

PhD értekezés

tézisei

**Az endothel funkció vizsgálata
áramlásfüggő dilatáció felhasználásával**

Írta: Dr. NAGY LAJOS

Programvezető: Dr. TÓTH KÁLMÁN

Szombathely - Pécs

1999

1. Kutatási téma, célok

Az ischaemiás szívizombetegség napjainkban is vezető halálok. A betegséggel kapcsolatos diagnosztikus és terápiás lehetőségek a kórfolyamat előrehaladott stádiumára irányulnak, mikor már jelentős coronaria szűkület áll fent. Az utóbbi évek kutatásai tették egyértelművé, hogy az endothel diszfunkció a betegség korai stádiuma. Így elméletileg az endothel diszfunkció diagnosztizálásával a betegséget egy korai, még visszafordítható szakban megállapíthatjuk. Az endothel diszfunkció gyógyítása hipotetikusan megelőzi az atheroszklerózis kialakulását. Mindez persze még bizonyításra vár, de az kétségtelen, hogy a vaszkuláris endothel az érdeklődés középpontjába került. Ismereteink napról napra bővülnek. Jelen értekezésben a vaszkuláris endothellel kapcsolatos legfontosabb ismeretek összefoglalása után saját vizsgálatainkat ismertetem, amikben igyekeztem olyan kérdéseket megválaszolni, melyekre vonatkozóan nincs irodalmi adat, illetve ahol az irodalmi adatok ellentmondásosak.

Munkacsoportunk hazánkban először kezdte el vizsgálni az endothel funkciót a klinikumban. Az endothel funkció megítélésre elsősorban egy nem invazív vizsgálati módszert, az artéria brachialis áramlásfüggő dilatációjának (ÁFD) módszerét használtuk. Az elmúlt hat évben elvégzett vizsgálatok alapján a módszerrel kapcsolatban sok tapasztalatot gyűjtöttünk. Saját vizsgálataim ismertetését ezekkel a módszertani észrevételekkel kezdem. A POTE I. Belklinika Kardiológiai Osztályával közösen elvégzett vér viszkozitással kapcsolatos vizsgálatoknak módszertani és klinikai jelentősége egyaránt van.

Egészséges kontroll csoport mellett különböző kórállapotokban vizsgáltam az endothelium funkcióját. Kiemelten tanulmányoztam a magas vérnyomást és az oxidatív stresszt jelentő doxorubicin kezelés endothel funkcióra kifejtett hatását. Az endothel funkcióval kapcsolatos szabad gyök mechanizmusokat a POTE Kísérletes Sebészeti Intézetével közösen végzett vizsgálataink során tanulmányoztuk.

Dolgozatom záró részében az endothel funkció terápiás javításának gyógyszeres lehetőségeivel kapcsolatos vizsgálataimat ismertetem.

2. Bevezetés

1980-ban Furchgott és Zawadzky kimutatta, hogy az egészséges endothelből acetilkolin (Ach) hatására vazodilatátor anyag szabadul fel, melyet EDRF-nek (endothel derived relaxing factor) neveztek el. Hamarosan kiderült, hogy ezen anyag a nitrogén oxid (NO), vagy annak származéka. Napjainkban már nyilvánvaló, hogy a kóros endothel funkciónak kulcsszerepe van az atherosclerosis kezdeti szakaszában. Az endothel funkció károsodása megelőzi a morfológiai elváltozásokat. A NO védő hatásának esőkenése mellett az endothel diszfunkció egy sor olyan eltéréshez vezethet, melyek elősegítik az atherosclerosis kialakulását és progresszióját:

- egyéb vazodilatátor anyagok (endothel derived hyperpolarising factor EDHF, prostacyclin) elválasztásának esőkenése;
- vazokonstriktor anyagok (szabadgyökök, thromboxan, endothelin) fokozott elválasztása;
- felszíni adhéziós molekulák (selectin, VCAM, ICAM) fokozott expressziója melyek a leukociták adhézióját és endothelen keresztüli migrációját eredményezik;
- simaizom növekedési faktorok termelése, melyek a simaizomsejtek proliferációjához és migrációjához vezetnek;
- kedvezőtlen haemostaseológiai és hemorheológiai változások, úgymint a thrombocita aggregáció fokozódás, a thrombogenesis fokozódása (thrombomodulin elválasztás esőkenése), a fibrinolízis károsodása (PA esőkenés, PAI-1 emelkedés).

Feltételezhető, hogy a kóros endothel funkció helyreállítása megelőzheti a kardiovaszkuláris betegségek klinikai progresszióját. Jelenleg az életmódbeli változtatások, mint a dohányzás elhagyása, fizikai tréning, a statinokkal elért kifejezett koleszterin esőkenés, az angiotenzin konvertáz enzim gátlók (ACEI) adása bizonyítottan előnyös. Emellett számos terápiás próbálkozás van, mint például a oestrogen pótlás postmenopausalis nőknél, az L- arginin, a Ca⁺⁺ antagonisták, az antioxidánsok. Ezek kedvező hatását többen tapasztalták, de megfigyeléseik további megerősítésre várnak. Az endothelben és az az érfal subendothelialis rétegeiben (simaizomsejtek, fibociták, leukociták) képződött anyagok kapcsolatba lépnek egymással. Mindezek alapján a klinikai kutatás során az endothel funkcióját nehéz, illetve többnyire lehetetlen, az érfal többi elemének funkciójától elválasztani. Így talán pontosabb, ha az endothel funkció helyeti vaszkuláris funkcióról beszélünk.

3. Normális endothel funkció

A vaszkuláris endothelium összességében a szervezet legnagyobb endokrin, parakrin szerve. A mintegy egytrillió endothel sejt össztömege kb. 1,8 kg, összfelszíne 6 teniszpályának megfelelő. Stratégiai elhelyezkedésének megfelelően az endothelium van leginkább kiteve a keringés mechanikai és hormonális ingereinek. Az endothel által kifejtett hatások természetük alapján négy fő csoportra oszthatók:

- 1./ Értónus szabályozása
- 2./ Gyulladásos folyamatok szabályozása
- 3./ Haemostasis szabályozása
- 4./ Trofikus folyamatok szabályozása.

Ezekre jellemző, hogy az endothel által elválasztott anyagok normális endothel funkció esetén egy egyensúlyi állapotot eredményeznek, mely egyensúlyi állapot kóros endothel funkció esetén kibillen, és ha ez tartósan fennáll, akkor az érfalban beinduló láncreakció eredményeként kóros funkcionális, majd morfológiai eltérés jelentkezik.

4. Az endothel funkciót befolyásoló kórállapotok.

Endothel diszfunkcióval járó kórállapotok
Atherosclerosis
Hipertónia
Hiperkoleszterinémia
Dohányzás
Diabetes mellitus /Inzulin rezisztencia
Genetikus predispositio
- Hyperhomocysteinaemia
- Familiaris hiperkoleszterinémia
- ACE genotípus
Idősebb életkor
Férfi nem
Szívelégtelenség

A táblázatban felsorolt kórállapotokban kóros endothel funkció észlelhető, azaz károsodik az egyes kémiai, illetve mechanikai ingerek hatására az egészséges endothel által adott válasz. Variancia analízis szerint a fentiek közül az endothel funkciót befolyásoló független változók a következők: koleszterin szint, dohányzás, életkor, férfi nem, pozitív családi anamnézis.

5. Endothel funkció javításának terápiás lehetőségei

Figyelembe véve a már tárgyalt számos tényezőt, mely endothel diszfunkcióhoz vezet, nem meglepő, hogy számos gyógyszeres és nem gyógyszeres lehetőség van az endothel funkció javítására. Ezek közül a jelenleg is rutinszerűen alkalmazott terápiás lehetőségeket a táblázat tünteti fel.

Az endothel funkció javításának lehetőségei
Diéta és életvitel megváltoztatása - Dohányzás elhagyása, fizikai tréning
Lipid csökkentők
Oestrogen terápia (nőknél)
L-Arginin
Folsav
Aspirin
Gén terápia
ACE inhibitorok
AT ₁ blokkolók
Ca ⁺⁺ antagonisták
Antioxidánsok

Az endothel funkció javítását célzó terápiás lehetőségek a vazodilatáció, a gyulladásgátlás, a thrombóziskészség csökkentése és az antiproliferációs hatások irányába hatnak. Vagy az úgynevezett "Jó oldalon" álló faktorok szintézisének és kiválasztásának fokozása, vagy az úgynevezett "Rossz oldalon" álló faktorok szintézisének, illetve kiválasztásának csökkentése a cél. Egy faktor megváltoztatása természetesen a rendszer egészére kihat, és reakciók sorozatát indítja be és eredményeként egy új egyensúlyi állapot jön létre. A reakciók egy része a beavatkozás után másodpercekkel megindul (pl. NO release) de az

endothel funkció végleges adaptációja hónapokig eltarthat (pl. egyes gén regulációk).

6. Endothel funkció vizsgálati módszerei

In vitro vizsgálatok, állatkísérletek, humán laboratoriumi, pletizmográfiás és kvantitatív coronarográfiás vizsgálatok során rengeteg ismeretanyag gyűlt össze az endothel funkcióról. A klinikai gyakorlatban az áramlásfüggő dilatáció (ÁFD) vizsgálata napjainkig az egyetlen rutinszerűen használható, viszonylag olcsó, nem invazív endothel funkció vizsgálat.

A módszert, mely a végtag artériák, felnőtteknél az artéria brachialis, endothel függő dilatációját nagy felbontású ultrahang kép segítségével vizsgálja, a 90-s évek elején fejlesztették ki. Az alkar leszorítását, majd a leszorítás felengedését követő átmenetileg megemelkedett véráramlás normál endothel funkció esetén az artéria dilatációját eredményezi. Az elvégzett in vivo kísérletek, melyeket NO termelés antagonistáinak adása mellett végeztek, arra utalnak, hogy ezen megnövekedett áramlás okozta dilatáció (**flow mediated dilatation = FMD, magyar megfelelője áramlásfüggő dilatáció ÁFD**) emberben elsősorban az adott artéria endotheljének NO termelésétől függ. Ugyancsak igazolták, hogy az artéria brachialis és az artéria coronariák endothel-függő vazodilatációja között szoros a korreláció. **Ezzel a módszerrel hazánkban munkacsoportunk elsőként kezdte el tanulmányozni az endothel funkciót. Dolgozatomban ezt a módszert, a vele szerzett tapasztalataimat, az eredményeket, és alkalmazási területeit tárgyalom.**

7. Saját vizsgálatok

7.1. Az ÁFD vizsgálatokkal kapcsolatos módszertani vizsgálatok

7.1.1. Áramlásfüggő Dilatáció (ÁFD) vizsgálatának módszere:

Az ÁFD-t Celermajer módszere szerint mértük. A vizsgálatokra 10 perc ágyynyugalom után fekvő pozícióban levő betegeknél került sor. A beteg jobb karjának artéria brachialisáról 7,5-10 MHZ-s frekvenciájú longitudinális transducerrel (Hewlett-Packard Sonos 2000 illetve Sonos 100) hosszanti képet nyertünk. A közeli és távoli érfal media-adventicia határai (u.n. "m" vonalak)

köztü távolságot vettük az ér átmérőjének. Az áramlás sebességét az ér középvonalában, 60-70 fokos dőlésszöggel, 1 mm-s Doppler kapuval mértük.

A mérések helye a könyökhajlat felett 2-15 cm-rel volt, ott, ahol az artériáról a legjobb minőségű képet kaptuk. Nagy hangsúlyt fektettünk arra, hogy a legnagyobb érátmérőt nyerjük.

Miután nyugalmi állapotban az artéria brachialis átmérőjét és áramlását detektáltuk, az alkaron a vérnyomásmérő mandzsettáját 240 Hgmm-re felfújtuk, mellyel 4,5 percig az alkart leszorítottuk. A leszorítás utolsó 10 másodpercében és a felengedés után 15 másodpercig a centrális áramlást rögzítettük (reaktív hiperémia). A felengedés után 45 és 60 másodperc között mértük az ér átmérőjét. Ezen átmérők közül a három legnagyobb átlaga adta a hiperémia alatti érátmérőt.

Ezt követően 10 percet vártunk, míg a nyugalmi állapot visszatér, majd 0,4 mg sublingualis nitrát spray után félpercenként detektáltuk az ér átmérőjét. A három legnagyobb érték átlaga adta a nitrát utáni érátmérőt. A méréseket mindig utólag videomagnó felvétel alapján végeztük el. Az egyes átmérők mindig három mérés átlagából adódnak. Az átmérőket R hullám kapuzva mértük, azaz azonos ciklusban, ami a cikluson belüli átmérő változásokat kiküszöböli, ezzel együtt mérsékli az eltérő compliance hatását. A nyugalmi és a hiperémia alatti átlagos Doppler áramlási sebességet mindig 5 egymást követő szív ciklus átlaga alapján ítéltük meg.

A 4,5 percig tartó alkar leszorítás felengedése után az artéria brachialisban átmenetileg megemelkedett áramlási sebesség, normális endothel funkció esetén, az artéria ugyancsak átmeneti kitágulását eredményezi (endothel függő dilatáció). Az endothel funkcióra a következő paramétereiből következtettünk.

1. **Az áramlásfüggő dilatáció (ÁFD):** a reaktív hiperémia okozta átmérő változás a nyugalmi érátmérőhöz képest, százalékban kifejezve (endothel függő dilatáció).

2. **ÁFD/NITRÁT hányados:** a reaktív hiperémia és a nitrát okozta tágulás hányadosa százalékban kifejezve (endothel függő dilatáció és az endotheltől független dilatáció aránya).

7.1.3. Hol alkalmazzuk a kompressziót?

Technikai szempontból fontos, hogy az ÁFD vizsgálatát egyes munkacsoportok más-más módszerrel végzik. Döntő különbségnek tartjuk, hogy a leszorítás a vizsgálati hely alatt, vagy felett történik. Európában az előbbi, míg Amerikában az utóbbi módszert használják. Mindkét fél makacsul ragaszkodik az általa használt módszerhez. Ezen kérdést 5 egészséges személyen tanulmányoztuk.

Vizsgálati csoport és módszer.

5 egészséges önkéntes személyt vizsgáltunk. Átlagéletkor $31 \pm 8,8$ év.

A vizsgált személyeknél először az alkart szorítottuk le 4,5 percig, majd a felengedés után 25 másodpercig az áramlási sebességet rögzítettük, ezt követően folyamatosan az artéria brachialis átmérőjét és 10 másodpercenként a centrális áramlási sebességet rögzítettük a videón.

Egy óra múlva a vizsgálatot a másik karon megismételtük, de most a vizsgálati hely felett alkalmazzuk a felkar leszorítását 4,5 percig. A felengedés után ismét rögzítettük az artéria brachialis centrális áramlási sebességének és átmérőjének változását a felengedéstől számított idő függvényében.

Eredmények:

Az átlagos *áramlási sebesség* változásának dinamikája az alsó és felső leszorításnál hasonló volt. A leszorítás felengedése után átmenetileg jelentősen, mintegy 5-7 szeresére növekedett áramlási sebesség a felengedéstől számított 100 másodpercen belül visszatért a kiindulási értékhez, akár az alkart, akár a felkart szorítottuk le. Az átmérő változásának dinamikája viszont jelentősen különbözött a kétféle módszernél. A felkar leszorításánál lényegesen elhúzódozóbb volt az ér tágulása, mint az alkar leszorításánál. Emellett a felkar leszorításakor a tágulás mértéke valamivel nagyobb volt $14,2 \pm 3,9\%$, mint az alkar leszorításakor: $10,5 \pm 3,5\%$.

Megbeszélés

Eredményeink alapján véleményem a következő. Ha a vizsgálati hely felett történik a leszorítás, akkor a vizsgálati hely a leszorítás alatt ischaemias, emiatt az érreakciót a leszorítás alatti ischaemia illetve annak következményei is befolyásolják. Ha a leszorítást az alkaron alkalmazzuk, akkor a vizsgálati hely nem ischaemias, így az érreakciót csak a megnövekedett áramlási sebesség provokálja. Valószínűleg mind az alkar, mind a felkar esetén alkalmazott leszorítás után kialakult artéria brachialis dilatáció mértéke bizonyos mértékig jellemző az endothel funkcióra. Viszont eredményeink azt mutatják, hogy az alkar leszorítás esetén az áramlás változásának dinamikáját sokkal jobban közelíti az érátmérő változásának dinamikája.

Következésképpen, ha áramlásfüggő dilatációról beszélünk, akkor helyesebb az alkar leszorítását alkalmazni. A felkar leszorításánál a nagyon rövid életidejű NO mellett más faktorok is szerepet kell, hogy játszanak, melyek az áramlási sebesség változásához képest jóval elnyújtottabb, és nagyobb mértékű értágulatot eredményeznek. Ilyenek nyilván, többek között, az ischaemia során

felhalmozódott anyagcsere termékek. A későbbiekben mindenképpen metodikai engedélyt kell kérni az Atlanti óceán két partja között.

7.1.3. Érdemes-e bonyolultabbá tenni, ami viszonylag egyszerű?

Az ÁFD módszerét az irodalomban rendszeresen használó vizsgálok módszertani leírásánál az endothelt ért inger nagyságát az adott artérián a leszorítás felengedése utáni hiperémiás időszakban percenként átáramló vérmennyiség nyugalmi véráramláshoz viszonyított növekedésével jellemezték. A vérmennyiséget a centrális áramlási sebesség és az érkeresztmetszet szorzatából számították.

$$(1. \text{ képlet}) \quad \text{véráramlás (Q)} = \text{centrális áramlási sebesség (v)} * r^2 \pi$$

Az endothelt ért inger nagysága azonban nem az éren átáramlott vérmennyiség, hanem a nyírófeszültség változásával jellemezhető. Amíg a képlet (1. képlet) alapján számított véráramlás az érsugár négyzetével egyenes arányban növekszik, addig az endothelt ért nyírófeszültség (τ) az ér sugarával valójában fordított arányban változik (ld 2. képlet).

$$(2. \text{ képlet}) \quad \text{nyírófeszültség}(\tau) = \text{viszkozitás}(\eta) * \text{sebesség gradiens (dv/dr)}$$

Ebből következik, hogy a centrális áramlás sebességének változása jobban jellemzi az endothelt ért inger (nyírófeszültség) nagyságát, mint a (1. képlet) alapján származtatott átáramlott vérmennyiség megváltozása a hiperémia alatt, így ezen számítás elvégzése nem csak felesleges, hanem le is von az áramlási sebesség változásának értékéből. A jövőben ennek figyelembe vételét javasoljuk.

7.1.4. Viszkozitás változásának hatása az ÁFD-ra.

Van-e a viszkozitás változásának jelentősége az önkontrollal ÁFD vizsgálatok eredményének értékelésekor? Amíg a vizsgálok az endothelt ért inger nagyságának jellemzésekor az áramlás növekedését figyelembe veszik, addig a viszkozitás szerepét egyáltalán nem említik. A kérdés tisztázásához egy olyan krónikus anémia miatt transzfúzióra szoruló betegcsoportot választottunk, mint vizsgálati modellt, kiknél transzfúzió adása következtében változott a vér viszkozitása.

Betegek és módszer:

A vér viszkozitásának hatását az artéria brachialis áramlás-függő dilatációjára olyan krónikus anémiás betegeknél vizsgáltuk, akik kifejezett szubjektív panaszok miatt transzfúzióra szorultak a kórházi felvételt követően. 10 beteg közül 8 nő és 2 férfibeteg volt. Átlagéletkor $50,9 \pm 16,6$ év. Az anémia oka 8 esetben krónikus gastrointestinális vagy nőgyógyászati eredetű vérvesztés, 1 esetben tumor, 1 esetben haemolysis volt. A betegeknél a felvétel után a következő labor vizsgálatokat végeztük el: hemoglobint (Hgb), hematokrit (Htk), vörösvértest szám (vvt), fehérvérsejt szám (fvs), thrombocita (thc), plazma viszkozitás, se koleszterin (chol), triglicerid (trigl), fibrinogén, összfehérje, karbamid nitrogén (CN), kreatinin. Ugyancsak elvégeztük az áramlásfüggő dilatáció (ÁFD) vizsgálatát a korábban már ismertetett módszer szerint.[29].

Ezt követően a betegek transzfúziót kaptak. Az átlagos vörösvértest 4 egység vvt koncentráció volt. A transzfúzió után a fenti labor vizsgálatokat és az ÁFD vizsgálatot megismételtük.

Az eredményeket átlag \pm SD formában adtuk meg. A statisztikai számításokat egymintás student t próbával végeztük. $P < 0,05$ szintet tekintettük szignifikánsnak.

Eredmények

A transzfúzió hatására a teljes vér viszkozitás emelkedését eredményező változások történtek. Szignifikáns mértékben a Hb, Htk, vvt szám emelkedett. A betegek anémia alatt mért átlagos érátmérője $3,94 \pm 0,7$ mm, áramlásfüggő dilatációja $11,6 \pm 4,3$ %, artéria brachialis átlagos nyugalmi centrális áramlási sebessége $34,8 \pm 11,1$ cm/sec, hiperémia alatti áramlási sebessége $140,2 \pm 28,8$ cm/sec.

Az anémia korrigálása utáni átlagos érátmérő $3,95 \pm 0,69$ mm, áramlásfüggő dilatáció $9,7 \pm 4,6$ %, artéria brachialis nyugalmi centrális áramlási sebessége $23,9 \pm 5,7$ cm/sec, hiperémia alatti áramlási sebessége $110,3 \pm 28,9$ cm/sec volt.

Mind a nyugalmi, mind a hiperémia alatti centrális áramlási sebesség szignifikánsan nagyobb az anémia alatt, mint az anémia rendezése után. Ugyancsak szignifikánsan nagyobb a hiperémia okozta áramlási sebesség növekedésének nagysága az anémia alatt, az anémia korrekciója utáni állapothoz képest. Az áramlásfüggő dilatáció értékében nincs szignifikáns különbség az anémia alatt és annak rendezése után.

Megbeszélés

A transzfúzió hatására bekövetkező viszkozitás és áramlási sebesség változás ellenkező hatással van az érfa endotheljét érő nyírófeszültség nagyságára. Az

ismert képletből (2.képlet) látható, hogy a viszkozitás növekedése növeli, a sebesség gradiens csökkenése pedig csökkenti az ér falára ható nyírófeszültséget.

(2.képlet) $\text{nyírófeszültség}(\tau) = \text{viszkozitás}(\eta) * \text{sebesség gradiens} (dv/dr)$

Betegeinknél is ez történt, azaz a viszkozitás növekedését a véráramlási sebesség, ezzel együtt a sebesség gradiens csökkenése kísérte a transzfúzió adását követően. Eredményeink alapján a két hatás kiegyenlíti egymást. Azt mondhatjuk, hogy az áramlásfüggő dilatáció értéke az aktuális haematokrit értéktől illetve vér viszkozitás értéktől független, mivel az anémia alatti emelkedett áramlási sebesség és az alacsonyabb vér viszkozitás hatása az artéria endotheljére nagyjából és egészében kiegyenlíti egymást. Természetesen ez nem azt jelenti, hogy a vér viszkozitás változásának nincs hatása az endothel ért inger nagyságára, de ezen in vivo endothel funkció vizsgálatnál, krónikus anémiás betegcsoportban a viszkozitás változását a sebesség gradiens változása kiegyenlíti illetve fordítva.

7.2. Egészséges populáció ÁFD vizsgálata:

Egészséges egyének áramlásfüggő dilatációját tanulmányoztuk 30 egészséges emberen, akik részben főiskolai hallgatók voltak, részben olyan páciensek, kiknél nem igazolódott cardiovascularis betegség illetve rizikófaktor. Ezen személyek jellemzői (átlagéletkor $34,5 \pm 12,8$ év, 15 nő - 15 férfi).

A vizsgált artéria nyugalmi átmérőjének döntő jelentősége van a vazodilatátor válasz szempontjából. Amikor ÁFD vizsgálatot végzünk, a vizsgált csoportnál ezt figyelembe kell venni. Az ÁFD és a nyugalmi érátmérő között negatív korreláció van ($r = - 3,9$) azaz a nagyobb átmérőjű artériák egészséges egyéneknél is kisebb relatív tágulékonyaságot mutatnak a hiperémia alatt

Ez a módszer bizonyos korlátait is mutatja. 6 mm-nél nagyobb nyugalmi átmérőjű ereknél egészséges viszonyok között is olyan alacsony az áramlásfüggő dilatáció mértéke, hogy nem lehet az egészséges és kóros viszonyokat érdemben az ÁFD szempontjából megkülönböztetni. Az általunk vizsgált egészséges kontroll egyének nyugalmi érátmérője $3,62 \pm 0,78$ mm volt, mely mellett $11,9 \pm 5,3$ %-s ÁFD-t találtunk.

7.3. Esszenciális, korábban kezeletlen, hipertóniás betegek endothel funkciója

Betegek

A vizsgálatba eredetileg 50 korábban kezeletlen enyhe és közepes súlyos hipertóniás beteget vontunk be. 19 nő és 31 férfibeteg, átlagéletkor $42 \pm 13,1$ év. Kizárási kritériumnak tekintettük a szekunder hipertóniát, a cukorbetegséget, dohányzást. A rutin klinikai vizsgálatok mellett betegeinknél a korábban tárgyalt módszer szerint elvégeztük az ÁFD vizsgálatát.

A vizsgálatnak két fő célja volt.

- Korábban kezeletlen esszenciális hipertóniás betegcsoport endothel funkciójának összehasonlítása az egészséges kontroll csoporttal
- Annak vizsgálata, hogy mely faktorok felelősek a hipertóniás betegcsoportnál az endothel funkcióban található egyéni különbségekért

A statisztikai elemzéseket kétféleképpen végeztük el: kétmintás t-próbával, ANOVA teszttel és multivariancia analízissel végeztük.

Eredmények

Az átlagos szisztolés vérnyomás $168,8 \pm 16$ Hgmm, a diasztolés vérnyomás $103,5 \pm 8$ Hgmm volt. Az artéria brachialis átlagos átmérőjét az alapvizsgálatnál $4,15 \pm 0,73$ mm-nek, az átlagos ÁFD-t $5,86 \pm 3,79$ %-nak találtuk. Az egyéni különbségek jelentősek voltak. Amíg 25 betegnél kifejezetten csökkent az ÁFD értéke (<5%), addig a másik 25 betegnél relatíve normális (azaz 5 % feletti) ÁFD-t találtunk.

Megvizsgáltuk, hogy a hipertóniás betegcsoport, hogy viszonyul a korábban ismertetett egészséges kontroll csoporthoz. Mind az ÁFD mind az ÁFD/Nitrát arány szignifikánsan alacsonyabb volt a hipertóniás betegcsoportban, mint az egészséges kontroll csoportnál (ÁFD: $5,86 \pm 3,79$ % vs $11,92 \pm 4,34$ % $p < 0,0001$; ÁFD/NITRÁT arány: $28,7 \pm 17,8$ % vs $52,9 \pm 9,8$ % $p < 0,0001$). A hipertóniás betegcsoport idősebb volt, mint a kontroll csoport. Multivariancia analízis szerint az ÁFD és az ÁFD/Nitrát arány csökkenése a hipertóniás betegcsoportban az életkortól függetlenül alacsonyabb a kontroll csoporthoz képest.

A hipertóniás betegek az ÁFD értékében mutatkozó jelentős egyéni különbségek alapján két csoportra oszthatók. 25 betegnél 5% alatt volt az ÁFD, míg a betegek másik felénél 5 % felett. Megvizsgáltuk, hogy a csökkent ÁFD-t mutató csoport az egyéb vizsgált paraméterek szempontjából hogyan viszonyul az 5% feletti, azaz normális, ÁFD-t mutató csoporthoz.

A két csoportnál az aktuális vérnyomásérték, az életkor, nem, tenzió, vérzsírok, a nyugalmi artéria brachialis átmérő, koleszterin és szemfenéki elváltozás tekintetében nem volt érdemi különbség. Az ÁFD és az ÁFD/Nitrát arány erősen szignifikáns különbsége mellett a nitrát okozta dilatáció is enyhébb fokban, de szignifikánsan nagyobb volt az 5 %-nál nagyobb ÁFD-t produkáló betegcsoportban

Megbeszélés

A nem dohányzó, kezeletlen hipertóniás betegcsoport ÁFD-ja csökkent a normális kontrollokhoz képest. Ez felveti annak a lehetőségét, hogy hipertóniában a nyírófeszültség emelkedése kisebb dilatációt eredményez az egészséges kontrollhoz képest, ami magának a nyírófeszültségnek az emelkedéséhez vezet, tehát a nyírófeszültség szabályozása nem megfelelő.

Az endothel funkció károsodás viszonylag korán jelentkezik, megelőzi a morfológiai elváltozások kialakulását. Kezeletlen betegek esetében nem ismerjük a magas vérnyomás kialakulásának pontos kezdetét. Emiatt nem meglepő, hogy betegek az ÁFD szempontjából heterogén csoportot képeztek, vagyis az endothel függő dilatáció mértéke egyénenként igen változó volt.

Eredményeink alapján az egyének közötti ÁFD különbségek sem az aktuális vérnyomással, sem az életkorral, sem a nemek közötti különbséggel, sem a koleszterinnel, sem a szérum kreatinin értékével, sem a nyugalmi artéria brachialis átmérővel nem magyarázhatóak. A csökkent ÁFD-t mutató betegek nitrát utáni csökkent dilatációja enyhébb fokban, de szignifikáns volt. Ez az érfa compliance csökkenésére utal a kórosan alacsony ÁFD-jú betegcsoportnál. Multivariancia analízis szerint a két csoport között az ÁFD értékében található eltérésnek csak kis részéért felelős a csökkent érfa compliance. A compliance-től független ÁFD/NITRÁT arányban is erősen szignifikáns különbség mutatkozik a két csoport között.

7.4. Oxidatív stressz és endothel funkció

Az NO rendkívül reakcióképes, gyorsan reagál a környezetében lévő superoxid gyökkel, melynek eredményeként egy nagyon reaktív intermedier, a peroxinitrit keletkezik. Az oxidatív szabadgyököknek fontos szerepük van az endothel diszfunkcióban nemcsak azért, hogy mintegy közömbösítik az endothel által termelt NO-t, hanem ezen reakció termékei, a peroxinitrit és a felszabaduló hidroxil gyök hozzájárulnak az atherosclerosis folyamatához. Az érfa compliance rendkívül finom egyensúly van a NO és a szuperoxid anion között. Az endothel

függő vazodilatáció komplex folyamat, melynek csökkenésében a fenti egyensúly felborulásának van döntő szerepe. Az áramlás függő dilatáció (ÁFD) vizsgálata ezen egyensúly in vivo tanulmányozásának egy lehetséges módszere.

Az atherosclerosis és annak rizikófaktora (dohányzás, hipertónia, diabetes) igazoltan fokozott oxidatív stresszsel járnak. Logikusnak tűnik, hogy a fokozott oxidatív stressz káros hatását az antioxidánsok csökkentik, ezáltal az antioxidánsok adásának kedvező hatással kell lennie az atherosclerosisra. A humán irodalmi adatok azonban ellentmondásosak. Egyelőre atherosclerosisban az antioxidánsok adása mellett szóló egyértelmű bizonyíték hiányzik. Emiatt coronaria betegeknek, jelen állás szerint, rutinszerűen nem ajánlható antioxidáns kezelés.

Az oxidatív stressz klinikai kutatása a folyamat rendkívül összetett volta miatt nem egyszerű. Minden olyan kórállapot, ahol az oxidatív stressz meghaladja az antioxidáns kapacitást elméletileg az endothel funkció károsodásához vezet. Ez fordította érdeklődésünket az antracyclinek kardiotoxikus hatásának vizsgálatára az ÁFD vizsgálatára.

Az antracyclin antibiotikumok a leghatékonyabb citosztatikumok közé tartoznak. Az antracyclinek erős szabadgyök képzők. A DOX daganatellenes hatása elsősorban a nucleinsav szintézis gátlásán alapul, ezzel szemben a kardiotoxicitás a reaktív oxigén specíesek (ROS) képződésével függ össze a gyenge antioxidáns kapacitással rendelkező myocardiumban. Ezen eltérő hatásmechanizmus teszi lehetővé, hogy a kardiotoxicitást csökkentjük megtartott tumorellenes hatás mellett.

A doxorubicin (DOX) cardiomyopathia mindmáig nagy problémát jelent. Az egyes betegek között jelentős különbség van a doxorubicinnal szembeni érzékenység szempontjából. Olyan nem invazív módszer lenne kívánatos, mellyel a nagy rizikójú betegeket ki lehetne emelni. Ezen válogatott betegcsoportnál a kardioprotekciótól különösen nagy haszon várható. Ezeknél a betegeknél az antioxidánsok adása is hasznos lehet, míg a jó antioxidáns kapacitással rendelkező betegcsoportnál az exogén antioxidáns adása esetleg elnyomhatja az amúgy jó endogén antioxidáns kapacitást. Az érfa compliance korábban már említett finom egyensúly van a NO és a szuperoxid anion között. A DOX bolus adása ezt az egyensúlyt a reaktív oxigén gyökök felé billentheti, különösen a gyenge endogén antioxidáns kapacitással rendelkező betegeknél. Így elméletileg a DOX adása után bekövetkező endothel funkció változás az oxidatív stresszrel szembeni védekező képesség fokmérője lehet. Tanulmányunkban a következő kérdésekre kerestünk választ:

- 1.) Milyen változás jön létre DOX adást követően az endothel funkcióban?
- 2.) Milyen változás követi a DOX bólus adását a redox státuszt jellemző biokémiai markerekben?
- 3.) Milyen hatással van az endothel funkcióra az antioxidáns és a DOX együttes adása?
- 4.) Milyen kapcsolat van az első DOX bólust követő ÁFD változás mértéke és a követés során észlelt bal kamrai ejekciós frakció változás mértéke között?

7.4.1. DOX kezelésben részesülő haemathológiai betegek ÁFD vizsgálata:

Betegek és módszer

A vizsgálatba 22 beteget vontunk be, akik malignus haemathológiai betegség miatt a haemathológiai osztályon álltak kezelés alatt. 18 beteg non Hodgkin lymphómában (NHL), 4 beteg Hodgkin kórban szenvedett (HL). A betegek mindegyike DOX-t tartalmazó protokollal volt kezelve, a NHL-ban szenvedők CHOP, a HL-ban szenvedők COPP+ABVD protokoll szerint. Életkor: $37, 3 \pm 13$, 7 év. Az alkalmanként adott DOX dózis 44 ± 12 mg/ fm^2 volt. A követési periódus alatt a betegek átlagosan 235 ± 112 mg/ fm^2 kumulatív DOX dózist kaptak.

A vizsgálatba való bevonáskor anamnesis, fizikális vizsgálat, labor vizsgálat, echocardiográfia történt. A betegeknél az endothel funkciót az áramlásfüggő dilatáció (ÁFD) módszerével határoztuk meg a DOX bólus beadása előtt és a beadást követően.

I. protokoll: Az első 13 betegnél a DOX adás előtt elvégzett kiindulási ÁFD vizsgálatot a DOX bólus után átlagosan 11,2 órával egy kontroll ÁFD vizsgálat követte.

II. protokoll: A többi 9 betegnél részletesebb vizsgálatokat végeztünk: a DOX beadás előtt közvetlenül illetve 6,12,24 és 48 óra múlva megnéztük az ÁFD értékét, illetve az oxidáns-antioxidáns státusz labor paramétereit (redukált glutation (GSH) vér és plasma, oxidált glutation (GSSG) plasma, malondialdehid (MDA) vér és plasma, myeloperoxidase (MPO)).

III. protokoll: A II. protokoll 9 betege közül annál a négyenél, akik az első DOX bólus után az ÁFD csökkenés kifejezett volt ($> 5\%$) a következő DOX bólus előtt 1000 mg iv C vitamint adtunk. Az ÁFD és a biokémiai markerek meghatározása ekkor is a C vitamin és a DOX bólus beadás előtt, illetve 6,12 24,48 óra múlva történt (hasonlóan a II. protokollhoz).

Az első DOX bólus előtt és a beadás után 6 órával minden betegnél meghatároztuk CK-t és CK-MB-t, 15 betegnél ugyanazon időpontokban Troponin T meghatározást is végeztünk.

Betegeinket az első DOX bólus után természetesen követtük. Ezen követési periódus alatt a kezelési protokolloknak megfelelően betegeink ismételtén kaptak DOX bólusokat. A követés átlagos időtartama $18,6 \pm 8,1$ hónap volt. Ezen időszak alatt betegeink átlagosan 229 ± 112 mg/ fm^2 kumulatív DOX dózist kaptak. Minden DOX bólus előtt és után rutin vizsgálatok történtek. A lineáris bal kamrai ejekciós frakciót határoztuk meg a kezelés megkezdése előtt, illetve a követés során minden 100 mg/ fm^2 dózis elérésekor, illetve a követési periódus végén. 11 betegnél az ejekciós frakciót az echokardiográfia mellett radionuklid ventrikulográfiával is követtük. A követési periódus végén ismételtén MDA meghatározást végeztünk a II vizsgálati protokoll betegcsoportjánál, kiknél a DOX kezelés előtt is történt MDA meghatározás.

A statisztikai értékelés során az egymintás t-próbát, lineáris regressziót és stepwise multiple regressziós analízist használtuk. Az eltéréseket $p < 0,05$ szinten tekintettük szignifikánsnak.

Eredmények:

A DOX bólus után nem láttunk egyetlen betegnél sem CK Troponin T illetve EKG elváltozást.

A DOX adása után az ÁFD értéke szignifikánsan csökkent. $9,9 \pm 4,4$ %-ról $6,1 \pm 4,6$ %-ra. Az észlelt ÁFD változás mértékében jelentős egyéni különbségeket találtunk.

A II. protokoll 9 betegnél elvégzett vizsgálat alapján az ÁFD csökkenés mértéke a DOX adása után 6 órával volt a legkifejezettebb, de még 48 óra múlva sem érte el az ÁFD a kiindulási értéket.

A redox státust jelző biokémiai markerek egyike sem változott szignifikáns mértékben.

Az ÁFD változás mértéke illetve GSH/GSSG arány változása között összefüggést találtunk. A DOX bólus után nagyobb ÁFD csökkenéssel reagáló betegeknél a fenti arány csökkenése volt megfigyelhető.

A III protokollban a C vitamin előkezelés egyaránt kivédte a DOX adása utáni ÁFD csökkenést és a GSH/GSSG arány csökkenését.

Betegeink átlagos követési ideje $18,6 \pm 8,1$ hónap volt. A követés során 5 beteg meghalt az alapbetegség progressziója miatt. 2 betegnél alakult ki szívelégtelenség. Mindkét betegnél az első DOX bólust követően több mint 5 %-s ÁFD csökkenést észleltünk.

A követés során a bal kamrai ejekciós frakció (EF) szignifikáns mértékben csökkent (kiindulási EF: $66,4 \pm 7,9$ %, követés végén mért EF: $60,5 \pm 9$ % $p < 0,05$) de kifejezett egyéni különbségeket találtunk ebben a vonatkozásban is. Negatív korrelációt találtunk a kumulatív DOX dózis és az EF változása között.

Az első DOX bólus beadását követő ÁFD változás mértéke és a követés során észlelt bal kamrai EF csökkenés között a korreláció még szorosabb volt.

A bal kamrai ejekciós frakció változása a kumulatív DOX dózissal és az első DOX bólus beadását követő ÁFD változás mértékével szignifikáns mértékben és függetlenül korrelált.

A II. protokoll beteginél a követési periódus végén mért plazma MDA érték szignifikánsan magasabb volt a kiindulási értékhez hasonlítva (kiindulási MDA érték az első DOX bólus előtt: $0,34 \pm 0,25$ nmol/ml a követés végén: $1,82 \pm 1,1$ nmol/ml $p < 0,001$).

Megbeszélés

Betegeinknél a DOX bólus után az MDA, GSH, GSSG és MPO értékek változása nem érte el a szignifikáns szintet. Ezzel ellentétben, állatkísérletekben DOX kezelést követően szignifikáns MDA emelkedést, GSH/GSSG arány kedvezőtlen változását, sőt CK emelkedést észleltek. Ezen kísérletekben az általunk alkalmazott testfelület m^2 -kénti DOX dózis többszörösét alkalmazták. Mi CK vagy Troponin-T eltérést nem találtunk egyetlen betegünkönél sem, más az általunk alkalmazott dózist alkalmazó humán vizsgálokhoz hasonlóan. Az a tény, hogy az átlagosan 44 ± 12 mg/tfm² i.v. bólus DOX adása nem okozott szignifikáns változást az általunk vizsgált labor paraméterekben (MDA, GSH, MPO, GSH/GSSG) természetesen nem jelenti azt, hogy ezen DOX dózis nem jelent oxidatív stresszt. Intracellulárisan illetve az endothel abluminális oldalán lejátszódó folyamatokat kevésbé jelzik a vérben, illetve plazmában mért változások.

A labor paraméterekkel ellentétben a DOX bólus adását szignifikáns ÁFD csökkenés követte. Az ÁFD csökkenés mértéke a DOX adás után 6 órával volt a legkifejezettebb, de az ÁFD átlagértéke még 48 óra múlva sem érte el a kiindulási értéket. Ez a dinamika hasonló az állatkísérletek adataihoz. Az ÁFD csökkenés mértékében jelentős egyéni különbségeket találtunk. A betegek mintegy felénél az ÁFD csökkenés mértéke jelentős ($> 5\%$), míg a többiekénél nem észleltünk jelentős ÁFD csökkenést a DOX adást követően. Ez alapján a betegek két csoportra oszthatók. Az egyik csoportnál (nevezzük "A" csoportnak), kiknél kifejezett ÁFD csökkenés követte a DOX adását, feltehetően csökkent az oxidatív stresszel szembeni ellenálló képesség. A másik betegcsoportnál ("B" csoport),

akiknél nem követte jelentős ÁFD csökkenés a DOX adását, az endogén antioxidáns kapacitás feltehetően megfelelő. Két betegnél alakult ki a követési periódus alatt szívelégtelenség. Mindkét beteg az előbb említett "A" csoportba tartozott.

A C vitamin előkezeléssel ki lehetett védeni a DOX adást követő ÁFD csökkenést. Szeretnénk hangsúlyozni, hogy ez nem jelenti azt, hogy a C-vitamin a választható antioxidáns a DOX cardiomyopathia prevenciójára. Teoretikusan célszerűbbnek tűnik lipid oldékony antioxidáns, pl. E vitamin adása az intracelluláris oxidatív stressz és a következményes lipid peroxidáció kivédésére. A C-vitamin előkezelés ÁFD csökkenést kivédő hatása sokkal inkább azt bizonyítja, hogy a DOX adását követő ÁFD változás mértéke alkalmas az oxidatív stressz hatásának, illetve az oxidatív stressz és az adott szervezet endogén antioxidáns kapacitása credőjeként kialakuló redox státusznak a megítélésére. Ez egyben indirekt bizonyíték arra, hogy a DOX bólus beadását követő ÁFD változásban az oxidatív stressznek van oki szerepe.

A kezelendő betegek kiválasztásának egyik módja lehet a DOX adását követő ÁFD változás mértéke. A követés során észlelt bal kamrai EF csökkenés mértéke és az első DOX bólust követő ÁFD csökkenés mértéke közötti korreláció arra utal, hogy az ÁFD csökkenés alapján történő beteg szelektálásnak prognosztikus jelentősége lehet a későbbi bal kamrai funkció károsodás szempontjából. Természetesen az antioxidáns kapacitás folyamatosan változik, így az első DOX bólust követő ÁFD változás "csak" egy rizikófaktor, és nem helyettesíti a beteg kardiológiai státuszának rendszeres ellenőrzését.

7.5. Endothel diszfunkció gyógyszeres terápiája

7.5.1. Benazepril kezelés hatása az ÁFD-ra

Kísérleti és klinikai bizonyítékok egész sora támasztotta alá, hogy az ACE gátlók védelmet biztosítanak az atherosclerosisra illetve annak szövődésével szemben. Az ACE inhibitorok vaszkuloprotektív hatása többtényezős, az angiotenzin II képződés és a bradykinin lebontás gátlása útján érvényesül. Az ACE gátlás endothel funkciót javító hatása szempontjából az irodalmi adatok ellentmondásosak. Endothel funkció javítást mutattak ki egyes szerzők, míg mások az ACE gátlást ezen szempontból hatástalannak találták. Ezen eltérés részben abból adódhat, hogy a csoport egyes tagjai között valószínűleg különbség van az endothel funkcióra gyakorolt hatás tekintetében, melynek oka lehet a

szöveti ACE-hez való eltérő affinitás. Benazeprilre vonatkozó endothel funkció vizsgálatot munkacsoportunkat megelőzően más nem végeztünk.

Betegek és módszer

A 21 enyhe és közepesúlyos hipertóniás beteg (13 férfi és 8 nő) életkora $39,1 \pm 15$ év volt. A szekunder hipertóniát, diabetest részletes klinikai vizsgálattal zártuk ki. Az alapvizsgálatkor meghatározott szérumban koleszterin érték $6,05 \pm 1,4$ mmol/l, a kreatinin 89 ± 12 μ mol/l volt. A szemfenék vizsgálat során 6 esetben láttunk az artériákon kis kaliberű ingadozást, a többi esetben eltérés nem volt.

Módszer: A betegeknél elvégeztük az ÁFD vizsgálatát a korábban már ismertetett módszer szerint. Betegeink ezen alapvizsgálat elvégzése után 10 mg benazeprilt kaptak, aminek az ÁFD-re kifejtett hatását a bevétel után 2 órával mértük (akut hatás), majd ezt követően betegeink egy hónapig napi 10 mg benazeprilt szedtek. Az ÁFD vizsgálatot egy hónap után megismételtük (krónikus hatás).

A statisztikai elemzést egymintás t-próbával végeztük, eredmények átlag \pm SD formában vannak feltüntetve. $p < 0,05$ szintet tekintettünk szignifikánsnak.

Eredmények

Az artéria brachialis átlagos átmérője az alapvizsgálathoz képest $4,09 \pm 0,55$ mm, az átlagos FMD $5,02 \pm 4,1$ % volt.

Ha mind a 21 beteg átlagát nézzük, akkor az alapértékhez ($5,02 \pm 4,1$ %) képest sem az akut ($6,67 \pm 3,9\%$) sem az egy hónapos ACE gátlás ($5,59 \pm 2,9\%$) nem eredményezett statisztikailag szignifikáns ÁFD változást. Az irodalom és saját adataim alapján a betegeinknél az alapvizsgálathoz képest átlagos érátmérő esetében az ÁFD-t 5% alatt tekinthetjük károsnak. Így betegeinket két csoportra osztottuk. Az egyik csoportba (**1. Csoport**) tartozott az a 9 beteg, akiknél az alapvizsgálat során 5% feletti, a másikba (**2. Csoport**), akiknél 5% alatti ÁFD-t mértünk (12 beteg). Külön megvizsgáltuk ezen utóbbi **2. Csoportot**, hogy náluk a benazepril milyen hatással volt az ÁFD-ra. Ezen **2. Csoport** betegeinél az alapvizsgálathoz képest ($2,4 \pm 2,5\%$) a benazepril akut hatására az ÁFD javult ($5,08 \pm 2,4$ %), viszont az egy hónapos benazepril kezelés további érdemi változást nem okozott ($4,78 \pm 2,7\%$). Még jelentősebb a változás az ÁFD/NITRÁT hányadosban. Az alapvizsgálathoz képest ennek értéke $11 \pm 18,7\%$, akut benazepril hatásban $30,1 \pm 16,2\%$, krónikus benazepril hatásban $27,8 \pm 16,7$ %.

Megbeszélés

Ha a 21 beteget mint csoportot nézzük, akkor a benazepril hatására bekövetkezett endothelfüggő vazodilatáció növekedő tendenciát mutatott ugyan, de ez nem volt

statisztikailag szignifikáns. Várhatóan, ahol közel normális az endothel funkció, ott kisebb effektust remélhetünk egy gyógyszeres beavatkozástól, mint ahol már károsodás van. Ha a csökkent ÁFD-s betegeket külön vizsgáljuk (**2. Csoport**), akkor náluk a benazepril akut hatására szignifikánsan javult az ÁFD. Az egy hónapos benazepril kezelés azonban már további javulást nem eredményezett az akut változáshoz képest. Ezek a változások még kifejezettebben megfigyelhetők, egy másik endothel funkciót jelző értéket, a FMD/NITRÁT hányadosot alkalmazva. Fontos megfigyelésnek tartjuk azt, ha egy terápia endothel funkciót javító hatását akarjuk vizsgálni, olyan betegeket célszerű a vizsgálati csoportba beválasztani, ahol a károsodás már kimutatható.

7.5.2. AT₁ blokkolók hatása az ÁFD-ra

Az AT₁ blokkolók kedvező hatását hipertóniában és krónikus szívelégtelenségben több tanulmány is igazolta. Az AT₁ blokkolók adásakor az ACE gátlók okozta csökkent bradykynin lebontás nem következik be. Az AT₁ blokkolók endothel funkcióra gyakorolt hatásának vizsgálata hozzásegít az ACE gátlók endothel funkcióra kifejtett hatásának jobb megértéséhez is. Ilyen megfontolás alapján két AT₁ receptor antagonistáns endothel funkcióra kifejtett hatását vizsgáltuk.

Betegek és módszer

12 kezelt hipertóniás beteget vontunk be a vizsgálatba. 6 férfi, 6 nő, átlagéletkor $48,2 \pm 8,7$ év. A bevonáskor a szekunder hipertóniát, diabetest, dohányzást tekintettük kizárási kritériumnak. A kiindulási vérnyomás $165 \pm 12 / 97 \pm 9$ Hgmm volt. A bevonáskor a korábban ismertetett módszer szerint elvégeztük az ÁFD vizsgálatát. Ezt követően betegeink közül hat beteg napi 40 mg losartant, a másik hat beteg napi 50 mg valsartant kapott négy héten keresztül. Az elkezdett AT₁ receptor gátló szeren kívül más vazóaktív kezelést nem kaptak az egy hónapos periódus alatt. Ekkor újabb ÁFD vizsgálatot végeztünk. Az eredményeket átlag \pm SD formában adtuk meg. Az összehasonlítást egymintás t-próbával végeztük, $p < 0,05$ szintet tekintettük a szignifikancia szintjének.

Eredmények

Betegeinknél mellékhatás nem jelentkezett a kezelés során. A vérnyomás szignifikáns mértékben csökkent a negyedik hét végéig ($165 \pm 12 / 97 \pm 9$ Hgmm-ről $140 \pm 12 / 85 \pm 5$ Hgmm-re). Az ÁFD változása nem volt szignifikáns. ($6,5 \pm 3,1$ vs $8,4 \pm 3,6\%$)

Megbeszélés

Az eredmények alapján az egy hónapos AT₁ blokkoló kezelés hatására nem változott szignifikáns mértékben az ÁFD értéke. Ez megfelel a BANFF study eredményének.

A tanulmány korlátai jelentősek. Figyelemre méltó, hogy a betegcsoport kiindulási ÁFD-je nagyobb volt 5%-nál, hasonlóan a BANFF study betegcsoportjához. Lehet, hogy a kóros kiindulási ÁFD-t mutató betegcsoportnál az eredmény lehet, hogy másként alakul, mint ezt láttuk a benazeprillel kezelt betegeink példáján is. Az ACE gátlás endothel funkcióra gyakorolt hatásával kapcsolatban a következő kérdés merül fel. Az ACE gátlás endothel funkciót javító hatásában mi a jelentősebb, az angiotenzin II képzés gátlása, vagy a bradykinin lebomlás gátlása? Véleményem szerint, bár eredményeink és a BANFF tanulmány eredménye alapján az ACE inhibitor hatásban döntőnek a bradykinin hatás tűnik, a kérdés még nem lezárt.

7.5.3. Ca⁺⁺ antagonisták hatása az endothel funkcióra

A Ca⁺⁺ antagonisták antiatherogén hatása összetett. Az antihipertenzív hatás, a thrombocita aggregáció és migráció gátlása, az érfali simaizomsejtek proliferációjának és migrációjának gátlása, az acyl-coenzim-A-cholesterol acyltransferáz (ACAT) gátlása révén a phagocyták által felfalt koleszterin észterifikációjának gátlása, a kötőszövet képződés gátlása, az endothel funkció javítása, az antioxidáns hatás egyaránt az atherogenesis gátlásának irányába hat. Állatkísérleti adatok bizonyítják az egyes Ca⁺⁺ antagonisták antiatherogén hatását.[174]. Ezt a kérdést vizsgáló multicentrikus humán tanulmányok (PREVENT=amlodipin, ELSA=lacidipin) eredménye a közeljövőben várható.

Az utóbbi évek kutatásai feltárták a Ca⁺⁺ antagonisták hatásának módját az érfal simaizom sejtjeire, amely a sejt relaxációját eredményezi. Pár éve derült fény arra a meglepő tényre, hogy a Ca⁺⁺ antagonisták értágító hatásának egy része endothel függő. Ezen kísérleti adatokból kiindulva munkacsoportunk megvizsgálta egyes Ca⁺⁺ antagonisták hatását in vivo az endothel dependens áramlásfüggő dilatációra (ÁFD). A vizsgálatok során három különböző szert választottunk. A verapamil hatásának megítélését az tette érdekessé, hogy az irodalomban főleg a dihydropyridinekre vonatkozó endothel funkciós vizsgálatok találhatók. Emellett a dihydropyridinek közül két tartós hatású, lipofil oldalláncal rendelkező harmadik generációs készítmény, az amlodipin és a lacidipin endothel funkcióra kifejtett hatását tanulmányoztuk. A lacidipin a Ca⁺⁺ antagonista hatás mellett kifejezett

antioxidáns is. Az amlodipinnek, akárcsak a többi Ca⁺⁺ anagonistának, is van antioxidáns hatása, de ez kisebb mértékű.

7.5.3.1. Verapamil hatása az ÁFD-ra esszenciális hipertóniás betegeknél.

Betegek és módszer

A vizsgálatba kezeletlen enyhe és közepes súlyos hipertóniás betegeket vontunk be, kiknél az ismételt mért diasztolés vérnyomás 95 és 115 Hgmm között volt. Ugyancsak bevételi kritérium volt, hogy a betegnek kóros, azaz 5 % alatti legyen az alapvizsgálat során mért ÁFD-ja. Bevételi korhatár 20 és 75 év közötti életkor volt. Kizárási kritériumok: a dohányzás, szekunder hipertónia, diabetes mellitus, ismert coronária sclerosis illetve atherosclerosis. Fél év alatt a bevételi kritériumoknak megfelelő 10 beteget sikerült a vizsgálatba bevonni. Az alapvizsgálat során a rutin vizsgálatok mellett az artéria brachialis ÁFD vizsgálata történt a korábban már ismertetett módon. Betegeink jellemzői az alapvizsgálatkor: 7 férfi és 3 nő; átlagéletkor $46 \pm 10,6$ év; artéria brachialis nyugalmi átmérő $4,50 \pm 0,9$ mm; ÁFD $3,7 \pm 1,0$ %; ÁFD/Nitrát arány: $23,9 \pm 7,3$ %. Az alapvizsgálat során betegeinknél vérnyomás csökkentő terápiáknak 240 mg retard verapamilt (Isoptin SR 240) állítottunk be. Ezt követően egy héten belül került sor az első ellenőrző vizsgálatra mely során a mellékhatásokra kérdeztünk rá, vérnyomás ellenőrzést és újabb ÁFD vizsgálatot végeztünk. A záró vizsgálatra 6 hét múlva került sor melynek során az alapvizsgálatnak megfelelő vizsgálatokat ismételtük meg. A statisztikai elemzést egymintás t-próbával és variancia analízissel végeztük.

Eredmények

A vérnyomás az első kontroll vizsgálat során már szignifikáns mértékben csökkent. Az ÁFD értékét az első ellenőrzéskor $5,9 \pm 3,4$ %-nak (n.s.) a záróvizsgálatkor $8,3 \pm 3,4$ %-nak ($p < 0,01$) találtuk. Az ÁFD/Nitrát arány az első kontroll során $38,0 \pm 9,5$ % (n.s.) a záróvizsgálatkor $54,6 \pm 10,2$ % ($p < 0,01$) volt. A NITRÁT okozta, nem endothel függő dilatáció mértékében nem volt szignifikáns változás sem az egy hetes, sem a hat-hetes kontroll vizsgálatkor. (alap: $15,5 \pm 4,8$ %; 1 hét: $15,5 \pm 4,8$ %; 6 hét: $15,1 \pm 4,8$ %).

Megbeszélés

A napi 240 mg retard verapamil a hatodik hét végére szignifikánsan javította az artéria brachialis ÁFD-ját. Az egy héten belüli első kontroll vizsgálatnál nem találtunk szignifikáns javulást a betegek áramlásfüggő endothel funkciójában. Ebből az következik, hogy az endothel funkció javulása legalábbis részben a tartós

gyógyszerhatással kapcsolatos. A Ca^{++} antagonisták endothel funkciót javító, akután érvényesülő hatásának jelátviteli mechanizmusa részben tisztázott. Emellett a krónikus gyógyszerhatás feltételezhetően transcriptions faktorok aktiválódását eredményezi. Ezek a gének promoter régiójához kötődően egyes gének aktivációját fokozzák, más gének aktivációját csökkentik. Ennek eredményeként megváltozik az endothel reakciókészsége mind a nyírófeszültség fokozódására, mind más receptorokon keresztül érvényesülő agonisták és antagonisták okozta ingerekre. Ennek végeredménye a tartós verapamil kezelés következtében a fokozott áramlásfüggő dilatáció hajlam. Természetesen az endothelben végbemenő változások mellett a simaizom sejtben végbemenő esetleges változásoknak is szerepe lehet, bár a vizsgálatunkban a nitrát utáni, nem endothel lüggő dilatáció nem változott.

7.5.3.2. Amlodipin hatásának vizsgálata az ÁFD-ra

A Ca^{++} antagonisták endothel funkcióra gyakorolt hatásával kapcsolatos tanulmányok zöme a dihydroyridinek hatását vizsgálta. A következő tanulmányban e csoportból a harmadik generációs amlodipin hatását vizsgáltuk.

Betegek és módszer

Az amlodipin terápia hatását az endothel funkcióra olyan betegeknél vizsgáljuk, kiknél a beválasztáskor kóros ÁFD-t találunk az addig alkalmazott *terápia mellett*. A hipertónia mellett endothel diszfunkcióhoz vezető rizikófaktorok közül a diabetes és a hyperlipoproteinaemia emelhető ki. Ezen vizsgálati protokollban ezek egyikét sem tekintettük kizárási kritériumnak. Sőt arra való tekintettel, hogy ezen betegek között gyakoribb lesz a kóros endothel funkció, olyan 20-70 év közötti diabeteses beteget választottunk be a vizsgálatba, kiknél a magasabb tenzió miatt az amlodipin beállításának fennállt az indikációja. Emellett azt tekintettük fontosnak, hogy az utóbbi három hónapban olyan lényeges terápiás változtatás nem történt, mely az endothel funkcióra ható gyógyszereket érintette. Kizárási kritérium volt az ismert coronaria sclerosis, illetve arteriosclerosis, a nitrát kezelés illetve interkurrens betegség. Az alapvizsgálat anamnézis felvételből, rutin fizikális vizsgálatból és ÁFD vizsgálatból állt. Az addigi terápia folytatása mellett 10 mg amlodipint állítottunk be betegeinknél, majd a fenti vizsgálatokat négy hét múlva megismételtük. A vizsgálatba két hónap alatt 12 beteget vontunk be. (7 férfi és 5 nő; átlagéletkor $52,2 \pm 11,3$ év).

Eredmények

A négyhetes kezelés alatt a vérnyomás szignifikáns mértékben csökkent ($148+10/93+8$ Hgmm-ről $143+7/88+6$ Hgmm-re; $p<0,05$). Az alapvizsgálat során mért ÁFD ($3,7 \pm 2,9$ %) a négy hetes amlodipin kezelés hatására ($6,1 \pm 2,1$ %-ra) emelkedett ($p<0,05$). Hasonló szignifikanciával javult az ÁFD/Nitrát arány is ($27,9 \pm 12,1$ %-ról $40,6 \pm 14,9$ %-ra). Nitrát utáni dilatáció nem változott szignifikáns mértékben. ($13,1+4,7$ %-ról $15,2+4$ %-ra).

Megbeszélés

Az egy hónapos amlodipin kezelés javította a diabeteses betegek károsodott endothel funkcióját. A protokoll kialakításánál eddigi tapasztalatainkra támaszkodtunk. A betegborzásti nehézségek miatt lemondtunk a monoterápiáról. A Ca^{++} antagonisták akután is várható endothel funkciót javító hatása mellé tevődik a több hetes kezelés pozitív hatása. A verapamillal szerzett tapasztalat alapján feltételezhető, hogy ÁFD-t, azaz az endothel funkciót, javítani szándékozó Ca^{++} antagonisták hatásának végső megítélése minimum egy hónapos kezelés után célszerű. A korábban már említett BANFF study egyik vizsgált antihypertensiv szere az amlodipin. A tanulmány szerint az amlodipin nem szignifikáns ÁFD növelő hatást eredményezett. Az általunk vizsgált betegcsoport kiindulási ÁFD értéke lényegesen alacsonyabb volt a BANFF populáció ÁFD értékénél. Ez magyarázhatja az eltérő eredményt. Eredményeink alapján arra következtettünk, hogy a harmadik generációs Ca^{++} antagonista amlodipin javítja a kóros endothel funkcióval rendelkező diabeteses betegek áramlásfüggő dilatációját, mely az antihypertenzív hatás mellett hozzájárulhat a szer antiatherogen hatásához.

7.5.3.3. Lacidipin hatása az ÁFD-ra

A lacidipin dihydropyridin csoportba tartozó, harmadik generációs, tartós hatású Ca^{++} antagonista. Hatását az endothel funkcióra, mint Ca^{++} antagonista és mint antioxidáns is kifejti. A Ca^{++} antagonisták között ezen hatása a legkifejezettebb, megközelíti az E vitamin antioxidáns hatását.

Betegek és módszer

10 korábban kezeletlen hipertóniás beteget vontunk be a vizsgálatba. 8 férfi és 2 nőbeteg. Átlagéletkor $51,3 \pm 15,4$ év. Kizárási kritérium volt a secunder hipertónia. A betegek rutin vizsgálat mellett ÁFD vizsgálaton estek át. Ezt követően a betegek napi 4 mg lacidipin monoterápiát kaptak. Az ÁFD vizsgálatot

1 hét, 2 hét, 4 hét és 3 hónap múlva megismételtük. A statisztikai elemzést variancia-analízissel végeztük.

Eredmények

A lacidipin kezelés egy hét után szignifikáns mértékben csökkentette a vérnyomást, későbbiekben további csökkenés nem volt megfigyelhető. A betegeknel az ÁFD már egy hetes lacidipin kezelés után szignifikáns mértékben megnőtt, ($5,1 \pm 2\%$ vs $8 \pm 3,1\%$) mely növekedés a harmadik hónap végéig fennállt ($7,1 + 2,1\%$). Ugyanez figyelhető meg az ÁFD/NITRÁT arány vonatkozásában. A NITRÁT okozta dilatáció nem változott a lacidipin kezelés hatására.

Megbeszélés

A lacidipin kezelés egyrészt, mint Ca^{++} antagonistá, másrészt, mint antioxidáns fejti ki hatását az endothel funkcióra. A lacidipin antioxidáns hatása a legnagyobb volt a Ca^{++} antagonisták között.

Napi 4 mg lacidipin adása mellett, a verapamilnál megfigyelhető tendenciával ellentétesen, az egy hetes kezelés után már szignifikáns volt az ÁFD növekedés mértéke és ez fennmaradt a harmadik hónap végéig. Ugyanez mondható el az ÁFD/NITRÁT arány vonatkozásában is. Az ÁFD növekedés mértéke nagyobb volt, mint azt a verapamil illetve amlodipin esetében láttuk. Egyelőre nem tudjuk, hogy ebben mennyi a lacidipin és a másik két szer Ca^{++} antagonistá hatásában lévő különbség, illetve az eltérő antioxidáns kapacitás szerepe. A lacidipin kifejezett antioxidáns kapacitásával kapcsolatosan utalok az antioxidáns terápia terén korábban leírt kételyekre.

Az eddigi vizsgálatok szerint mindhárom vizsgált Ca^{++} antagonistá szer szignifikáns mértékben növelte az ÁFD-t, ami csoport specifikus hatásnak tűnik. A közeljövöben várható az ELSA és PREVENT tanulmányok eredménye, melyek a harmadik generációs Ca^{++} antagonisták antiatherosclerotikus hatását vizsgálják.

8. Összefoglalás:

A dolgozatban 140 beteg összesen mintegy 400 ÁFD vizsgálata során szerzett tapasztalataimat foglaltam össze. Az irodalomban eddig kevésbé tisztázott kérdéseket próbáltam megközelíteni.

Főbb megállapításaim a következők:

- 1./ Az ÁFD vizsgálata egy olyan nem invazív módszer, mely könnyen hozzáférhető, kockázatmentes, viszonylag olcsó vizsgálat. A módszer csak az endothel funkció vazomotor tónust befolyásoló hatására informatív.
- 2./ Igazoltam, hogy módszertani szempontból az áramlási ingert képző nyirofcsúsztság nagyságának jellemzésére a centralis áramlási sebesség változása alkalmasabb mint az artérián átáramló vérmennyiség változása.
- 3./ Kimutattam, hogy a hematokrit és ezzel együtt a teljes vér viszkozitás szélsőséges változása sem befolyásolja az ÁFD értékét.
- 4./ Korábban kezeletlen hipertóniások endothel funkciója károsodott, de ezen károsodás mértéke egyénenként igen különböző. Így egy adott terápia endothel funkcióra kifejtett hatását azon betegcsoportnál érdemes vizsgálni, ahol a kiindulási endothel funkció kóros.
- 5./ Kimutattam, hogy az ACE gátló benazepril kezelés hatására a károsodott endothel funkciót jelző alacsony ÁFD érték már az első dózis után növekszik, mely javulás tartósan fennmarad a szer egy hónapos adása után is.
- 6./ Vizsgálataim szerint a Ca^{++} antagonisták in vivo javítják az ÁFD-t mely tulajdonság valószínűleg a csoport valamennyi tagjára jellemző, bár az egyes szerek ilyenén hatása között különbségek vannak. A kedvező hatás hetek alatt érvényesül.
- 7./ Kimutattam, hogy az ÁFD vizsgálata alkalmasnak látszik az antracyclin adás provokálta oxidatív stressz megtélésére és azon betegek kiválasztására, akiknél az antioxidáns kapacitás alacsony volta nagyobb veszélyt jelent a cardiomyopathia kialakulására.
- 8./ Eredményeim igazolták, hogy az ÁFD vizsgálata alkalmas az atherosclerosis korai szakaszának tanulmányozására és alkalmas egyes gyógyszerek endothel funkcióra kifejtett hatásának megtélésére.

A témában megjelent saját közlemények:

- 1./ Nagy L, Tarján J, Sámóczy M, Kovács I. Hypertoniás betegek endothel functionja. *Card Hung.* 1997; Suppl 97/2: 9-12.
- 2./ Kovács I, Tarján J, Nagy L, Toldy E, Poór Ferenc, Bors József, Kovács L.G. ACE inhibíció hatása az endothel functionra instabil anginában. *Card Hung.* 1997; Suppl 97/2: 13-16.
- 3./ Nagy L, Tarján J, Sámóczy M, Kovács I, Takács J. Effect of benazepril on endothelial function in previously untreated hypertensive patients. *American Journal of Therapeutics* 1998; 5: 233-236.
- 4./ Nagy L, Tarján J. Coverex (perindopril) hatása krónikus szívelégtelenségben. *Card Hung* 1997. (suppl.6): 20-26
- 5./ Hunyady L, Nagy L. Az AT1 angiotenzin receptor gátlás mint új terápiás lehetőség. *Orvosi Hetilap* 1997; 138: 2583-2590.
- 6./ Nagy L, Tarján J, Németh L, Tóth K, Róth E. Krónikus anémia hatása az artéria brachialis áramlásfüggő dilatációjára. *Orvosi Hetilap* 1998. 139 (52): 3125-3128.
- 7./ Nagy L, Tóth K, Róth E, Tarján J. Effect of transfusion on the endothelium dependent dilatation of brachial artery in patients with chronic anemia *Clin Hemorheol* (accepted for publication)
- 8./ Tarján J, Nagy L, Kovács I. Az AT1 receptor antagonisták hatása a vascularis dysfunctióra. *Magyar Belorvosi Archivum* (publikációra elfogadva)
- 9./ Nagy L, Tarján J, Szabó F, Iványi J, Németh L, Kovács LG, Róth E. Oxidatív stressz és endothel funkció. *Magyar Belorvosi Archivum* (publikációra elfogadva)

- 10./ Nagy L, Szabó F, Iványi J, Németh L, Kovács LG, Palatka J, Tarján J, Tóth K, Róth E. A method for the detection of doxorubicin-induced cardiotoxicity: flow-mediated vasodilatation of the brachial artery. *Clin Card* (under publication)

A témában megjelent idézhető abstractok:

- 1./ Nagy L, Tarján J, Sámóczy M, Kovács I, Takács J. Endothel funkció vizsgálata kezletlen hipertóniában. *Card Hung* 1997; (suppl.3): 83.
- 2./ Kovács I, Tarján J, Nagy L, Kovács L. G, Toldy E, Poór F, Bors J. ACE inhibíció hatása az endothel functionra instabil anginában. *Card Hung* 1997; (suppl 3): 90.
- 3./ Nagy L, Tarján J, Sámóczy M. Endothel function in previously untreated hypertensive patients. *J Kardiol. Special Edition* 2/1997 : 26.
- 4./ Szabó F, Nagy L, Palatka J, Toldy E, Németh L, Kovács LG, Iványi J, Tarján J. Doxorubicin okozta cardiotoxicitás. *Magyar Belorv Arch.* 1998; Suppl 1: 28.
- 5./ Nagy L, Tarján J, Szabó F, Iványi J, Németh L, Kovács L G, Róth E. Oxidatív stressz és endothel funkció. *Magyar Belorvosi Archivum* 1998; Suppl 1: 28.
- 6./ Szabó F, Nagy L, Palatka J, Kovács LG, Róth E, Németh L, Iványi J, Palatka J. A new method in detection doxorubicine induced cardiotoxicity: Flow-dependent dilatation measurement. *Br. J Haemathol.* 1998; 102: 334.
- 7./ Nagy L, Tóth K, Róth E, Tarján J. Effect of transfusion on flow mediated dilatation of brachial artery in patients with chronic anemia. *Biorheol.* 1999; (in press)

- 8./ Nagy L, Szabó F, Németh L, Tarján J, Tóth K, Róth E.
Az áramlásfüggő dilatáció szerepe az oxidatív stressz nagyságának megítélésében.
Card Hung. 1999 (Suppl 2); 41.

A témával kapcsolatos saját közlemények:

- 1./ Tarján J, Nagy L, Gasztonyi F, Farkas A, Sipos E. Uszóprogram a szív betegek rehabilitációjában. Card Hung 1994. 23. 13-18.
- 2./ Tarján J, Nagy L, Farkas A, Sipos E. Holter ECG during swimming after myocardial infarction Non-invasiv cardiovascular function Med Razgledi 1991. pp 1-5
- 3./ Nagy L, Sámóczy M, Tarján J, Garzuly F. Transesophagealis echocardiographia stroke után. Clin Neurosci. Idegy. Szle. 1996: (9-10): 310-314.
- 4./ Tarján J, Nagy L, Liziczai I, Junger É. The arrhythmic effect of intermittent dobutamine therapy in chronic heart failure. American Journal of Therapeutics 1998. 5: 405-411.
- 5./ CORE study. Effects of RheorhRx on Mortality, Morbidity, Left ventricular Function, and Infarct Size in patients With Acute Myocardial Infarction. Circulation, 1997; 96:192-201

A témában elhangzott előadások

- 1./ Tarján J, Kovács I, Nagy L, Bors J, Poór F.
Endothel functio instabil anginában
Magyar Belgy. Társaság Vándorgyűlése, Győr, 1996.

- 2./ Nagy L, Sámóczy M, Tarján J, Takács J.
Kezeletlen hypertoniás betegek endothel functioja
Magyar Belgy. Társaság Vándorgyűlése, Győr, 1996.
- 3./ Nagy L, Sámóczy M, Tarján J, Takács J.
Endothelial function in hypertensive patients
Third International Congress of the WHMA, Pécs, 1996.
- 4./ I Kovács, J Tarján, L. Nagy.
Endothelial funtion in unstable angina
Third International Congress of the WHMA, Pécs, 1996.
- 5./ L Nagy, M Sámoczi, J Tarján, J Takács
Endothel function in previously untreated hypertensive patients
5th Alpe-Adria Cardiology Meeting, Austria Graz, 8-10 May 1997.
- 6./ Kovács Imre, Nagy Lajos, Tarján Jenő Poór Ferenc, Bors József
ACE inhibitio hatása az endothel functiora instabil anginában
MKT kongresszus, Balatonfüred, 1997. máj 9-11.
- 7./ Nagy Lajos, Tarján Jenő, Sámóczy Marianna, Kovács Imre, Takács János
Hypertoniás betegek endothel functioja
MKT kongresszus, Balatonfüred, 1997. máj 9-11.
- 8./ Tarján Jenő, Nagy Lajos, Liziczai Imre, Junger Éva
Intermittáló dobutamin therapia arrhythmogen hatása chronicus szívelégtelenségben
MKT kongresszus, Balatonfüred, 1997. máj 9-11.
- 9./ Nagy L, Tarján J, Németh L, Tóth K, Róth E.
Chronicus anemia hatása az endothel functiora
Magyar Hemorrhcologiai Társaság Kongresszusa, Balatonkenese, 1998.
- 10./ Szabó F, Nagy L, Palatka J, Toldy E, Németh L, Kovács LG, Iványi J,
Tarján J. Doxorubicin okozta cardiotoxicitás.
MBT Dunántúli Vádorgyűlése, Bükfürdő, 1998.

- 11./ Nagy L, Tarján J, Szabó F, Iványi J, Németh L, Kovács L G, Róth E.
Oxidatív stressz és endothel funkció.
M3T Dunántúli Vádorgyűlése, Bükfürdő, 1998.
- 12./ Szabó F, Nagy L, Palatka J, Kovács LG, Róth E, Németh L, Iványi J,
Palatka J. A new method in detection doxorubicine induced
cardiotoxicity, flow-dependent dilatation measurement.
ISH-EHA Combined Haemathology Congress, Amsterdam, 1998.
- 13./ L. Nagy, J. Tarján, F. Szabó, J. Iványi, L. Németh, G.L.Kovács, E. Róth,
Endothelial function and oxidant stress
II. International Symposium of Myocardial Cytoprotection, Pécs, 1998.
- 14./ Nagy Lajos, Tarján Jenő, Kovács Imre, Sámóczy Marianna, Sipos Elemér.
Ca⁺⁺ antagonisták hatása az endothel funkcióra.
Atherosclerosis Társaság Kongresszusa, Sopron, 1998.
- 15./ Dr. Nagy Lajos, Dr. Tarján Jenő, Dr. Szabó Ferenc, Dr. Iványi János,
Németh László, Prof. Dr. Kovács L Gábor, Prof. Dr. Róth Erzsébet
Oxidatív stressz és endothel funkció
Érfaltól az érfalig... Az Endothel szerepe az érbetegségekben.
I. Endothel Symposium, Budapest, 1998.
- 16./ Tarján J, Nagy L, Kovács I.
Effect of AT-1 blockad an endothelial function
The International Symposium on Vascular Protection: From basic
sciences to the clinic. Los Angeles, 1998.
- 17./ Nagy Lajos,
Lacidipin hatása az artéria brachialis áramlásfüggő dilatációjára
MKT kongresszus, Balatonfüred, 1999.
- 18./ Nagy L, Szabó F, Németh L, Tarján J, Tóth K, Róth E.
Az áramlásfüggő dilatáció szerepe az oxidatív stressz hatásának
megítélésében.
MKT kongresszus, Balatonfüred, 1999.