

ARTÉRIÁS STIFFNESS

MAGAS KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓJÚ BETEGEKBEN

Ph.D. Tézis

Dr. Meiszterics Zsófia

Témavezető: Dr. Gaszner Balázs, Ph.D., Med. Habil.

Doktori Iskola vezető: Prof. Dr. Bogár Lajos, Ph.D., D.Sc.

Programvezető: Prof. Dr. Szokodi István, Ph.D., D.Sc.



Pécsi Tudományegyetem

Szívgyógyászati Klinika

Pécs

2022

1. Bevezetés

Világszerte az ateroszklerotikus (AS) szív- és érrendszeri (kardiovaszkuláris - CV) betegségek (ASCVD) vezetnek a halálozási statisztikákat. Az elmúlt néhány évtizedben hatékony és biztonságos rizikóbecslési módszerek és elérhető kezelési lehetőségek láttak napvilágot a CV kockázat csökkentésére, beleértve a populáció alapú megközelítéseket és a magas kockázatú egyénekre irányuló terápiákat. Általánosságban elmondható, hogy minél magasabb az abszolút CV rizikó, annál nagyobb a kockázati tényezők kezelésének abszolút haszna, ezáltal a prevenciós stratégia kiemelt célja az igen magas rizikójú betegek azonosítása. A klinikailag dokumentált ASCVD-ben illetve a 2-es típusú diabetes mellitusban (T2DM) szenvedő betegek többsége igen magas CV kockázatnak van kitéve a CV események előfordulására. Ezen betegek szűrése és kiemelése a populációs szintű CV rizikóbecsléssel kivitelezhető, azonban további, egyéni szintű CV kockázat meghatározással személyre szabott prevenciós stratégia megalkotása válhat elérhetővé.

Vizsgálataink fókuszában a vaszkuláris biomarkerek közül az érfal tágulási ellenállását, az érfali merevséget (artériás stiffness) jellemző paraméterek szerepeltek. Ezen biomarkerek sajátossága a nyomásváltozások hatására bekövetkező csökkent érfali rugalmasság kimutatása, mely az artéria falának funkcionális és szerkezeti változásait jellemzi. A pulzushullám terjedési sebesség (PWV) az artériás merevség gold standard paramétere. A PWV mellett az augmentációs index (Aix) mérése terjedt el a klinikai gyakorlatban. Az emelkedett stiffness paramétereket számos betegség kialakulásával, patomechanizmusával hozták összefüggésbe: AS, hipertónia (HT), krónikus koszorúér szindróma (CCS), T2DM és vesebetegség. Az emelkedett artériás stiffness a mortalitás erős prediktorának bizonyult egészséges egyéneknél, cukorbetegyeknél és poszt-infarktusos betegeknek egyaránt. Az emelkedett PWV a major nemkívánatos kardiovaszkuláris események (MACE) független prediktoraként további rizikóstratifikációra nyújt lehetőséget ST-elevációs miokardiális infarktuson (STEMI) átesett betegeknek. Következésképpen, az artériás merevség meghatározása jelentős szereppel bír az igen magas CV rizikójú betegek kockázatfelmérésében, a prognózis megítélésében, valamint a személyre szabott másodlagos prevenciós stratégia megválasztásában.

A rendelkezésre álló számos prognosztikai bizonyíték ellenére, az artériás merevség mérése nem terjedt el a klinikai gyakorlatban. Ennek hátterében a meghatározás technikai nehézségei és a különböző mérési módszerekkel számított stiffness értékek jelentős szórása áll. Az applanációs tonometrián alapuló carotis-femorális (cf) PWV számítás a non-invasív mérések gold standardja, mely a jelenleg érvényes prevenciós irányelvekben 10 m/s-os határértékkel (cut-off) szerepel a CV kockázat meghatározásában. Azonban, ez a mérési technika sem terjedt el a napi klinikai gyakorlatban a bonyolult, standardizált módszertan, valamint a nagy elemszámú vizsgálatokon alapuló referenciaértékek hiánya miatt.

Ezen technikai és módszertani akadályokat alapul véve az elmúlt évtizedben számos, a mindennapi klinikai és kutatási gyakorlatban alkalmazható módszert fejlesztettek ki az artériás merevség meghatározására. A PWV hullám-analízis technikák (például oszcillometrikus

eszközök) lehetőséget kínálnak a PWV-mérés egyszerűsítésére, lehetővé téve ezen eszközök széles körű, „felhasználó barát” alkalmazását. Hátrányuk azonban, hogy a PWV kalkulációja során a pulzushullám által megtett út meghatározása testfelszíni mérésen, ezáltal távolság becslésen alapul, mely mind a távolságot, mind a PWV értékét felülbecsülheti. Továbbá, a különböző mérőeszközök eltérő módszertani elve miatt a mért értékek és referencia tartományok jelentős különbséget mutatnak. Mindezek alapján szükséges az artériás stiffness módszer-specifikus cut-off értékeinek meghatározása az egyéni rizikófelmérés javítása érdekében.

A szív mágneses rezonanciás vizsgálat (CMR) az aorta hosszának direkt, non-invazív mérését, ezáltal rendkívül pontos PWV-meghatározást tesz lehetővé. A fáziskontraszt (PCI) technika alkalmazásával, kiváló pontossággal és reprodukálhatósággal tudunk áramlásmérést és PWV számítást végezni. A CMR klinikai jelentősége megkérdőjelezhetetlen poszt-infarktusos betegek esetén a bal kamra (LV) funkció, morfológia és az infarktus (MI) kiterjedésének megítélése szempontjából. A CMR-alapú PWV meghatározás egy ígéretes technikának tűnik, mely a rutin CMR protokoll minimális módosításával további CV rizikóbecslést lehetővé tevő többletinformációt eredményez. Mindezekkel szemben a méréshez szükséges jelentős finansziális, műszaki és személyi feltételek miatt, a CMR alapú PWV mérés nem része a mindennapi rutinnak.

Az ASCVD-ben szenvedő betegek kezelésére vonatkozó aktuális európai és amerikai ajánlások megkülönböztetnek profilaktikus (CV kimenetelt igazoltan csökkentő) és a tünetek enyhítése céljából alkalmazott gyógyszereket. Számos tanulmány kimutatta a különböző farmakológiai ágensek, úgy, mint a vérnyomáscsökkentők, sztatinok, antidiabetikumok, gyulladáscsökkentő szerek, endotelin-A receptor antagonisták és vazopeptidáz inhibitorok érfali merevségre gyakorolt jótékony hatását. Ezen gyógyszerek artériás stiffnessre gyakorolt hatása általában csekély, de nagy részük mind a dinamikus, mind a strukturális komponensekre hatással van. Távlati terápiás lehetőségként felmerül a kérdés: szükséges-e a károsodott vaszkuláris biomarker (artériás stiffness) célzott gyógyszeres kezelése, illetve mely készítmények alkalmazhatók erre a célra? Továbbá nyomon követhető-e igazolt ASCVD-ben szenvedőknél a gyógyszeres prevenció stratégia hatékonysága az artériás stiffness esetleges változásaiban? A metabolikus modulátor tulajdonságokkal rendelkező anginas tüneteket enyhítő trimetazidin az endoteliális funkció javulását idézi elő egy hemodinamikai paramétereket nem befolyásoló, anti-iszkémiás hatásmechanizmussal. Mindezek alapján kérdéses a tüneti szerként alkalmazott trimetazidin érfali merevségre kifejtett hatása, mely a klinikai tünetek változásának értékelésével párhuzamosan, új terápiás lehetőséget adhat az artériás stiffness modulációjára.

2. Célkitűzések

Kutatásunk átfogó célja volt megvizsgálni az artériás stiffness paraméterek (PWV és Aix) szerepét magas CV kockázati profillal rendelkező betegeknél, a módszertani megfontolások, a cut-off értékek meghatározása, a főbb CV kimenetek előrejelzése és a terápiás megközelítések tekintetében.

2.1. Két non-invazív PWV mérési technika összehasonlítása

Célunk volt két, invazívan validált PWV mérési módszer összehasonlítása; az oszcillometriás alapon működő Arteriograph (AG) és a CMR alapú fáziskontraszt technika összehasonlítása, 75 fő CMR vizsgálatra referált betegnél.

2.2. Az artériás stiffness paraméterek mérése a major nemkívánatos CV események előrejelzésére poszt-infarktusos betegeknél

Célunk volt a PWV, és az Aix cut-off értékeinek meghatározása AG és CMR mérések során, és ezen paraméterek prognosztikai értékeinek validálása 49, korábban STEMI-n átesett betegnél. A betegek 6 éves utánkövetése során megvizsgáltuk a MACE előfordulását, amely magában foglalta a bármely okból bekövetkezett halálozást, a nem fatális MI és iszkémiás stroke előfordulását, valamint a szívelégtelenség és koszorúér-revaszkularizáció miatti hospitalizációt.

2.3. A trimetazidin terápiás hatása az érfali merevségre

Célul tűztük ki a 6 hónapos trimetazidin-kezelés hatékonyságának és biztonságosságának felmérését egy nagy elemszámú (737 fő), CCS-ben és T2DM-ben szenvedő, magas CV-kockázatú betegcsoportban. Továbbá egy 122 főből álló alcsoportban megvizsgáltuk a trimetazidin kezelés hatását az artériás stiffness paraméterekre (PWV és Aix).

3. Az artériás stiffness mérési módszerei

3.1. Oszcillometriás alapú mérési módszer Arteriograph eszközzel

Az invazívan validált Arteriograph (AG) készülék (TensioMed, Budapest, Magyarország) a felkaron regisztrált artériás nyomásgörbékkel, oszcillometriás módszerrel méri a PWV-t. Ennek az okklúziós technikának az alapelve a pulzushullám-visszaverődési koncepció alapul; az első, közvetlen pulzushullám végigfut az aortán, majd visszaverődve az aorta bifurkációjáról, egy második szisztolés pulzushullám regisztrálódik. A készülék kiszámolja a két

szisztolés pulzushullám közötti időintervallumot (visszatérési idő). A pulzushullám által megtett utat egy direkt testfelszíni távolságméréssel számítjuk a jugulum és a symphysis között. A pulzushullám által megtett távolságot elosztva az első és a visszavert hullám közötti időkülönbséggel, kiszámíthatjuk a vizsgált aorta szakasz PWV-jét m/s-ban. A szoftver az Aix kiszámítását is lehetővé teszi, a hullámvisszaverődés által okozott nyomásnövekedés és a pulzusnyomás arányaként. Minden mérést 5 perc pihenés után, fekvő helyzetben végeztünk. Egymást követően, két AG mérés történt, és a statisztikai elemzéshez a két mérés eredményeinek átlagát vettük alapul.

3.2. Fáziskontraszt CMR technika

A vizsgálatokat egy 1,5 T-s MRI szkenneren (Magnetom Avanto, Siemens, Erlangen, Németország) végeztük, klinikai indikációval; szívizom életképesség meghatározására vagy kardiomiopátia gyanújával. A rutin CMR vizsgálat során háromdimenziós (3D) aorta angiográfiát végeztünk, majd sebességkódolt PCI-t alkalmaztunk az áramlás mérésére az aortában, két előre meghatározott helyén; a felszálló aortán, valamint közvetlenül a veseartériák eredése előtt a leszálló aortán. A pulzushullám által megtett út hosszát ezen síkok között, az aorta középvonala mentén határoztuk meg. A MASS analitikai szoftver új moduljával (MASS, v2020 EXP, Leiden University Medical Center, Leiden, Hollandia), amelyet kutatócsoportunk kérésére és együttműködésével fejlesztettünk ki, a kapott áramlási görbéket egy valós áramlással egyidejű időeltolódással ábrázoltuk. Az időeltolódás kiszámításához az áramlásgörbe maximális meredekség-emelkedéséhez szükséges időt használtuk. A szoftver, a mért távolság és idő adatokból automatikusan számította a PWV értékét (m/s-ban kifejezve).

Az LV volumeneket és funkciót rövid tengelyű mozgófelvételeken értékeltük félautomata QMassMR szoftverrel, speciális trabekuláció-detektáló algoritmussal - MassK mód (QMassMR, 7.6-os verzió, Medis Medical Imaging Systems, Leiden, Hollandia). A típusos iszkémiás (szubendokardiális vagy transzmurális) késői kontrasztanyag halmozás (LGE) mintázatát vizuálisan értékeltük az LGE felvételeken. Az MI térfogatát félautomata módszerrel, az átlagos normál szívizom jelintenzitás feletti 5 standard deviáció (SD) küszöbértékével határoztuk meg, majd kiszámoltuk az infarktus méretét az LV szívizom százalékában kifejezve. Ezt követően meghatároztuk az LV hegponyszámot (LVSS), valamint a regionális falmozgás és falvastagodás vizuális szemikvantitatív értékelését is elvégeztük a falmozgási index (WMSI) alapján.

4. Oszcillometriás és CMR alapú PWV számítási módszerek összehasonlítása

4.1. Vizsgálati populáció és módszerek

75 beteget vizsgáltunk (56 férfi és 19 nő, átlagéletkor: 55 ± 11 év), akiknél rutin CMR vizsgálat történt klinikai indikációval: MI-t követően a szívizom életképességének megítélése céljából vagy kardiomiopátia gyanúja miatt. A 75 vizsgált egyénből 49 beteg szenvedett el korábban STEMI-t, a további 26 betegnél nem szerepelt CCS az anamnézisben. A CMR PWV mérést követően minden betegnél történt oszcillometriás alapú (AG) PWV meghatározás is.

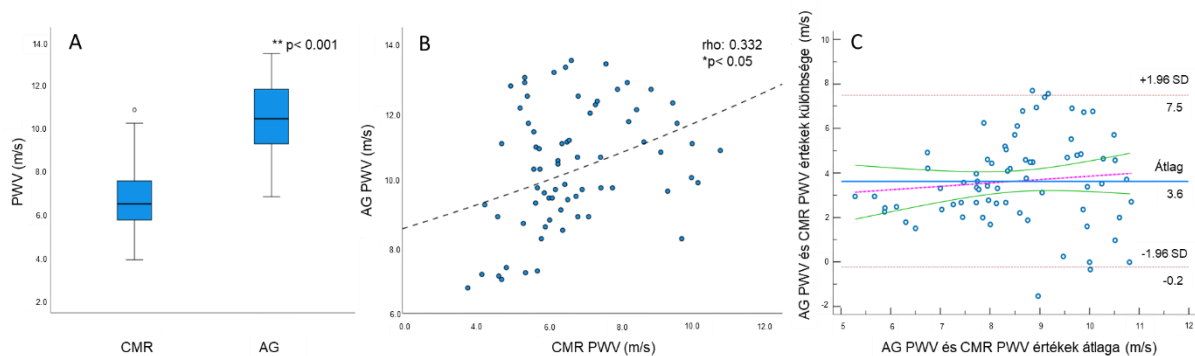
4.2. Statisztikai analízis

A statisztikai elemzéshez az SPSS Statistics for Windows (27.0 verzió, IBM Corp, Armonk, NY, USA) alkalmazást használtuk. A módszerek összehasonlítását Spearman korrelációs együtthatóval, Mann-Whitney analízissel és Bland-Altman analízissel teszteltük. A Bland-Altman tesztet a MedCalc Statistical Software (20.014-es verzió, MedCalc Software bv, Ostend, Belgium) segítségével végeztük. Többváltozós lineáris regressziós analízist végeztünk annak összehasonlítására, hogy a PWV értékek hogyan viszonyulnak a fiziológiai változókhoz. A 0.05-nél kisebb p-értékeket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

4.3. Eredmények

75 betegnél történt CMR-alapú PWV-meghatározás, viszont technikai okokból csak 71 betegnél tudtuk PWV-t számolni pulzushullám-analízisből (AG). A két módszer összehasonlításakor szignifikáns, pozitív korrelációt kaptunk a PWV értékek között (Spearman rho: 0.332, p: 0.005). Az abszolút PWV értékek szignifikánsan magasabbnak adódtak AG-val mérve, a CMR eredményekhez képest (átlag \pm SD: $10.35 \text{ m/s} \pm 1.77 \text{ m/s}$ vs. $6.73 \text{ m/s} \pm 1.59 \text{ m/s}$; medián (IQR): 10.4 m/s ($9.2\text{-}11.9 \text{ m/s}$) vs. 6.44 m/s ($5.64\text{-}7.5 \text{ m/s}$); $p < 0.001$). A Bland Altman-analízis 3.6 m/s -os átlagos különbséget adott a két mérési módszerrel nyert PWV értékek között (egyezés felső és alsó határa: -0.2 és 7.5 m/s). A variációs együttható 43.9% volt (**1. ábra.**).

Korreláltattuk az AG és CMR mérésekből származó PWV értékeket a betegek általános jellemzőivel, valamint a CMR vizsgálatból nyert LV volumetrikus és funkcionális adatokkal. Mindkét módszerrel nyert PWV adatok szignifikáns korrelációt mutattak az életkorral és a szisztolés vérnyomással ($p < 0.05$), ellenben a nemek között nem találtunk különbséget. A többváltozós lineáris regressziós analízis kimutatta, hogy az életkor, a BMI és a pulzusszám prediktív értékkel bír a CMR-rel mért PWV-re ($p < 0.05$). Azonban az AG mérések során csak az életkor mutatott szignifikánsan összefüggést a PWV-vel, mint független faktoral ($p < 0.05$).



1. ábra: Az AG-val és CMR-rel mért PWV értékek összehasonlítása Mann-Whitney analízissel (A), Spearman korrelációval (B) és Bland-Altman analízissel (C)

4.4. Diskusszió

A közelmúltban számos új mérési módszer látott napvilágot, amelyek lehetővé teszik a PWV meghatározását a klinikai rutin során. Vizsgálatunkban két validált, non-invazív PWV mérési technikát, az oszcillometriás és a CMR alapú módszert hasonlítottuk össze. Az eredmények közepesen erős korrelációt mutattak, a Bland-Altman analízis pedig elfogadható egyezést mutatott a két módszer mérési eredményei között. A PCI CMR-rel mért abszolút PWV értékek azonban szignifikánsan alacsonyabbak voltak az AG-hoz képest.

Mindkét technika a „tranzitidő” módszert használja a PWV-számításhoz, de az AG oszcillometriás artériás nyomáshullámokat, míg a PCI CMR áramlási görbéket elemez. Ezen túlmenően az alkalmazott távolságmérések is eltérnek, az AG becsüli a pulzushullám által megtett utat (jugulum-symphysis távolság), a CMR technika pontos távolságmérésre nyújt lehetőséget. Számos módszertani megfontolás került leírásra a távolságszámítások tekintetében, mivel a közvetlen testfelszíni távolságmérést használó eszközök bizonyítottan túlbecsülik a valós anatómiai útvonalat. A kérdés további tisztázása céljából újra számoltuk az AG generált PWV értékeket a CMR mérésből kapott távolságokkal és a pulzushullám-analízisből nyert tranzitidőkkel. Ez a hibrid módszertan jelentősen csökkentette a két PWV meghatározás közötti különbséget (3.6 m/s versus 1.4 m/s, $p < 0.05$), mely azonban továbbra is szignifikánsnak bizonyult. Ebből következően, egyéb további tényezők is befolyásolhatják az eltérő eredményeket, úgy mint a környezeti tényezők, az eltérő vizsgált érszakaszok különböző regionális rugalmassági tulajdonságai vagy a tranzitidő számításban tetten érhető apró eltérések (hullámcsúcsok közötti detektálás vs. a maximális meredekség módszer, szimultán mérés vs. az EKG-kapuzott CMR szekvenciális adatgyűjtés).

Az oszcillometriás módon működő készülék műszaki egyszerűsége lehetőséget nyújt a napi klinikai gyakorlatban való alkalmazásra. Ezzel ellentétben, a jelentős finansziális és technikai feltételeket igénylő CMR használta nyilvánvalóan nem elsődleges a PWV meghatározására, de az egyéb klinikai indikációval végzett rutin CMR vizsgálatot kiegészítő PWV-számítás többletinformációval szolgálhat a beteg CV rizikójáról.

Összefoglalásként fontos hangsúlyozni, hogy a különböző non-invazív módszerekkel mért PWV értékek jól korrelálnak egymással és hasonló tendenciát mutatnak, azonban a mért PWV értékek eltérő abszolútérték tartománya miatt, a számolt PWV adatok nem cserélhetők fel egymással. Ezért az egyéni rizikóstratifikáció javítása érdekében, minden PWV mérési módszer alkalmazásakor szükséges lenne korrigált referencia tartományok és küszöbértékek meghatározására.

5. Artériás stiffness paraméterek a MACE előrejelzésére poszt-infarktusos betegekben

5.1. Vizsgálati populáció és módszerek

49 fő, korábban STEMI-n átesett beteget vizsgáltunk. CMR-rel meghatároztuk a maradék LV funkciót, a szívizom életképességét és az infarktus kiterjedését. Minden betegnél történt CMR alapú PWV mérés, majd AG-val is meghatároztuk a stiffness adatokat. A magas CV rizikójú, poszt-infarktusos betegek értékeit 26 kontroll egyén adataival vetettük össze, akiknek nem szerepelt korábbi CCS az anamnézisben és CMR-rel sem volt igazolható kardiomiopátiára utaló eltérés.

A poszt-infarktusos betegek (N: 49) 6 éves utánkövetésben részesültek a major nemkívánatos CV események felmérésére (bármely okból bekövetkezett halálozás, a nem fatális MI és iszkémiás stroke előfordulása, valamint a szívelégtelenség és koszorúér-revaszkularizáció miatti hospitalizáció). Meghatároztuk a stiffness paraméterek (PWV és Aix) küszöbértékeit a MACE-mentes túlélés előrejelzésére, valamint validáltuk a prognosztikai értéküket.

5.2. Statisztikai analízis

A statisztikai elemzést az SPSS 27 statisztikai szoftverrel (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) végeztük. A vizsgált csoportok közötti különbségek tesztelésére Mann-Whitney analízist, független mintás t-próbát vagy Kruskal-Wallis tesztet alkalmaztunk. A PWV és Aix paraméterek optimális cut-off értékeinek meghatározására ROC elemzést végeztünk. A túlélési görbéket Kaplan-Meier grafikonokkal ábráztuk, és a csoportokat log-rank teszttel hasonlítottuk össze. Egy- és többváltozós Cox-regressziós analízist végeztünk a kimenetelt előrejelző tényezők azonosítására. A 0,05-nél kisebb p-értékeket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

5.3. Eredmények

5.3.1. Artériás stiffness paraméterek a poszt-infarktusos betegekben és a kontroll csoportban

Összesen 75 beteget (49 poszt-MI és 26 kontroll egyént) vizsgáltunk. A két csoport között nem volt statisztikai különbség az átlagéletkorban, a szisztolés és diasztolés vérnyomásban és a pulzusszámban. A CMR-ből származó LV volumetrikus és funkcionális adatokat összehasonlítva a két csoport között, szignifikánsan alacsonyabb ejekciós frakciót (EF), verővolumen indexet (SVi) és perctérfogat indexet (COi) mértünk a poszt-infarktusos betegekben ($p < 0.05$).

Mindkét módszerrel szignifikánsan magasabb PWV értékeket mértünk a magas CV kockázatú, poszt-infarktusos betegekben a kontroll csoporthoz képest (medián (IQR) AG: 11.0 m/s (9.7-12.2 m/s) vs. 9.05 m/s (7.3-10.1 m/s), MRI: 6.85 m/s (5.9-8.1 m/s) vs. 5.79 m/s (4.9-6.5 m/s), $p < 0.001$). Ezen túlmenően, a poszt-MI betegekben szignifikánsan magasabb Aix értékeket kaptunk az AG mérések során, a kontroll csoporthoz képest (Aix medián (IQR) AG: 40.6 % (29.1-48.1 %) vs. 26.4 % (18.4-45.3 %), $p < 0.05$).

Az artériás stiffness paramétereket korreláltatva (Spearman) a betegek kiindulási jellemzőivel, valamint a volumetrikus és funkcionális LV adatokkal, szignifikáns korrelációt kaptunk az AG-PWV és az indexált végszisztolés volumen (ESVi), az SVi és az EF között az össz-beteg csoportban, ellenben a CMR-PWV értékek nem mutattak összefüggést az LV adatokkal. Ezenkívül, egyik mérési módszerrel származtatott PWV érték sem korrelált az LV funkciót jelző paraméterekkel, sem a poszt-infarktusos, sem a kontroll csoportban. Az Aix esetén az életkorral és a szisztolés vérnyomással szignifikáns korrelációt kaptunk, mind az össz-beteg kohorszban, mind a poszt-infarktusos csoportban, azonban a kontroll betegek esetén csak a BMI korrelált Aix értékekkel. Továbbá, mindhárom csoportban szignifikáns korrelációt detektáltunk a pulzusszámmal. Az össz-beteg csoportban szintén erős szignifikáns korrelációt észleltünk a COi-vel ($p < 0.001$), mindemellett ez a korreláció mind a poszt-infarktusos, mind a kontroll csoportban is fellelhető volt, alacsonyabb szignifikancia-szint mellett ($p < 0.05$).

Típusos iszkémiás LGE mintázat (szubendokardiális-szubepikardiális extenzió vagy transmuralis heg) a poszt-infarktusos betegek 69 %-ánál (34/49) volt kimutatható. Az LGE-t mutató betegekben szignifikánsan alacsonyabb EF-t ($p: 0.001$) és szignifikánsan magasabb indexált végszisztolés, végdiasztolés volument (ESVi, EDVi) ($p < 0.001$) és LV izomtömeg indexet ($p < 0.05$) mértünk az LGE nélküli poszt-MI betegekhez képest. Egyik artériás stiffness paraméter (bármely módszerrel mért PWV és/vagy Aix) sem mutatott szignifikáns korrelációt az LGE-vel összefüggésben (CMR PWV $p: 0.305$, AG PWV $p: 0.576$, AG Aix $p: 0.601$). Ha azonban az LGE-t mutató poszt-infarktusos betegek adatait hasonlítottuk a kontroll csoport értékeihez, akkor mindkét módszerrel szignifikánsan magasabb PWV értékeket kaptunk LGE jelenléte esetén (AG $p < 0.001$, CMR $p < 0.05$), mindazonáltal, az Aix értékek kapcsán nem találtunk szignifikáns eltérést ($p: 0.291$).

Az infarktus mérete (az össz-miokardium százalékában kifejezve, a normál szívizom jelintenzitás + 5 SD küszöbérték mellett) erős pozitív korrelációt mutatott az LVSS-sel, a WMSI-vel (ρ : 0.82; 0.63, mindkettő $p < 0.001$) és az ESVi, EDVi-vel (ρ : 0.52; 0.35, $p < 0.001$ és $p < 0.05$), valamint erős negatív korrelációt az EF-fel (ρ : -0.59, $p < 0.001$). Azonban, egyik artériás stiffness paraméter sem korrelált az infarktus méretével. Megvizsgáltuk továbbá a heg transzmurális kiterjedésének összefüggését a PWV vagy Aix értékekkel. Az LVSS 3 fokozatú skálája szerinti csoportosítást követően (nincs LGE, < 50 %-os és ≥ 50 %-os transzmuralitás) nem találtunk szignifikáns különbséget az érfali merevségre utaló adatok és a hegepanzió között Kruskal-Wallis teszt alkalmazásával. (CMR PWV p : 0.224, AG PWV p : 0.297, AG Aix p : 0.158).

5.3.2. PWV szerepe a MACE előrejelzésében poszt-infarktusos betegeknél

A PWV prognosztikai értékének meghatározása céljából a poszt-infarktusos betegek hosszútávú, 6 éves utánkövetésben részesültek MACE eseményekre fókuszálva. Az **1. táblázat** mutatja az összes MACE eseményt az utánkövetés során. A vizsgált 49 beteg közül 14 betegnél egy, míg 17 betegnél kettő vagy több jelentős nemkívánatos CV esemény jelentkezett.

MACE esemény	Poszt-infarktusos betegek (N: 49)	CMR PWV (N: 49)		AG PWV (N: 46)	
		< 6.47 m/s	≥ 6.47 m/s	< 9.625 m/s	≥ 9.625 m/s
MACE-t elszenvedett beteg száma, N (%)	31 (63)	7 (14)	24 (49)	6 (13)	22 (48)
Összes MACE esemény, N	51	10/51	41/51	8/48	40/48
Bármely okból bekövetkezett halálozás, N (%)	8 (15)	0	8 (20)	1 (12.5)	7 (17.5)
CV halálozás, N (%)	3 (6)	0	3 (7)	0	3 (7.5)
Nem-fatális MI, N (%)	6 (12)	0	6 (15)	1 (12.5)	5 (12.5)
Koronária-revaszkularizáció miatti hospitalizáció, N (%)	28 (55)	9 (90)	19 (46)	5 (62.5)	20 (50)
Szívelégtelenség miatti hospitalizáció, N (%)	6 (12)	1 (10)	5 (12)	1 (12.5)	5 (12.5)
Iszkémiás stroke, N (%)	3 (6)	0	3 (7)	0	3 (7.5)

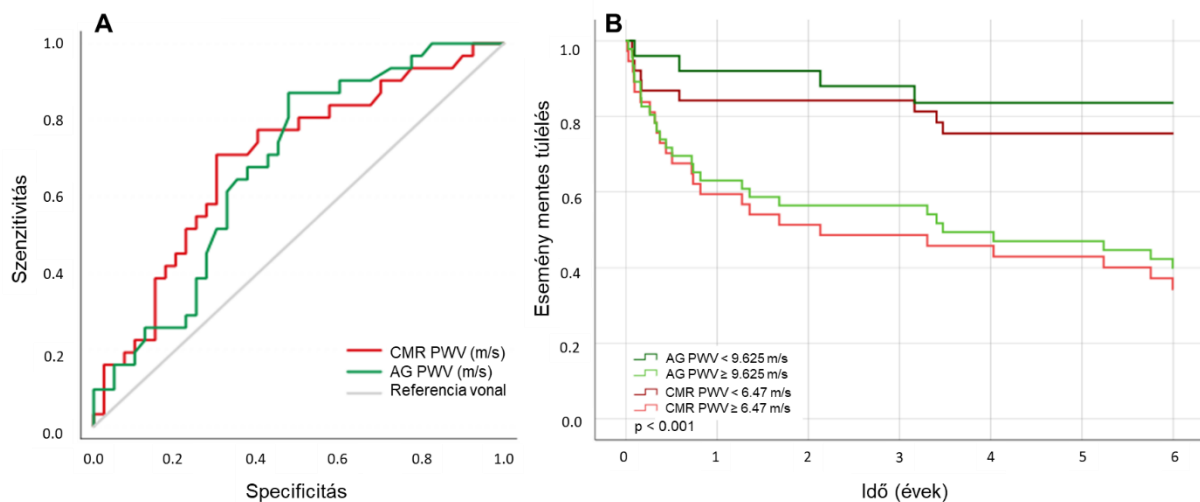
1. táblázat: A major nemkívánatos CV események (MACE) előfordulása a poszt-infarktusos betegcsoportban, illetve az AG-val és CMR-rel mért PWV cut-off értékek szerinti csoportosítást követően.

A MACE-t elszenvedett betegek idősebbek voltak (60.2 ± 6.9 vs. 52.7 ± 5.5 év, $p < 0.05$), és mindkét módszerrel magasabb PWV értékek mértünk a MACE-t nem mutató betegcsoporthoz képest (CMR: 6.98 (6.5 – 8.6) vs. 6.20 (5.69 – 7.39) m/s, AG: 11.5 (9.95 – 12.63) vs. 10.1 (9.23 – 11.18) m/s, $p < 0.05$). Ezen túlmenően, szignifikánsan magasabb ESVi (31.46 (19.73 – 42.22) vs. 20.75 (17.84 – 31.33) ml/m², $p < 0.05$) és alacsonyabb EF (53.7 (46.7 – 63.9) vs. 66.3 (47.9 – 70.3) %, $p < 0.05$) volt kimutatható a MACE-en átesett betegeknél. Nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget a MACE-ben szenvedő és MACE-en át nem esett betegek alábbi paramétereit tekintetében: nem, BMI, átlagos diasztolés vérnyomás és pulzusszám, T2DM

előfordulása, dohányzás jelenléte, valamint az MI mérete vagy egyéb volumetrikus CMR paraméter adatai között.

ROC analízis alkalmazásával kiszámoltuk a MACE-mentes túlélés előrejelzésére optimalizált PWV cut-off értékeket (CMR: 6.47 m/s; görbe alatti terület (AUC) 0.697, 95 %-os konfidencia intervallum - CI: 0.57–0.82, szenzitivitás: 0.710, specificitás: 0.300); AG: 9.625 m/s; AUC: 0.682, 95 % CI: 0.56-0.81, szenzitivitás: 0.871, specificitás: 0.475) (**2. ábra**). A major nemkívánatos CV események szignifikánsan gyakrabban fordultak elő cut-off feletti/magas PWV-vel rendelkező poszt-infarktusos betegeknél (**1. táblázat**).

Kaplan-Meier túlélési analízist végeztünk, a MACE-mentes túlélési időt alapul véve az első nemkívánatos CV esemény megjelenéséig. Szignifikánsan rövidebb MACE-mentes túlélési időt igazoltunk a magas PWV-vel rendelkező betegeknél, mindkét módszer esetén (átlagos túlélési idő (95 % CI) CMR: 2.99 (2.16-3.83) vs. 4.60 (3.90-5.39) év, AG: 3.22 (2.47–3.97) vs. 5.05 (4.32-5.76) év, $p < 0.001$) (**2. ábra**). Az egyváltozós Cox-regressziós analízis a MACE prediktoraként az életkort, a kórelőzményben szereplő hipertóniát, a szívelégtelenséget, az LV volumetrikus és funkcionális paramétereit (EDVi, ESVi, EF, LGE), valamint mindkét módszerrel (CMR, AG) meghatározott PWV értékeit igazolta ($p < 0.05$). Többváltozós Cox regressziós analízis alapján mindkét módszerrel mért PWV a MACE független prediktorának adódott, ha az életkort, a nemet, az átlagos artériás vérnyomást (MAP), a BMI-t, a dohányzást és a PWV értékeket együttesen vizsgáltunk (CMR PWV HR: 1.31 (1.07-1.66), AG PWV HR: 1.24 (1.01-1.53), $p < 0.05$).



2. ábra: ROC analízis (A) a MACE előrejelzésére optimalizált PWV cut-off értékek számítására: CMR-PWV cut-off: 6.47 m/s; AG-PWV cut-off: 9.625 m/s. Kaplan-Meier görbék (B) a MACE-mentes túlélés vizsgálatára a PWC cut-off értékek szerinti stratifikációt követően.

5.3.3. Az Aix szerepe a MACE előrejelzésében poszt-infarktusos betegeknél

A pulzushullám analízisből (AG) nyert Aix adatok szerepét is megvizsgáltuk a CV kimenetel előrejelzésére. Ugyanezen poszt-infarktusos betegcsoportban ROC analízissel meghatároztuk az optimalizált Aix cut-off értéket, majd ezt követően túlélési elemzést végeztünk az előbbieknél megfelelően. Az ROC analízissel 34.225 %-os Aix cut-off értéket igazoltunk (AUC: 0.673, 95 % CI: 0.55–0.80, szenzitivitás: 0.774, specificitás: 0.375). Kaplan-Meier analízissel, a PWV-hez hasonlóan, szignifikánsan alacsonyabb MACE-mentes túlélési időt detektáltunk emelkedett Aix-értékkel rendelkező betegeknél (átlagos túlélési idő (95 % CI): 3.37 (2.57–4.17) vs. 4.84 (4.06–5.62) év, p : 0.003). Többváltozós Cox-regressziós analízissel igazoltuk, hogy az Aix az életkor mellett a MACE független prediktív faktora, az Aix-et, az életkort, a nemet, a MAP-ot, a BMI-t és a dohányzást együtt vizsgálva (életkor HR: 1.037 (95 % CI: 0.09-1.09), Aix AG HR: 1.043 (95 % CI: 1.01-1.08), p < 0.05).

5.4. Diszkusszió

Poszt-infarktusos betegekben mért emelkedett artériás stiffness összefüggésben áll a szívimra gyakorolt káros hatásokkal és a hemodinamikai változásokkal. Az infarktus kiterjedése pedig bizonyítottan hatással van a miokardiális remodellingre, valamint a maradék LV funkcióra. Kutatásunkban célul tűztük ki az emelkedett érfali merevség patofiziológiai hatásának vizsgálatát a sérült szívimra és az infarktus méretére.

Számos tanulmánynak megfelelően, szignifikánsan magasabb artériás stiffness értékeket igazoltunk poszt-infarktusos betegeknél, a kontroll csoporthoz képest. Az érfali merevség és a CCS súlyossága közötti összefüggés ellentmondásos eredményeket adott az irodalomban. Egyes publikációk alátámasztották a károsodott stiffness értékek (PWV és Aix) kapcsolatát a CCS súlyosságával, azonban több vizsgálatban az Aix nem mutatott összefüggést a CCS kiterjedésével és súlyosságával. Számos egyéb vizsgálat nem talált szignifikáns összefüggést a koszorúér-lézió kiterjedése (SYNTAX pontszáma) és a regionális stiffness paraméterek (PWV és Aix) között. Jelen munkánkban sem a PWV értékek, sem az Aix adatok nem korreláltak az infarktus méretével. Ezen túlmenően, a PWV értékek sem a poszt-infarktusos, sem a kontroll csoportban nem mutattak összefüggést az LV-funkciót jelző paraméterekkel. Feistritzer és mtsai, eredményeinkhez hasonlóan, nem találtak szignifikáns összefüggést a PWV és LV EF, EDSVi, LVMass és az infarktus mérete között. Mindazonáltal, az Aix esetében, minden csoportban szignifikáns korrelációt találtunk Aix és COi értékek között. Összességében kijelenthetjük, hogy bár károsodott artériás funkciót igazoltunk a poszt-infarktusos betegcsoportban; emelkedett PWV és Aix értékeket mérve, de ezen artériás stiffness paraméterek nem korrelálnak az infarktus kiterjedésével.

Korábbi meta-analízisek igazolták a PWV prediktív értékét a CV események és bármely okból bekövetkezett mortalitás tekintetében. Azonban, a PWV normál tartományának és küszöbértékének meghatározása kihívást jelent a klinikai gyakorlatban. A cfPWV esetén, egy 10 m/s-os fix küszöbérték használata javasolt, egy főként egészséges populációt alapul vevő

szakértői konszenzus véleménye alapján. Egy a közelmúltban megjelent, non-invazív PWV mérési módszerek eredményeit összefoglaló szisztematikus review és meta-analízis kimutatta az érfali merevség jelentős szerepét a CV kockázat előrejelzésében, még a magas CV kockázat profilú populációkban is. Ezen vizsgálat a CV mortalitásra a 9.9 és 13 m/s közötti küszöbértékeket, míg a bármely okból bekövetkezett halálozás tekintetében a 9.9 és 11.8 m/s közötti PWV cut-off értékeket igazolta, magas CV rizikó esetén is.

Kutatásunkban poszt-infarktusos betegekben meghatároztuk az optimalizált stiffness paraméterek határértékeit a MACE-mentes túlélés előrejelzésére, valamint igazoltuk az emelkedett PWV és Aix értékek prognosztikai jelentőségét. A 6 éves utánkövetés során 51 MACE eseményt regisztráltunk. A ROC analízissel 6.47 m/s és 9.625 m/s PWV határértéket számítottunk a MACE előrejelzésére CMR és AG mérések esetén. Azonban mind az AUC, mind a számított cut-off értékek szenzitivitása és specificitása a teszt mérsékelt statisztikai erejét jelzik. Feistritzer és társai, egy az eredményeinkhez hasonló, 7.3 m/s-os CMR-PWV cut-off értéket publikáltak, hasonló AUC-értékkel (0.68 (95 % CI 0.56-0.79)) a MACE előrejelzésére, egy STEMI-t elszenvedett betegcsoportban. Vizsgálatukban az új pangásos szívelégtelenség fellépte volt a döntő MACE esemény, míg jelen kutatásunkban a koszorúér revaszkularizáció miatt hospitalizáció tette ki a MACE események többségét. **(1. táblázat)** Az AG alapú mérésből származó PWV-eredményeink, 9.625 m/s-os PWV küszöbértékkel, alátámasztják a magas CV kockázatú populációkra vonatkozó ajánlásokat. Accus és munkatársai egy 10.15 m/s-os AG-PWV cut-off értéket számítottak a MACE előrejelzésére, amely elfogadható egyezést jelent az eredményeinkkel. Az emelkedett stiffness paramétereket mutató betegek esetén rövidebb MACE-mentes túlélést igazoltunk a 6 éves utánkövetés során. Posztinfarktusos betegekben mindkét stiffness paraméter a MACE független prediktoraként definiálható.

Eredményeink alátámasztják az érvényes prevenciók irányelvek ajánlásait, melyek kiemelik az artériás stiffness (PWV, Aix) szerepét a MACE előrejelzésében. Posztinfarktusos betegekben az artériás stiffness, különös tekintettel az emelkedett PWV, a MACE predikcióban jelentős prognosztikai értékkel bír. Eredményeink mindkét vizsgált PWV mérési módszer alkalmazhatóságát igazolták, azonban fontos kiemelni, hogy módszer-specifikus cut-off értékek használata javasolt az egyéni kardiovaszkuláris rizikóbecslésben.

6. A trimetazidin hatása az artériás stiffness paraméterekre magas CV kockázatú betegekben

6.1. Vizsgálati populáció és módszerek

Összesen 737 angina pectorisban és T2DM-ben szenvedő betegnél vizsgáltuk a 6 hónapos trimetazidin-kezelés hatékonyságát és biztonságosságát, egy prospektív, megfigyelésen alapuló, beavatkozással nem járó, nyílt klinikai vizsgálat során (OGYI/51534-1/2014).

A beválogatási kritériumok a következők voltak: 18 év feletti életkor; T2DM; stabil angina pectoris. A bevonást követően a betegek optimális antianginás gyógyszeres kezelés mellett

2×35 mg trimetazidin (Moduxin® MR, Richter Gedeon, Budapest, Magyarország) terápiában részesültek a beteg-tájékoztató elolvasását és beleegyező nyilatkozat előzetes aláírását követően. Mérsékelt csökkenés vesefunkció (kreatinin clearance: 30-60 ml/perc) esetén a csökkentett dózist, naponta 1×35 mg-ot alkalmaztunk. A vizsgálat kizárási kritériumai a következők voltak: a trimetazidin alkalmazási előíratában szereplő ellenjavallatok; tünetes szívelégtelenség; instabil angina pectoris; Parkinson-kór, extrapiramidális tünetek; súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance < 30 ml/perc).

Minden beteg 6 hónapos utánkövetésben részesült (összesen három vizit: kiindulási, 3. hónapos és 6. hónapos vizit). A betegek klinikai állapotát a második és harmadik vizit alkalmával összehasonlítottuk a kiindulási állapottal; az egészségügyi állapot változását 0-7-ig terjedő skálán értékeltük a Clinician Global Impression of Change (CGIC) segítségével. Az utolsó vizit után a betegek a szakmai irányelveknek megfelelően folytatták a kezelést.

A vizsgálat végpontjai a következők voltak: az anginás panaszok heti gyakorisága, súlyossága (Canadian Cardiovascular Society Classification: CCSC), az alkalmazott gyors hatású nitrátkészítmények mennyisége, az LV szisztolés funkciója (EF) és becsült bal pitvari töltőnyomás, terheléses EKG során felmért funkcionális státusz, az 1 mm-es ST-depresszió megjelenéséig eltelt idő, az angina kialakulásáig eltelt idő, az AG készülékkel mért artériás stiffness paraméterek (PWV és Aix) változásai, a HbA1c és egyéb laborértékek változása, CGIC, valamint a nemkívánatos események és egyéb biztonsági paraméterek dokumentálása.

Az első és a 6 hónapos vizit során laboratóriumi vizsgálatok történtek, beleértve az elektrolitokat, a vese- és májműködést, a koleszterin szinteket, a c-reaktív proteint (CRP), a húgysavat, a vércukorszintet és a HbA1c-t. Echokardiográfiás vizsgálatot végeztünk a globális LV EF és a becsült bal pitvari töltőnyomás (E/Ea) meghatározására. Az érfali merevség paramétereit (PWV és Aix) a korábban részletezett oszcillometriás alapon működő AG-val regisztráltuk (Arteriograph, TensioMed, Budapest, Magyarország). Terheléses EKG tesztet alkalmaztunk a funkcionális állapot (metabolikus ekvivalens; MET) és az angina vagy az 1 mm-es ST-depresszió megjelenéséig eltelt idő értékelésére.

6.2. Statisztikai analízis

Az összegyűjtött adatok feldolgozása az EU-GCP/ICH szabványoknak megfelelően történt. A statisztikai elemzést az SPSS 22 statisztikai szoftvercsomag (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) segítségével végeztük. A változók összehasonlítását Student t-próbával teszteltük, és az adatokat átlag ± SD formában fejeztük ki. Az összes klinikai és laboratóriumi adat statisztikai elemzését korrelációs számításokkal és varianciaanalízissel végeztük. A kiindulási és az utolsó vizit közötti változásokat 95 %-os CI-vel jellemeztük. A $p < 0.05$ valószínűségi szintet tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

6.3. Eredmények

737 magas, vagy igen magas CV kockázatú (T2DM) beteget vizsgáltunk. A betegek összesen 60 %-ánál (442 beteg) szerepelt CV vagy cerebrovaszkuláris esemény (akut MI, perkután koronária intervenció, koronária bypass graft, stroke, tranzienis iszkémiás roham). A stabil angina pectorisz mellett a betegek 88 %-ának volt hiperlipidémiája, 76 %-a magas vérnyomásban, 35 %-uk pedig perifériás érbetegségben (PAD) szenvedett.

A 6 hónapos trimetazidin-kezelés alatt klinikailag csekély, de statisztikailag szignifikáns csökkenés volt tetten érhető a szisztolés (136.1 ± 19.2 vs. 130.2 ± 10.6 Hgmm) és a diasztolés vérnyomásban (86.4 ± 7.4 vs. 78.1 ± 7.9 Hgmm), valamint a pulzusszámban (74.6 ± 10.0 vs. 71.8 ± 8.0 1/perc) a kiindulási értékekkel összehasonlítva ($p < 0.05$; minden esetben). Abban az esetben, ha kizártuk azokat a betegeket, akik hemodinamikai hatású anti-iszkémiás terápia módosításon estek át a vizsgálati időszak alatt (hosszúhatású nitrátok, β -blokkolók, kalciumcsatorna-blokkolók), akkor már nem volt statisztikailag szignifikáns változás megfigyelhető a hemodinamikai paraméterek esetén (N: 663 beteg, p : 0.20-0.41).

A trimetazidin-kezelés során az anginás tünetek heti gyakorisága szignifikáns csökkenést mutatott a második látogatáskor (3. hónap) a kiindulási értékhez képest, és a 6 hónapos kezelés során további csökkenés volt megfigyelhető (2.9 ± 2.4 vs. 1.6 ± 1.8 vs. 1.1 ± 1.6 , $p < 0.05$). Az átlagos CCSC pontszám (1.9 ± 0.8 vs. 1.4 ± 0.7 vs. 1.2 ± 0.8 , $p < 0.05$) és a gyors hatású nitrátfogyasztás klinikailag jelentős, szignifikáns javulást mutatott a 6 hónapos vizsgálati időszak alatt (1.8 ± 1.9 vs. 1.0 ± 1.1 vs. 0.6 ± 1.2 , $p < 0.05$).

Terheléses EKG-val igazoltan a 6 hónapos trimetazidin kezelés klinikailag hatékony, szignifikáns javulást eredményezett a funkcionális állapotban (6.1 ± 1.7 vs. 6.5 ± 1.7 MET, $p < 0.05$), az angina megjelenéséig eltelt időben (5.8 ± 2.3 vs. 6.4 ± 2.1 perc, $p < 0.05$) és az 1 mm-es ST-depresszió kialakulásának idejében (5.5 ± 2.5 vs. 6.5 ± 2.6 perc, $p < 0.05$). Ugyanakkor, nem jelentkezett szignifikáns változás a globális LV-i szisztolés funkcióban (55.9 ± 10.8 vs. 57.0 ± 9.8 %, p : 0.22) és a becsült bal pitvari töltőnyomásban (9.0 ± 3.4 vs. 8.8 ± 3.0 , p : 0.57).

Az érfali merevség paramétereinek (PWV és Aix) változását szintén meghatároztuk egy 122 betegből álló alcsoportban a kiindulási vizit alkalmával, majd a 6 hónapos vizitnél. A PWV értékek szignifikáns javulást mutattak a 6 hónapos trimetazidin terápia során (11.2 ± 2.1 vs. 10.4 ± 2.2 m/s, $p < 0.05$), míg az Aix értékekben nem volt kimutatható szignifikáns eltérés (41.9 ± 9.6 vs. 41.0 ± 10.9 %, p : 0.28).

6 hónapos trimetazidin-kezelés alatt a CRP szignifikáns és klinikailag jelentős 31 %-os csökkenése, a vércukorszint 11 %-os, a HbA1c szint 7 %-os csökkenése, valamint az összkoleszterin szint és az alacsony sűrűségű lipoprotein (LDL) szint, a triglicerid, a húgysav és a kreatinin klinikailag minimális, de statisztikailag szignifikáns csökkenése volt kimutatható ($p < 0.05$). Mindemellett, szignifikáns változást nem detektáltunk a nagy sűrűségű lipoprotein (HDL), a szérum glutaminsav-piruvát-transzamináz (SGPT), a szérum glutamin-oxálcetsav-transzamináz (SGOT), a karbamid-nitrogén, a kálium és a nátrium szintjében. Meghatároztuk a trimetazidin kezelés hatását a CGIC mértékére és a tolerálhatóságra, ami jelentős (39.8 %), közepes (30.2 %), illetve enyhe (19.2 %) javulást eredményezett a CGIC kérdőíves

pontszámokban; bár a betegek kis hányadánál nem volt szignifikáns változás tetten érhető a klinikai státuszban (8.5 %), illetve néhány esetben (2.3 %) minimális rosszabbodás is kimutatható volt.

A 6 hónapos kezelés alatt elenyésző számú mellékhatás volt detektálható. A 737 beteg 1.1 %-a (8 beteg) tapasztalt kezeléssel összefüggő nemkívánatos eseményeket. Öt betegnél történt hospitalizáció; két esetben perkután koronária intervencióval kezelt akut MI, két esetben elektív koszorúér-angiográfia és intervenció, valamint egy esetben pitvarfibrilláció miatt vált szükségessé kórházi kezelés. Összesen három esetben került felfüggesztésre trimetazidin terápia; két esetben kézremegés és egy esetben járászavar miatt. A vizsgálati időszak alatt halálesetet nem jelentettek.

6.4. Diszkusszió

Klinikai vizsgálatunkban a trimetazidin terápia hatékonyságát és biztonságosságát elemeztük magas és igen magas CV kockázattal rendelkező diabeteszes és CCS-ben szenvedő betegeknél. A terápia hatékonyságát nemcsak szubjektív adatok feltárásával, hanem objektív, non-invazív kardiológiai vizsgálati paraméterek széles körű alkalmazásával is értékeltük.

Eredményeink alapján, az optimális anti-iszkémiás gyógyszeres terápia mellett, kiegészítő tüneti terápiaként alkalmazott trimetazidin kezelés a klinikai tünetek csökkenését és az életminőség javulását eredményezte. A szubjektív paraméterek értékelése mellett, terheléses EKG vizsgálattal igazoltuk mind a funkcionális státuszban, mind a provokálható iszkémia idejének kiterjesztésében mérhető szignifikáns javulást. Eredményeink alátámasztják a VASCO-angina vizsgálat eredményeit, amely szintén igazolta a trimetazidin terápia hatékonyságát és tolerálhatóságát a terhelés által kiváltott szívizom iszkémia és a funkcionális kapacitás javításában stabil anginás betegeknél.

Az echokardiográfiás vizsgálatok során sem a globális szisztolés LV-funkcióban, sem a becsült bal pitvari töltőnyomásban nem volt megfigyelhető szignifikáns változás a 6 hónapos gyógyszeres kezelés során. Fontos azonban kiemelni, hogy a bevont betegek stabil általános állapotban, jó kiindulási echokardiográfiás paraméterekkel rendelkeztek. Szívelégtelenségre utaló panasz, valamint azt alátámasztó echokardiográfiás eredmény jelen vizsgálatunkban kizáró okként szerepelt.

Egészen a közelmúltig kevés adat állt rendelkezésre a trimetazidin metabolikus hatásairól az egyidejűleg T2DM-ben és CCS-ben szenvedő betegeknél. A trimetazidin a szabad zsírsav oxidáció gátlásával javítja a szívizom anyagcserét és a szívizom iszkémiát, mivel az energiatermelési folyamatokat az energetikailag hatékonyabb glükóz oxidáció felé tolja el. A rendelkezésre álló irodalom alapján, tanulmányunk volt az első klinikai vizsgálat, amely a trimetazidin kezelés hosszútávú hatását vizsgálta a szérumban glükóz- és HbA1c-szintekre CCS-ben és T2DM-ben szenvedő betegeknél. Szignifikáns, tartós javulást tapasztaltunk a vércukor- és HbA1c-szintben a vizsgálati időszak alatt. A javuló glikémiás státusz továbbá jótékony hatással lehet a CV események előfordulására. Mindemellett nagyobb multicentrikus klinikai

vizsgálatok szükségesek a trimetazidin mortalitás és MACE csökkentésre gyakorolt hatásának tisztázására.

Egy 122 betegből álló alcsoportban megvizsgáltuk az artériás stiffness paraméterek (PWV és Aix) változását. Mindkét paraméter esetén emelkedett értékeket mértünk a kiindulási állapotban, igazolva a fennálló vaszkuláris célszerv-károsodás jelenlétét ebben a magas CV-kockázatú populációban. A 6 hónapos trimetazidin-kezelés során a PWV értéke szignifikáns javulást mutatott, de az Aix adatok érdemben nem változtak a megfigyelési időszakban. A gyógyszer metabolikus modulátor tulajdonságai stabilizálják az intracelluláris foszfokreatin raktárakat, csökkentik a celluláris acidózist és az intracelluláris szabad kalcium szintet, valamint védelmet nyújtanak a szabad gyökök okozta károsodásokkal szemben, következésképpen az endotél funkció javulását idézve elő. Egyes klinikai vizsgálatok ellentmondásos eredményeket adtak a trimetazidin endotél funkcióra gyakorolt jótékony hatása tekintetében krónikus szívelégtelenségben és PAD-ban szenvedő betegeknél. Tanulmányunk az első olyan klinikai vizsgálat, amely a trimetazidin PWV-re és Aix-re gyakorolt hosszútávú hatásait értékelte. Eredményeinknek megfelelően, számos egyéb tanulmány megkérdőjelezte az Aix klinikai jelentőségét, mint vaszkuláris marker T2DM esetén. Különböző kóreléttani folyamatok szerepelhetnek az alacsony Aix magyarázataként, úgy mint a hiperinzulinémia okozta fokozott szimpatikus aktivitás T2DM-ben, valamint az inzulin indukált direkt Aix-et csökkentő hatása.

A laboratóriumi vizsgálatok alapján a 6 hónapos trimetazidin kezelés mellett a CRP értékében szignifikáns csökkenést észleltünk. Eredményeink alapján magasabb kiindulási CRP mellett érvényesül jelentősebb CRP redukció. Ezt támasztja alá alcsoport analízisünk eredménye is: a diabeteses és perifériás artériás érbetegségben együttesen szenvedő betegek profitálnak leginkább a CRP regresszióból, mely egy jelentősen magasabb kiindulási CRP szint mellett jelentkezett. Külön hangsúlyt érdemel vizsgálatunkban, hogy a trimetazidin terápia mellett a független rizikófaktorokként ismert laborparaméterek közül klinikai értelemben ugyan mérsékelt, de statisztikailag szignifikáns mértékű csökkenés volt észlelhető a húgysav, triglicerid és összcholeszterin tekintetében. Ezen effektus hátterében azonban nem csak a trimetazidin metabolikus modulátor tulajdonsága valószínűsíthető. Kezelés alatt a stabil angina pectoriszban szenvedő beteg élete megváltozik, a fájdalom csökkenése, az életminőség javulása fokozza a beteg fizikai aktivitását. Mindez vizsgálatunkban is igazolt mérsékelt (3.5 %-os) testsúly redukcióhoz, következményes javuló metabolikus státuszhoz vezetett.

A kezelés tolerálhatóságát a betegek többségénél „kiválónak” vagy „jónak” minősítettük, a betegek életminősége szignifikáns mértékben javult, és csak a betegek 2.4 %-ánál észleltünk minimális mértékű összesített állapotromlást. A kezeléssel összefüggő nemkívánatos CV eseményt a betegek 1.0 %-ánál tapasztaltunk.

Klinikai vizsgálatunk eredményei alapján megállapítható, hogy trimetazidin anti-iszkémiás terápia hatékonyan és biztonságosan alkalmazható stabil angina pectoriszban szenvedő betegekben különös tekintettel diabetes mellitus együttes fennállásakor. Tanulmányunkban az iszkémiás szívbetegség optimális gyógyszeres kezelése mellett alkalmazott 6 hónapos

kiegészítő trimetazidin terápia jelentősen javította a glükóz anyagcserét, csökkentette a HbA1c és vércukor szintet, valamint az artériás stiffness paramétereken belül a PWV értékét.

7. Diskusszió

Munkánk során célul tűztük ki az artériás stiffness paraméterek szerepének vizsgálatát magas CV kockázati profillal rendelkező betegeknél (CCS és/vagy T2DM). A PWV értékeket két non-invazív módszerrel határoztuk meg; az oszcillometriás alapú AG és a CMR PCI módszerekkel, valamint a pulzushullám analízisből számított Aix szerepét is vizsgáltuk.

Az érfali merevségi paraméterek használatát a szív-érrendszeri kockázat becslésében számos tanulmány javasolja, azonban a mérési nehézségek és a jelentős publikációs ellentmondások megnehezítik a PWV-mérés mindennapi klinikai rutinban történő széles körű alkalmazását. Jelen tanulmányban módszertani összehasonlítást végeztünk az AG és a CMR technikákkal végzett PWV-mérések között. A különböző technikai megközelítések és az eltérő távolságszámítás miatt a PCI CMR által kapott abszolút PWV adatok szignifikánsan alacsonyabbnak adódtak az AG mérések eredményeihez képest. Általánosságban elmondható, hogy a közvetlen testfelszíni távolságmérést alkalmazó non-invazív eszközök túlbecsülik a pulzushullám által megtett valós anatómiai útvonalat és ezáltal a PWV-t. A távolságmérés problematikájával kapcsolatban számos módszertani megfontolás látott napvilágot, amelyek javítják a távolságbecslés pontosságát és ezáltal egy megbízhatóbb PWV mérésre nyújtanak lehetőséget. Kutatásunkban megfelelő korrelációt és egyezést találtunk a két PWV mérési módszer eredményei között. A módszerek közötti inkonzisztencia csökkentése érdekében végzett, a CMR-rel mért távolságot használó hibrid PWV számolás javította a két módszer közötti egyezést.

Eredményeink alapján kijelenthetjük, hogy bár az oszcillometriás módszer túlbecsülheti a PWV-t a CMR eredményeihez képest, de a módszer könnyű alkalmazhatósága, és költséghatékony volta alkalmassá teszi ezt a technikát a mindennapi klinikai rutinban való alkalmazásra. A CMR vizsgálattal a pontos LV funkcionális és morfológiai elemzésen, valamint az infarktus méretének meghatározásán túl, precíz PWV-értékek származtathatók. Így a rutin CMR-vizsgálat során egy addicionális PWV számítás javíthatja az egyéni rizikóstratifikációt, még egy magas CV kockázatú, poszt-infarktusos betegcsoport esetében is. Továbbá, a MASS analitikai szoftver új modulja egy felhasználóbarát, kereskedelmi forgalomban elérhető platformot biztosít az áramlási görbék elemzéséhez és a PWV számításához. Fontos kiemelni, hogy mindkét módszer alkalmas a PWV meghatározására, azonban eltérő technikák alkalmazása esetén eszközfüggő, korrigált küszöbértékek használata javasolt.

Vizsgálatunkban célul tűztük ki a stiffness paraméterek (PWV és Aix) küszöbértékeinek meghatározását AG és CMR alapú módszerek esetén, MACE előrejelzésére STEMI-n átesett betegnél. Az irodalmi adatoknak megfelelően szignifikánsan emelkedettebb PWV és Aix értékeket találtunk a poszt-infarktusos betegekben, a kontroll csoporthoz képest. Kutatócsoportunk egy korábbi vizsgálatában két, magas CV kockázati kategóriába tartozó

betegcsoportnál, 186 igazolt CCS-ben és 152 T2DM-ben szenvedő betegnél vizsgáltuk az AG-val mért stiffness paramétereket. A PWV értékek hasonlóan emelkedetteknek bizonyultak mind a CCS, mind a T2DM csoportban, míg a T2DM betegekénél szignifikánsan alacsonyabb Aix értékeket mértünk a CCS betegekhez képest. Egyéb tanulmányok szerint az Aix inkoherens értékei a hiperinzulinémiával magyarázhatók, amely fokozott szimpatikus aktivitás következtében csökkenti az Aix értékét. Az emelkedett stiffness azonban korai pulzushullám-visszaverődést eredményez, ami hemodinamikai következményekhez, fokozott falfeszüléshez és károsodott koszorúér-perfúzióhoz vezet. Ezen túlmenően, az emelkedett aorta PWV összefüggést mutat a szívizomra gyakorolt káros hatásokkal, így közvetlenül korrelál a miokardiális falfeszülés biomarkereinek emelkedett plazmaszintjével. Kutatásunkban nem találtunk összefüggést az infarktus mérete és az érfali merevség között; sem a PWV, sem az Aix értékekkel. A PWV értékek sem a poszt-infarktusos betegekben, sem a kontroll csoportban nem mutattak összefüggést LV-funkciót jelző paraméterrel. Következtetésképpen elmondhatjuk, hogy bár a korábban STEMI-n átesett betegekénél egy károsodott artériás funkció igazolható, de eredményeink arra utalnak, hogy az artériás stiffness paraméterek és az infarktus kiterjedése között nincs érdemi összefüggés.

Korábbi meta-analízisek igazolták a PWV prediktív értékét a CV események és a bármely okból bekövetkezett halálozás előfordulása tekintetében. Az érfali merevségi paraméterek küszöbértékeinek meghatározása azonban kihívást jelent a mindennapokban. A küszöbértékek és a normál tartományok az alkalmazott módszerektől, valamint a vizsgált populáció jellegétől és kockázati tényezőitől függően eltérőek lehetnek. Szakértői konszenzus döntés alapján egy fix 10 m/s-os cfPWV küszöbérték használata javasolt egészséges egyének rizikóbecslése során. Ellenben egy közelmúltban végzett tanulmány igazolta az artériás stiffness rizikóbecslő és startifikáló szerepét magas CV kockázat esetén is.

Kutatásunkban meghatároztuk az optimalizált PWV cut-off értékeket mindkét alkalmazott módszernél a MACE-mentes túlélés előrejelzésére, és igazoltuk az emelkedett PWV prognosztikai értékét poszt-infarktusos betegekben egy 6 éves utánkövetés során. ROC analízissel 6.47 m/s-os CMR és 9.625 m/s-os AG-PWV határértéket számoltunk a MACE előrejelzésére. Az analízis további adatai (AUC, szenzitivitás, specificitás) a teszt mérsékelt statisztikai erejét jelzik. Feistritzter és munkatársai, ugyancsak PCI CMR módszerrel az eredményeinkkel összhangban álló 7.3 m/s-os PWV cut-off értéket (AUC: 0.68; 95 % CI 0.56-0.79) állapítottak meg. AG-os mérés esetén Accus és munkatársai 10.15 m/s PWV határértéket igazoltak a MACE előrejelzésére, ami jó összhangban van az általunk mért 9.625 m/s-os cut-off értékkel. Az Aix MACE előrejelzésben betöltött szerepét vizsgálva, a PWV eredményeinkkel hasonlóan szignifikánsan rövidebb eseménymentes túlélést igazoltunk cut-off érték feletti betegekénél.

Eredményeink alátámasztják a károsodott artériás stiffness (PWV, Aix) szerepét a MACE előrejelzésében. Posztinfarktusos betegekben az artériás stiffness, különös tekintettel az emelkedett PWV, jelentős prognosztikai értékkel bír. Eredményeink mindkét PWV mérési módszer alkalmazását igazolták, azonban az egyéni kardiovaszkuláris rizikóbecslésben módszer-specifikus cut-off értékek használata javasolt.

Munkánk következő részében, 6 hónapos trimetazidin kezelés hatékonyságát és biztonságosságát vizsgáltuk magas CV kockázati profillal (CCS és T2DM) rendelkező betegeknel. Vizsgálatunk jelentősége a nagy betegszám mellett abban rejlett, hogy a kezelés hatékonyságát a szubjektív paraméterek mellett non-invazív kardiológiai vizsgálati módszereken túl az artériás stiffness vizsgálatára is kiterjesztettük. Eredményeink szerint az optimális anti-iszkémiás terápia mellett, tüneti terápia-kiegészítésként használt trimetazidin kezelés a panaszok és az életminőség javulását eredményezte. Vizsgálatunk az első olyan nagy klinikai vizsgálat CCS-ben és T2DM-ben szenvedő betegekben, ami igazolta a trimetazidin kezelés hosszútávú hatását a glükóz metabolizmussal kapcsolatos laboratóriumi adatokra. Betegcsoportunkban szignifikáns, tartós javulást regisztráltunk a szérum glükóz és HbA1c szintjében. E hatások patofiziológiai hátterében az energiatermelési folyamatok eltolódása állhat. A glikémiás státusz javulása jótékony hatással lehet a CV események előfordulására, de a trimetazidin mortalitás és MACE csökkentésére gyakorolt hatásának tisztázására további, nagyobb multicentrikus klinikai vizsgálatok szükségesek.

Számos patofiziológiai mechanizmus alátámasztja a trimetazidin jótékony hatását az endotél funkcióra, úgy mint az antioxidáns és a metabolikus modulátor hatás. Vizsgálatunk az első olyan klinikai vizsgálat, amely a trimetazidin PWV-re és Aix-re gyakorolt hosszútávú hatását vizsgálta. Ebben a 122 betegből álló, magas CV-kockázatú betegcsoportban már a kiindulási méréseknél is emelkedett stiffness paramétereket találtunk. A 6 hónapos trimetazidin terápia során szignifikáns javulást detektálunk a PWV-ben, azonban az Aix értékek nem mutattak érdemi változást. A trimetazidin terápia PWV-csökkentő hatása összefüggésbe hozható a fokozott endotél funkcióval és a korrigált glükóz metabolizmussal, bár az életmódbeli változások, az észlelt testsúly redukció hatása is számottevő lehet. Eredményeinknek megfelelően, az Aix bizonytalan klinikai jelentőségét T2DM esetén több tanulmány is igazolta.

Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy ebben a magas CV rizikójú, CCS-ben szenvedő cukorbeteg populációban az egyénre szabott, optimális antianginás gyógyszerelés nemcsak a tüneteket enyhítésében segít, hanem a CV rizikót jelentősen befolyásoló glükózprofil és a PWV értékeit is pozitívan modulálja.

8. Következtetések

A CV rizikófaktorok hatékony és biztonságos felmérése, valamint a rendelkezésre álló kezelési lehetőségek kiemelkedő szerepet játszanak a CV-kockázat csökkentésében, különös tekintettel a magas CV kockázatú egyéneknél. Jelen tanulmány megerősítette az érfali merevség mérésének jelentős szerepét a magas CV kockázati profillal rendelkező betegeknél, figyelembe véve a módszertani szempontokat, a célérték értékelést, a nemkívánt események előrejelzését és a terápiás megközelítéseket.

Megfelelő korrelációt igazoltunk az oszcillometriás és a CMR alapú PWV mérési módszerek eredményei között. Az oszcillometriás AG alapú mérés a napi rutin klinikai felhasználásra alkalmas eszköz, mely könnyen kivitelezhető és költséghatékony, azonban a mérés során felülbecsülheti a PWV-t a CMR alapú vizsgálatokhoz képest. A CMR egy precíz technikát biztosít a PWV meghatározására, de számos technikai, személyi és pénzügyi feltételt igényel. Mindkét módszer alkalmas a PWV meghatározására, azonban az eltérő mérési tartományok miatt, módszerfüggő, korrigált cut-off értékek alkalmazása javasolt.

Magas CV rizikójú betegcsoportokban igazoltuk a károsodott vaszkuláris funkció jelenlétét az emelkedett PWV és Aix formájában. Meghatároztuk az artériás stiffness paraméterek optimalizált határértékeit a major nemkívánatos CV események előrejelzésére. A számolt cut-off értékek jó korrelációt mutattak az irodalmi adatokkal. Poszt-infarktusos betegeknél igazoltuk az emelkedett artériás stiffness prognosztikai értékét, valamint alátámasztottuk a PWV és az Aix független szerepét a MACE predikcióban.

Kimutattuk továbbá CCS és T2DM beteg populációban a hosszú távú trimetazidin-terápia hatékonyságát és biztonságosságát, valamint jótékony hatását a glükóz metabolizmusra és a PWV értékére.

Mindezen eredmények alátámasztják és hangsúlyozzák az artériás stiffness paraméterek klinikai jelentőségét a magas CV-kockázatú betegek egyéni rizikó stratifikációjában, segítve a további terápiás stratégia megválasztását és a prognózis előrejelzését.

9. Új eredmények

1. Vizsgálatunkban jó korrelációt igazoltunk az oszcillometriás elven működő AG és fáziskontraszt CMR alapú PWV mérési módszerek között.
2. Részt vettünk a MASS analitikai szoftver új moduljának fejlesztésében.
3. Mérési módszer (AG és CMR) függő szignifikáns eltérést igazoltunk a PWV abszolút értékekben.
4. Igazoltuk a károsodott vaszkuláris funkciót STEMI-n átesett betegekben.
5. Erős pozitív korrelációt igazoltunk az infarktus mérete és az LV volumenek, LVSS, WMSI között, valamint erős negatív korrelációt detektálunk a bal kamra globális szisztolés funkcióval.
6. Nem találtunk összefüggést az infarktus mérete vagy a heg transzmurális kiterjedése és az artériás stiffness paraméterek között.
7. Meghatároztuk az Aix és a PWV optimalizált cut-off értékeit mindkét alkalmazott módszernél a MACE-mentes túlélés előrejelzésére poszt-infarktusos betegekben.
8. Igazoltuk az emelkedett PWV és Aix adatok prognosztikai értékét a MACE előrejelzésében poszt-infarktusos betegek 6 éves után követése során.
9. Szubjektív paraméterek és objektív, non-invazív kardiológiai vizsgálati módszerek használatával igazoltuk a 6 hónapos trimetazidin kezelés hatékonyságát és biztonságosságát nagy elemszámú CCS-ben és T2DM-ben szenvedő betegcsoportnál.
10. Kimutattuk a trimetazidin kezelés hosszútávú hatását a glükóz metabolizmusra vonatkozó laboratóriumi adatokra diabéteszes, CCS-ben szenvedő betegeknél.
11. Megvizsgáltuk a trimetazidin terápia hosszútávú hatását az artériás stiffness paraméterekre, és igazoltuk a PWV értékekre gyakorolt jótékony szerepét.

10. Publikációs jegyzék

Eredeti közlemények összesített impakt faktora: **12.447**

10.1. A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

1. **Meiszerics Zs**, Simor T, van der Geest RJ, Farkas N, Gaszner B: Evaluation of pulse wave velocity for predicting major adverse cardiovascular events in post-infarcted patients; comparison of oscillometric and MRI methods. REVIEWS IN CARDIOVASCULAR MEDICINE. 2021 Dec 22;22(4):1701-1710. **Q2, IF: 4.430**
2. **Meiszerics Zs**, Kónyi A, Hild G, Sárszegi Zs, Gaszner B: Effectiveness and safety of anti-ischemic trimetazidine in patients with stable angina pectoris and Type 2 diabetes. JOURNAL OF COMPARATIVE EFFECTIVENESS RESEARCH. 2017 Nov;6(8):649-657. **Q2, IF: 1.906**
3. Gaszner B, Kónyi A, Hild G, **Meiszerics Zs**, Sárszegi Zs: Trimetazidin a hazai terápiás gyakorlatban: szubjektív panaszoktól az artériás stiffness-ig. CARDIOLOGIA HUNGARICA 46 pp. 318-325., 8 p. (2016)

10.2. A disszertációhoz kapcsolódó idézhető absztraktok

1. Gaszner B, Simor T, van der Geest RJ, Farkas N, **Meiszerics Zs**: Increased arterial stiffness predict major adverse cardiovascular events in post-infarcted patients. Do parameters and methods matter? EUROPEAN HEART JOURNAL 43: Suppl. 2 p. ehac544.2294 (2022)
2. **Meiszerics Zs**, Simor T, van der Geest RJ, Farkas N, Gaszner B: Evaluation of pulse wave velocity for predicting major adverse cardiovascular events in patients with chronic myocardial infarction. EUROPEAN HEART JOURNAL 42: Suppl.1 pp. 2533-2533., 1 p. (2021)
3. **Meiszerics Zs**, Simor T, van der Geest RJ, Grátz Sz, Farkas N, Gaszner B: Does pulse wave velocity indicate higher risk in patients with chronic myocardial infarction? EUROPEAN JOURNAL OF PREVENTIVE CARDIOLOGY 26: Suppl.1 pp. 95-96., 2 p. (2019)
4. **Meiszerics Zs**, Grátz Sz, van der Geest RJ, Farkas N, Simor T, Gaszner B: Fázis kontraszt MRI technika és oszcillometriás alapú mérési módszer összehasonlítása a pulzus hullám terjedési sebesség meghatározására. CARDIOLOGIA HUNGARICA 48: Suppl. C p. C91 Paper: C91 (2018)

5. Gaszner B, **Meiszterics Zs**, Hild G, Kónyi A, Sárszegi Zs: Trimetazidin antianginás és metabolikus hatása stabil angina pectoris és diabetes mellitus esetén. *CARDIOLOGIA HUNGARICA* 48: Suppl. C p. C88 (2018)
6. **Meiszterics Zs**, Grátz Sz, van der Geest RJ, Simor T, Gaszner B: Új MRI módszer a pulzus hullám terjedési sebesség direkt meghatározására. *DKK17-DOKTORANDUSZOK A KLINIKAI KUTATÁSOKBAN ABSZTRAKTKÖTET*. Pécs, Magyarország: Pécsi Tudományegyetem Doktorandusz Önkormányzat, (2017) p. 14, 1 p.

10.3. [A disszertációhoz nem kapcsolódó eredeti közlemények](#)

1. **Meiszterics Zs**, Tímár O, Gaszner B, Faludi R, Kehl D, Cziráki L, Szűcs G, Komócsi A: Early morphologic and functional changes of atherosclerosis in systemic sclerosis-a systematic review and meta-analysis. *RHEUMATOLOGY (OXFORD)*. 2016 Dec;55(12):2119-2130. **Q1, IF: 4.818**
2. Lenkey Zs, Illyés M, Böcskei R, Husznai R, Sárszegi Zs, **Meiszterics Zs**, Molnár FT, Hild G, Szabados S, Cziráki A, Gaszner B: Comparison of arterial stiffness parameters in patients with coronary artery disease and diabetes mellitus using Arteriograph. *PHYSIOLOGICAL RESEARCH*. 2014;63(4):429-37. **Q2, IF: 1.293**
3. **Meiszterics Zs**, Faludi R, Gyimesi T, Kóhalmi Z, Simor T, Gaszner B: Fabry-betegség diagnosztikája modern szívmágnesesrezonancia-technikákkal. *CARDIOLOGIA HUNGARICA* 51: 1 pp. 63-68., 6 p. (2021)
4. Gaszner B, **Meiszterics Zs**, Hild G, Kónyi A, Sárszegi Zs: Nebivolol kezelés hazai tapasztalatai társbetegségekkel terhelt hipertóniás betegekben. *MAGYAR CSALÁDORVOSOK LAPJA* 3: 3 pp. 9-14., 6 p. (2017)
5. Hajdu M, Vértes V, **Meiszterics Zs**, Szabados S, Faludi R, Simor T: A jobbkamra-funkció echokardiográfiás és szív MR paramétereinek összehasonlítása COPD-ben. *CARDIOLOGIA HUNGARICA* 47: 1 pp. 18-24., 7 p. (2017)

10.4. [A disszertációhoz nem kapcsolódó idézhető absztraktok](#)

1. **Meiszterics Zs**, Faludi R, Gyimesi T, Kóhalmi Z, Simor T, Gaszner B: Modern képalkotó modalitások a Fabry betegség kardiális manifesztációjának diagnosztizálására és a progresszió megítélésére. *CARDIOLOGIA HUNGARICA* 50: Suppl. D p. 186 (2020)

2. Fódi E, Ruzsa D, van der Geest RJ, Kupó P, **Meiszterics Zs**, Kóhalmi Z, Gaszner B, Simor T: Assessment of scar formation after cryoballoon pulmonary vein isolation by 3d left atrial late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging. EUROPACE 21: Suppl.2 p. P514 (2019)
3. Fódi E, Ruzsa D, van der Geest RJ, Kupó P, **Meiszterics Zs**, Kóhalmi Z, Gaszner B, Simor T: Bal pitvari hegek vizsgálata 3D MR képalkotás segítségével cryoballoonnal végzett pulmonális vénaizolációt követően. CARDIOLOGIA HUNGARICA 49: Suppl. B p. 88 (2019)
4. **Meiszterics Zs**, Kóhalmi Z, Barcza Sz, Pintér Ö, Simor T, Gaszner B: 3D navigátor és EKG kapuzott késői kontrasztanyag halmozás MRI módszer alkalmazása bal kamra csúcsi aneurysma műtéti tervezésére. CARDIOLOGIA HUNGARICA 49: Suppl. B p. B56 (2019)
5. Hajdu M, Vértes V, **Meiszterics Zs**, Szabados S, Simor T, Faludi R: A jobbkamra-funkció echokardiográfiával és szív MR-rel mérhető paramétereinek összehasonlítása krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedő betegekben. CARDIOLOGIA HUNGARICA 46: Suppl. F pp. 82-83., 2 p. (2016)
6. Hajdu M, Vértes V, **Meiszterics Zs**, Szabados S, Simor T, Faludi R: (P166) Correlations between echocardiographic and CMR-derived parameters of right ventricular size and function in patients with COPD. EUROPEAN HEART JOURNAL - CARDIOVASCULAR IMAGING 17: 2. Suppl. p. ii15 (2016)

11. Köszönetnyilvánítás

Hálás köszönettel tartozom mindazoknak, akik segítségükkel és támogatásukkal hozzájárultak jelen munkám létrejöttéhez.

Mindenek előtt szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Gaszner Baláznak, aki nemcsak a szakmai és tudományos karrierem mentoraként, hanem igaz barátként is mellettem állt az elmúlt közel egy évtizedben. Támogatása és bátorítása elengedhetetlen volt a mindennapjaim során.

Különösen hálás vagyok Simor Tamás Professzor Úrnak, aki megismertette és megszerettette velem a szív MRI világát. Alapvető útmutatása, állandó támogatása és szeretete meghatározta a szakmai fejlődésemet és a kardiológiai képalkotás iránti elköteleződésemet.

Köszönet illeti továbbá Dr. Rob J. van der Geest-et a folyamatos technikai segítségért és együttműködésért; szakértelme és hasznos javaslatai nélkül a Mass analitikai szoftver új modelljének fejlesztése nem jöhetett volna létre.

Nagyon hálás vagyok Dr. Farkas Nelinek, a Bioanalitikai Intézet munkatársának, aki nemcsak bevezetett a statisztika rejtelmeibe, de személyiségével és alapos munkájával még meg is szerettette velem a tudomány ezen szegmensét.

Köszönettel tartozom továbbá a Szívgyógyászati Klinika korábbi és jelenlegi vezetőjének, Szabados Sándor és Cziráki Attila Professzor Uraknak, hogy támogatták kutatómunkám végzését a klinikán. Emellett szeretném megköszönni a Szívgyógyászati Klinika, valamint a Pécsi Diagnosztikai Központ minden munkatársának az évek alatt nyújtott rengeteg támogatást. Külön köszönet illeti Mester Ágnes, aki rendületlenül biztatott és támogatott a munkám során.

Nem tudok elég hálás lenni szeretett barátaimnak, Dr. Szabó Dórának és Dr. Porpáczy Adélnak, valamint Dr. Kövér Annának, Fodor Vicának, Dr. Horváth Orsolyának, Dr. Füredi Nórának és Torma Krisztinának a végtelen támogatásért és szeretetért. Köszönöm, hogy minden nehézség ellenére biztattak és mellettem voltak, még a kritikus időszakokban is.

Végül, de nem utolsósorban, hálásan köszönöm családomnak és szeretteimnek a belém vetett bizalmat és támogatást.