főbb ismert rizikófaktorok nagy része szisztémás hatású), hanem elsősorban az erek elágazódásánál és a kanyarulatokban jönnek létre. Valószínűnek látszik, hogy legnagyobb jelentősége az artériás rendszerben fellépő alacsony ($<10\text{ s}^{-1}$) és oszcilláló nyírófeszültségnek van. Alacsony nyírófeszültség esetén a következményes stagnatio miatt az érfal hosszabb ideig van kitéve az atherogén faktorok károsító hatásának, fokozódik az intercellularis permeabilitás, ami még sérülékenyebbé teszi az endotheliumot és emelkedik a vér viszkozitása is, mely csökkenti a véráramlást. Az oszcilláló nyírófeszültség elsősorban azáltal fejt ki károsító hatását, hogy fokozza az endothelialis leukocytá adhesios molekula expressioját [12]. Ugyanakkor a magas nyíróerők ($>100\text{ s}^{-1}$) von Willebrand faktor aktivációt okozhatnak, mely fokozza a thrombocytá adhesiot és aggregációt [13-15]. Ilyen sebességgrádiens a 10-50 μm átmérőjű arteriolákban ($470\text{-}4700\text{ s}^{-1}$; átlagosan 1700 s^{-1}) és az atheroscleroticus plakkok felett, a részlegesen elzáródott erekben ($>10.000\text{ s}^{-1}$ is lehet) léphet fel [16,17]. A hemodinamikailag jelentős stenosiszt okozó atheroscleroticus plakk tehát magas nyírófeszültséget eredményez, míg a

poststenoticus területeken örvények képződnek, hirtelen csökken a nyírófeszültség, a viszkozitás pedig emelkedik [18].

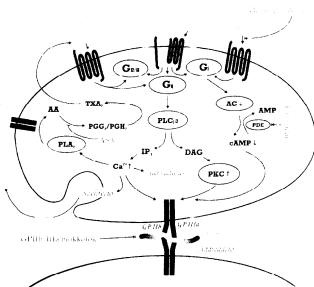
Tehát a különböző cardiovascularis rizikófaktorok hatására egyrészt fokozódik az oxigén szabad gyökök termelése: másrészt „aktiválódik” az endothelium, és különböző adhesios molekulákat és cytokineket expresszál. A szabad gyökök hatására oxidált LDL képződik, valamint csökken a NO koncentrációja, ami csökkenti az érfal relaxációs képességét, fokozza a thrombocyta aggregatiót, a simaizomsejt proliferációt és a fehérvérsejt adhesiót. A cytokinek és az adhesios molekulák mononuclearis sejteket vonzanak a károsodott területre, melyek a képződött oxidált LDL bekehelezésével habos sejtekké alakulnak és az érfalban akkumulálódva létrehozzák az úgynevezett „zsíros csíkot” (fatty streak). A habos sejtek rupturája, és további lipid imbibitio következményeként létrejön egy extracelluláris lipídmag, majd a cytokinek és szabad gyökök hatására fokozódik a simaizomsejtek proliferációja és kollagéntermelése, és létrejön egy „fibrosus sapka”. Amennyiben a plakk megreped, thrombogén faktorok (collagen, vWf) kerülnek érintkezésbe az áramló vérrel és beindul a thrombocyták aggregációja [18]. A regenerálódó endothel a thrombus mintegy bezárhatja az ér intimájába, ahol a kitapadt thrombocytákból felszabaduló vasoactiv és növekedési faktorok tovább fokozzák a simaizomsejtek proliferációját így növelve a plakk méretét [1]. Az akut vascularis eseményt kiváltó atheroscleroticus laesio gyakran nem okoz súlyos stenosist, a kórkép kialakulásában jelentősebb faktort jelent az atheroscleroticus plakk stabilitása. A plakk stabilitása különböző mechanikai faktoroktól (vasospasmus, turbulens áramlás), a plakk összetételétől (T-lymphocyták és macrophagok jelenléte, csökkent extracelluláris mátrix) és a fibrin sapka vastagságától függ elsősorban [9]. Ha az instabil plakk megreped, beindítja a thrombocyta aggregatiót és a coagulatiót, melynek eredménye intravascularis thrombus kialakulása lesz [19,20].

Fiziológiás körülmények között a thrombocyták nyugalmi állapotban, szabadon keringenek az érpályában anélkül, hogy a vascularis

endotheliummal funkcionális kapcsolatba kerülnének [21]. Ugyanakkor a fokozott mértékű, kontrollálatlan aggregatio percek alatt nagyméretű, occlusiv thrombus kialakulásához vezethet, sok esetben myocardialis ischaemiát és necrosist, tranzienst ischaemiás attackot vagy agyi infarctust okozva [22,23]. Az endothelium sérülésekor, egy instabil atheroscleroticus plakk rupturája esetén a szabaddá váló subendotheliális képletek (collagen, vWf) aktiválják a vérlemezkéket, míg az atheroscleroticus elváltozások által szűkített artériákban jelentősen emelkedett nyirófeszttség esetén a vWf a legfontosabb adhesios protein, mely a thrombocyta GPIb vagy GPIIb/IIIa receptorához kötődik. Ha a thrombocyta egyéb módon aktiválódik (vagy ha előzőleg már történt interakció a GPIb kötőhelyen a vWf-ral), a GPIIb/IIIa receptorhoz a fibrinogén is képes kötődni [24]. Az endothelium nem adhesiv módon is képes a thrombocyta működés befolyásolására. A NO és a prostacyclin értágító hatásukon kívül gátolják a thrombocyta aggregatiót, míg a TXA₂ elősegíti azt [18]. A thrombocyta kémiai aktivációja akkor következik be, ha specifikus sejtfelszíni receptoraikhoz agonista molekula kötődik, melyek közül a kollagén, a thrombin, az ADP és az adrenalin bír kiemelkedő jelentőséggel [19,20] (1.1 ábra).

A thrombocytaikat érő kémiai és mechanikai stimuláció következményeként a phospholipáz A₂ arachidonsavat szabadít fel a lipid membránból, mely a COX enzim hatására több lépésben az igen erős vasoconstrictor hatású TXA₂-vé alakul, mely a thrombocyta cAMP és ciklikus guanozin monofoszfát szintjének csökkentésével indukálja azok aggregatióját. Az acetyl szalicilsav a ciklooxygenáz enzimet acetilálja [25], irreverzibilisen blokkolva ezáltal az enzim mindkét altípusát (COX-1 és COX-2). Mivel a vérlemezkék nem képesek újabb enzim szintézisére, így a gátlás azok teljes, megközelítőleg 10 napos élettartama alatt érvényesül [26]. Az ADP molekula sejtfelszíni, purinerg receptorához való kötődése csökkenti az intracelluláris cAMP aktivitását, növeli a TXA₂ szintet, alakváltozást okoz, valamint serkenti a GPIIb/IIIa receptorok aktiválódását [25]. A thienopyridin csoportba tartozó ticlopidin és clopidogrel, illetve

aktív metabolitjaik szelektíven és irreverzibilisen gátolják a thrombocyták ADP receptorait és hatékonyan csökkentik az ADP függő thrombocyta funkciókat [27]. A thrombocyták aggregatioja akkor következik be, ha a vWf vagy a fibrinogén az aktiválódott GPIIb/IIIa receptorokon keresztül a thrombocytákat és létrejön a primer thrombocytadugó.



1.1 ábra: A thrombocyta aktiváció és aggregatio lehetséges mechanizmusai, valamint annak gátlási lehetőségei. (G: G protein, PLC: phospholipase C, IP₃: inositol trifoszfát, DAG: diacil glycerol, PKC: protein kinase C, AC: adenil ciklase, PDE: phosphodiesterase, AMP: adenosin monofoszfát, PLA₂: phospholipase A₂, AA: arachidonsav, PAF: platelet activating factor)

A leghatékonyabb antithrombotikus gyógyszerek a GPIIb/IIIa receptor blokkolók, melyek megakadályozzák a fibrinogén molekula ezen

receptorhoz való kötődését, és ezzel a thrombocytá aggregatio végső, közös útját gátolják, hatásuk ezért a vérlemezkéket érő stimulustól független [28] (1.1 ábra). Végül az érfal sérülésekor felszabaduló szöveti faktor hatására aktiválódnak az alvadási fehérjék, thrombin, majd szekunder fibrin-thrombus képződik és létrejön az eret részlegesen vagy teljesen elzáró thrombus [18].

Az atherosclerosis kialakulásában, progressziójában és az ischaemiás károsodás létrehozásában a kóros rheologiai tényezőknek szintén meghatározó szerepe van. A rheologia (áramlástan) alaptörvénye a Poiseuille-törvény (1.2 ábra), mely jó közelítéssel alkalmazható az emberi érrendszerre is. Kimondja, hogy valamely érszakaszon mérhető áramlást elsősorban az ér sugara, a perfúziós nyomás, az adott érszakasz hossza, valamint a vér viszkozitása határozza meg.

$Q = \frac{\Delta P \times \Pi \times r^4}{8 \times l \times \eta}$	Q = áramlás
	ΔP = perfúziós nyomás
	r = ér sugara
	l = érszakasz hossza
	η = vér viszkozitása

1.2 ábra: Poiseuille-törvény

A képletből látható, hogy normális esetben a coronariaáramlás fő meghatározója az ér átmérője. Kóros körülmények között azonban, pl. atherosclerosis okozta coronaria betegségben az érátmérő beszűkülése, valamint a vasodilatációs képesség csökkenése esetén a vér viszkozitása lesz a véráramlás egyik fő meghatározója. Hasonlóan, az érátmérő és a perfúziós nyomás csökkenése következtében megnő a vér áramlási tulajdonságainak jelentősége a microcirculatio területén is [29,30].

A vér nem Newtoni folyadék (vizes közegben szuszpendált sejtek, fehérjék, chylomicronok, szénhidrátok és elektrolitok keveréke), ami azt jelenti, hogy viszkozitása, ellentétben a Newtoni folyadékokkal, függ a

nyirőfeszültségtől; a vér aktuális viszkozitása nő alacsony, míg csökken magasabb nyirőfeszültség esetén [29].

A vér viszkozitásának másik jelentős meghatározója a benne szuszpendált részecskék mennyisége (haematocrit), valamint egymással, illetve az érfallal való interakciójuk. Mennyiségüknél fogva legnagyobb jelentősége a vörösvérsejteknek van, a többi sejtnak fiziologias körülmények között a nagy erekben nincs lényeges hatásuk az áramlásra. Szűk capillarisokban azonban a fehérvérsejtek áramlási akadályt képezhetnek nagyobb méretüknél és rigiditásuknál fogva. A sejtes interakciók közül legfontosabb a vörösvérsejt aggregatio („pénztekercs”-képződés), mely a sejtek átmeneti, reverzibilis összetapadását jelenti elsősorban nagyméretű, elágazó molekulák (fibrinogén, egyes globulinok) hatására. Ez a folyamat alacsony nyirási sebesség mellett a legkifejezettebb, így elsősorban ez a folyamat áll az ilyen körülmények között magasabb vér viszkozitás háttérében. Magasabb nyirási sebességek mellett a disaggregatio áll előtérben, az egyes vörösvérsejtek külön áramolnak, ezért ilyen körülmények között a vér viszkozitása is alacsonyabb. A vérsejtek alakjukat az áramlási körülményektől függően változtatni képesek, ennek mértékét deformálódó képességnek hívjuk. E tulajdonságnak a microcirculatio területén van a legnagyobb jelentősége, ahol a capillarisok átmérője alig haladja meg a sejtek átmérőjét, sőt a szívízomban még kisebb is lehet [29].

A vér viszkozitás jelentős meghatározója a suspensios folyadék tulajdonsága, azaz a plazma viszkozitása is, melyet primer komponense, a víz és a benne oldott nagy molekulájú anyagok határoznak meg. Ezek közül a nagy, elongált térszerkezetű fibrinogén játssza a döntő szerepet. Bizonyos koncentrációviszonyok esetén a lipidfrakcióknak és egyes globulinoknak lehet meghatározó szerepük. A fibrinogén szerepét tovább növeli az a tény, hogy fontos meghatározója a vörösvérsejt és a thrombocyta aggregationak is [29,30].

A már említett úgynevezett „klasszikus” cardiovascularis rizikófaktorok károsító hatásának is az egyik mechanizmusa pont a

rheológiai viszonyok rontása. Ismert, hogy a különböző rizikófaktorok (hypertonia, diabetes mellitus, hypercholesterinaemia, stb.) fennállása esetén a különböző rheológiai paraméterek a kóros tartomány fele tolnak [31]. E károsító hatás létrehozásában fontos mediátor szereppel bírnak a szabad gyökök.

A szabad gyökök olyan kémiai reaktív molekulák, amelyek a szervezet számos fiziológiás és patológiás folyamatában fontos szerepet játszanak. Fiziológiás körülmények között részt vesznek a sejt metabolikus folyamataiban, a jelátvitelben és a sejt védekező mechanizmusában. Ezzel szemben kóros körülmények között szerepet játszanak a DNS károsításában, enzim és hormon inaktivációban, membrán, illetve számos egyéb sejtkárosodás kialakulásában, és így a különböző sejtek és szövetek oxidatív károsítása következtében olyan celluláris szintű változást hozhatnak létre, mely az egész szervezetre nézve káros következményekkel járhat [32,33]. Az oxidatív károsodás létrejöhet a szabad gyökök fokozott képződése, a különböző antioxidáns rendszerek inaktivációja, a scavenger molekulák kimerülése vagy a különböző antioxidánsok újraképződésének elégtelensége miatt [34,35].

A szabad gyökök részt vesznek a különböző faktorok hatására bekövetkező endothel károsodás és diszfunkció mediálásában. Fontos szerepük van az érfal gyulladós folyamataiban: az érrendszer oxidatív károsodása aktiválja a transcriptios faktor NF- κ B (nuclearis faktor κ B) expressioját, mely viszont a gyulladós sejtek migrációjáért felelős receptorok és chemotaktáns faktorok expressioját segíti elő. Egyik legfontosabb hatásuk a lipid peroxidáció, mely oxidált LDL partikulumok kialakulásához vezet és az előző folyamattal együtt szerepet játszanak az atherosclerosis létrehozásában. Az oxigén szabad gyökök emelkedett szintje csökkenti a biológiailag hasznosítható NO mennyiségét egyrészt a NO szintáz gátlásával, másrészt az NO inaktiválásával oly módon, hogy a NO-dal reagálva peroxinitriteket és más oxidált, s ezáltal inaktív molekulákat hoznak létre. A peroxinitritek pedig részt vesznek az endothelium további oxidatív károsításában. Az atheroscleroticus plakk kialakulásában és

progressziójában fontos szerepe van a simaizomsejtek proliferációjának, melyet a szabad gyökök szintén fokozni képesek [5].

A szabad gyökök káros hatásának másik fő célpontja a microcirculatio, melyhez hozzájárul, hogy a szabad gyökök káros hatásaival szemben a vörösvérsejtek fokozottan érzékenyek mivel folyamatosan magas oxigéntensionak vannak kitéve, illetve nagy a vas tartalmuk, ami elősegíti a szabad gyökök képződését. Ha felborul az egyensúly a szabad gyökök képződése és semlegesítése között, létrejöhet a vörösvérsejtek oxidatív károsodása, mely manifesztálódhat azok struktúrális és/vagy funkcionális károsodásában. Fokozódik a lipidperoxidáció, ezáltal pedig csökken a membrán fluiditása és megváltozik a sejtmembrán kationokkal szembeni permeabilitása, mely hatással van a vörösvérsejt aggregációra és a deformabilitásra, melyeknek fontos szerepe van a microcirculatióban [36-39].

A szabad gyökök aktiválhatják a fehérvérsejteket, mely elősegíti adhéziójukat az érfalhoz, a capillaris elzáródását, további szabad gyökök és chemoattractans faktorok termelést. A fehérvérsejtek bejutása a szűk capillariskba és e sejtek érfalhoz való kitapadása csökkentheti a mögöttük való áramlást, mivel csak a legjobban deformálódó vörösvérsejtek képesek a fehérvérsejtek mellett elhaladni. Ezért a fehérvérsejt aktiváció jelentősen hozzájárul a coronaria microcirculatio károsodásának kialakulásához, annak fokozásához [40].

A különböző cardiovascularis rizikófaktorok tehát többféle módon képesek károsítani az endotheliumot, létrehozva ezzel az endothelialis diszfunkciót, illetve az atherosclerosist. További progresszió, az atheroscleroticus plakk rupturája esetén létrejön a thrombocytá aggregatio és az eret elzáró thrombus. A vér áramlási tulajdonságai elsősorban ezeken a károsodott perfúziójú területeken bírnak fokozott jelentőséggel, ahol tovább csökkenthetik a vér áramlását és így fokozhatják az atheroscleroticus szűkület okozta ischaemiát. A szabad gyökök a haemostasis számos faktorát képesek károsítani és ezáltal kapcsolódási

pontot jelenthetnek a klasszikus rizikófaktorok okozta endothelialis sejtkárosodás létrehozásában. A jelentős morbiditási és mortalitási tényezőt jelentő vascularis korkepek diagnózisában, terápiaiban, primer és szekunder prevenciójában így fontos szerepe lehet az endothel diszfunkció korai kimutatásának és kezelésének, a thrombo-cyta aggregatio hatékony gátlásának, a vér áramlási tulajdonságai javításának és a szabad gyökök közömbösítésének.

2. CÉLKITŰZÉSEK

1. A von Willebrand faktornak, mint az endothel diszfunkció markerének meghatározása akut és krónikus űrtegekben és egészséges kontroll személyek értékeihez való hasonlítása.

2. Az endothel diszfunkció befolyásolás lehetőségének vizsgálata rövid távú, kis dózísú atorvastatin terápia során dyslipidaemiás vascularis betegekben.

3. Akut ischaemiás coronaria szindrómában az alkalmazott thrombocyta aggregatio gátló terápia hatékonyságának és a haemorheologiai paraméterek alakulásának vizsgálata egyéves utánkövetés során.

4. Nagyszámú krónikus ischaemiás cerebrovascularis betegnél alkalmazott thrombocyta aggregatio gátló terápia hatékonyságának felmérése és haemorheologiai paramétereik tanulmányozása.

5. Három széles körben elterjedt és használt cerebrovascularis gyógyszer (pentoxiphyllin, piracetam és vinpocetin) antioxidáns tulajdonságának vizsgálata in vitro rheologiai modellben.

3. AZ ENDOTHELIUM DISZFUNKCIÓ VIZSGÁLATA ÉRBETEGEKBEN

3.1 Bevezetes

A vascularis endothelium szerepe a cardiovascularis betegségek pathophysiológiájában az elmúlt évtizedben egyre nyilvánvalóbbá vált [15]. A kezdődő endothelialis diszfunkció és következményesen az artériák falainak folyamatos, előrehaladó kifestő gyulladása fontos korai jelei az atherothromboticus folyamatoknak. Emiatt a cardiovascularis betegségekkel kapcsolatos rizikószint meghatározásához hasznos lehet az endothelium diszfunkcióra, vagy az alacsony fokú gyulladásra utaló markerek kimutatása [41]. Az endothelium sérülésének, diszfunkciójának megítélésére olyan molekula alkalmas, amely stabil, megtalálható a keringésben, szérumszintje könnyen meghatározható és specifikus az endothelsejtekre. Bár az endothelium számos egyéb molekulát is termel, ezeknek a kritériumoknak a vWf felel meg leginkább, ezért választottuk vizsgálatunkban a vWf-t, melyet az endothelsérülés markereként atherosclerosisban Green alkalmazott elsőként [1,13].

A von Willebrand faktor egy plazmában található multimer glycoprotein, amely részt vesz a normál haemostasis kialakításában és hiánya a leggyakoribb vérzési rendellenességhez, a von Willebrand betegséghez vezet. A különböző vascularis kórképek pathomechanizmusában játszott szerepére csak az utóbbi időben terelődött a figyelem [16].

A von Willebrand faktort az endothelsejtek és a megakariocyták termelik. Az endothelsejtekben termelt vWf molekulák 95 %-a elsősorban kis molekulatömegű, haemostatikailag inaktív, konstitutívan szekretálódó multimer, míg a fennmaradó 5 % nagy molekulatömegű, aktív multimer, mely a cytoplasmában található ún. Weibel-Palade testekben tárolódik és a különböző agonisták (ADP, thrombin) hatására szekretálódik [16,42]. A

plazmában mért vWf aktivitás értéket elsősorban az endothelsejtek által termelt molekulák adják, mert a thrombocyták α -granulumaiban tárolt vWf molekulák a thrombocyták adhesioja és aggregatioja során lokálisan felhasználódnak [13,42].

A vWf aktivitás normál tartománya a plazmában meglehetősen széles határok között mozog, az irodalmi adatok 0,40-1,55 NE/ml között adják meg [43]. Mérsékeltén magasabb plazmaszint endothelium stimuláció következtében fellépő fokozott vWf szekréció esetén, míg jelentősen magasabb plazmaszint az endothelsejtek direkt károsodásával járó állapotokban mérhető [13]. Magasabb a vWf szintje pl. cirrhotikus hepatitisben, hepatocellularis carcinómában, hyperthyreosisban, terhességben, orális contraceptivumok szedése esetén, stressz és fizikai aktivitás után közvetlenül [17]. Emelkedik a vWf plazmaszintje, ha az atherosclerosis rizikófaktora fennállnak, illetve endothel diszfunkció esetén [13]. Alacsonyabb plazmaszinteket látunk hypothyreosisban, szisztémás lupus erythematosusban és von Willebrand betegségben [17].

A vWf részt vesz a haemostasis kialakításában azzal, hogy megköti és stabilizálja a VIII. faktort a keringésben, ezáltal megvédi a lebomlástól, valamint az endothelsérülés helyén a subendothelialis struktúrákhoz lehorgonyozza a thrombocytákat, s ezzel esszenciális szerepet játszik a thrombocytadugó kialakításában [16,17].

A vWf thrombocytához való kötődését két mechanizmus szabályozza: a kezdeti interakció a kötőszóval, és a véráramban fellépő nyírófeszültség azáltal, hogy mindkettő a vWf konformációjára hat. Endothelsérülés hiányában a fibrilláris vWf nem képes a keringő thrombocyták megkötésére. Endothelsérüléskor a vWf a subendothelialis struktúrákhoz kapcsolódva konformációt vált, immobilizálódik, és alkalmassá válik a thrombocyták gyors megkötésére a keringésből [16]. A vWf mediálta thrombocytá adhesio másik jellegzetessége, hogy függ a nyírófeszültségtől [13-15]. A nyírófeszültség növekedés hatására fokozódik a thrombocyták transzportja az érfal felé, és nő a vWf reaktivitása. Alacsony és közepes sebességgrádiens ($10-200 \text{ s}^{-1}$) esetén, mely a vénákban

és a normális artériákban lép fel, a vWf nem okoz thrombocytá adhesiot. Magas sebességgrádiens esetén azonban a globularis szerkezetű molekula konformációt vált, lineáris szerkezetet vesz fel (3.1.1 ábra). ezáltal alkalmassá válik a thrombocyták GPIb komplexén keresztül adhesio beindítására. Ha a thrombocytá előzőleg aktiválódott, a vWf a thrombocyták GPIIb/IIIa receptorához is képes kötödni, így a GPIIb/IIIa komplexhez való kapcsolódás teszi teljessé az adhesiot, melyet a GPIb-hez való kapcsolódás indított el [16].

Az irodalmi adatok szerint tehát a magasabb vWf koncentráció egyrészt az endothel diszfunkció markere számos betegségben, másrészt a thrombocytá adhesioban és aggregatioban játszott funkciója révén szerepe lehet a thrombo- és atherogenesisben [15].



3.1.1 ábra: A nyirófeszültség növekedés ($35 \pm 3,5 \text{ dyn/cm}^3$) hatására a vWf konformációjában bekövetkező változás [44].

Az atherosclerosis és ezáltal a cardiovascularis betegségek egyik legfontosabb befolyásolható rizikófaktora a plazma magas cholesterinszintje [1,2]. Több tanulmány igazolta, hogy a hypercholesterinaemia összefüggésben van a károsodott endothel funkcióval, és hogy a károsodás mértéke korrelál a szérum

cholesterinszinttel [45,46]. A dyslipidaemia károsítja mind az endothel-dependens, mind az endothel-independent vasodilatációt. Többen kimutatták, hogy hypercholesterinaemiás betegekben fokozott a vérlemezkék aktivitása normocholesterinaemiás betegekhez képest, aminek fontos szerepe van a plakk szakadás helyén zajló thrombus képződésben [47]. Dyslipidaemiás betegekben az endothel funkció károsodása minden bizonnyal jelentős szerepet játszik az AICS kialakulásában és fenntartásában is [48].

A statinok a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzim A reduktáz kompetitív antagonistái, az enzim katalizálja a koleszterin szintézis sebesség meghatározó lépését a májban és egyéb szövetekben [49]. A statinok a jelenleg elérhető leghatékonyabb LDL és össz koleszterinszint csökkentő gyógyszerek [50]. Több nagy multicentrikus tanulmány eredménye alapján a statinok a koleszterinszint hatékony csökkentése mellett szignifikánsan csökkentik a cardiovascularis mortalitást, és a fatális és nem fatális stroke kialakulásának valószínűségét [6,51,52,50]; jól tolerálhatók és költséghatékonyak. A statinok e kedvező hatásukat a koleszterinszint csökkentése mellett az úgynevezett pleiotrop hatásuknak köszönhetik: az érfalban zajló gyulladási folyamatok módosítása által stabilizálják a plakkot; a NO biológiai hozzáférhetőségének fokozása által javítják az endothelfüggő, áramlásmediált vasodilatációt; illetve gátolják a thrombusképződést, mivel csökkentik a trombocyták rupturált plakkhoz való adhesióját és befolyásolják az extrinsic alvadási utat [6,48]. Ezért a statinok napjainkban a cardio- és cerebrovascularis betegségek primer és szekunder prevenciójában meghatározó szereppel bírnak.

3.2 Betegek és módszerek

Betegek:

Tanulmányunkban a vWf aktivitást krónikus cardio- és cerebrovascularis betegekben, akut ischaemiás coronaria szindrómában és

akut stroke-ban határoztuk meg és hasonlítottuk egészséges kontroll személyek értékeihez. A vizsgált betegcsoportok, valamint a kontroll csoport létszámát, átlagéletkorát és nemi megoszlását a 3.2.1 táblázatban tüntettük fel.

3.2.1 táblázat: A vizsgált csoportok létszáma (n), átlagéletkora (átlag ± szórás) és nemi megoszlása.

	N	Életkor (év)	Férfi-nő arány (%)
Kontroll	23	36 ± 12	61.39
Krónikus verőérbetegek	56	67 ± 10	68.32
AICS	29	67 ± 13	62.38
Akut stroke	15	67 ± 12	67.33

A kontroll csoport fiatal, egészséges, a főbb rizikófaktoroktól mentes személyekből került ki. A krónikus verőérbeteg csoportot olyan ambuláns személyek alkották, akiknek az anamnézisében 3 hónapnál régebben lezajlott cardio-, vagy cerebrovascularis esemény, vagy radiológiailag igazolt perifériás érbetegség szerepelt. Az akut ischaemiás coronaria szindrómás betegek akut szívpanaszokkal kerültek felvételre a PTE ÁOK I.sz. Belgyógyászati Klinika coronaria őrzőjébe és a rutin vizsgálatok (EKG, myocardialis necroenzimek) minden esetben igazolták az akut ischaemiás coronaria szindrómát. A betegek 78 %-ában jelentkezett típusos troponinszint emelkedés (troponin pozitív), míg 22 %-ban a troponinszint a normál tartományban maradt (troponin negatív). Az akut stroke-os betegek a PTE ÁOK Neurológiai Klinikájára kerültek felvételre, a diagnózist az anamnézis, a fizikális vizsgálat és képalkotó vizsgálatok (MRI, CT) alapján állítottuk fel. Fokális ischaemiás stroke 50 %-ban, multiplex ischaemiás stroke 30 %-ban és haemorrhagiás stroke 20 %-ban fordult elő.

Hypertóniásnak tekintettük azt a beteget, aki antihypertesív terápiában részesült, vagy vérnyomása elérte vagy meghaladta a 140/90

Hgmm-es értéket. A beteget akkor tartottuk diabetesesnek, ha inzulin vagy orális antidiabetikus terápiában részesült, illetve ha az éhgyomri vércukorerteke magasabb volt 7,0 mmol/l-nél. A dyslipidaemiás betegek koleszterinszintje nagyobb volt, mint 5,2 mmol/l és/vagy a triglyceridszintjük meghaladta a 2,0 mmol/l-t 12 órás éhezést követően, vagy lipidesökkentő terápián voltak. A beteget abban az esetben tekintettük obesnek, ha BMI értékük magasabb volt, mint 30 kg/m². A betegek rizikófaktorainak megoszlása a 3.2.2 táblázatban látható.

3.2.2 táblázat: A verőérbetegek főbb rizikófaktorainak előfordulása

	Krónikus verőérbetegek	AICS	Akut stroke
Dohányzás	29 %	36 %	42 %
Hypertonia	88 %	75 %	92 %
Diabetes mellitus	39 %	29 %	29 %
Hypercholesterinaemia	65 %	61 %	42 %
Hypertriglyceridaemia	29 %	36 %	17 %
Obesitas	61 %	62 %	31 %

Tanulmányunk második fázisában 27 dyslipidaemiás, krónikus vascularis beteg (61±8 év; 13 férfi/14 nő) vWf aktivitását határoztuk meg 1 hónapos, kis dózisú (10 mg/nap) atorvastatin terápia előtt és után. A vizsgálatban résztvevők korábban nem részesültek lipidcsökkentő terápiában.

Mintavétel:

A vérvétel AICS-s és akut stroke-os betegekben felvételkor (a tünetek megjelenést követő 24 órán belül), a második és hatodik napon: az akut mérések kivételével minden vérvétel reggel 8 és 9 óra között, éhgyomorra történt. A vérmintákat a vWf aktivitás meghatározásához perifériás vénából vettük 3,2 %-os trinátrium citrátos Vacutainer csöbe, 10 percig 2500 g-n centrifugáltuk, és a plazmából 1 ml-t Eppendorf csöbe

szívtunk le. A méréseket a vérvételt követően 1 hónapon belül végeztük el, a mérésig a plazmát 2-8 °C-on tároltuk. A dyslipidaemiás betegekben a rutin labor paraméterek HDL-cholesterin, össz-cholesterin és triglyceridszint mellett a vWf aktivitás meghatározása a gyógyszeres kezelés megkezdése előtt és 1 hónap múlva szintén reggel 8 és 9 óra között, éhgyomorra történt.

Mérés:

A vWf aktivitás meghatározása kvantitatív direkt ELISA kit-tel történt (Shield Diagnostics Ltd, UK) [53]. A szobahőmérsékletre (22 ± 1 °C) felmelegített mintákat, valamint a kit-ben található ismert aktivitású két kontrollt 1:20 arányban a mellékelt puffer oldattal hígítottuk. A szintén a kit-hez mellékelt, ismert aktivitású kalibrátor oldatból nyolc koncentrációt tartalmazó feles hígítási sorozatot készítettünk. Az ily módon előkészített mintákból, kontroll és kalibrátor oldatokból meghatározott mennyiséget pipettáztunk a vWf funkcionális epitopját (GP1b kötőhely) felismerő tisztított egér anti-vWf monoclonális antitesttel fedett lemezre. Szobahőmérsékleten 60 perces inkubáció után a mintákat leöntöttük a lemezről, és a nem kötött plazma-alkotórészeket mosópufferrel távolítottuk el. Ezt követően vWf konjugátumot, egér anti-humán monoclonális anti-vWf antitestet pipettáztunk a lemezre. Szobahőmérsékleten 15 percig inkubáltuk, majd a nem kötött vWf konjugátumot mosással eltávolítottuk. A tetrametil-benzidin szubsztrátot tartalmazó oldat hozzáadása után a színreakció kialakulásáig 15 percig inkubáltuk a mintákat, majd kénsavat tartalmazó „stop” oldattal állítottuk le a reakciót. A minták extinkciós értékeit 450 nm-es hullámhosszon olvastuk le. Az ismert aktivitású kalibrátor oldatok extinkciós értékei alapján kalibrációs görbét vettünk fel, és a minták aktivitási értékeit ennek segítségével határoztuk meg.

Statisztika:

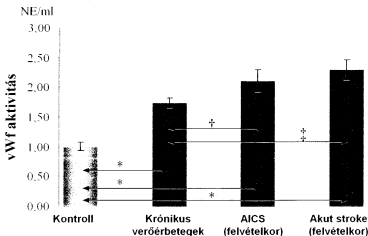
Az ábrákon az átlagokat és átlagok standard hibáját tüntettük fel. Az egyes csoportok aktivitás értékeit kétmintás t-próba segítségével, míg az

akut és a dyslipidaemiás betegek különböző időpontokban mért eredményeit egymintás t-próbával hasonlítottuk össze [54].

Az LDL-cholesterin értékeit a Friedewald képlet alapján becsültuk meg [55].

3.3 Eredmények

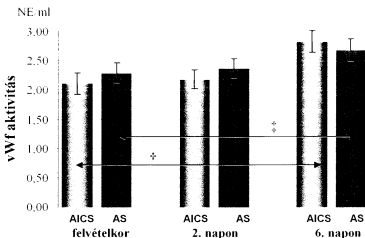
A férfiak és a nők von Willebrand faktor aktivitás értékei között egyik általunk vizsgált csoportban sem találtunk szignifikáns különbséget. Az életkor és a vWf aktivitás között nem találtunk korrelációt sem a kontroll, sem a beteg csoportokban. A különböző verőérbetegek vWf aktivitásait a 3.3.1 ábrán tüntettük fel.



3.3.1 ábra: A különböző ér-betegekben mért von Willebrand faktor aktivitások (átlag ± SEM). Az ábrán az AICS-s és az akut stroke-s betegek felvételtkor mért aktivitási értékeit tüntettük fel: († $p < 0.05$; ‡ $p < 0.01$; * $p < 0.001$).

A kontroll csoport értékeihez képest valamennyi vizsgált betegcsoportban szignifikánsan magasabb vWf aktivitást tapasztaltunk ($p < 0.001$). A krónikus vérérbeteg csoporthoz képest az AICS-s és az akut stroke-os betegekben mért vWf aktivitás szignifikánsan ($p < 0.05$ illetve 0.01) magasabbnak bizonyult. A krónikus vérérbetegeket alcsoportokra osztva nem találtunk szignifikáns különbséget a cardio-, a cerebrovasculáris és a perifériás érbetegek értékei között.

Az akut betegek vWf aktivitás értékei a 3.3.2 ábrán láthatók.



3.3.2 ábra: Az AICS-s és az akut stroke-s (AS) betegek felvételtkor, második és hatodik napon mért aktivitási értékei (átlag \pm SEM): (\dagger $p < 0.05$; \ddagger $p < 0.01$).

Az akut betegek vWf aktivitás értékei a kórházi szak alatt folyamatos emelkedést mutattak, és a 6. napon szignifikánsan ($p < 0.05$ illetve 0.01) magasabbak voltak a bekerüléskor mért értékekhez képest. Az AICS-s és akut stroke-os betegek vWf aktivitása között nem találtunk szignifikáns különbséget.

A troponin pozitív AICS-s betegek vWf aktivitását szignifikánsan ($p < 0.05$) magasabbnak találtuk, mint a troponin negatív betegeket. Az akut

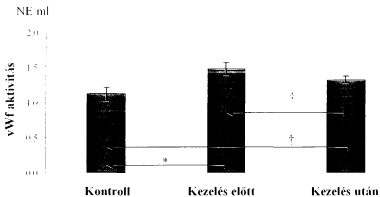
stroke-s betegek viszonylag alacsony száma miatt az egyes alcsoportok (fokális és multiplex ischaemiás, haemorrhagiás) között statisztikai etemzesre nem került sor.

Az atorvastatin kezelés hatására a dyslipidaemiás betegek össz koleszterin értéke átlagosan 27 %-kal ($p < 0.001$) csökkent, az LDL koleszterin 40 %-kal ($p < 0.001$), a plazma triglycerid 20 %-kal ($p < 0.01$), míg a HDL koleszterin koncentráció nem változott szignifikánsan. A kezelés előtt és után mért lipidparaméterek a 3.3.1 táblázatban láthatóak.

3.3.1 táblázat: Az atorvastatin terápia előtt és után mért lipidparaméterek (átlag \pm SEM) (* $p < 0.001$).

	Kezelés előtt	Kezelés után
Össz koleszterin (mmol/l)	7,03 \pm 0,24	5,11 \pm 0,16*
Triglycerid (mmol/l)	2,32 \pm 0,21	1,86 \pm 0,21*
LDL koleszterin (mmol/l)	4,32 \pm 0,20	2,61 \pm 0,13*
HDL koleszterin (mmol/l)	1,55 \pm 0,09	1,57 \pm 0,10

A 3.3.3 ábra az atorvastatin terápia előtt és után mért vWf aktivitásokat mutatja a kontroll csoporthoz hasonlítva. Az atorvastatin terápia után a dyslipidaemiás betegek vWf értéke szignifikánsan ($p < 0.05$) csökkent, de mind a kezelés előtt, mind után szignifikánsan ($p < 0.05-0.01$) magasabb volt a kontroll csoport értékeihez képest.



3.3.3 ábra: A dyslipidaemiás betegek vWf aktivitás értékei a kezelés előtt és után és kontroll esoporthoz való hasonlításuk. (átlag±SEM); († $p < 0,05$; * $p < 0,01$).

3.4 Megbeszélés

Az ún. „response to injury” elmélet szerint az atherosclerosis pathomechanismusának kezdeti lépése az endothel diszfunkció kialakulása, mely a különböző cardiovascularis rizikófaktorok fennállása esetén endothelsejtek sérülése következtében lép fel. A különböző irodalmi adatok alapján ismert, hogy a vWf plazmaszintje emelkedett, ha az atherosclerosis rizikófaktorai fennállnak [1,13].

Diabetes mellitusban a hyperglycaemia talaján képződött AGE termékek felhalmozódnak a hosszabb élettartalmú molekulákon, pl. a kollagénen. Az AGE kovalensen megkötí egyéb molekulák mellett a vWf-t is, ezzel szerepe lehet a thrombocyták adhesiojában és aggregatiojában diabeteses vascularis kórképekben [56]. A diabeteses betegekben az atherosclerosis progressziójával nő a plazma vWf szintje [57]. A plazma vWf szint emelkedett dohányosokban, és korrelál a naponta elszívott

cigaretta számával, illetve a dohányzással eltöltött évekkel. A dohányzás elősegíti az oxigén szabad gyökök képzését, melyek a lipidperoxidáció fokozásán keresztül segítik elő az endothel karosodást, amely pedig a megemelkedett vWf szintért lehet felelős. Emelkedett a vWf aktivitás hypercholesterinaemiában is: szintje jól korrelál mind az összeholesterin, mind az LDL-cholesterin mennyiségével [13]. Hypertenzióban szenvedő betegekben is magasabb vWf szintet találtak. A haemoreológiai paraméterek és a thrombogenesisben részt vevő faktorok mellett az endothel diszfunkciónak is szerepe lehet tehát magasvérnyomásos betegekben az atherosclerosis kialakulásában és a fokozott thrombusképző hajlamban [13,58]. A vWf szintjének megemelkedése megfigyelhető obesitasban, elsősorban a centrális típusú elhízásban [59]. Fogyást követően mind normo-, mind hypertensív betegekben csökken a vWf aktivitás, ami utalhat arra, hogy az obesitas korai endothelaktivációt okoz [60].

Az általunk vizsgált krónikus betegcsoport cardio- és cerebrovascularis, valamint perifériás érbetegekből állt. Eredményeink alapján a krónikus verőérbetegek vWf aktivitása szignifikánsan magasabb volt, mint az egészséges kontroll személyeké. Bár a kontroll csoport átlagéletkora jelentősen alacsonyabb volt a betegcsoportok átlagéletkoránál, azonban egyik általunk vizsgált csoportban sem találtunk korrelációt az életkor és a vWf aktivitás között. A betegek jelentős része rendelkezett több, az előbbieken említett cardiovascularis rizikófaktoral, mely magyarázat lehet a magasabb vWf értékekre, és rávilágíthat az endothel diszfunkció jelenlétére ezekben a betegekben. A különböző alcsoportok (cardio- és cerebrovascularis, perifériás érbeteg) között nem találtunk jelentős különbséget a vWf aktivitásban, ami összefüggésben lehet azzal, hogy az atherosclerosis generalizált betegség és a különböző vascularis kórképek ugyanazon betegség különböző lokalizációjú manifesztációit jelentik.

Az AICS oka valamely coronaria akutan vagy szubakutan kialakuló teljes vagy részleges occlusioja, melynek hátterében az alapvető anatómiai

elváltozás a coronariában található atheromás plakk. Ha a plakk kifelényesedik, megreped, a subendothelialisan elhelyezkedő struktúrák érintkezésbe kerülnek a ver atakos elemeivel, és az adhesios molekulák közvetítésével létrejön a thrombocyta adhesioja és aggregatioja. A thrombus képzésében mint az egyik adhesios molekula, a von Willebrand faktor is fontos szerepet játszik [2,14]. Egyre több irodalmi adat szól a vWf és a magas nyírófeszültség hatására az általa közvetített thrombocyta aggregationnak az AICS kialakulásában játszott jelentőségéről. Goto és munkatársai akut myocardialis infarctuson átesett és mellkasi fájdalom szindrómás betegek thrombocyta dús plazmáját adták egészséges személyek thrombocytaíhoz, és az előbbi esetben magasabb nyírófeszültség hatására fokozott thrombocyta aggregatiót tapasztaltak. Az aggregatio pozitívan korrelált a vWf plazmaszintjével és GPIb és GPIIb/IIIa receptorok elleni monoclonalis antitestekkel gátolható volt. Ezzel szemben alacsony nyírófeszültség mellett a két betegcsoport aggregatiós értékei között nem volt különbség, és nem lehetett gátolni a fent említett monoclonalis antitestekkel. A vWf aktivitás és a thrombocyta aggregatio mértéke is lecsökkent két héttel az infarctus lezajlása után [61].

Isaka és munkatársai az AICS-n átesett betegekben fokozott magas nyírófeszültség indukálta thrombocyta aggregatiót találtak krónikus cardiovascularis betegségben szenvedőkhöz viszonyítva. Eredményeik felhívják a figyelmet arra, hogy amíg alacsony nyírófeszültség esetén a fibrinogén játssza a fő szerepet a thrombusképzésben, addig a pathológiás stenosisok felett fellépő magasabb nyírófeszültség esetén a vWf-nak van alapvető jelentősége a thrombocyta aggregatio beindításában [62]. Összehasonlítva akut és krónikus verőérbetegek vWf aktivitás értékeit vizsgálatunkban az AICS-s és az akut stroke-s betegekben szignifikánsan magasabb értékeket kaptunk, mint a stabil állapotú, krónikus betegekben. Mivel az akut események, elsősorban az AICS kialakulásában a fő patogenetikai tényezőt az atherothrombosis jelenti, a kapott eredmény utalhat arra, hogy egy akut esemény kialakulása összefüggésben lehet a

magas nyirófeszültség okozta fokozott thrombocyta aggregatioval, melyben a vWf alapvető jelentőséggel bír.

Soskin és munkatársai a vWf plazmaszintjének alakulását vizsgálva akut myocardialis infarctust követően a legmagasabb koncentraciot az ötödik napon találták, és a plazmaszintek két hét elteltével rendeződtek. A vWf szintjének emelkedését ők az endothel laesionak, az adrenerg stimulusnak és az akut fázis reakciónak tulajdonították. Pozitív összefüggést találtak továbbá az infarctus kiterjedése és a vWf plazmaszintjének emelkedése között [63]. Vizsgálatunkban összehasonlítva az AICS-s betegek felvételkor, a második és a hatodik napon mért vWf aktivitás értékeit, az a vizsgált periódusban folyamatos emelkedést mutatott, és a 6. napon szignifikánsan magasabb volt, mint felvételkor. A tapasztalt emelkedés összefüggésben lehet az akut események következtében kialakuló akut fázis reakcióval, és a thrombocyta aggregatio fokozása révén oka lehet a recanalisatio és antithromboticus terápia ellenére bekövetkező korai reocclusionnak és reinfarctusnak. A troponin pozitív betegekben mért magasabb értékek utalhatnak egyrészt a troponin pozitív és negatív AICS eltérő súlyosságára, másrészt a pathomechanismusok különbözőségére.

A von Willebrand faktor, mint az AICS kialakulásának rizikófaktora viszonylag jól ismert, de a cerebrovascularis események bekövetkezésében játszott szerepe kevésbé tisztázott. Ismert, hogy plazmaszintje emelkedik transiens ischaemiás attack-ban és ischaemiás stroke-ban. A nagyobb ereket érintő folyamatok esetén fokozottabb a vWf aktivitás, mint a kisereket érintő kórfolyamatok esetén, és összefüggést mutathat a stroke típusával [64]. Más irodalmi adatok szerint nincs különbség TIA-ban, ischaemiás és haemorrhagiás stroke-ban a vWf plazmaszintjei között [65]. Qizilbash és munkatársai szerint a vWf egyike az ischaemiás stroke rizikófaktorainak [66]. Tanulmányunkban, hasonlóan az AICS-s betegekhez, a vWf aktivitás a vizsgált periódusban folyamatosan emelkedett és a 6. napon szignifikánsan magasabb volt, mint felvételkor. Az emelkedés itt is az akut események következtében kialakuló akut fázis reakcióval lehet

összefüggésben. A viszonylag alacsony betegszám következtében az egyes alcsoportok (fokális és multiplex ischaemiás, haemorrhagiás) között statisztikai elemzésre nem került sor.

A vWf mérésének az endothel diszfunkció markereként klinikai jelentősége lehet, mivel non-invasív módon hozzájárulhat a vascularis betegségek diagnózisához és a kórkép progressziójának indikátora lehet. Az ismert összefüggés a vWf, a thrombogenesis és az atheroscleroticus vascularis betegségek között szintén arra utal, hogy a magas vWf koncentráció az atherosclerosis és/vagy a thrombosis indirekt indikátora lehet. Továbbá a magas vWf koncentrációnak prognosztikai jelentősége lehet ischaemiás szívbetegségben és perifériás érbetegek esetében [15].

A dyslipidaemia a vascularis kórképek egyik legjelentősebb rizikófaktora. Több vizsgálat egyértelműen igazolta, hogy az LDL részecskék és valószínűleg az oxidált LDL közvetlenül felelősek az endothel diszfunkcióért, és hogy szintjük gyors csökkenése órákon belül helyreállítja a működési zavart. Különböző vizsgálatokban kimutatták, hogy hypercholesterinaemiás betegekben fokozott a thrombocyták aktivitása normális cholesterinszinttel rendelkező személyekhez képest, mely fokozza a plakk ruptura helyén létrejövő thrombus kialakulásának veszélyét [47].

Vizsgálatunkban a dyslipidaemiás betegek vWf aktivitása a kezelés előtt és után is szignifikánsan magasabb volt, mint a kontroll csoport értékei. A kapott eredmény összefüggésben lehet a hypercholesterinaemiás betegekben jelenlévő endothel diszfunkcióval és magyarázat lehet arra, hogy miért fokozott a thrombocyták aktivációja ezekben a betegekben.

A statinok cardiovascularis morbiditásra és mortalitásra kifejtett kedvező hatása a lipidszintek jelentős csökkentése mellett pleiotrop hatásaiknak is köszönhetőek [67,68]. Gátolják a vérrögképződést, mivel csökkentik a vérlemezkék rupturált plakkhoz való adhesióját, és befolyásolják az extrinsic alvadási utat [48]. A thrombocyták aggregatioja csökkent mind nagy, mind alacsony nyíróhatások mellett, amikor az össz és

LDL cholesterolin szintet pravastatinnal csökkentették [47]. A statinok tehát kedvezően befolyásolják a thrombocytá aggregációt és gátolják a vérérvadást, így csökkentik az AICS-hoz vezető thrombosis hajlamot. A cholesterolin- és LDL cholesterolin szint csökkentés coronaria eseményekre kifejtett hosszú távú hatásában szerepe lehet a sérülékeny plakkok remodellingjének is. A remodelling következtében csökken a ruptura hajlam, ugyanakkor a laesio által okozott lumen szűkület nem változik érdemi módon. A statinok kedvező hatással vannak az endothel funkcióra is. Javítják az endothelfüggő, áramlásmediált vasodilatációt azáltal, hogy fokozzák a nitrogén-monoxid biológiai hozzáférhetőségét, ugyanakkor közvetlenül is képesek NO szintézist indukálni. Az érfalban zajló gyulladásos válasz módosításával stabilizálják az atheroscleroticus plakkot, így csökkentik a thrombus kialakulásának kockázatát [48]. Az atorvastatin más statinokhoz hasonlóan szintén rendelkezik a fent említett pleiotrop hatásokkal. Azonban a többi statinhoz képest nagyobb mértékben csökkenti a thrombocytá aktivációt [69] és a vascularis reaktivitást [70]. Valószínűnek látszik, hogy az atorvastatinnak szignifikáns antioxidáns hatása lehet az oxidált LDL cholesterolinre [71,72].

Jelenleg még nincs megfelelő módszer a plazma vWf koncentráció terápiás befolyásolására. Ugyanakkor az irodalmi adatok arra utalnak, hogy a cardiovascularis betegségek klasszikus rizikófaktorainak befolyásolása (fogyás, vércukor kontroll, csökkent cholesterolinbevitel, dohányzásról való leszokás, stb.) csökkentheti a vWf koncentrációt [15].

Vizsgálatunkban az atorvastatin terápia hatására jelentősen javultak a betegek lipidparaméterei. A kezelés jól tolerálható volt, a terápia megszakítását szükségessé tevő mellékhatás nem volt tapasztalható. A betegek vWf aktivitás értéke szignifikánsan csökkent már a kis dózisú, rövid ideig alkalmazott terápia hatására is. Ez egyrészt utalhat a statinok endothel diszfunkcióra kifejtett kedvező hatására, ugyanakkor a vWf aktivitás csökkenése önmagában is terápiás jelentőségű lehet a thrombocytá aggregatio és ezáltal a thrombosis hajlam csökkentése következtében.

Mivel a statinok különbözhetnek egymástól a nem lipid paraméterekre kifejtett hatásaikban, ezeknek a különbségeknek a részletes mechanizmusait ki lehetne használni az újabb generációs készítmények esetében és a meglévő különbségek segíthetnek az adott beteg számára legmegfelelőbb készítmény kiválasztásában.

Még nem tisztázott, hogy a magasabb vWf koncentráció cardiovascularis rizikóindikátornak, vagy pedig önálló rizikófaktornak tekinthető-e. Az emelkedett vWf szint a generalizált endothelialis diszfunkció jelzője. Ezt támasztja alá, hogy az endothelialis sejtek sérülése mind in vitro, mind in vivo kimutatottan fokozza a vWf szekréciót [73]. Ennek változataként feltételezték, hogy a vWf akut fázis reakcióként [74] endothelialis aktivációt és stimulációt jelez, ilyen módon egyfajta alacsony fokú gyulladásra utal. Másfelől, a vWf bioaktív sajátosságai már önmagukban is jelezhetik a cardiovascularis veszélyeztetettséget. Emelkedett vérszintje procoagulans és prothromboticus állapotot jelent a thrombocytá adhesióban és aggregációban játszott szerepe miatt, másrészt a vWf-ból képződő multimerek a legnagyobb méretű ma ismert solubilis human plazmaprotein molekulák, melyek méretük következtében növelhetik a plazmaviszkozitást is. Ezen tulajdonságok magyarázatot adhatnak a magasabb vWf koncentráció esetén tapasztalt fokozott cardiovascularis rizikóra [41].

4. A THROMBOCYTA AGGREGATIO ÉS A HAEMORHEOLOGIAI PARAMÉTEREK UTÁNKÖVETÉSE AKUT ISCHAEMIÁS CORONARIA SZINDRÓMÁS BETEGEKBEN

4.1 Bevezetés

Az akut ischaemiás coronaria szindróma oka valamely coronaria akutan vagy szubakutan kialakuló teljes vagy részleges occlusioja, melynek hátterében az alapvető anatómiai elváltozás a coronariában található atheromás plakk. Ha a plakk kifekélyesedik, megreped, a subendothelialis elhelyezkedő struktúrák érintkezésbe kerülnek a vér alakos elemeivel, és az adhesios molekulák közvetítésével létrejön a thrombocyták adhesioja és aggregatioja [2,14].

Számos korábbi tanulmány mutatott rá arra, hogy a thrombocyta aggregatio gyógyszeres gátlása hatékonyan csökkenti a súlyos cardio- és cerebrovascularis események előfordulási gyakoriságát és a mortalitást [75,76]. Nagy betegpopuláción végzett multicentrikus tanulmányok igazolták, hogy az ASA kezelés mintegy 25%-kal csökkenti a myocardialis infarctus, az ischaemiás stroke és a vascularis halálozás relatív kockázatát [75,76]. Ezen klinikai végpontú vizsgálatok során laboratóriumi tesztek nem végeztek a gyógyszer „ex vivo” hatékonyságának megállapítására. Felvetődött azonban a kérdés, hogy minden betegnél megfelelő-e az alkalmazott ASA terápia, vagy a dózis egyéni beállításával esetleg javítható-e annak hatékonysága. A thrombocyta aggregatio laboratóriumi mérésének elterjedésével fogalmazódott meg az ASA non-responsio fogalma, mely alatt azon betegeket értjük, akiknél magas ASA dózis mellett sem lehetett megfelelő aggregatio gátlást kimutatni „ex vivo” módszerek segítségével. Azokat a betegeket, akik kezdetben jól reagáltak az alkalmazott kezelésre, azonban a gyógyszer változatlan dózisa mellett fél-egy év múlva laboratóriumi módszerekkel már nem bizonyult megfelelőnek

az aggregatio gátlás hatékonysága, ASA rezisztenseknek nevezzük [78]. A jelenségek háttérében több tényező szerepe is felvetődött, de pontos mechanizmusuk meg nem tisztázott kellokepp. A thrombocyta aggregatio másik útját gátolják a thienopyridin csoportba tartozó ticlopidin és clopidogrel melyek szelektíven és irreverzibilisen gátolják a thrombocyták ADP receptorait és hatékonyan csökkentik az ADP függő thrombocyta funkciókat [27]. Klinikai vizsgálatok igazolták hatékonyságukat: alkalmazásuk jelentősen csökkenti a vascularis halálozást placebóval és ASA-val összehasonlítva is [75].

Mivel az akut ischaemiás coronaria szindróma kialakulásában a fokozott thrombocyta aggregatio: primer és szekunder prevenciójában és terápiájában pedig ennek gátlása alapvető jelentőséggel bír, ezért – elsősorban az ASA non-responsio és rezisztencia felismerésének következtében - felvetődött az igény a thrombocyta aggregatio gátló terápia hatékonyságának laboratóriumi eszközökkel történő megítélésére és az alkalmazott dózis egyénre szabott beállítására.

Az atheroscleroticus szűkület és a fokozott thrombocyta aggregatio által kialakuló thrombus következtében csökkent perfúziójú területen a kóros rheologiai viszonyok fokozott jelentőséggel bírnak, és szintén meghatározó szerepük lehet a szívizom ischaemia és necrosis pathomechanismusában [79,80]. Ezen felül a különböző rheologiai eltérések a myocardiumban nagyobb jelentőséggel bírnak, mint a keringési rendszer más területein, mivel a coronaria érrendszer a keringési rendszer speciális részét képezi: a szívciklus következtében folyamatosan változik benne az áramlás, a perfúziós nyomás és a nyírófeszültség. A test legkisebb átmérőjű capillarisai is a myocardiumban találhatóak, ezek átmérője 3-5 μm , az átlagos 7 μm -es vörösvérsejt átmérőnél 2-4 μm -rel kisebb [30,81,82]. Így a károsodott rheologiai paraméterek elégtelen keringést, lokális stasist, capillaris elzáródást, thrombus képződést, csökkent O_2 transzportot és hypoxiát okozhatnak, mely folyamatok tovább ronthatják az atheroscleroticus szűkület által már érintett coronaria keringést.

A thrombocyta aggregatio gátló terápia hatékonyságának és a haemorheológiai eltéréseknek a vizsgálata fontos lehet az AICS morbiditásának és mortalitásának csökkentésében, valamint a cardiovascularis betegségek kezelésében és prevenciójában [83].

4.2 Betegek és módszerek

Betegek:

Tanulmányunkban 157 akut ischaemiás coronaria szindrómás (65 ± 12 év; 95 férfi, 62 nő) és 68 egészséges embert (36 ± 6 év; 30 férfi, 38 nő) vizsgáltunk. A kontroll csoportot rheológiai szempontból is egészséges, jelentős cardiovascularis rizikófaktoroktól mentes személyek alkották. Az összes beteg akut ischaemiás szívpanaszokkal került be coronaria örzönkbe, ahol a rutin vizsgálatok (EKG, myocardialis enzimek) minden esetben bizonyították az AICS-t. 67 betegnek volt szignifikáns ST elevatioja, 77 betegnek volt ST depressioja, vagy nem volt ST eltérése és 13 esetben tapasztaltunk bal Tawara szár blokkot vagy ventricularis pacemaker ritmust felvételkor.

A betegek cardiovascularis rizikófaktorainak előfordulását a 4.2.1 táblázat, míg gyógyszeres terápiájukat a felvételük előtt és az elbocsátásukat követően a 4.2.2 táblázat mutatja.

4.2.1 táblázat: A betegek cardiovascularis rizikófaktorainak előfordulása.

Rizikófaktorok	Betegek
Dohányzás	55 %
Hypertonia	75 %
Diabetes mellitus	26 %
Hypercholesterinaemia (> 5 mmol/l)	77 %
Hypertriglyceridaemia (> 2 mmol/l)	42 %
Alacsony HDL koncentráció (< 0,9 mmol/l)	15 %
Magas fibrinogén koncentráció (≥ 3,5 g/l)	37 %
Pozitív családi anamnézis	51 %
Korábbi myocardialis infarctus	37 %

4.2.2 táblázat: A betegek gyógyszeres terápiája a felvételük előtt és elbocsátásukkor (ACE: angiotensin konvertáló enzim).

Gyógyszer	Felvételkor	Elbocsátáskor
β-blokkoló	40 %	72 %
Ca-csatorna blokkoló	37 %	48 %
Nitrát	51 %	78 %
ACE-gátló	43 %	71 %
α-blokkoló	11 %	9 %
Lipid szint csökkentő	13 %	56 %
Diureticum	32 %	39 %
Digitalis	9 %	8 %
Kumarin	18 %	17 %
Thrombocyta aggregatio gátló	31 %	95 %

A kórházi szakban és az utánkövetés során a betegeknel alkalmazott thrombocyta aggregatio gátló terápiát a 4.2.3 táblázat foglalja össze.

4.2.3 táblázat: A betegeknel alkalmazott thrombocyta aggregatio gátló terápia az utánkövetés során.

	ASA kis dózis	ASA nagyobb dózis	Thienopyridin	Kombináció
0. nap	60 %	17 %	8 %	14 %
6. nap	30 %	30 %	9 %	22 %
1. hó	41 %	26 %	12 %	21 %
6. hó	44 %	26 %	9 %	21 %
12. hó	46 %	22 %	11 %	21 %

Felvételkor, az AICS kialakulása előtt alig egyharmaduk, mindössze 48 beteg, elbocsátáskor többségük, 149 beteg részesült thrombocyta aggregatio gátló terápiában, és ez az arány nem változott jelentősen az utánkövetési időszak alatt sem. A napi 200 mg és az alatti ASA mennyiséget soroltuk a kis dózishoz (a betegek többsége 100 mg ASA-at szedett naponta), míg a nagyobb dózisu csoportba a napi 300-325 mg ASA-at szedő betegek tartoznak. A thienopyridin csoportba tartozó betegek 500 mg ticlopidint vagy 75 mg clopidogrelt szedtek, míg a kombinációs terápiában részesülők 100 vagy 325 mg ASA-at kaptak 500 mg ticlopidinnel vagy 75 mg clopidogrellel kombinálva.

A felvételt követően 25 esetben végeztünk thrombolysist, 22 esetben volt szükség percutan coronaria intervencióra és 42 esetben alkalmaztunk GPIIb/IIIa receptor gátló kezelést. Tanulmányunkban 9 beteg halt meg a kórházi szakban, míg 5 a követési periódusban.

A hospitális szakaszban felvételtkor és a 6. napon, míg az elbocsátást követően az 1., a 6. és a 12. hónap után mértük a rutin laboratóriumi paramétereiket, a thrombocyta aggregatiót és a rheologiai faktorokat

(plazma fibrinogént, haematocritot, plazma és teljes vér viszkozitást, vörösvérsejt aggregációt és deformabilitást).

Thrombocytá aggregáció gátlás vizsgálata:

A thrombocytá aggregáció méréséhez cubitalis vénából 12 ml vért vettünk 3,8 %-os nátrium-citrat tartalmú Vacutainer csövekbe. A mintákat 150 g-n 10 percig centrifugáltuk, majd a thrombocytá dús felülúszót (platelet rich plasma, PRP) óvatosan eltávolítottuk. Ezt követően thrombocytá szegény plazma (platelet poor plasma, PPP) nyeréséhez a maradék mintákat 10 percig 2500 g-n ismételtelen centrifugáltuk. A mérésekhez használt küvettkba 450-450 μ l PRP-t, illetve PPP-t pipettáztunk, majd a vérlemezkék aggregációját 50 μ l ADP (5 μ M és 10 μ M), kollagén (2 μ g/ml), illetve adrenalin (10 μ M) hozzáadásával indukáltuk. Vizsgálatainkat a Born-féle turbidimetriás elven működő Carat TX-4 (Carat Diagnosztika Kft., Magyarország) négycsatornás thrombocytá aggregométerrel végeztük [84]. Az individuális különbségek kiküszöbölésére a készülék tárolja a thrombocytá dús és thrombocytá szegény plazmák fényáteresztő képességét (PRP: 0%, PPP: 100%), majd az induktorokkal kiváltott aggregáció mértékét a PPP-PRP optikai sűrűségkülönbséghez viszonyítva számolja. A szuszpenzió fényáteresztő képessége az aggregáció mértékével párhuzamosan nő, melyet a műszerhez kapcsolt számítógép programja ábrázol. Az így nyert görbe egyik jellegzetes paraméterét, a maximális aggregáció értékét - mely a megfelelő gyógyszeres kezelés hatására csökken - egészséges, gyógyszermentes egyéneken mért referencia értékekkel hasonlítottuk össze (4.2.4 táblázat). A mérés 10 perces időtartama alatt 37°C-os inkubációt és folyamatos mágneses keverést (1000 rpm) alkalmaztunk. A minták vizsgálata a vérvételt követő 2 órán belül megtörtént.

Az acetyl-szalícilsav hatásának kontrolljához a kollagén és adrenalin, míg thienopyridinek esetén az ADP indukálta aggregációt vizsgáltuk. Mivel nincs jól meghatározott adat arra nézve, mikor tekinthetjük hatásosnak a thrombocytá aggregáció gátló terápiát, az aggregáció maximumának

csökkenését akkor tekintettük az alkalmazott terápia következményének, ha az a kezeletlen kontroll populációra jellemző normál tartományon (átlag \pm 2x standard deviatio) kívül esett, ellenkező esetben hatástalannak véleményeztük a kezelést. Az aggregatio gátló terápia hatékonyságának értékelésekor figyelembe vettük a thrombocyta aggregometer gyártójának ajánlását is, ez alapján, amennyiben az alkalmazott gyógyszeres terápia kontrolljához használt induktorokkal kiváltott maximális aggregatio a referencia tartomány minimuma és 40% közé esett akkor gyenge, míg 30-40% között mérsékelt gátlást állapítottunk meg. Teljes (optimális) gátlást véleményeztünk, ha a maximális aggregatio értéke 30% alatt volt (4.2.4 táblázat).

4.2.4 táblázat: Az egyes induktorokra vonatkozó, a maximális aggregatio értéke alapján meghatározható aggregatios szintek.

Induktor	Maximális aggregatio (%)			
	Hatástalan gátlás (referencia tartomány)	Gyenge	Mérsékelt	Teljes
ADP 5 μ M	62-91	41-61	31-40	0-30
ADP 10 μ M	62-91	41-61	31-40	0-30
Kollagén 2 μ g/ml	64-92	41-63	31-40	0-30
Adrenalin 10 μ M	60-88	41-59	31-40	0-30

Tanulmányunk során meghatároztuk, hogy az egyes gátlási csoportok milyen arányban fordulnak elő a nemkívánatos klinikai eseményt (cardiovascularis halálozás, ismételt AICS, TIA vagy stroke kialakulása) elszenvedők között és azokban a betegekben, akiknél nem fordult elő ismétlődő esemény a vizsgálati periódus alatt.

Haemorheológiai mérések:

A laboratóriumi vizsgálatok valamennyi betegnél standardizált körülmények között, éhgyomorra, a reggeli relatív exsiccosis

egyensúlyozandó, fél liter cukormentes folyadék elfogyasztása után történtek, a vért cubitalis vénából vettük.

A haematocritérték meghatározásához a vért litium-heparin (143 NE/4,5 ml) tartalmú Vacutainer csövekbe vettük le, a mérést a vérvételtől számított 2 órán belül végeztük el. A haematocritérték meghatározása microhaematocrit centrifugával (Hemofuge, Heraeus Instr., Németország) történt.

A plazma fibrinogén koncentráció meghatározásához 4.5 ml vért vettünk 3,8 %-os nátrium-citrát tartalmú Vacutainer csöbe. A fibrinogén koncentráció méréséhez Clauss módszert használtunk [85].

A plazma és teljes vér viszkozitás méréshez a vért litium-heparin (143 NE/4,5 ml) tartalmú Vacutainer csövekbe vettük le, a mérést a vérvételtől számított 2 órán belül végeztük el. A viszkozitás méréseket Hevimet 40 capillaris viszkoziméteren (Hemorex Kft., Magyarország) végeztük. A viszkoziméter két, temperált olajfürdőbe merülő, teflonból készült capillaris csőből áll, melyek belső átmérője 0,6 mm, hossza pedig 500 mm. A beépített termosztát segítségével a mérőcsövek hőmérséklete állandóan 37 °C-on tartható. A viszkoziméterben a nyomásgradiens a folyadék saját hidrosztatikus nyomásából származik. A kiértékeléshez a meniszkusz helyzet-idő diagramját egy opto-elektronikus rendszer érzékeli. A folyási görbéből az e célra készített szoftver segítségével számolhatók a viszkozitás értékei. Az értékelés során a 90 l/s sebességgradiensnél mért adatokat használtuk.

A vörösvérsejt aggregatio méréshez a vért litium-heparin (143 NE/4,5 ml) tartalmú Vacutainer csövekbe vettük le, a mérést a vérvételtől számított 2 órán belül végeztük el. A mérés Myrenne MA-1 aggregométerrel (Myrenne GmbH, Németország) történt. Az aggregométer egy kúp-sík nyírási kamra segítségével, Schmid-Schönbein által leírt fényáteresztő-képesség változás alapján működik [86]. A mérési elv lényege, hogy a vörösvérsejt-szuspenzió fényáteresztő képessége megnő abban az esetben, ha a vörösvérsejtek aggregátumokat formálnak („pénztekercs képződés”), mivel a komplexumok között kialakuló

egyensúlyozandó, fél liter cukormentes folyadék elfogyasztása után történtek, a vért cubitalis vénából vettük.

A haematocritérték meghatározásához a vért litium-heparin (143 NE/4,5 ml) tartalmú Vacutainer csövekbe vettük le, a merést a vérvételtől számított 2 órán belül végeztük el. A haematocritérték meghatározása microhaematocrit centrifugával (Hemofuge, Heraeus Instr., Németország) történt.

A plazma fibrinogén koncentráció meghatározásához 4,5 ml vért vettünk 3,8 %-os nátrium-citrát tartalmú Vacutainer csöbe. A fibrinogén koncentráció méréséhez Clauss módszert használtunk [85].

A plazma és teljes vér viszkozitás méréshez a vért litium-heparin (143 NE/4,5 ml) tartalmú Vacutainer csövekbe vettük le, a mérést a vérvételtől számított 2 órán belül végeztük el. A viszkozitás méréseket Hevimet 40 capillaris viszkoziméteren (Hemorex Kft., Magyarország) végeztük. A viszkoziméter két, temperált olajfürdőbe merülő, teflonból készült capillaris csőből áll, melyek belső átmérője 0,6 mm, hossza pedig 500 mm. A beépített termosztát segítségével a mérőcsövek hőmérséklete állandóan 37 °C-on tartható. A viszkoziméterben a nyomásgrádiens a folyadék saját hidrosztatikus nyomásából származik. A kiértékeléshez a meniszkusz helyzet-idő diagramját egy opto-elektronikus rendszer érzékeli. A folyási görbéből az e célra készített szoftver segítségével számolhatók a viszkozitás értékei. Az értékelés során a 90 l/s sebességgrádiensnél mért adatokat használtuk.

A vörösvérsejt aggregatio méréshez a vért litium-heparin (143 NE/4,5 ml) tartalmú Vacutainer csövekbe vettük le, a mérést a vérvételtől számított 2 órán belül végeztük el. A mérés Myrenne MA-1 aggregométerrel (Myrenne GmbH, Németország) történt. Az aggregométer egy kúp-sík nyírási kamra segítségével, Schmid-Schönbein által leírt fényáteresztő-képesség változás alapján működik [86]. A mérési elv lényege, hogy a vörösvérsejt-szuszpenzió fényáteresztő képessége megnő abban az esetben, ha a vörösvérsejtek aggregátumokat formálnak („pénztekercs képződés”), mivel a komplexumok között kialakuló

sejtszegény terek több fény átjutását teszik lehetővé. Az aggregatio mértékét az aggregatio indexszel jellemeztük. A mérés során 30 μ l vérmintát 600 1/s sebességgrádiussal először diszaggregáltuk, majd a sebességgrádiens igen alacsonyra, 3 1/s-ra eszikken, miközben a készülék a vérminta fénytranszmissziójának megváltozása alapján aggregatio indexet számít. A méréseket szobahőmérsékleten ($22 \pm 1^\circ\text{C}$) végeztük.

A vörösvérsejt deformabilitás meghatározásához a vért perifériás vénából lítium-heparin tartalmú csövekbe Vacutainer rendszerrel vettük. A vérmintákat 2500g-n 10 percig centrifugáltuk, majd a felülúszó eltávolítását követően a vörösvérsejt szuszpenziót két alkalommal foszfát pufferben (PBS – phosphate buffered saline, pH: 7,4, osmolalitás: 300 mOsm, glükóz: 10 mM) mostuk. Az utolsó centrifugálást követően a felülúszót eltávolítottuk, a vörösvérsejteket reszuszpendáltuk PBS pufferben, majd a haematocritot 10 %-ra állítottuk be. A vörösvérsejt filtrációs méréseket St. George elven működő Carat FT-1 filtrométerrel végeztük (Carat Diagnosztika Kft., Magyarország) [87]. A mérőműszerben a vörösvérsejt szuszpenzió 5 μ m pórusnagyságú Nucleopore filteren áramlik keresztül, a folyadékoszlop mozgását 4 vízcml nagyságú hidrosztatikai nyomás tartja fent. A mérőfej négy pár fényforrást és érzékelőt tartalmaz, amely alapján a számítógépes rendszer automatikusan elemzi az áramlást, megkülönböztetve a sejt áthaladási időt és a pórus eltömődést. A vörösvérsejt deformabilitás mértékére utal a relatív sejt tranzit idő (relative cell transit time – RCTT), amely a PBS és a vörösvérsejt szuszpenzió egymáshoz viszonyított áramlási arányára jellemző érték. Méréseinket szobahőmérsékleten ($22 \pm 1^\circ\text{C}$) végeztük, minden mérést három alkalommal ismételtünk.

4.3 Eredmények

A 4.3.1 táblázat mutatja az AICS-s betegek thrombocyta aggregáció gátló terápiájának hatékonyságát a kórházi szakban és az utánkövetési időszak alatt. A 0. napos értékek a felvétel előtti, tehát az akut esemény kialakulását megelőző terápiára vonatkoznak.

Az eredmények alapján megállapíthatjuk, hogy a laboratóriumiilag hatástalan gátlás aránya minden vizsgálati periódusban a kombinációs terápiában részesülőknél volt a legalacsonyabb, magasabb volt a thienopyridint szedőknél és legjelentősebb az ASA-at szedők esetén volt. Az ASA dóziszt emelve a hatástalan gátlás aránya csökkent. Teljes gátlást is kombinációs terápia alkalmazásával lehetett leggyakrabban és a kis dózisu ASA-at alkalmazva a legritkábban elérni. Ha valamennyi gyógyszercsoport valamennyi mérését figyelembe vesszük, a hatástalan gátlás aránya felvételtkor volt a legmagasabb (46 %), jelentősen alacsonyabb volt a 6. napos méréseknél (26 %), legalacsonyabb az 1 hónapos vizsgálat alkalmával volt (22 %), majd valamelyest újra emelkedett, 24 % volt a 6. hónapos és 28 % a 12. hónapos mérések alkalmával.

A 4.3.2 táblázat mutatja a nemkívánatos események (cardiovascularis halálozás, ismételt AICS, TIA vagy stroke kialakulása) előfordulása, illetve elő nem fordulása esetén a különböző gátlási tartományok gyakoriságát. A gátlási szint megállapításakor a nemkívánatos esemény előtt készült utolsó mérés hatékonyságának eredményét vettük figyelembe. Amennyiben a vizsgálati periódus alatt ilyen esemény nem történt, úgy az utolsó vizsgálat eredményét vettük alapul az értékeléskor.

4.3.1 táblázat: Az alkalmazott thrombocyta aggregatio gátló terápia hatékonysága a kórházi szakban és az utánkövetési időszak alatt.

	ASA kis dózis	ASA nagyobb dózis	Thienopyridin	Kombináció
0. nap				
Hatástalan (%)	55	38	50	47
Gyenge hatás (%)	22	12	0	33
Mérsékelt hatás (%)	10	25	25	33
Teljes gátlás (%)	13	25	25	17
6. nap				
Hatástalan (%)	34	26	23	12
Gyenge hatás (%)	26	29	31	39
Mérsékelt hatás (%)	22	17	23	16
Teljes gátlás (%)	18	28	23	33
1. hó				
Hatástalan (%)	30	25	18	9
Gyenge hatás (%)	26	21	28	26
Mérsékelt hatás (%)	24	24	30	39
Teljes gátlás (%)	20	30	24	26
6. hó				
Hatástalan (%)	31	24	15	9
Gyenge hatás (%)	24	30	31	28
Mérsékelt hatás (%)	24	16	31	38
Teljes gátlás (%)	21	30	23	25
12. hó				
Hatástalan (%)	36	31	19	13
Gyenge hatás (%)	18	21	25	23
Mérsékelt hatás (%)	20	12	31	41
Teljes gátlás (%)	26	36	25	23

4.3.2 táblázat: A különböző gátlási tartományok gyakorisága nemkívánatos események előfordulása, illetve elő nem fordulása esetén.

	Van nemkívánatos esemény	Nincs nemkívánatos esemény
Hatástalan gátlás	52 %	34 %
Gyenge gátlás	21 %	28 %
Mérsékelt gátlás	21 %	12 %
Teljes gátlás	6 %	26 %

Az eredményekből látszik, hogy a nemkívánatos eseményt elszenvedők között jelentősen (kb. 20 %-kal) magasabb a hatástalan gátlási tartomány előfordulása és teljes gátlást mindössze ezen betegek 6 %-ánál állapíthatunk meg. Az ismétlődő eseményt el nem szenvedők között lényegesen ritkábban fordult elő hatástalan és gyakrabban teljes gátlási tartomány.

A 4.3.3 táblázatban a kontroll személyek és az AICS-s betegek felvételtkor mért haemorheológiai paraméterei szerepelnek. Látható, hogy az összes mért rheológiai paraméter szignifikánsan rosszabb volt a betegekben, mint a kontroll személyekben.

4.3.3 táblázat: AICS-s betegek és az egészséges, kontroll személyek haemorheológiai paraméterei (átlag \pm SEM) (\ddagger $p < 0.01$, * $p < 0.001$).

	Kontroll	Betegek
Haematocrit (%)	40,7 \pm 0,4	43,3 \pm 0,4 \ddagger
Fibrinogén (g/l)	2,53 \pm 0,11	3,26 \pm 0,12 \ddagger
Plazma viszkozitás (mPas)	1,18 \pm 0,01	1,31 \pm 0,01 \ddagger
Teljes vér viszkozitás 90 s ⁻¹ -nál (mPas)	3,80 \pm 0,09	4,65 \pm 0,06 \ddagger
Vörösvérsejt aggregatio	25,2 \pm 1,6	27,6 \pm 0,4 \ddagger
Vörösvérsejt deformabilitás (RCTT)	6,7 \pm 0,1	7,5 \pm 0,1 \ddagger

A 4.3.4 táblázat az AICS-s betegek haemorheológiai paramétereinek alakulását mutatja a vizsgált periódusban. A teljes vér viszkozitás mérés minden értéke, míg a haematocrit esetén a 6. nap kivételével minden érték szignifikánsan magasabb volt a betegekben, mint a kontroll személyekben. A kórházi szakban mindkét paraméter csökkent, majd az elbocsátást követően emelkedett és meghaladta a felvételkor mért értékeket. Hasonlóan együtt változott a fibrinogén koncentráció és a plazma viszkozitás: a kórházi szakban folyamatos emelkedést mutattak, majd az elbocsátást követően értékük csökkent, de a kontroll csoport értékeit továbbra is szignifikánsan meghaladták. A vörösvérsejt aggregatio a kórházi szakban és az egyéves mérés alkalmával, míg a vörösvérsejt deformabilitás a teljes vizsgálati periódusban szignifikánsan rosszabb volt, mint a kontroll csoport hasonló értékei.

4.3.4 táblázat: Az AICS-s betegek haemorheológiai paramétereinek alakulása a vizsgált periódusban. A szignifikancia jelek a kontroll csoporthoz képest rosszabb eredményekre vonatkoznak (átlag \pm SEM). (\dagger $p < 0,05$, \ddagger $p < 0,01$, * $p < 0,001$).

	0. nap	6. nap	1. hónap	6. hónap	12. hónap
Haematocrit (%)	43,3 \pm 0,4 [†]	41,6 \pm 0,4	44,3 \pm 0,5 [*]	45,3 \pm 0,3 [*]	45,6 \pm 0,5 [*]
Fibrinogén (g/l)	3,26 \pm 0,12 [†]	4,11 \pm 0,11 [†]	3,29 \pm 0,12 [†]	3,40 \pm 0,12 [†]	3,40 \pm 0,10 [†]
Plazma viszkozitás (mPas)	1,31 \pm 0,01 [†]	1,37 \pm 0,02 [†]	1,34 \pm 0,01 [†]	1,35 \pm 0,03 [†]	1,35 \pm 0,01 [†]
Teljes vér viszkozitás 90 s ⁻¹ -nél (mPas)	4,65 \pm 0,06 [†]	4,54 \pm 0,08 [†]	4,91 \pm 0,06 [†]	5,04 \pm 0,06 [†]	5,06 \pm 0,05 [†]
Vörösvérsejt aggregatio	27,6 \pm 0,4 [†]	27,3 \pm 0,4 [†]	26,0 \pm 0,4	25,8 \pm 0,5	27,2 \pm 0,6 [†]
Vörösvérsejt deformabilitás (RCTT)	7,5 \pm 0,1 [†]	7,3 \pm 0,1 [†]	7,2 \pm 0,1 [†]	7,3 \pm 0,2 [†]	7,2 \pm 0,1 [†]

4.4 Megbeszélés

A multicentrikus tanulmányok eredményei alapján a cardio- és cerebrovasculáris betegségek szekunder prevenciójában a thrombocyta aggregatív megfelelő gátlása kiemelkedő jelentőséggel bír [75,76].

Számos olyan gyógyszer került kifejlesztésre, melyek a thrombocyta aktiváció és aggregatio eltérő útjait képesek gátolni. Az e célra legrégebben használt szer az acetyl szalicilsav, azonban a gyógyszer hatékonyságának laboratóriumi ellenőrzése során hamarosan fény derült arra, hogy a készítmény nem egyfórmán hatékony minden betegnél, igen jelentősek az individuális különbségek, sőt a populáció jelentős százaléka rezisztens a terápiára. Ennek hátterében a COX-tól független aktivációs mechanizmusok dominanciája és a vérlemezkék kollagén iránti fokozott érzékenysége mellett elképzelhető, hogy a COX-1 gén polimorfizmusa miatt a thromboxan A_2 szintézis nem gátlódik teljesen, azaz nem érvényesül megfelelően az ASA hatása [88]. Egy másik feltevés szerint a GPIIb/IIIa receptor PI^{A2} alléljére homozigóta betegek vérlemezkéi az agonista ingerre fokozott aktivációval válaszolnak, valamint kevésbé érzékenyek aspirin kezelésre [89,90]. A non-responder betegek arányát a különböző munkacsoportok eltérő mértékűnek, de mindenképpen jelentősnek, mintegy 10-40 % közöttinek adják meg [91-93], a figyelem így az egyre hatékonyabb, megbízhatóbb molekulák kifejlesztése felé irányult. A thienopyridinek közül elsőként a ticlopidin került bevezetésre, mely irreverzibilisen gátolja a thrombocyták ADP függő funkcióit [27]. A molekula egy másik származéka, a clopidogrel klinikai vizsgálatokban a ticlopidinnél hatékonyabbnak bizonyult a primer klinikai végpontok tekintetében [75], továbbá súlyos mellékhatások is ritkábban jelentkeznek alkalmazása során. Elsősorban percutan coronaria intervención átesett betegeknél kombinálják egyre kiterjedtebben az ASA és thienopyridin készítményeket a maximális antithrombotikus védelem elérésére, azonban ebben az esetben számolni kell a mellékhatások összeadódásával is, és így a vérzéses szövődmények gyakoribb előfordulásával.

Hasonlóan a multicentrikus vizsgálatok klinikai végpontokat figyelembe vevő eredményeihez, ex vivo laboratóriumi tanulmányunkban is az ASA-t szedőknél találtuk a legtöbb hatástalan gátlást, míg a kombinációs terápiát alkalmazva a legkevesebbet. A gyógyszer kiválasztásánál azonban a hatékonyság mellett figyelembe kell venni a mellékhatásokat és a költség-hatékonyság elvét is. Az ASA dózisának emelésével csökkenthető a nem megfelelően kezelt betegek aránya, azonban gyakrabban fordulnak elő a gyógyszer gastrointestinalis mellékhatásai is. A thienopyridinek alkalmazásával még jobb eredmények érhetők el, azonban a ticlopidin esetén ritka, de annál súlyosabb mellékhatása (agranulocytosis), míg a clopidogrel esetén a költségterhek szabnak határt e gyógyszerek elsővonalbeli szerekként való elterjedésének. A laboratóriumiilag leghatékonyabb kombinációs kezelés mind költségei, mind a vérzéses szövődmények gyakoribb előfordulása miatt elsősorban csak a leginkább veszélyeztetett betegcsoportok esetén ajánlható rutinszerűen, pl. PCI-t követően.

A mért hatékonyság eltérő volt a különböző vizsgálati periódusokban is, mely nagy valószínűséggel elsősorban a betegek compliance-ével függhet össze. A hatástalan gátlás aránya felvételtkor volt a legmagasabb, ami az egyik magyarázata lehet az akut esemény kialakulásának. A kórházi kezelés alatt a hatékonyság jelentősen javult és további javulás volt megfigyelhető az egyhónapos mérések alkalmával is. Az akut esemény kialakulása után hosszabb idő elteltével (6-12 hó) feltételezhető a betegek compliance-ének csökkenése, mely az ASA rezisztenciával együtt oka lehet az ezen időpontokban mért nagyobb arányú hatástalan gátlásnak.

A thrombocyták ischaemiás vascularis betegségek kialakításában betöltött fontos szerepének ismeretében eredményeink felhívják a figyelmet az aggregometriával kontrollált, egyéni szükségleteknek megfelelő thrombocytá aggregatio gátló terápia jelentőségére. Rutinszerű alkalmazásával lehetővé válik a legkisebb, még hatékony dózis személyre szabott megállapítása, továbbá hatástalan kezelés esetén a terápia módosítása. A rendszeres orvosi kontroll vizsgálatok nagymértékben

hozzájárulhatnak a betegek compliance-ének további javulásához. Mindezen tényezők következményeként jelentősen javulhat a szekunder prevenció hatékonysága.

Tanulmányunkban megvizsgáltuk, hogy a különböző nemkivartos klinikai események előfordulása, illetve elő nem fordulása esetén az egyes gátlási tartományok milyen gyakorisággal fordulnak elő a két betegcsoportban. Eredményeink alapján ismétlődő esemény előfordulásakor jelentősen gyakrabban találtunk hatástalan és ritkábban teljes gátlási tartományt. Bár jelen vizsgálatunkat viszonylag alacsony betegszámú populációban végeztük, eredményeink utalhatnak a laboratóriumilag mért hatékonyság és a klinikai események előfordulási gyakorisága közötti összefüggésre. Hasonló eredményt adott munkacsoportunk egyik korábbi vizsgálata is, mely a thrombocyta aggregatio gátló terápia hatékonyságát vetette össze a klinikai hatékonysággal [94]. Azonban, mivel nagy, multicentrikus tanulmányok még nem erősítették meg az ex vivo mért hatásosság és a morbiditási és mortalitási végpontok közötti összefüggést, ezért az evidenciákon alapuló orvoslás tükrében felmerül az igény egy ilyen tanulmány közeljövőben történő elvégzésére.

AICS-ban az atheroscleroticus szűkület, a vasospasmus és a fokozott thrombocyta aggregatio okozta thrombusképződés következtében csökken az ér keresztmetszete és a perfúziós nyomás, ezáltal a véráramlás, továbbá a szűkületet követő érszakaszon turbulens áramlási területek alakulhatnak ki. Mindezek a változások a nem-newtoni vér viszkozitásának sokszoros emelkedéséhez és a szívizom perfúziójának további csökkenéséhez vezethetnek [30].

Vizsgálatunkban az AICS-s betegekben felvételnél mért haemorheológiai paraméterek kórosan eltértek az egészséges kontroll személyek értékeihez képest. Bár az általunk vizsgált kontroll csoport itt is jelentősen fiatalabb volt, mint a betegcsoport, azonban a magyar populációban rheológiai szempontból is egészséges, a betegekkel hasonló életkorú kontroll csoportot találni szinte lehetetlen. Az általunk mért

haematocrit értékek alacsonyabbak voltak, mint korábbi vizsgálatokban tapasztalt értékek [95,96]. Valószínűleg a felvételi plazma és teljes vér viszkozitásokat is alacsonyabbnak mértük a valóságosnál a vérminták levétele előtt alkalmazott terápia (infúziók) rehidrációs hatása következtében. Bár a magasabb haematocrit biztosíthatja az oxigén transzportot, azonban a coronaria keringést ronthatja a teljes vér viszkozitást emelő hatása révén. Az AICS-s betegekben mért szignifikánsan magasabb vörösvérsejt aggregációt magyarázhatja a magasabb fibrinogén koncentráció, mely szintén a véráramlás csökkenését okozhatja, főleg az alacsony nyírófeszültségű területeken, mint pl. a post-capillaris venulákban, melyekben stasist és elzáródást okozhat. Mindezen elváltozások tovább csökkenthetik a coronaria vérkeringést az atheroscleroticus laesio által szűkített területen. A vörösvérsejt aggregatio mellett a vörösvérsejt rigiditást is fokozottnak találtuk az AICS-os betegekben a kontroll személyekhez viszonyítva. A coronaria microcirculatio területén ez az eredmény fokozott jelentőséggel bír, mivel az itt található capillarisok átlagos átmérője alacsonyabb, mint a vörösvérsejtek átlagos átmérője. Ezért a csökkent vörösvérsejt deformabilitás csökkentheti, illetve el is zárhatja a capillaris keringést, mivel ezek a rigidebb sejtek nem, vagy csak nehezen képesek áthaladni ezeken a kicsi ereken.

A kórházi szakban – valószínűleg az akut fázis reakció következtében - a fibrinogén koncentráció szignifikánsan emelkedett a felvételi értékekhez képest, mely magával vonta a plazma viszkozitás emelkedését is. Mivel a fibrinogénnek központi szerepe van a thrombocytá és a vörösvérsejt aggregatióban, illetve a plazma és teljes vér viszkozitás egyik fő meghatározója, ezért emelkedése megnövelheti egy reccurens akut coronaria esemény valószínűségét. Az utánkövetési időszak eredményei közül fokozott figyelmet érdemel a haematocrit és vele együtt a vér viszkozitásának emelkedése, melynek pontos mechanizmusa nem ismert, azonban szintén hozzájárulhatnak egy újabb coronaria esemény kialakulásához.

A kórházi szak és az utánkövetési időszak részletesebb eredményei illetően utalnék munkacsoportunk közölt eredményeire [97-101].

Bar a korszerű revascularisatiós eljárásoknak (PCI, thrombolysis) köszönhetően az AICS terápiájában komoly előrehaladásokat értünk el, azonban a kórkép morbiditásának és mortalitásának csökkentésében a leghatékonyabb eszközünk ma is a primer és a szekunder prevenció. Ennek lényeges eleme a thrombocyta aggregatio gyógyszeres gátlása. Tanulmányunk eredményei alapján azonban ennek laboratóriumi módszerekkel mért hatékonysága nem megfelelő, mely felveti annak valószínűségét, hogy a terápia effektivitásának laboratóriumi ellenőrzésével és a gyógyszer dózisének egyénre szabott beállításával a cardio- és cerebrovascularis kórképek prevenciója fokozható lehetne. A rheológiai viszonyok vizsgálata felhívja a figyelmet ezen betegek fokozott rheológiai rizikójára, melynek szerepe lehet az akut esemény kialakulásában és mind a korai, mind a késői reccurrens események kialakulásában. Ezért a kóros rheológiai viszonyok feltárásával és terápias befolyásolásával szintén további javulást érhetnénk el a primer és szekunder prevenció területén [102,103].

5. A THROMBOCYTA AGGREGATIO GÁTLÓ TERÁPIA HATÉKONYSÁGÁNAK ÉS A HAEMORHEOLOGIAI PARAMÉTEREK VIZSGÁLATA AGYÉRBETEGEKBEN

5.1. Bevezetés

A cerebrovascularis betegségek a fejlett országokban a halálozási statisztika harmadik helyén állnak a cardiovascularis és a daganatos betegségek után. A körkép jelentőségét tovább növeli, hogy a legtöbb tartós munkaképtelenség és maradandó rokkantság e betegség következtében alakul ki, és a következmények mind a betegekre, mind a környezetükre súlyos terheket rónak [104,105].

A stroke kb. 80 %-a ischaemiás eredetű, ezen körképek pathomechanizmusában döntő tényező az extra- és intracranialis erek atherosclerosisisa. Ennek alapján az agyat ellátó verőér thrombosisa alakulhat ki, amely az illető ér ellátási területén ischaemiát hoz létre, a funkciók megszűnéséhez és az agyszövet strukturális károsodásához vezetve. Az agyi érelzáródást a szívből származó embólia is előidézhetheti (cardiogen embolia), az embolus azonban származhat a cerebrumot ellátó nagyerek proximális szakaszán létrejött exulcerált meszes plakkból is. Az agyi ischaemiát haemodinamikai okok is előidézhethetik: sclerotikus, szűkült agyi erek mellett vérnyomásesés, vagy a szív pumpa funkciójának romlása [104]. Amennyiben az elzáródás és a tünetek reverzibilisek, tranzienst ischaemiás attack-ról beszélünk. Ha azonban az elzáródás tartós, cerebralis infarctus (stroke) jön létre. A nagy illetve középnagy intracranialis artéria elzáródása esetén nagyartériás infarctusról, cardiogen vagy extracardialis eredetű embólia okozta agyi infarctus esetén agyi emboliáról, míg a hypertensio vagy diabetes mellitus okozta kis subcorticalis infarctusok esetén kisérbetegségről (status lacunaris) beszélünk [106].

Mivel a thrombocytá aggregációnak e körképek kialakulásában is fontos szerepük van, ezért a thrombocytá aggregatio gátló terápia az akut

cerebrovascularis kórképek megelőzésének is (hasonlóan a cardiovascularis betegségekhez) alapvető része [106]. Közel negyed évszázada ismert, hogy az ischaemiás stroke szekunder prevencióban az ASA hatékonyan csökkenti az ismételt események kialakulását. Bár az ASA rezisztencia a cerebrovascularis betegeket is érinti az ASA dózisanak emelésével a gastrointestinalis mellékhatások mellett számolni kell a haemorrhagiás stroke kialakulásának fokozott kockázatával is [107]. Ezért, a megfelelő prevenció elérése és a súlyos mellékhatások elkerülése érdekében kiemelt jelentősége lehet a thrombocyta aggregatio gátló terápia egyénre szabott beállításának.

Az ischaemiás cerebrovascularis betegségekben a régóta jól ismert haemodinamikai tényezők és érfalelváltozások mellett az utóbbi két évtizedben irányult a figyelem a haemorheológiai faktorokra. Kiderült, hogy a vér viszkozitásának növekedése a stroke-nak nemcsak kockázati tényezője, hanem az akut ischaemiás stroke kimenetelét is kedvezőtlenül befolyásolja, ugyanakkor az ischaemiás stroke betegek jelentős részében előfordul [104,108,109]. Az ischaemiás agyérbetegek több mint 40 %-ában megfigyelhetők ezen faktorok perzisztáló eltérései [110,111]. A macrocirculatio zavarok mellett az esetek kb. harmadában a microcirculatio területén is lejátszódnak kóros folyamatok, az agyi vérkeringés zavarának speciális formáit (lacunaris infarctus) okozva [104]. A krónikusan észlelhető haemorheológiai eltérések pedig újabb cardio- és cerebrovascularis események fellépésére hajlamosítanak, az ismételt stroke-ot elszenvedő betegekre jellemző például az emelkedett plazma fibrinogén koncentráció, magas plazma és teljes vér viszkozitás [112].

Hasonlóan a cardiovascularis betegségekhez, a cerebrovascularis kórképek morbiditásának és mortalitásának csökkentésében is leghatékonyabb fegyverünk a primer és a szekunder prevenció, melyben fontos szerepe lehet a thrombocyta aggregatio gátlás optimalizálásának, a kóros rheológiai viszonyok felderítésének és lehetőség szerint terápiás befolyásolásának.

5.2 Betegek és módszerek

Betegek:

Vizsgálatunk során 297 kronikus fázisú (legalább 3 hónappal a stroke vagy TIA kialakulása után) ischaemiás cerebrovasculáris beteg (61±8 év; 173 férfi és 124 nő) adatait dolgoztuk fel. Az agyérbetegség diagnózisát a klinikai kép és a képalkotó vizsgálatok (CT, MRI) eredménye alapján állítottuk fel. A kontroll csoportba 68 egyén tartozott (30 férfi és 38 nő, átlagéletkor: 36±6 év), anamnézisükben jelentős cardiovascularis rizikófaktor nem szerepelt. A cerebrovasculáris betegek közül megelőző transziens ischaemiás attack 78 betegnél, krónikus cerebrális infarctus 219 betegnél fordult elő. Utóbbi betegcsoportban 82 betegnél volt nagyartériás infarctus, 57 betegnél agyi embólia és 80 betegnél kísér betegség.

Betegeink többsége a szekunder preventív kezelés során rutinszerűen használt thrombocytá aggregatio gátló terápiát kapta. A betegek nagy része, kb. 70 %-uk kis dózisú (napi 100-200 mg) ASA-at szedett, kisebb részük, kb. 20 % napi 500 mg ticlopidint kapott és kb. a betegek 10 %-a orális anticoagulans kezelésben részesült cardiogen embólia forrás miatt. 260 beteg szedett neuroprotektív szereket, pentoxiphyllint, piracetamot vagy vinpocetint.

Thrombocytá aggregatio gátlás vizsgálata és haemorheologiai vizsgálatok:

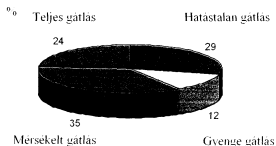
A mérések az előzőekben már leírt módon és módszerekkel történtek.

A laboratóriumi vizsgálatokat valamennyi betegnél standardizált körülmények között, éhgyomorra, fél liter cukormentes folyadék elfogyasztása után végeztük el, a vért cubitalis vénából vettük, rutin vérkémiai, illetve haemorheologiai vizsgálatokat végeztünk, ennek során meghatároztuk az alkalmazott thrombocytá aggregatio gátló terápia hatékonyságát, a haematocrit értéket, a plazma fibrinogén koncentrációt, a plazma és teljes vér viszkozitást, a vörösvérsejt aggregatiót és deformabilitást. A méréseket a vérvételtől számított 3 órán belül végeztük el.

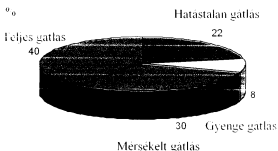
A thrombocytá aggregatio gátló terápia hatékonyságát Born-féle turbidimetriás elven működő Carat TX-4 (Carat Diagnosztika Kft., Magyarország) negyescatornás thrombocytá aggregométerrel végeztük. A haematocrit meghatározása microhaematocrit centrifugával (Hemofuge, Heraeus Instr., Németország) történt, a fibrinogén koncentráció méréséhez Clauss módszert használtunk. A viszkozitás méréseket Hevimet 40 capillaris viszkoziméteren (Hemorex Kft., Magyarország) végeztük. A vörösvérsejt aggregatio mérés Myrenne MA-1 aggregométerrel (Myrenne GmbH, Németország) történt. A vörösvérsejt deformabilitás meghatározáshoz Carat-1 filtrométert használtunk (CARAT Kft., Magyarország).

5.3 Eredmények

Az 5.3.1 ábra a kis dózisu (napi 100-200 mg) ASA, az 5.3.2 ábra pedig a napi 500 mg ticlopidin terápia effektivitását mutatja.



5.3.1 ábra: Napi 100-200 mg ASA hatékonysága.



5.3.2 ábra: Napi 500 mg ticlopidin hatékonysága.

Az ábrából látható, hogy a kis dózisú ASA-at szedők közel harmadánál laboratóriumiilag hatástalan volt az alkalmazott thrombocyta aggregatio gátló terápia, ugyanez az arány a ticlopidin esetén jelentősen kisebb volt, de így is a betegek több mint 20 %-át érintette. Teljes gátlást az ASA szedők mindössze negyedénél tudunk megállapítani, ugyanez a ticlopidin terápiában részesülőknél majdnem duplája, 48 % volt.

Az agyérbetegek és a kontroll csoport rheológiai paramétereit az 5.3.1 táblázat mutatja. A cerebrovascularis betegeknél az összes mért rheológiai paraméter szignifikánsan rosszabb volt, mint a kontroll csoport hasonló értékei. A legkifejezettebb eltéréseket a macrorheológiai paramétereknél, a haematocritnál, a fibrinogénnél, a plazma- és a teljes vér viszkozitásánál találtuk.

5.3.1 táblázat: A cerebrovascularis betegek és a kontroll csoport rheológiai adatai (átlag \pm SEM) (\dagger $p < 0.05$; \ddagger $p < 0.01$; * $p < 0.001$).

	Kontroll	Betegek
Haematocrit (%)	40,7 \pm 0,4	44,4 \pm 0,2
Fibrinogén (g/l)	2,53 \pm 0,11	3,73 \pm 0,06 [†]
Plazma viszkozitás (mPas)	1,18 \pm 0,01	1,30 \pm 0,05 [†]
Teljes vér viszkozitás 90 s ⁻¹ -nál (mPas)	3,89 \pm 0,09	4,93 \pm 0,03 [*]
Vörösvérsejt aggregatio	25,2 \pm 1,6	26,8 \pm 0,2 [†]
Vörösvérsejt deformabilitás (RCTT)	6,74 \pm 0,1	7,20 \pm 0,1 [†]

5.4 Megbeszélés

Az agyi ischaemia előidézésében egyrészt az intracranialis artériák embóliás vagy atherosclerosis okozta obstrukciójának, másrészt a microcirculatio szintjén kialakuló perfúziós zavarnak van döntő jelentősége [113].

Az atheroscleroticus plakk megrepedése esetén az obstrukció kialakulásában fontos szerep jut a következményes thrombocyta aggregationnak. Ezzel összhangban a multicentrikus tanulmányok eredménye alapján a thrombocyta aggregatio gátló terápia hatékonyan csökkenti a cardio- és cerebrovascularis morbiditást és mortalitást [75,76]. Betegeink jelentős része szintén részesült aggregatio gátló terápiában, a többség a Magyarországon szokásos kis dózisu (100-200 mg) ASA-t szedte. Méréseink alapján ezen betegek jelentős részénél (29 %) laboratóriumiilag hatástalannak találtuk a terápiát. Napi 500 mg ticlopidin szedése esetén jelentősen csökkent a hatástalan terápiában, és emelkedett a teljes gátlásban részesülők aránya.

Bár még hiányoznak evidenciák arra nézve, hogy a laboratóriumiilag mért hatásosság és a klinikai hatékonyság mennyiben függ össze, valószínűsíthető, hogy az *in vitro* kisebb fokú thrombocyta aggregatio *in vivo* is kisebb mértékű, és így egy akut esemény kialakulásának a valószínűsége is kisebb. Az *in vitro* mért és *in vivo* tapasztalt hatékonyság összefüggésére utalhat az AICS-s betegek utankövetésekor kapott eredményünk, illetve az a tény is, mely szerint laboratóriumi módszerrel is annál a gyógyszernél (ticlopidin) találtuk a nagyobb hatékonyságot (kevesebb hatástalan gátlást), mely a klinikai végpontokat tekintve is hatékonyabbnak bizonyul [27]. Ugyanakkor ellentmondásnak tűnhet, hogy a különböző ASA dózisosok klinikai hatékonyságának összehasonlításakor az ASA dózisének emelésével a nem kívánt végpontok előfordulási gyakorisága nem csökkent szignifikánsan. Ennek magyarázata az lehet, hogy a thrombocyta aggregatio gátló gyógyszer dózisének emelésével gyakrabban fordultak elő a nem kívánt, súlyos mellékhatások is, mint pl. a haemorrhagiás stroke kialakulása, ami kiegyenlítheti a hatékonyabb gyógyszer kedvező hatásait [75]. Ez alapján a cerebrovascularis betegek legoptimálisabb prevenciója érdekében fokozottan szükséges lehet az egyénre szabott thrombocyta aggregatio gátló terápia, mely alapján kiválasztható a legkisebb dózisé, még hatékony thrombocyta aggregatio gátló terápia.

A véráramlás sajátosságait meghatározó haemorheológiai faktorok szerepet játszanak az atherothrombosis kialakulásában, és tovább nő jelentőségük az atherosclerotikus szűkület következtében kialakult csökkent perfúziójú területeken. Több rheológiai paraméter mint a stroke független rizikófaktora ismert [112-116]. A haematocrit, a fibrinogén koncentráció, a plazma és teljes vér viszkozitás emelkedése negatív hatással bír az agyi perfúzióra, mely effektus az idős agyérbetegeknél a sok esetben károsodott autoreguláció miatt fokozottan érvényesül [117,118]. Korábbi tanulmányok pozitív korrelációt észleltek a haematocrit értéke és az agyi infarctus mérete között [119]. A microcirculatio szintjén zajló

agyérbetegségek legfontosabb rheologiai paraméterei a plazma viszkozitás, a vörösvérsejt aggregatio és deformabilitás [113,120].

Az akut agyi ischaemia esetén jól ismert kóros haemorheologiai eltérések a betegek közel felében tartósan perzisztálnak [108,117,121]. A krónikus agyérbetegeknél az irodalmi adatok hyperviszkozitást, emelkedett fibrinogén koncentrációt, fokozott vörösvérsejt aggregatiót és csökkent vörösvérsejt deformabilitást írnak le [117,122]. Saját eredményeink a krónikus ischaemiás agyérbetegek komplex haemorheologiai zavarára utalnak, kiemelkedő a haematocrit, a plazma viszkozitás és a teljes vér viszkozitás eltérése. A stroke-ban szenvedő betegek mintegy 30 %-ának anamnézisében szerepelnek korábbi TIA-k. A TIA-t elszenvedett betegeink valamennyi haemorheologiai paramétere szignifikánsan emelkedett, a vörösvérsejt deformabilitás csökkent volt az egészséges kontroll csoporthoz képest. Az észlelt eltérések támogatják azt a hipotézist, miszerint a véráramlás sajátosságai már az akut agyi ischaemiát megelőzően károsodtak, és ezáltal fontos szerepet játszanak a stroke pathomechanizmusában.

A thrombocyta aggregatio gátló terápia egyénre szabott beállításával a lehető legkevesebb súlyos mellékhatás mellett érhető el a maximális prevenció. A kóros rheologiai viszonyok az újabb stroke fellépésének valószínűségét növelik, korrigálásuk egyrészt a beteg életvitelének megváltoztatásával, valamint a beteg számára legoptimálisabb gyógyszeres kezeléssel biztosítható. A krónikus agyérbetegek rendszeres haemorheologiai vizsgálata elősegíti az aktuálisan alkalmazott preventív gyógyszeres kezelés hatékonyságának megítélését, szükség szerint annak módosítását vagy kiegészítését indikálja.

6. CEREBROVASCULARIS TÁMADÁSPONTÚ GYÓGYSZEREK SZABADGYÖK-FOGÓ HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA

6.1 Bevezetés

A szabad gyökök olyan kémiaiag reaktív molekulák, amelyek a szervezet számos fiziológiás és patológiás folyamatában fontos szerepet játszanak. A túlzott mértékben termelődő szabad gyökök számos neurológiai betegség létrejöttében játszanak szerepet. A központi idegrendszer területén kialakuló ischaemia-reperfúzió hatására bekövetkező oxidatív károsodás létrejöhet a szabad gyökök fokozott képződése, a különböző antioxidáns rendszerek inaktivációja, a scavenger molekulák kimerülése vagy a különböző antioxidánsok újraképződésének elégtelensége miatt [34,35,123,124]. A szabad gyökök káros hatásának egyik fő célpontja a KIR területén a microcirculatio, amelyet a gyulladáso mediátorokkal együtt károsítani képesek. Ennek következtében sérül a vér-
agy gát, és romlik a microcirculatio, tovább súlyosbítva ezzel a cerebrovascularis ischaemiát a már károsodott perfúziójú területen [125].

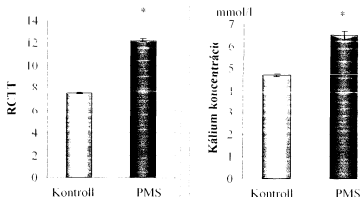
Mivel a szabad gyökök fokozott képződése számos betegség patomechanizmusában szerepel kóroki tényezőként, semlegesítésük alapvető terápiás jelentőséggel bírhat. Elfogadott tény, hogy a reperfúziós károsodás antioxidáns kezeléssel kivédhető vagy legalábbis mérsékelhető [126-130]. Normális körülmények között a szervezet hatékony védekező rendszerrel rendelkezik az oxidatív károsodással szemben, melybe beletartoznak a különböző enzimek, mint pl. a szuperoxid-dizmutáz, a kataláz és a glutation-peroxidáz, továbbá endogén antioxidánsok, mint pl. a tokoferol vagy az aszkorbinsav. Azonban ezek az enzimek molekula tulajdonságaik miatt nem képesek penetrálni az oxidatív károsodásnak

kített teljes területre, ezért régóta vannak próbálkozások olyan kis molekulású, nem toxikus szerek kifejlesztésére, melyek jelentős antioxidáns tulajdonsággal rendelkeznek [35,126,127]. Elsődleges hatásuk mellett számos gyógyszer vagy metabolit is rendelkezik scavenger aktivitással, mely további terápiás hasznot jelenthet a mindennapi gyakorlatban. Ezért a klinikumban használt cerebrovasculáris gyógyszerek antioxidáns tulajdonságának kimutatása terápiás konzekvenciával járhat, főleg azokban a betegségekben, amelyekben a szabad gyökök jelentős szereppel bírnak, mint pl. az ischaemia-reperfúzió okozta központi idegrendszeri károsodás.

6.2 Módszerek

Minták előkészítése:

Egészséges önkéntesektől (10-10 vérminta), perifériás vénából 30 ml vénás vért vettünk Na-heparin tartalmú csövekbe Vacutainer rendszerrel. A vérmintákat 2500g-n 10 percig centrifugáltuk, majd a felülúszó eltávolítását követően a vörösvérsejt szuszpenziót két alkalommal foszfát pufferben mostuk. Az utolsó centrifugálást követően a felülúszót eltávolítottuk, a vörösvérsejteket reszuszpendáltuk PBS pufferben, majd a haematocritot 20%-ra állítottuk be. Az oxidatív stressz kiváltásához 1 mM PMS-t használtunk, a mintákat folyamatos keverés mellett 37°C-on 120 percig inkubáltuk. A gyógyszeresen kezelt minták esetében az inkubációs médium egy cerebrovasculáris gyógyszert is tartalmazott különböző koncentrációkban. A kontroll minták sem PMS-t, sem pedig gyógyszert nem tartalmaztak. Az inkubációt követően a mintákat ismételten centrifugáltuk, majd a felülúszó eltávolítását követően a haematocritot PBS pufferrel 10%-ra állítottuk be. Meghatároztuk a vörösvérsejt szuszpenzió filterabilitását, illetve az inkubációs médium felülúszójának kálium koncentrációját is.

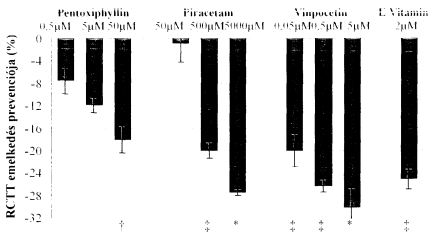


6.3.1 ábra: A PMS-tal és PMS nélkül inkubált vörösvérsejt szuszpenziók RCTT értéke (átlag±SEM) és felülúszójuk kálium koncentrációja (átlag±SEM) (* $p < 0.001$).

Az oxidatív stressz hatására a vörösvérsejtek rigiditása jelentős mértékben fokozódott, filtrálhatóságuk csökkent, az RCTT szignifikánsan ($p < 0.001$) megnyúlt. A sejtmembrán károsodása következtében kálium áramlott ki a sejtekből, a felülúszó kálium koncentrációja szignifikánsan ($p < 0.001$) megemelkedett.

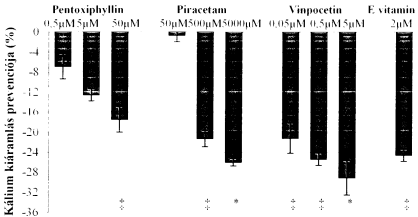
A 6.3.2 ábrán a különböző cerebrovasculáris gyógyszerek és az ismert antioxidáns, az E-vitamin scavenger kapacitása látható a vizsgált koncentrációkban. Terápiás szérumszint mellett csak a vinpocetin rendelkezett szignifikáns ($p < 0.01$) scavenger aktivitással. Szignifikáns ($p < 0.05$) antioxidáns kapacitást a pentoxiphyllin csak százszoros szérumszint mellett mutatott. A piracetam tízszeres szérumszint mellett fejtett ki szignifikáns protektív hatást ($p < 0.01$), és ez a koncentráció emelésével fokozódott ($p < 0.001$). A vinpocetin már szérumszint mellett alkalmazva is szignifikáns ($p < 0.01$), kb. 20 %-os protektív, antioxidáns sajátossággal rendelkezett, ez a hatás a koncentráció emelésével tovább nőtt, és az alkalmazott legmagasabb koncentráció mellett volt a

legnagyobb ($p < 0.001$). A referencia szerként használt, ismert antioxidáns E-vitamin szignifikáns ($p < 0.01$) scavenger aktivitással rendelkezik, melyet a vinpocetin terápiás koncentrációiban is megközelített.



6.3.2 ábra: A vizsgált cerebrovasculáris gyógyszerek és az E-vitamin antioxidáns hatása az alkalmazott koncentrációkban: a PMS indukálta RCTT emelkedés megelőzése százalékban kifejezve (átlag±SEM) († $p < 0.05$, ‡ $p < 0.01$, * $p < 0.001$).

Az 6.3.3 ábrán a vizsgált gyógyszerek antioxidáns kapacitása a kálium kiáramlás megelőzésében látható. Ezzel a vizsgálati módszerrel is az előzőhöz hasonló eredményeket kaptunk.



6.3.3 ábra: A vizsgált cerebrovasculáris gyógyszerek és az E-vitamin antioxidáns hatása az alkalmazott koncentrációkban: a PMS indukálta kálium koncentráció kiáramlás megelőzése %-ban kifejezve (átlag±SEM) (‡ p<0.01, * p<0.001).

6.4 Megbeszélés

A KIR területén fellépő ischaemia-reperfúzió hatására fokozódik a szabad gyökök képződése, melyek egyrészt direkt módon, másrészt excitatorikus neurotranszmitterek felszabadítása révén sejtkárosodást képesek létrehozni. Ebből következik, hogy a különböző szabadgyök-scavengerek, mint potenciális neuroprotektív szerek hasznosak lehetnek az ischaemia-reperfúzió okozta sejtkárosodás kivédésében [131-133].

In vitro vizsgálatunkban három széles körben használt cerebrovasculáris gyógyszer scavenger aktivitását vizsgáltuk. A pentoxifyllin egy methilxantin származék széleskörű farmakológiai hatással. Javítja a microcirculatiót és a szövetek oxigéntenzióját a vörösvérsejt deformabilitás növelésével, a thrombocytá aggregatio

gátlásával és a plazma fibrinogén koncentráció csökkentésével, ezen kívül rendelkezik KIR-i stimuláns tulajdonsággal is [134-137]. Kontrollált klinikai vizsgálatok igazolták a gyógyszer hatékonyságát cerebrovasculáris betegek kezelésében. Tartós terápia (1200 mg/nap) lassítani képes a „multi-infaret dementia” progresszióját. A gyógyszer csökkenteni képes a transiens ischaemiás attack rizikóját, azonban nem áll rendelkezésre elegendő adat annak eldöntésére, hogy mennyire hatásos a stroke prevenciójában és terápiájában [138]. Bár jelen vizsgálatunkban a pentoxiphyllin mutatott antioxidáns hatást, ez statisztikailag csak igen magas, százszoros szérumszint mellett volt szignifikáns, melyet a klinikai gyakorlatban nem lehet elérni. Ez az eredmény összhangban van korábbi tanulmányunkkal, mely szerint a pentoxiphyllin csak igen magas koncentrációban rendelkezik scavenger kapacitással [139].

A piracetam a γ -amino-vajsav származéka, és mint az első nootropicus gyógyszer vált ismertté. A gyógyszer rendelkezik membránstabilizáló, illetve a membrán regenerálódó képességét fokozó hatással, és ezek a hatások összefüggésben lehetnek a szer antioxidáns tulajdonságával [140]. Ismert még a gyógyszer vörösvérsejt deformabilitást javító, az agyi ereket tágító, illetve vörösvérsejt és vérlemezke aggregációt gátló hatása is [141]. A piracetam neuroprotektív, kedvező haemorheológiai és antithrombotikus tulajdonsága előnyös lehet a cerebrovasculáris betegek kezelésében. A gyógyszer a „Piracetam in Acute Stroke Study-ban” javította az ischaemiás stroke kimenetelét, ha azt a stroke kialakulását követő 12 órán belül adták [142]. Eredményeink szerint a piracetam erősebb antioxidáns hatással rendelkezett, mint a pentoxiphyllin, azonban ez a protektív hatás csak a szérumszintnél lényegesen magasabb, tízszeres koncentrációt alkalmazva volt szignifikáns. Azonban a szernek az agyszövetben történő kumulálódása következtében lehetséges, hogy a KIR területén - átlagos terápiás szérumszintet alkalmazva is - képes lehet e kedvező hatását kifejteni.

A vinpocetin a Vinca minor egyik alkaloidjának kémiai modifikációjával előállított gyógyszer [143], mely széleskörű

farmakológiai hatással rendelkezik és különböző cerebrovascularis betegségek terápiájában használatos. A gyógyszer javítja az oxigén hasznosítást és csökkenti a hypoxia okozta neuronkárosodást. Tágítja az agyi ereket, és ezáltal növeli az agyi vérátáramlást [144,145]. Pozitron emissziós tomograph-fal vizsgálva kimutatták hogy egyszeri dózis vinpocetin kezelés is szignifikánsan javítja a glükóz transzportot a vér-agy gáton keresztül az egész agyban [146]. A gyógyszer javítja a vörösvérsejt filterabilitást [147] és csökkenti a thrombocyta aggregatiót [138]. Az apovincamin sav, mely a vinpocetin egyik fő metabolitja, a hemoglobinoxigén kötés gyengítésével elősegíti az oxigén disszociációját a hemoglobinnal a perifériás keringés területén [148]. Régóta ismert a vinpocetin neuroprotektív tulajdonsága, ami összefüggésben lehet a foszfodiészteráz enzim gátlásával, a biogén aminokkal való interakciójával, a nem-NMDA (N-metil-D-asparaginat) típusú glutamát receptorok részleges gátlásával és a feszültségfüggő nátrium csatornák gátlásával [149]. Tanulmányunk eredményei alapján a vinpocetin már terápiás szérum koncentrációt alkalmazva is szignifikáns antioxidáns hatással rendelkezett, és ez a hatás a koncentrációt emelve jelentősen fokozódott.

Az E vitamin egy ismert antioxidáns szer [150], melyet jelen tanulmányunkban referencia szerként mértünk meg. Eredményeinkből látszik, hogy a vinpocetin szérum koncentrációt alkalmazva is megközelítette e jól ismert antioxidáns szer scavenger kapacitását.

Összefoglalva, in vitro rheológiai tanulmányunk eredményei szerint a vizsgált cerebrovascularis gyógyszerek közül a vinpocetin rendelkezett jelentős, míg a piracetam még klinikailag értékelhető antioxidáns hatással. Figyelembe véve a szabad gyökök kóros szerepét számos cerebrovascularis betegség pathogenesisében és/vagy progressziójában, a kapott eredmény rávilágíthat e széles körben elterjedt gyógyszerek használatának további lehetséges előnyeire.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

1. A von Willebrand faktor az endothelium diszfunkció jó markerének bizonyult. Az egészséges kontroll személyekhez viszonyítva valamennyi vascularis kórképben magasabb a von Willebrand faktor aktivitás, mely az endothelium diszfunkcióval és a fokozott atherosclerosisral függhet össze. A krónikus betegekhez képest az akut kórképekben mért szignifikánsan magasabb von Willebrand faktor aktivitás utalhat a nagyobb fokú endothelkárosodásra, illetve a thrombocyta adhesio és aggregatio fokozása révén összefüggésben lehet az akut vascularis események kialakulásával. Az atorvastatin a lipidparaméterek mellett javította az endothel funkciót is, mely eredmény további magyarázatot adhat a statinok cardiovascularis mortalitásra gyakorolt kedvező hatásához. A von Willebrand faktor aktivitás rutinszerű mérésének az endothel diszfunkció markereként klinikai jelentősége lehet, mivel viszonylag egyszerű laboratóriumi módszer segítségével hozzájárulhat a vascularis betegségek diagnózisához és a kórkép progressziójának indikátora lehet.

2. Az AICS-s betegeknél alkalmazott thrombocyta aggregatio gátló terápia hatékonyságát vizsgálva megállapíthatjuk, hogy a laboratóriumiilag mért effektivitás a betegek jelentős részénél nem megfelelő. Vizsgálatunkban összefüggést találtunk a nemkívánatos cardiovascularis események előfordulása és a laboratóriumiilag mérhető hatékonyság között. A kapott eredmények felvetik a rendszeres ellenőrzés és az egyénileg beállított terápia szükségességét. A hatástalan terápia aránya valószínűleg csökkenthető az ASA dózisének emelésével, thienopyridinek vagy kombináció alkalmazásával és a betegek compliance-ének javításával. A betegeknél tapasztalt kóros rheológiai viszonyok hozzájárulhatnak az akut esemény kifejlődéséhez; a kórházi szakban, illetve az utánkövetés során tapasztalt további romlásuk pedig elősegítheti egy ismételt esemény kialakulását. Eredményeink tehát felhívják a figyelmet a megfelelően

ellenőrzött szekunder prevenció jelentőségére és az elbocsátást követően is meglévő rheologiai rizikóra.

3. Hasonlóan az ACS-s betegekhez, a krónikus agyérbetegeknél alkalmazott thrombocyta aggregatio gátló terápiát is hatástalannak találtuk az esetek jelentős részében. Ennek egyénre szabott beállításával javítható lehet a szekunder prevenció hatékonysága és csökkenthető lehet a súlyos mellékhatások előfordulási gyakorisága. A betegeknél tapasztalt kóros rheologiai viszonyok tovább rontják a cerebrális perfúziót, ezért növelik az újabb stroke fellépésének valószínűségét.

4. In vitro rheologiai tanulmányunkban kimutattuk, hogy a vizsgált cerebrovasculáris gyógyszerek közül a vinpocetin rendelkezik jelentős, míg a piracetam még klinikailag értékelhető antioxidáns hatással. Figyelembe véve a szabad gyökök kóros szerepét számos cerebrovasculáris betegség pathogenesisében és/vagy progressziójában, a kapott eredmény rávilágíthat e széles körben elterjedt gyógyszerek használatának további lehetséges előnyeire.

8. IRODALOMJEGYZÉK

1. Bérczi V. Atherosclerosis és szervi manifestációi. In: Kardiológia 2000. Szerk.: Lomcsárdy A., Gyenes G. Melánia Kft., Budapest, 2000; 85-106.
2. Simon K. Ischaemiás szívbetegségek. In: Klinikai Kardiológia. Szerk.: Tomcsányi J. Medintel Könyvkiadó, Budapest, 1999; 270-346.
3. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction and inhibition of converting enzyme. *Eur Heart J* 1998;19:7-15.
4. De Meyer GRY, Herman AG. Vascular endothelial dysfunction. *Prog Cardiovasc Dis* 1997;39:325-342.
5. Forgione MA, Leopold JA, Loscalzo J. Roles of endothelial dysfunction in coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol* 2000;15:409-415.
6. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, Athyrou VV, Symeonidis AN, Basayannis EO, Demitriadis DS, Kontopoulos AG. Treatment with Atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program Goal Versus "Usual" Care in Secondary Coronary Heart Disease Prevention. The GREEK Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) Study. *Curr Med Res Opin* 2002;18:220-228.
7. Kontopoulos A, Athyros V, Pehlivanidis A, Demitriadis D, Papageorgiou A, Boudoulas H. Effects of long-term treatment with atorvastatin on aortic elasticity in hypercholesterolemic patients with or without coronary heart disease. *Curr Med Res Opin* 2003;19:22-27.
8. Levy PJ. Epidemiology and Pathophysiology of Peripheral Arterial Disease. *Clin Cornerstone* 2002;4:1-15.

9. Liao JK. Endothelium and acute coronary syndromes. *Clin Chem* 1998;44:1799-1808.
10. Duckworth WC. Hyperglycemia and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2001;3:383-391.
11. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Sudano I, Salvetti A. Endothelial dysfunction in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 38:S11-14.
12. Shaaban AM, Duerinckx AJ. Wall Shear Stress and Early Atherosclerosis: A review. *Am J Roentgenol* 2000;174:1657-1665.
13. Blann AD, McCollum CN. von Willebrand factor, endothelial cell damage and atherosclerosis. *Eur J Vasc Surg* 1994;8:10-15.
14. Keltai M. Ischaemiás szívbetegség - Instabil angina. In: *Kardiológia* 2000. Szerk.: Temesváry A., Gyenes G. Melania Kft., Budapest. 2000; 140-148.
15. Lip GY, Blann AD. von Willebrand factor and its relevance to cardiovascular disorders. *Br Heart J* 1995;74:580-583.
16. Sadler JE. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. *Annu Rev Biochem* 1998;67:395-424.
17. Boda Z. Willebrand betegség. In: *Klinikai hemosztazeológia*. Szerk.: Boda Z., Rák K., Udvardy M. Springer Tudományos Kiadó Kft., Budapest. 2000; 35-40.

18. Boda Z. A véráramlás hatása a primer haemostasisra (shear-indukálta thrombocytaktiváció) In: Klinikai hemostazeológia. Szerk.: Boda Z., Rák K., Udvardy M. Springer Tudományos Kiadó Kft., Budapest, 2000: 349-359.
19. Furie B, Furie BC. Molecular and cellular biology of blood coagulation. *N Eng J Med* 1992;326:800-806.
20. Kamath S, Blann AD, Lip GYH. Platelet activation: assessment and quantification. *Eur Heart J* 2001;22:1561-1571.
21. Gawaz M. Blood platelets. Thieme, Stuttgart, 2001.
22. Kamath S, Blann AD, Chin BSP, Lanza F, Aleil B, Cazenave JP, Lip GY. A study of platelet activation in atrial fibrillation and the effects of antithrombotic therapy. *Eur Heart J* 2002;23:1788-1795.
23. Kooten FK, Ciabattini G, Koudstaal PJ, Dippel DW, Patrono C. Increased platelet activation in the chronic phase after cerebral ischemia and intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1999;30:546-549.
24. Thieme T, Wernecke KD, Meyer R, Brandenstein E, Habedank D, Hinz A, Felix SB, Baumann G, Kleber FX. Angioscopic evaluation of atherosclerotic plaques: validation by histomorphologic analysis and association with stable and unstable coronary syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 1996;28:1-6.
25. Pharmacodynamics. In: Aspirin: Antiplatelet therapy with acetylsalicylic acid. Bayer, 1995:19-36.

26. Lipsky PE, Brooks P, Crofford JL, DuBois R, Graham D, Simon LS, van de Putte LB, Abramson SB. Unresolved issues in the role of cyclooxygenase-2 in normal physiologic processes and disease. *Arch Intern Med* 2000;160:913-920.
27. Sharis PJ, Cannon CP, Loscalzo J. The antiplatelet effects of ticlopidine and clopidogrel. *Ann Intern Med* 1998;129:394-405.
28. Topol EJ, Byzova TV, Plow EF. Platelet GPIIb-IIIa blockers. *Lancet* 1999;353: 227-231.
29. Tóth K, Juricskay I. Rheologiai alapfogalmak. In: A klinikai haemorheologia alapjai. Szerk.: Bernát SI, Pongrácz E. Budapest. Kornétás Kiadó, 1999; 12-24.
30. Tóth K, Késmárky G. Kardiológiai betegségek. In: A klinikai haemorheologia alapjai. Szerk.: Bernát SI, Pongrácz E. Budapest. Kornétás Kiadó, 1999; 95-114.
31. Toth K. Connection between classical risk factors and hemorheological parameters in ischemic heart disease. *Turk J Hemat* 2000;17:209-211.
32. Downey JM. Free radicals and their involvement during long-term myocardial ischemia and reperfusion. *Annu Rev Physiol* 1990;52:487-504.
33. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. Clarendon Kiadó, Oxford. 1993.
34. Chan PH. Oxygen radicals in focal cerebral ischemia. *Brain Pathol* 1994;4:59-65.

35. Chan PH. Role of oxidants in ischemic brain damage. *Stroke* 1996;27:1124-1129.
36. Baskurt OK, Temiz A, Meiselman HJ. Effect of superoxide anions on red blood cell rheologic properties. *Free Radic Biol Med* 1998;24:107-110.
37. Catapano AL, Maggi FM, Tragni E. Low density lipoprotein oxidation, antioxidants, and atherosclerosis. *Curr Opin Cardiol* 2000;15:355-363.
38. Hebbel RP, Leung A, Mohandas N. Oxidation-induced changes in microrheologic properties of the red blood cell membrane. *Blood* 1990;76:1015-1020.
39. Wang X, Wu Z, Song G, Wang H, Long M, Cai S. Effects of oxidative damage of membrane protein thiol groups on erythrocyte membrane viscoelasticities. *Clin Hemorheol Micro* 1999;21:137-146.
40. Baskurt OK. Activated granulocyte induced alterations in red blood cells and protection by antioxidant enzymes. *Clin Hemorheol* 1996;16:49-56.
41. Jager A, Stehouwer CDA. Early detection of diabetic and non-diabetic subjects with increased cardiovascular risk: new risk indicators. *Heart and Metabolism* 1999;5:4-14.
42. Ewenstein BE. Vascular biology of von Willebrand factor. In: *Vascular endothelium*. Szerk.: Born, G.V., Schwartz, C.J. Schattauer GmbH., Stuttgart, 1997; 107-122.

43. Tornai I, Declerck PJ, Smets L, Arnout J, Deckmyn H, Caekebeke-Peerlinck KM, Vermeylen J. Measurement of von Willebrand factor antigen in plasma and platelets with an enzyme-linked immunosorbant assay based on two murine monoclonal antibodies. *Haemostasis* 1991;21:125-134.
44. Siedlecki CA, Lestini BJ, Kottke-Marchant KK, Lppel SJ, Wilson DE, Marchant RE. Shear-dependent changes in the three-dimensional structure of human von Willebrand factor. *Blood* 1996;88:2939-2950.
45. Vita JA, Treasure CB, Yeung AC, Vekshtein VI, Fantasia GM, Fish RD, Ganz P, Selwyn AP. Patients with evidence of coronary endothelial dysfunction as assessed by acetylcholine infusion demonstrate marked increase in sensitivity to constrictor effects of catecholamines. *Circulation* 1992;85:1390-1397.
46. Zeiher AM, Drexler H, Saubier B, Just H. Endothelium-mediated coronary flow modulation in humans: effects of age, atherosclerosis, hypercholesterolemia, and hypertension. *J Clin Invest* 1993; 92:652-662.
47. Lacoste L, Lam JY, Hung J, Letchacovski G, Solymoss CB, Waters D. Hyperlipidemia and coronary disease. *Circulation* 1995;92:3172-3177.
48. Plana JC, Jones PH. The use of statins in acute coronary syndromes: the mechanisms behind the outcomes. *Curr Atheroscler Rep* 2001;3:355-364.
49. Weitz-Schmidt G. Statins as anti-inflammatory agents. *Trends Pharmacol Sci* 2002;23:482-486.
50. Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. *JAMA* 1997;278:313-321.

51. Bucher HC, Lauren E, Griffith MS, Gordon HG. Effect of HMGCoA reductase inhibitors on stroke. A Meta-Analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1998;128:89-95.
52. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
53. Fischer BE, Thomas KB, Dorner F, von Willebrand factor: measuring its antigen or function? Correlation between the level of antigen, activity, and multimer size using various detection systems. *Thromb Res* 1998;91:39-40.
54. StatSoft, Inc. *Electronic Statistics Textbook*. Tulsa, 1997.
55. Karádi I. A lipidanyagcsere szabályozása. In: *Kardiológia 2000*. Szerk.: Temesváry A., Gyenes G. Melania Kft., Budapest, 2000; 107-121.
56. Cerami A, Vlassara H, Brownlee M. Protein glycosilation and the pathogenesis of atherosclerosis. *Metabolism* 1985;34:37-42.
57. Kessler L, Wiesel ML, Attali P, Mossard JM, Cazenave JP, Pinget M, von Willebrand factor in diabetic angiopathy. *Diabetes Metab* 1998;24:327-336.
58. Lip GY, Blann AD, Jones AF, Lip PL, Beevers DG. Relation of endothelium, thrombogenesis and hemorheology in systemic hypertension to ethnicity and left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1997;80:1566-1571.

59. De Pergola, G., De Mitrio, V., Giorgino, F., Sciaraffia M, Minenna A, Di Bari L, Pannacciulli N, Giorgino R. Increase in both pro-thrombotic and anti-thrombotic factors in obese premenopausal women: relationship with body fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:527-535.
60. Ferri C, Desideri G, Valenti M, Bellini C, Pasin M, Santucci A, De Mattia G. Early upregulation of endothelial adhesion molecules in obese hypertensive men. *Hypertension* 1999;34:598-573.
61. Goto S, Shakai H, Goto M, Ono M, Ikeda Y, Handa S, Ruggeri ZM. Enhanced shear-induced platelet aggregation in acute myocardial infarction. *Circulation* 1999;99:608-613.
62. Isaka N, Tanigawa T, Nishikawa M, Nakano T. High shear induced platelet aggregation (h-SIPA) and effects of antiplatelet therapy (abstract). *Nippon Rinsho* 1998;56:2624-2629.
63. Soskin P, Wiesel ML, Mossard JM, Arbogast R, Najib K, Grunebaum L, Sacrez A, Cazenave JP, von Willebrand factor in coronary disease. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994;87:85-93.
64. Lip GY, Blann AD, Faroqui IS, Zarifis J, Sagar G, Beevers DG. Sequential alterations in haemorheology, endothelial dysfunction, platelet activation and thrombogenesis in relation to prognosis of acute stroke: The West Birmingham Stroke Project. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002;13:339-347.
65. Lip GY, Blann AD, Faroqi IS, Zarifis J, Sagar G, Beevers DG. Abnormal haemorheology, endothelial dysfunction and thrombogenesis in relation to hypertension in acute (ictus<12 h) stroke patients: The West Birmingham Stroke Project. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001;12:307-315.

66. Qizilbash N, Duffy S, Pretice CR, Boothby M, Warlow C. von Willebrand factor and risk of ischemic stroke. *Neurology* 1997;49:1552-1556.
67. Czopf I, Halmosi R, Kesmarky G, Habon T, Toth K, Juricskay I, Roth E, Mozsik Gy. Lovastatin and nitrate therapy induced changes in hemorheological parameters and in free radical mediated processes in patients with ischemic heart disease. *Perfusion* 1999;12:50-58.
68. Habon T, Kesmarky G, Toth K. Omega-3 fatty acids improve haemodynamic and haemorheologic parameters and lipid profile in patients with cardiovascular diseases. (reviewed letter) *Eur Heart J* 2002;23:89.
69. Laufs U, Gertz K, Huang P, Nickenig G, Bohm M, Dirnagl U, Endres M: Atorvastatin upregulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases platelet activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice. *Stroke* 2000;31:2442-2449.
70. Tesfamariam B, Frohlich BH, Gregg RE. Differential effects of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin on Ca^{++} release and vascular reactivity. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;34:95-101.
71. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS. Atorvastatin and gemfibrozil metabolites, but not the parent drugs, are potent antioxidants against lipoprotein oxidation. *Atherosclerosis* 1998;138:271-280.
72. Toikka JO, Niemi P, Ahotupa M, Niinikoski H, Viikari JSA, Rannemaa T, Hartiala JJ, Raitakari OT. Large-artery elastic properties in young men. Relationships to serum lipoproteins and oxidized low-density lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:436-441.

73. Mannucci PM. von Willebrand factor: a marker of endothelial damage? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1359-1362.
74. Pottinger BE, Read RC, Paleolog EM, Higgins PG, Pearson JD. von Willebrand factor is an acute phase reactant in man. *Thromb Res* 1989;53:387-394.
75. Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Brit Med J* 2002;324:71-86.
76. Schafer AI. Antiplatelet therapy. *Am J Med* 1996;101:199-209.
77. Fuster V, Dyken ML, Vokonas PS, Hennekens C. Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease. *Circulation* 1993;87:659-674.
78. Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA, Winkler SR, Mangat A, Tortorice KL, Brace LD. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke* 1994;25:2331-2336.
79. Koenig W, Ernst E. The possible role of hemorheology in atherothrombosis. *Atherosclerosis* 1992;94:93-107.
80. Toth K, Kesmarky G, Habon L, Vajda G, Juricskay I. Hemorheology and hemodynamics: a complex approach to the coronary circulation and development of myocardial ischemia. In: *Cardiovascular Flow Modelling and Measurement with Application to Clinical Medicine*. Szerk.: Sajjadi S, Nash G, Rampling M. Oxford University Press, Oxford. 1999;153-162.

81. Kesmarky G, Toth K, Habon L, Vajda G and Juricskay I. Hemorheological parameters in coronary artery disease. *Clin Hemorheol Microcirc* 1998;18:245-251.
82. Baskurt OK, Levi E, Caglayan S, Dikmenoglu N, Ucer O, Guner R, Yorukan S. The role of hemorheologic factors in the coronary circulation. *Clin Hemorheol* 1991;11:121-127.
83. Mozsik Gy, Fiegler M, Juricskay I, Mezey B, Toth K. Oxygen free radicals, lipid metabolism, and whole blood and plasma viscosity in the prevention and treatment of human cardiovascular diseases. *Bibl Nutr Diet* 1992;49:111-124.
84. Born GVR, Cross MJ. The aggregation of blood platelets. *J Physiol* 1963;168:178-195.
85. Clauss A. Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens. *Acta Haematol* 1957;17:237-246.
86. Klose HJ, Volger E, Brechtelsbauer H, Heinich L, Schmid-Schonbein H. Microrheology and light transmission of blood. *Pflugers Arch* 1972;333:126-139.
87. Dormandy J, Flute P, Matrai A, Bogar L, Mikita J. The new St George's blood filtrometer. *Clin Hemorheol* 1985;5:975-983.
88. Cambria-Kiely JA. Possible mechanisms of aspirin resistance. *J Thromb Thrombolysis* 2002;13:49-56.
89. Fusegawa Y, Handa S. Platelet aggregation induced by ADP or epinephrine is enhanced in habitual smokers. *Thromb Res* 2000;97:287-295.

90. Renaud SC, Ruf J. Effects of alcohol on platelet functions. *Clin Chim Acta* 1996;246:77-89.
91. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm II, Welsh PA, Brooks L, Sapp SK, Topol EJ. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001;88:230-235.
92. Pongrácz E, Bauer E, Bernát SI, Bálint K. ASA non-responció vizsgálata, az Ipaton filmtablettával szerzett tapasztalatok. *Novitates* 2002;1:15-23.
93. Tarján J, Jáger R, Salamon A. Az acetilsalicylsav nonresponderek gyakorisága thrombocytá aggregatio vizsgálata alapján. *Novitates* 2002;2:1-1.
94. Stef Gy, Bócsa Z, Erdélyi K, Tóth K, Veress G. A thrombocytá-aggregáció gátlás laboratóriumi eredményességének összevetése a klinikai hatékonysággal szekunder prevenció során. *Clin Cardiol* 2002;Suppl.2:76.
95. Toth K, Habon T, Horvath I, Mezey B, Juricskay I, Mozsik Gy. Hemorheological and hemodynamical parameters in patients with ischemic heart disease at rest and at peak exercise. *Clin Hemorheol* 1994;14:329-338.
96. Bogár L, Tóth K, Juricskay I, Késmárky G, Pálfy A. Az áramlástanai szempontból optimális hematokritérték meghatározása. *Transzfúzió* 2003;36:13-18.
97. Marton Zs. Hemorheological methods in the investigation of risk factors of myocardial ischemia and of the antioxidant properties of different cardiovascular drugs. Ph.D. disszertáció. 2002.

98. Toth K, Mezey B, Juricskay I, Javor T. Hemorheological changes during the hospital phase of acute myocardial infarction: sex differences? *Med Sci Res* 1989;17:841-844.
99. Tóth K, Bogár I, Simor T, Juricskay I. Haemorheologiai paraméterek alakulása a myocardialis infarctus hospitalis szakában. *Orv Hetilap* 1990;131:15-19.
100. Tóth K, Simor T, Mezey B, Juricskay I, Jávor T. Haemorheologiai paraméterek alakulása a myocardialis infarctust követő fél évben. *Orv Hetilap* 1990;131:727-730.
101. Marton Zs, Horvath B, Alexy T, Kesmarky G, Czopf L, Habon T, Kovacs L, Papp E, Halmosi R, Mezey B, Roth E, Toth K. Follow-up of hemorheological parameters and platelet aggregation in patients with acute coronary syndromes. *Clin Hemorheol Microcirc* in press, 2003.
102. Toth K, Bogar L, Juricskay I, Keltai M, Yusuf S, Haywood LJ, Meiselman HJ. The effect of RheothRx Injection on the hemorheological parameters in patients with acute myocardial infarction (CORE Trial substudy). *Clin Hemorheol Microcirc* 1997;17:117-125.
103. Toth K, Nemes J, Czopf L, Kapronczay P, Kesmarky G, Juricskay I, Roth E, Mozsik Gy. Effects of doxazosin on hemorheological, hemodynamic and lipid parameters in patients with essential hypertension. *Clin Hemorheol Microcirc* 1999;20:57-61.
104. Csornai M, Pongrácz E. Cerebrovascularis betegségek. In: A klinikai haemorheológia alapjai. Szerk.: Bernát SI, Pongrácz E. Kornétás Kiadó. Budapest. 1999; 115-126.

105. Adams HP, Biller J. Vascular diseases of the nervous system. In: Ischemic cerebrovascular diseases. Neurology in Clinical Practice. Szerk.: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Butterworth-Heinemann Kindó. Newton, 1996 II: 993-1031.
106. Szegedi N. Agyi vascularis betegségek. In: Kardiológia 2000. Szerk.: Temesváry A., Gyenes G. Melania Kft., Budapest, 2000: 221-258.
107. Bednar MM, Gross CE. Antiplatelet Therapy in Acute Cerebral Ischaemia. Stroke 1999;30:887-893.
108. Fisher M, Meiselman HJ. Hemorheological factors in cerebral ischemia. Stroke 1991;22:1164-1169.
109. Cavestri R, Radice L, Ferrerini F, Longhini E. Influence of erythrocyte aggregability and plasma fibrinogen concentration on CBF with aging. Acta Neurol Scan 1992;85:292-298.
110. Ott E, Fazekas F, Tschinkel M, Bertha G, Lechner H. Rheological aspects of cerebrovascular disease. Eur Neurol 1983;22:35-37.
111. Wood JK, Kee DB. Hemorheology of the cerebral circulation in stroke. Stroke 1985;16:765-772.
112. Ernst E, Resch KL, Matrai A, Buhl M, Schlosser P, Paulsen HP. Impaired blood rheology: risk factor after stroke. J Internal Medicine 1991;229:457-462.
113. Mchedlishvili G, Shakarishvili R, Momtselidze N, Gobejishvili L, Aloeva M, Mantskava M. Comparative values of erythrocyte aggregability versus other indices of hemorheological disorders in patients with ischemic brain infarcts. Clin Hemorheol 2000;22:9-15.

105. Adams HP, Biller J. Vascular diseases of the nervous system. Ischemic cerebrovascular diseases. *Neurology in Clinical Practice*. Szegedi N, Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Butterworth-Heinemann K, Newton. 1996 II: 993-1031.
106. Szegedi N. Agyi vascularis betegségek. In: *Kardiologia 2000*. Szegedi N, Temesváry A., Gyenes G. Melania Kft., Budapest. 2000: 221-258.
107. Bednar MM, Gross CE. Antiplatelet Therapy in Acute Cerebral Ischaemia. *Stroke* 1999;30:887-893.
108. Fisher M, Meiselman HJ. Hemorheological factors in cerebral ischemia. *Stroke* 1991;22:1164-1169.
109. Cavestri R, Radice L, Ferrerini F, Longhini E. Influence of erythrocyte aggregability and plasma fibrinogen concentration on CBF in aging. *Acta Neurol Scan* 1992;85:292-298.
110. Ott E, Fazekas F, Tschinkel M, Bertha G, Lechner H. Rheological aspects of cerebrovascular disease. *Eur Neurol* 1983;22:35-37.
111. Wood JK, Kee DB. Hemorheology of the cerebral circulation after stroke. *Stroke* 1985;16:765-772.
112. Ernst E, Resch KL, Matrai A, Buhl M, Schlosser P, Paulsen W. Impaired blood rheology: risk factor after stroke. *J Internal Medicine* 1991;229:457-462.
113. Mchedlishvili G, Shakarishvili R, Momtselidze N, Gobejishvili N, Aloeva M, Mantskava M. Comparative values of erythrocyte aggregability versus other indices of hemorheological disorders in patients with ischemic brain infarcts. *Clin Hemorheol* 2000;22:9-15.

114. Coull BM, Beamer N, de Garmo P, Sexton G, Nordt F, Knox R, Seaman GVP. Chronic blood hyperviscosity in subjects with acute stroke, transient ischemic attack and risk factors for stroke. *Stroke* 1991;22:162-168.
115. Ernst F, Matrai A, Marshall M. Blood rheology in patients with transient ischemic attacks. *Stroke* 1988;19:634-636.
116. Lowe GD, Lee AJ, Rumley A, Price JF, Fowkes FG. Blood viscosity and risk of cardiovascular events: The Edinburgh Artery Study. *Br J Haematol* 1997;96:168-173.
117. Fisher M, Herbert J, Meiselman J. Hemorheological factors in cerebral ischemia. *Stroke* 1991;22:1164-1169.
118. Grotta J, Ackerman R, Correia J, Fallick G, Chang J. Whole blood viscosity parameters and cerebral blood flow. *Stroke* 1982;13:296-301.
119. Harrison MJG, Pollock S, Dendell BE, Marshall J. Effect of haematocrit on carotid stenosis and cerebral infarction. *Lancet* 1981;2:114-115.
120. Tanahashi N, Tomota M, Kobari M, Konno S, Takeda H, Yokoyama M és mtsai. Erythrocyte aggregability in subtypes of cerebral infarction. *Clin Hemorheol* 1996;16:143-149.
121. Sakuta S. Blood filterability in cerebrovascular disorders with special references to erythrocyte deformability and ATP content. *Stroke* 1981;12:824-828.
122. Dormandy JA. Red cell deformability. *Eur Neurol* 1983;22:23-29.

123. Kontos HA. Oxygen radicals in cerebral vascular injury. *Circ Res* 1985;57:508-516.
124. Siesjo BK, Agardh CD, Bengtsson F. Free radicals and brain damage. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1989;1:165-211.
125. Siesjo BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. *J Neurosurg* 1992;77:337-354.
126. Habon T, Szabados E, Kesmarky G, Halmosi R, Past T, Sumegi B, Toth K. The effect of carvedilol on enhanced ADP-ribosylation and red cell membrane damage caused by free radicals. *Cardiovasc Res* 2001;52:153-60.
127. Liu TH, Beckman JS, Freeman BA, Hogan EL, Hsu CY. Polyethylene-glycol-conjugated superoxide dismutase and catalase reduce ischemic brain injury. *Am J Physiol* 1989;256:H589-593.
128. Tóth A, Halmosi R, Habon T, Szabados E, Deres P, Sümegi B, Hideg K, Tóth K. Az antioxidáns kezeléstől a poli (ADP-ribóz) polimeráz gátlókig - a kardioprotekció lehetőségei ischaemia-reperfúzió során. *Magyar Belorv Arch* 2001;54:107-111.
129. Halmosi R, Czopf L, Késmárky G, Habon T, Tóth K, Juricskay I, Róth E, Mózsik Gy. A haemorheológiai paraméterek és antioxidáns mechanizmusok változása ischaemiás szívbetegekben nitrát, illetve lovastatin kezelés hatására. *Card Hung* 1999;28:53-59.
130. Czopf L, Halmosi R, Kesmarky G, Habon T, Toth K, Juricskay I, Roth E, Mozsik Gy. Lovastatin and nitrate therapy induced changes in hemorheological parameters and in free radical mediated processes in patients with ischaemic heart disease. *Perfusion* 1999;12:50-58.

131. Hall ED, Andrus PK, Althaus JS, VonVoigtlander PF. Hydroxyl radical production and lipid peroxidation parallels selective post-ischemic vulnerability in gerbil brain. *J Neurosci Res* 1993;34:107-112.

132. Phillis JW. A 'radical' view of cerebral ischemic injury. *Prog Neurobiol* 1994;42:441-448.

133. Halmosi R, Deres P, Toth A, Berente Z, Kalai T, Sumegi B, Hideg K, Toth K. 2,2,5,5-tetramethylpyrroline-based compounds in prevention of oxyradical-induced myocardial damage. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002;40:854-867.

134. Seiffge D, Kiesewetter H. Effect of pentoxifylline on single red cell deformability. *Klin Wochenschr* 1981;59:1271-1272.

135. Smud R, Sermukslis B, Kartin D. Changes in blood viscosity induced by pentoxifylline. *Pharmacotherapeutica* 1976;1:229-233.

136. Stefanovich V. Effect of pentoxifylline on energy rich phosphates in rat's erythrocytes. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1975;10:747-750.

137. Weithmann KU. Reduced platelet aggregation by pentoxifylline stimulated prostacyclin release. *Vasa* 1981;10:249-252.

138. Frampton JE, Brogden RN. Pentoxifylline (oxpentifylline). A review of its therapeutic efficacy in the management of peripheral vascular and cerebrovascular disorders. *Drug Aging* 1995;7:480-503.

139. Habon T, Toth K, Wittmann I, Past T, Juricskay I. The protective effect of pentoxifylline on the free radical induced red blood cell membrane damage. *Clin Hemorheol* 1993;13:316.

140. Tkacova R, Tomori Z, Nistiarova A. Anti-hypoxic potency of cerebroprotective drugs studied in a model of acute reversible respiratory failure. *Biomed Biochim Acta* 1989;48:465-471.
141. Moriau M, Crasborn L, Lavenne-Pardonge E, von Frenckell R, Col-Debeys C. Platelet anti-aggregant and rheological properties of piracetam. *Arzneimittelforschung* 1993;43:110-118.
142. Orgogozo JM. Piracetam in the treatment of acute stroke. *Pharmacopsychiatry* 1999;32:25-32.
143. Kuzuya F. Effects of vinpocetine on platelet aggregability and erythrocyte deformability. *Therapia Hungarica* 1985;33:22-34.
144. Bencsath P, Debreczeni L, Takacs L. Effect of ethyl apovincamate on cerebral circulation of dogs under normal conditions and in arterial hypoxia. *Arzneimittelforschung* 1976;26:1920-1923.
145. Karpati E, Szporny L. General and cerebral haemodynamic activity of ethyl apovincamate. *Arzneimittelforschung* 1976;26:1908-1912.
146. Gulyas B, Csiba L, Kerényi L, Galuska L, Tron L. The effect of a single-dose intravenous vinpocetine on chronic stroke patients. A PET study. In: *Positron Emission Tomography: A Critical Assessment of Recent Trends*. Kluwer Academic Publishers, Netherlands. 1998; 291-306.
147. Hayakawa, M. Effect of vinpocetine on red blood cell deformability in vivo measured by a new centrifugation method. *Arzneimittelforschung* 1992;42:281-283.

148. Kosugi I, Gonda T, Okada K. Effects of apovincaminic acid on the oxygen affinity in human erythrocytes. *Jpn J Pharmacol Ther* 1987;10:1901-1905.

149. Sirges M, Nekrassov V. Vinpocetine selectively inhibits neurotransmitter release triggered by sodium channel activation. *Neurochem Res* 1999;24:1585-91.

150. Venditti P, Masullo P, Di-Meo S, Agnisola C. Protection against ischemia-reperfusion induced oxidative stress by vitamin E treatment. *Arch Physiol Biochem* 1999;107:27-34.

9. A SZERZŐ PUBLIKÁCIÓI

I. Könyvfejezet:

KESMARKY G., **HORVÁTH B.** és TOTH K. A haemorheologiai tényezők szerepe az atherosclerosis kialakulásában. In: Atherosclerosis. Ed: Császár, nyomtatásban, 2003.

II. Teljes közlemények

1. MARTON, ZS., KESMARKY, G., VEKASI, J., CSER, A., RUSSAI, R., **HORVATH, B.** and TOTH, K. Red blood cell aggregation measurements in whole blood and fibrinogen solutions by different methods. Clin. Hemorheol. Microcirc., 24, 75-83, 2001.

2. MARTON, ZS., HALMOSI, R., **HORVATH, B.**, ALEXY, T., KESMARKY, G., VEKASI, J., BATTYANY, I., HIDEG, K. and TOTH, K. Scavenger effect of experimental and clinically used cardiovascular drugs. J. Cardiovasc. Pharm., 38, 745-753, 2001.

3. **HORVÁTH B.**, MÁRTON ZS., HALMOSI R., ALEXY T., SZAPÁRY L., VÉKÁSI J., BÍRÓ ZS., HABON T., KÉSMÁRKY G. és TÓTH K. Cerebrovasculáris támadáspontú gyógyszerek szabad gyökfogó hatásának vizsgálata. Orv. Hetilap, 142, 13-17, 2002.

4. **HORVATH, B.**, MARTON, ZS., HALMOSI, R., ALEXY, T., SZAPARY, L., VEKASI, J., BIRO, ZS., HABON, T., KESMARKY, G. and TOTH, K. In vitro antioxidant properties of pentoxifylline, piracetam and vinpocetine. Clin. Neuropharmacol., 25, 37-42, 2002.

5. MÁRTON ZS., HALMOSI R., **HORVÁTH B.**, ALEXY T., KÉSMÁRKY G., VÉKÁSI J., BATTYÁNY I., HIDEG K. és TÓTH K. Kísérleti stádiumban lévő és a klinikai gyakorlatban használt kardiovaszkuláris gyógyszerek antioxidáns hatásának vizsgálata. *Card. Hung.* 32: 63-69, 2002

6. SZAPÁRY, L., **HORVÁTH, B.**, MÁRTON, ZS., ALEXY, T., KÉSMÁRKY, G., SZŐTS, M., PUSCH, G., GAÁL, V., PÁLFI, A., KOLTAI, K., JURICKAY, I., TÓTH, K. A krónikus ischaemiás agyérbetegségek haemorheologiai jellemzői. *Agyérbetegségek.* 9, 2-7, 2003.

7. SZAPÁRY, L., **HORVÁTH, B.**, MÁRTON, ZS., ALEXY, T., KÉSMÁRKY, G., SZŐTS, M., CZOPF, J., TÓTH, K. Vinpocetin hatása a krónikus agyérbetegek haemorheologiai viszonyaira. *Orv. Hetilap* 144, 973-978, 2003.

8. SZAPÁRY L., SZŐTS M., **HORVÁTH B.**, MÁRTON ZS., ALEXY T., KÉSMÁRKY G., JURICKAY I., NAGY F., GAÁL V. és TÓTH K. A kardiovaszkuláris rizikófaktorok hatása az agyérbetegek haemorheologiai viszonyaira. *Orv. Hetilap.* 144, 1085-1090, 2003.

9. SZAPÁRY L., CSALÓDI R., PUSCH G., **HORVÁTH B.**, ALEXY T., MÁRTON ZS., KÉSMÁRKY G., SZŐTS M., KOLTAI K., TÓTH K. A thrombocytaaggregáció-gátló kezelés hatékonyságának aggregometriás vizsgálata ischaemiás agyérbetegeknél. *Agyérbetegségek,* 9 (3), 12-17, 2003.

10. ALEXY T., STEF GY., MÁRTON ZS., **HORVÁTH B.**, KOLTAI K., PÁLFI A., FEHÉR G., BÓCSA Z., PUSCH G., SZAPÁRY L., KÉSMÁRKY G., VERESS G., TÓTH K. A rutinszerűen alkalmazott tromboocita aggregáció gátló kezelés hatékonyságának felmérése ér betegekben. *Kardiológus*. 2. 5-24. 2003

11. MARTON. ZS., **HORVATH, B.**, ALEXY, T., KESMARKY, G., CZOPF, L., HABON, T., KOVACS, L., PAPP, E., HALMOSI, R., MEZEY, B., ROTH, E. and TOTH, K. Follow-up of hemorheological parameters and platelet aggregation in patients with acute coronary syndromes. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, in press, 2003.

12. **HORVATH, B.**, SZAPARY, L., MARTON, ZS., ALEXY, T., KESMARKY, G. and TOTH, K. Short-term effects of atorvastatin on hemorheologic parameters, platelet aggregation and endothelium dysfunction in patients with hypercholesterolemia. (reviewed letter) *Eur. Heart J.*, in press, 2003.

13. **HORVÁTH B.**, HEGEDŰS D., SZAPÁRY L., MÁRTON ZS., ALEXY T., KOLTAI K., GYEVNÁR ZS., JURICSKAY I., TÓTH K. és KÉSMÁRKY G. A von Willebrand faktornak, mint az endothelium diszfunkció markerének vizsgálata ér betegekben. *Orv. Hetilap*. nyomtatásban, 2003.

14. SZAPARY, L., **HORVATH, B.**, MARTON, ZS., ALEXY, T., KESMARKY, G., SZOTS, M., KOLTAI, K., CZOPF, J. and TOTH, K. Short term effect of low dose atorvastatin on hemorheological parameters, platelet aggregation and endothelial function in cerebrovascular patients with dyslipidemia. *CNS Drugs*, in press, 2003.

15. SZAPARY, L., **HORVATH, B.**, MARTON, ZS., ALEXY, T., DEMETER, N., SZOTS, M., KLABUZAI, A., KESMARKY, G., JURICKAY, I., GAAI V., CZOPF, J. and TOTH, K. Hemorheological disturbances in patients with chronic cerebrovascular diseases. Clin. Hemorheol. Microcirc. accepted for publication.

16. ALEXY, T., TOTH, A., MARTON, Z., **HORVATH, B.**, KOLTAI, K., KESMARKY, G., KALAI, T., HIDEG, K., SUMEGI, B., TOTH, K. Inhibition of platelet aggregation by poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors. J. Cardiovasc. Pharmacol., accepted for publication.

17. **HORVATH, B.**, HEGEDUS, D., SZAPARY, L., MARTON, ZS., ALEXY, T., KOLTAI, K., CZOPF, L., WITTMANN, I., JURICKAY, I., TOTH, K. and KESMARKY, G. Examination of von Willebrand factor activity and the effect of atorvastatin therapy on endothelial dysfunction in vascular diseases. Clin. Cardiol., under publication.

18. MARTON, ZS., HALMOSI, R., ALEXY, T., **HORVATH, B.**, TOTH, A., FEHER, G., KOLTAI, K., KESMARKY, G., HABON, T., SUMEGI, B., HIDEG, K. and TOTH, K. Hemorheological methods in drug research. Clin. Hemorheol. Microcirc., under publication.

III. Citálható abstractok

1. KÉSMÁRKY G., MÁRTON ZS., **HORVÁTH B.**, JURICKAY I., TÓTH K. és MÓZSIK GY. A szívizom vérellátásának haemorheologiai aspektusai. XLVIII. Dunántúli Belgyógyász Vándorgyűlés, 2001. június 14-16., Kaposvár. Magyar Belorv. Arch. Suppl. 2, 54, 67-68, 2001.

2. MÁRTON ZS., **HORVÁTH B.**, KÉSMÁRKY G., NAGY B., PAPP E., CZOPF L., HABON T., KOVÁCS L., TÓTH K. és MÓZSIK GY. A haemorheológiai faktorok és a thrombocyta-funkció mérésének jelentősége akut ischaemiás coronaria szindrómában. XLVIII. Dunántúli Belgyógyász Vándorgyűlés, 2001. június 14-16., Kaposvár, Magyar Belorv. Arch. Suppl. 2, 54, 70, 2001.

3. **HORVÁTH B.**, MÁRTON ZS., ALEXY T., KÉSMÁRKY G., CZOPF L., HABON T., HALMOSI R., KOVÁCS L., PAPP E., SZABADOS E., JURICSKAY I. és TÓTH K. A thrombocyta aggregatio, a von Willebrand faktor aktiváció és a haemorheológiai paraméterek mérésének jelentősége akut ischaemiás coronaria szindrómában. Magyar Kardiológusok Társasága 2002. évi Tudományos Kongresszusa, 2002. április 30-május 3., Balatonfüred, Card. Hung. Suppl. 20, 2002.

4. MÁRTON ZS., HALMOSI R., ALEXY T., **HORVÁTH B.**, KÉSMÁRKY G., HIDEG K. és TÓTH K. Kísérleti stádiumban lévő és klinikai gyakorlatban használt kardiovaszularis gyógyszerek gyökfogó hatásának vizsgálata. Magyar Kardiológusok Társasága 2002. évi Tudományos Kongresszusa, 2002. április 30-május 3., Balatonfüred, Card. Hung. Suppl. 71, 2002.

5. ALEXY T., MÁRTON ZS., **HORVÁTH B.**, TROMPOS K., BABOCSAY E., KÉSMÁRKY G. és TÓTH K. Rutinszerűen alkalmazott thrombocyta aggregatio gátló gyógyszerek hatásvizsgálata. Magyar Kardiológusok Társasága 2002. évi Tudományos Kongresszusa, 2002. április 30-május 3., Balatonfüred, Card. Hung. 77, 2002.

6. **HORVATH, B.**, MARTON, ZS., KESMARKY, G., ALEXY, T., JURICKSKAY, I. and TOTH, K. The importance of hemorheological parameters and platelet aggregation in patients with acute coronary syndromes. XIVth World Congress of Cardiology, May 5-9, 2002, Sydney, Australia, J. Am. Coll. Cardiol., 39, Suppl. B, 125B, 2002.

7. MARTON, ZS., HALMOSI, R., **HORVATH, B.**, ALEXY, T., KESMARKY, G., HIDEG, K. and TOTH, K. Antioxidant properties of H-2545 and other cardiovascular drugs. XIVth World Congress of Cardiology, May 5-9, 2002, Sydney, Australia, J. Am. Coll. Cardiol., 39, Suppl. B, 12B, 2002.

8. PAPP E., CZOPF L., HABON T., HALMOSI R., KOVÁCS L., **HORVÁTH B.**, MÁRTON ZS., MELEGH B., TAHIN T., KOMÓCSI A., HORVÁTH I., TÓTH K. és MÓZSIK GY. Drog indukálta fiatalkori miokardiális infarktus. A Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának XLIX. Vándorgyűlése, Nagykanizsa, 2002. június 13-15., Magyar Belorv. Arch. Suppl. 53, 2002.

9. KÉSMÁRKY G., MÁRTON ZS., **HORVÁTH B.**, ALEXY T., HEGEDŰS D., CZOPF L., HABON T., KOVÁCS L., TÓTH K. és MÓZSIK GY. A hemoreológiai és artériás thrombosis rizikó felmérése akut ischaemiás coronaria-szindrómában. A Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának XLIX. Vándorgyűlése, Nagykanizsa, 2002. június 13-15., Magyar Belorv. Arch. Suppl. 56-57, 2002.

10. TOTH, K., MARTON, ZS., **HORVATH, B.**, ALEXY, T., KESMARKY, G. and JURICKSKAY, I. Hemorheological parameters in cardiovascular diseases. 4th International Congress of Pathophysiology, 2002. Június 29-Július 5, Budapest, Acta Phys. Hung., 89, 71, 2002.

11. SZAPARY, L., **HORVATH, B.**, MARTON, ZS., ALEXY, T., DEMETER, N., KLABUZAI, A., JURICKSKAY, I., GAAL, V., CZOPF, J. and TOTII, K. Hemorheological disturbances in chronic phase cerebrovascular patients. 11th European Stroke Conference, May 29-June 1, 2002, Geneva, Switzerland, Cerebrovasc. Dis., 13 (Suppl. 3), 37, 2002.

12. SZAPARY, L., **HORVATH, B.**, MARTON, ZS., ALEXY, T., SZOTS, M., CSANODI, R., KLABUZAI, A., JURICKSKAY, I., CZOPF, J. and TOTH, K. Effects of low dose acetyl salicylic acid (ASA) and ticlopidine on platelet aggregability in chronic phase ischaemic stroke patients. 11th European Stroke Conference, May 29-June 1, 2002, Geneva, Switzerland, Cerebrovasc. Dis., 13 (Suppl. 3), 19, 2002.

13. KESMARKY, G., MARTON, ZS., **HORVATH, B.**, ALEXY, T., JURICKSKAY, I. and TOTH, K. Hemorheology, thrombosis and endothelial dysfunction in cardiovascular diseases. 11th International Congress of Biorheology and 4th International Conference on Clinical Hemorheology, September 22-26, 2002, Antalya, Turkey, Biorheology, 39, 605, 2002.

14. **HORVATH, B.**, MARTON, ZS., ALEXY, T., KESMARKY, G., JURICKSKAY, I. and TOTH, K. Hemorheological parameters, von Willebrand factor activity and platelet aggregation in acute coronary syndromes. 11th International Congress of Biorheology and 4th International Conference on Clinical Hemorheology, September 22-26, 2002, Antalya, Turkey, Biorheology, 39, 606, 2002.

15. SZAPARY, L., **HORVATH, B.**, MARTON, ZS., ALEXY, T., KESMARKY, G., SZOTS, M., JURICKSKAY, I., CZOPF, J. and TOTH, K. Hemorheological disturbances and platelet aggregation in patients with chronic cerebrovascular diseases. 11th International Congress of Biorheology and 4th International Conference on Clinical Hemorheology, September 22-26, 2002, Antalya, Turkey, Biorheology, 39, 606, 2002.

16. ALEXY, T., MARTON, ZS., HALMOSI, R., **HORVATH, B.**, KÉSMÁRKY G., HEGEDŰS, K. and TÓTH, K. Examination of the antioxidant properties of cardio- and cerebrovascular drugs in an in vitro rheological model. 11th International Congress of Biorheology and 4th International Conference on Clinical Hemorheology, September 22-26, 2002, Antalya, Turkey, Biorheology, 39, 607, 2002.

17. KÉSMÁRKY G., **HORVÁTH B.**, HEGEDŰS D., ALEXY T., MÁRTON ZS., SZAPÁRY L., JURICSKAY I. és TÓTH K. A von Willebrand-faktornak mint az endothelium diszfunkció markerének mérése ér betegekben. A Magyar Belgyógyász Társaság XXXIX. Nagygyűlése, 2002. november 21-23. Budapest, Magyar Belorv. Arch., 55, 80, 2002.

18. SZAPARY, L., SZOTS, M., **HORVATH, B.**, MARTON, ZS., ALEXY, T., KESMARKY, G., KLABUZAI, A., JURICSKAY, I., CZOPF, J. and TOTH, K. The effects of cardiovascular risk factors on hemorheological parameters in patients with chronic cerebrovascular diseases. 6th Congress of European Federation of Neurological Societies, October 26-29, 2002, Vienna, Eur. J. Neurol., 9 (Suppl. 2), 169, 2002.

19. KÉSMÁRKY G., MÁRTON ZS., **HORVÁTH B.**, ALEXY T., KOLTAI K., FEHÉR G. és TÓTH K. A trombocita aggregáció-gátló kezelés hatásosságának felmérése ér betegekben. Magyar Kardiológusok Társasága 2003. évi Tudományos Kongresszusa, 2003. május 14-17., Balatonfüred. Card. Hung. Suppl. 2, A8, 2003.

20. **HORVÁTH B.**, HEGEDŰS D., KÉSMÁRKY G., SZAPÁRY L., MÁRTON ZS., ALEXY T., JURICSKAY I., KOLTAI K., GYEVNÁR ZS. és TÓTH K. A von Willebrand faktor vizsgálata és befolyásolásának lehetősége atorvastatin terápiával ér betegekben. Magyar Kardiológusok Társasága 2003. évi Tudományos Kongresszusa, 2003. május 14-17., Balatonfüred. Card. Hung. Suppl. 2, A9, 2003.

21. ALEXY T., TÓTH A., MÁRTON ZS., **HORVÁTH B.**, KOLTAI K., PÁLFI A., KÉSMÁRKY G., HIDEG K., SÜMFGI B. és TÓTH K. Poli(ADP-ribóz) polimeráz gátlók trombocita aggregáció gátló hatásának vizsgálata. Magyar Kardiológusok Társasága 2003. évi Tudományos Kongresszusa, 2003. május 14-17., Balatonfüred. *Card. Hung. Suppl. 2.* A63, 2003.

22. **HORVÁTH B.**, HEGEDŰS D., KÉSMÁRKY G., SZAPÁRY L., MÁRTON ZS., ALEXY T., JURICKAY I., KOLTAI K., GYEVNÁR ZS. és TÓTH K. A von Willebrand faktor vizsgálata és befolyásolásának lehetősége atorvastatin terápiával értegekben. A Magyar Belgyógyász Társaság 50. Nagygyűlése, Pécs, 2003. június 26-28., Magyar Belorv. Arch., Suppl. 2. 56, 58-59, 2003.

23. ALEXY T., STEF GY., MÁRTON ZS., **HORVÁTH B.**, KOLTAI K., PÁLFI A., FEHÉR G., BÓCSA Z., PUSCH G., SZAPÁRY L., KÉSMÁRKY G., VERESS G. és TÓTH K. A rutinszerűen alkalmazott trombocita aggregáció gátló kezelés hatékonyságának felmérése értegekben. A Magyar Belgyógyász Társaság 50. Nagygyűlése, Pécs, 2003. június 26-28., Magyar Belorv. Arch., Suppl. 3/2, 56, 31, 2003.

24. KESMARKY, G., ALEXY, T., **HORVATH, B.**, MARTON, ZS., KOLTAI, K., SZAPARY, L., and TOTH, K. Efficiency of antiplatelet therapy in vascular patients. Congress of the European Society of Cardiology, 30 August-3 September, 2003, Vienna, Austria, *Eur. Heart J.*, in press, 2003.

25. MARTON, ZS., HALMOSI, R., **HORVATH, B.**, ALEXY, T., KESMARKY, G., HIDEG, K., TOTH, K. Antioxidant properties of H-2545 and other cardiovascular drugs. IVth International Symposium on Myocardial Cytoprotection: From basic science to clinical perspectives, September 25-27, 2003, Pecs, Hungary, *Exp. Clin. Cardiol.*, 8, 44, 2003.

26. TOTH, A., ALEXY, T., MATON, ZS., **HORVAH, B.**, KOLTAI, K., PAI FI, A., KESMÁRKY, G., KALAI, T., HIDEG, K., SÜMEGI, B., TOTH, K. Inhibition of platelet aggregation by poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors. 1Vth International Symposium on Myocardial Cytoprotection: From basic science to clinical perspectives, September 25-27, 2003, Pécs, Hungary. *Exp. Clin. Cardiol.*, 8, 50, 2003.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Vizsgálatainkat a PTF ÁOK I.sz. Belgyógyászati Klinika Haemorheologiai Laboratoriumában vegeztük.

Köszönetet szeretnék mondani program- és temavezetőnek, Dr. Tóth Kálmán professzornak, aki lehetőséget adott kutatásaim végrehajtásához és egész munkám során támogatott, segítséggel és hasznos tanácsokkal látott el.

Köszönettel tartozom Dr. Késmárky Gábornak, aki a Haemorheologiai Laboratórium vezetőjeként irányította, felügyelte és segítette munkámat.

A statisztikai elemzésekben nyújtott segítségért hálával tartozom Dr. Juricskay Istvánnak, míg munkám klinikai részének lebonyolításában Dr. Czopf Lászlótól, Dr. Habon Tamástól, Dr. Kovács Lászlótól és Dr. Papp Elődtől kaptam a legtöbb segítséget. A neurológiai témájú vizsgálatokban nyújtott segítségéért Dr. Szapáry Lászlónak tartozom köszönettel.

A mérések kivitelezésében nagyon sok segítséget kaptam munkatársaimtól, Dr. Márton Zsolttól, Dr. Alexy Tamástól, Dr. Koltai Katalintól és Dr. Hegedüs Dalmától. Köszönettel tartozom a sok technikai segítségért Nagy Lászlóné és Pavlikné Rigler Klára asszisztensnőknek és az I.sz. Belgyógyászati Klinika Kardiológiai Osztály nővéreinek.

Végül köszönettel tartozom szüleimnek, akik végig mellettem álltak és támogattak.