

# Humán klinikai hemoreológiai vizsgálatok a kardiológiai rehabilitáció, a vesetranszplantáció és a farmakológiai innováció területén

Ph.D. disszertáció tézisfüzet  
Dr. Sándor Barbara

Klinikai Orvostudományok  
Kísérletes Cardiológia

**Programvezető:**

Prof. Dr. Tóth Kálmán Sc.D.

**Témavezetők:**

Dr. Szabados Eszter, Ph.D.  
Dr. Habon Tamás, Ph.D.

## Rövidítések jegyzéke

<b>ACC</b>	American College of Cardiology	<b>hsCRP</b>	magas szenzitivitású C-reaktív protein
<b>ADP</b>	adenozin-difoszfát	<b>IL6</b>	interleukin 6
<b>AHA</b>	American Heart Association	<b>KDIGO</b>	Kidney Disease Improving Global Outcome
<b>AI</b>	aggregációs index	<b>LDH</b>	laktát dehidrogenáz
<b>ASA</b>	acetilszalicilsav	<b>LDL</b>	alacsony sűrűségű lipoprotein
<b>BAO</b>	alap sav kibocsátás	<b>MCHC</b>	átlagos sejthemoglobin koncentráció
<b>BMI</b>	test tömeg index	<b>MCV</b>	átlagos sejt térfogat
<b>BUN</b>	vér urea nitrogén	<b>MET</b>	metabolikus ekvivalens
<b>CAD</b>	koronária betegség	<b>NR</b>	nem rezisztens
<b>CGRP</b>	kalcitonin-gén kapcsolt peptid	<b>NR-PC</b>	nem rezisztens, pozitív kontroll
<b>CMV</b>	citomegalovírus	<b>NR-RT</b>	nem rezisztens vesetranszplantált
<b>COX</b>	ciklooxigenáz	<b>NSAID</b>	non-steroid gyulladáscsökkentő
<b>CR</b>	kardiológiai rehabilitáció	<b>PC</b>	pozitív kontroll
<b>CV</b>	kardiovaszkuláris	<b>PDE</b>	foszfodiészteráz
<b>EBV</b>	Epstein-Barr vírus	<b>PPP</b>	trombocita szegény plazma
<b>ECG</b>	elektrokardiográfia	<b>PRP</b>	trombocita dús plazma
<b>EI</b>	elongációs index	<b>PV</b>	plazma viszkozitás
<b>EI<sub>max</sub></b>	maximális elongációs index	<b>R</b>	rezisztens
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology	<b>VVT</b>	vörös vértest
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration	<b>R-PC</b>	rezisztens, pozitív kontroll
<b>FIS</b>	fáradtság skála	<b>R-RT</b>	rezisztens, vesetranszplantált
<b>GGT</b>	gamma-glutamát transzpeptidáz	<b>RT</b>	vesetranszplantált
<b>GMBF</b>	a gyomornyálkahártya vérátáramlása	<b>SCORE</b>	szisztémás koronária rizikóbecslés
<b>GOT</b>	glutamát-oxaloacetát transzamináz	<b>SS<sub>1/2</sub></b>	az EI <sub>max</sub> feléhez tartozó nyírófeszültség
<b>GPT</b>	glutamát-piruvát transzamináz	<b>TNF<math>\alpha</math></b>	tumor nekrosis faktor $\alpha$
<b>HBsAg</b>	hepatitis B felszíni antigén	<b>TRPV</b>	tranziens receptor potenciál vanilloid
<b>Htk</b>	hematokrit	<b>TXA2</b>	tromboxán A2
<b>HCV</b>	hepatitis C vírus	<b>UGIC</b>	felső gasztrointesztinális komplikáció
<b>HDL</b>	magas sűrűségű lipoprotein	<b>UK-HARP-I</b>	United Kingdom Heart and Renal Protection
<b>HIV</b>	humán immunodeficiencia vírus	<b>TVV</b>	teljes vér viszkozitás

## Prológus

Az elmúlt néhány évtized során a koronáriabetegség halálozása csökkenő tendenciát mutat, ennek ellenére világszerte továbbra is vezető halálloki tényező maradt. 1985-ben Geoffrey Rose két fő kardiovaszkuláris megelőző stratégiát fejlesztett ki. A populációs stratégia célja, hogy populációs szinten hosszú távú életmódbeli és környezeti változtatásokkal csökkentse a koronáriabetegség incidenciáját. A rizikó stratégia magas kardiovaszkuláris kockázattal elő betegeket segít elérni, valamint hozzájárul a kardiovaszkuláris rizikófaktorok megfelelő kontrollálásához. Habár a populációs stratégia sokkal költséghatékonyabb, a rizikó stratégián belül kidolgozásra került hatásos farmakológiai terápiák, a sikeres dohányzás leszokást segítő programok és a kardiológiai rehabilitációs programok még hatékonyabb rizikócsökkentést eredményeznek. Emiatt a legnagyobb sikert a két stratégia kombinációja jelenti.

A megfelelő rizikó menedzsment precíz rizikóbecslést kíván, mely figyelembe veszi az összes kardiovaszkuláris rizikófaktorot. A gyors, de pontos rizikóbecslés elősegítésére napjainkban a SCORE rendszer javasolt. A SCORE rendszer az életkor, a dohányzás, a szisztolés vérnyomás és az összkoleszterin alapján prognosztizálja egy halálos ateroszklerotikus esemény (miokardiális infarktus, stroke és perifériás ütőérbetegség) bekövetkezésének 10 éven belüli valószínűségét. Az általános kardiovaszkuláris rizikóbecsléshez használt úgynevezett nem módosítható tényezők az életkor, a nem és a genetikai háttér. A tradicionálisan „major”, de módosítható (ennek megfelelően megelőzhető/kezelhető) rizikótényezők a magasvérnyomás, a diszlipidémia, a diabetes mellitus, a dohányzás, a túlsúly és a fizikai aktivitás hiánya. További módosítható, de „minor” faktorok a pszichológiai tényezők, az emelkedett hsCRP, a gyulladáshoz kapcsolódó citokinek (pl. IL-6, TNF- $\alpha$ ), az emelkedett fibrinogén szint, a gyulladáshoz kapcsolódó betegségek, az obstruktív alvási apnoe, a krónikus vesebetegség és a kóros hemoreológiai faktorok.

A rizikóbecslést megfelelő rizikó menedzsmentnek kell követnie. Ez nem csak életmódbeli változtatásokat foglal magába, úgy mint a magatartási minták megváltoztatását, a hatásos kommunikációt, stressz kezelést, a dohányzásról való leszokást, az egészséges étrendet, a mérsékelt alkoholfogyasztást, a BMI <25 kg/m<sup>2</sup> és >20 kg/m<sup>2</sup> elérését valamint a rendszeres fizikai aktivitást, hanem a már meglévő klinikai tünetek kezelését is. A pszichoszociális problémák egyéni vagy csoportos pszichoterápiával, ill. bizonyos gyógyszerekkel kezelhetők. A magasvérnyomás betegség, a diabetes mellitus 1-es és 2-es típusa, a magas koleszterin és triglicerid szint kezelésére valamint a tromboembóliás események megelőzésére megfelelő gyógyszeres terápia indítandó.

### **A hemoreológiai paraméterek klinikai szerepe és módszertan**

A hemoreológia a vér áramlásával foglalkozó tudományág. Az elmúlt évtizedek során számos vizsgálat igazolta, hogy a kóros reológiai faktorok rizikótényezői lehetnek a kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris betegségeknek.

#### *Hematokrit:*

A hematokrit a klinikai gyakorlatban leggyakrabban használt hemoreológiai paraméter, mely a vér alakos elemeinek százalékos arányát adja meg a teljes vér volumenéhez képest.

A hematokritot kapilláris centrifuga (Haemofuge Heraeus Instr., Németország) segítségével határoztuk meg.

#### *Teljes vér és plazma viszkozitás:*

A viszkozitás a folyadékok belső súrlódása.

A teljes vér viszkozitást befolyásolja a hematokrit, a plazma viszkozitás, a vvt aggregáció (alacsony nyírási grádiensen) és a vvt deformabilitás (magas nyírási grádiensen).

A plazma viszkozitást a plazmafehérjék mennyisége (fibrinogén és bizonyos globulinok) valamint a triglicerid szint határozza meg.

A teljes vér és plazma viszkozitást  $90 \text{ s}^{-1}$  nyírási grádiensen Hevimet 40 kapilláris viszkoziméterrel (Hemorex Ltd., Budapest, Magyarország) határoztuk meg. A plazmát a teljes vér 10 perces 1500 g-n való centrifugálásával izoláltuk. A méréseket  $37^\circ\text{C}$ -on végeztük el.

A Htk/TVV arányt a vér oxigénszállító kapacitásának leírására használtuk.

#### *Vörösvértest aggregáció:*

A vvt aggregáció a sejtek reverzibilis összetapadását jelenti, mely alacsony nyírási körülmények között vagy stasisban jelentkezik.

A vvt aggregáció méréséhez teljes vért használtunk, és mind a Myrenne (MA-1 Aggregometer, Myrenne GmbH, Roentgen, Németország) mind a LORCA (Laser-assisted Optical Rotational Cell Analyzer; R&R Mechatronics, Hoorn, Hollandia) aggregométerrel meghatároztuk.

#### *Vörösvértest deformabilitás:*

A vvt deformabilitás a külső nyíróerők hatására létrejövő reverzibilis alakváltozását jelenti. A folyamat révén a sejtek áthaladnak a kapilláris rendszeren, ami elengedhetetlen a megfelelő szöveti oxigenizációhoz. A deformabilitást a sejt belső viszkozitása, a membrán viszkoelaszticitása, a felület-térfogat arány és a vvt morfológiája határozza meg.

A vvt deformabilitást LORCA ektacitométerrel határoztuk meg  $37^\circ\text{C}$ -on, mely segítségével az adott nyírófeszültséghez tartozó elongációs index (EI) határozható meg. A deformabilitás értékeket a Lineweaver-Burke féle nemlineáris regresszió alapuló egyenlettel elemeztük, és ennek segítségével kiszámoltuk a maximális EI-t (végtelen nyírófeszültséghez tartozó EI) valamint azt a nyírófeszültséget, ami ezen érték felé tartozik ( $SS_{1/2}$ ). A mérésekhez a vért egy magas viszkozitású (32,6 mPas) polivinilpirrolidon oldatba szuszpendáltuk fel.

#### *Trombocita aggregáció:*

A trombocita aggregációnak kiemelt szerepe van az artériás trombus képződésében. A folyamat aktiválódása leginkább endotél sérülés révén következik be, amikor is a szabaddá váló kollagén a trombociták aktivációja során ADP, adrenalin, szerotonin és TXA<sub>2</sub> felszabadulását indukálja.

A trombocita aggregáció méréshez a vérmintát először 150 g-n 10 percig centrifugáltuk. A PRP legyűjtése után a PPP-t további 2500 g-n történő 10 perces centrifugálással szeparáltuk. Ezt követően a trombocita aggregáció meghatározása Carat TX4 optikai aggregométerrel történt (Carat Diagnostics Ltd, Budapest, Hungary)  $37^\circ\text{C}$ -on. A trombocita aggregációt az aggregációs folyamat maximumánál mért értékkel jellemeztük. Klinikailag az Aspirin terápiát hatásosnak tekintettük, amennyiben az aggregáció 40% alatt maradt.

## **A mérsékelt intenzitású aerob tréning hemoreológiai és laboratóriumi paramétereire, valamint a pszichológiai funkciókra kifejtett hatása iszkémiás szívbetegekben**

### **Bevezetés**

Az utóbbi néhány évtized során, az optimális farmakológiai terápiáknak, a modern revaszkularizációs eljárásoknak és preventív stratégiáknak köszönhetően a fejlett országokban bekövetkező CV megbetegedések miatti halálozás csökkent ugyan, de világszerte továbbra is vezető halálok maradt.

Az ESC és az AHA/ACC által kiadott ajánlások alapján a fizikai aktivitásnak sarkalatos szerepe van mind az egészséges egyének primér prevenciójában csak úgy, mint a CV eseményen már átesett betegek szekunder prevenciójában.

Az elmúlt 25 év publikációi egyértelműen igazolták a fizikai tréning hatására bekövetkező pozitív változásokat a hemoreológiai faktorokban. Azonban a lehetséges kapcsolatot a hemoreológia és a hosszú távú, mérsékelt intenzitású, aerob fizikai tréning között eddig még nem vizsgálták nagyszámú stabil, iszkémiás szívbeteg populáción.

Jelen vizsgálatunk célja a hosszú távú (24 hét), ambuláns kardiológiai rehabilitációs program keretein belül végzett aerob fizikai tréning jótékony hatásának igazolása volt stabil, iszkémiás szívbetegeknél.

### **Módszerek**

79 nem-dohányzó, stabil, iszkémiás szívbeteget (39 férfi és 40 nő, átlag életkor:  $65.3 \pm 5.67$  év) választottunk be a vizsgálatba. A betegek az aktuálisan érvényben lévő szekunder prevenció irányelveknek és társbetegségeiknek megfelelő gyógyszeres terápiában részesültek. Kizárási kritériumok voltak, a 40% alatti ejekciós frakció, az 5 MET alatti terhelhetőség vagy a terhelés alatt regisztrált szignifikáns ST depresszió. A vizsgálatot a Pécsi Tudományegyetem Regionális Etikai Bizottsága engedélyezte (engedélyszám: 4378), a betegek írásos beleegyező nyilatkozatot írtak alá.

#### *Vizsgálati protokoll:*

A vizsgálat kezdetekor pszichológiai tesztek, nyugalmi EKG-t, nyugalmi echokardiográfiát, Bruce protokoll szerinti járószalagos terheléses vizsgálatot, laboratóriumi vizsgálatot, citokin (TNF- $\alpha$  és IL-6) valamint hemoreológiai méréseket végeztünk.

A páciensek ezután 24 héten keresztül, heti 3X1 órában fizikai tréningen vettek részt. 12 hét elteltével ismételt hemoreológiai és laboratóriumi méréseket (kivéve citokin), valamint pszichológiai tesztek végeztünk. A 24 hetes periódus végén nyugalmi EKG, Bruce protokoll szerinti járószalagos terhelés, laboratóriumi és hemoreológiai mérések és pszichológiai tesztek történtek.

#### *Hemoreológiai mérések:*

A hemoreológiai méréseket a fent részletesen leírt metodikának megfelelően végeztük (Isd. 3-4. oldal).

#### *Citokin mérések:*

A citokineket automatizált kemilumineszcens immunoesszé rendszerrel határoztuk meg (Immulate 1000, Siemens).

### *Pszichológiai vizsgálatok:*

A 24-hetes fizikai tréning szubjektív fáradtság érzésre kifejtett hatásának meghatározására a FIS-t használtuk. A FIS 40 pontot tartalmaz, melyek segítségével megadható a napi fizikai (10 pont), kognitív (10 pont) és pszichoszociális (20 pont) funkciók során érzett fáradtság szintje.

### *Statisztika:*

Az adatokat átlag±S.E.M. formában tüntettük fel. A Kolmogorov–Smirnov féle normális eloszlást vizsgáló teszt elvégzését követően a különbségeket one-way repeated ANOVA statisztikai teszttel (Tamhane post-hoc tesztet használva) elemeztük. Több tényezős lineáris regressziós elemzést végeztünk a MET értékben tapasztalt alap és 24-hetes mérések közötti különbség tekintetében.

A pszichológiai adatok szignifikáns eltérést mutattak a normális eloszlástól, emiatt a Friedman-féle non-parametrikus tesztet alkalmaztuk a pszichológiai funkciókban bekövetkezett változások elemzésére. Az analízist csak olyan betegek adataival végeztük el, akik nem mutattak mérsékelt vagy súlyos depressziót valamint nem volt elmaradt tesztvizsgálatuk, így összesen 68 beteg adatai kerültek analízisra. A  $p < 0,05$  értéket tekintettük szignifikancia szintnek. Az SPSS statisztikai szoftver 11.0.1. verzióját használtuk a deskriptív elemzés elvégzésére, valamint a minta leírására.

### **Eredmények**

A Htk csökkenő tendenciát mutatott, míg a TVV szignifikáns mértékben csökkent ( $p < 0,05$ ), ami szignifikánsan növekvő Htk/TVV arányt eredményezett ( $p < 0,05$ ). A PV szignifikánsan csökkent az első 12 hét alatt és jelentősen alacsonyabb is maradt a program végéig ( $p < 0,001$ ) (1. Táblázat).

hemoreológiai paraméterek	hét	átlag ± SEM	p érték	szignifikancia (p < 0.05)
teljes vér viszkozitás (mPas)	0	4,35 ± 0,06	0,03	S
	12	4,26 ± 0,07		
	24	4,08 ± 0,08		
plazma viszkozitás (mPas)	0	1,27 ± 0,02	0,001	S
	12	1,18 ± 0,02		
	24	1,14 ± 0,02		
Htk/TVV (1/Pas)	0	10,2 ± 0,07	0,04	S
	12	10,25 ± 0,13		
	24	10,33 ± 0,19		

1. Táblázat

A Myrenne ill. LORCA segítségével meghatározott vvt aggregációs paraméterek is szignifikánsan csökkentek ( $p < 0,001$ ) (2. Táblázat). A LORCA EI az alpméréshez viszonyítva szignifikáns mértékben növekedett 12 hét alatt. Az alpméréshez viszonyított növekedés szignifikáns mértékű maradt a 24 hetes periódus végén is ( $p < 0,001$ ), azonban a 12 hetes és a 24 hetes mérések közötti különbség nem volt szignifikáns. Az eredményeket megerősítette a

Lineweaver-Burke féle non-lineáris regresszió alapuló egyenlettel végzett elemzés is, mely szignifikánsan magasabb  $El_{max}$ -ot és szignifikánsan alacsonyabb  $SS_{1/2}$ -t mutatott ( $p < 0,05$ ).

hemoreológiai paraméterek	hét	átlag $\pm$ SEM	p érték	szignifikancia (p < 0.05)	
Myrenne	M	0	6,98 $\pm$ 0,22	<0,001	S
		12	5,92 $\pm$ 0,13		
		24	4,02 $\pm$ 0,12		
	M1	0	13,18 $\pm$ 0,37	<0,001	S
		12	12,59 $\pm$ 0,24		
		24	10,84 $\pm$ 0,21		
LORCA	AI	0	66,67 $\pm$ 0,67	0,04	S
		12	61,63 $\pm$ 1,90		
		24	62,25 $\pm$ 1,73		

2. Táblázat

A laboratóriumi paraméterek közül a húgysav, a triglicerid, a hsCRP és a fibrinogén szintben figyeltünk meg szignifikáns csökkenést a tréning periódus alatt (3. Táblázat).

laboratóriumi paraméterek	hét	átlag $\pm$ SEM	p érték	szignifikancia (p < 0.05)
húgysav (umol/l)	0	336,39 $\pm$ 17,5	0,006	S
	12	327,17 $\pm$ 9,3		
	24	312,88 $\pm$ 10,7		
triglicerid (mmol/l)	0	1,70 $\pm$ 0,09	0,017	S
	12	1,56 $\pm$ 0,08		
	24	1,46 $\pm$ 0,09		
hsCRP (mg/l)	0	6,02 $\pm$ 1,04	<0,001	S
	12	2,98 $\pm$ 0,26		
	24	3,04 $\pm$ 0,27		
fibrinogén (g/l)	0	3,28 $\pm$ 0,14	0,03	S
	12	3,03 $\pm$ 0,06		
	24	3,15 $\pm$ 0,09		
IL 6 (pg/ml)	0	3,95 $\pm$ 0,71	0,06	NS
	24	1,88 $\pm$ 0,88		
TNF $\alpha$ (pg/ml)	0	11,53 $\pm$ 0,89	0,11	NS
	24	10,21 $\pm$ 0,43		

3. Táblázat

Habár a citokin szintek nem mutattak szignifikáns változást ( $p < 0,05$ ), az alpmérési adatokhoz képest itt is megfigyelhető a csökkenő tendencia (3. Táblázat).

A funkcionális kapacitást leíró MET érték szignifikánsan növekedett ( $p < 0,001$ ), emellett a terhelési idő is szignifikáns mértékben emelkedett (17,4%-al) ( $p < 0,001$ ). A betegek súlya és a BMI szignifikáns mértékben csökkent a vizsgálat ideje alatt ( $p < 0,001$ ) (4. Táblázat).

járószalag terhelés	hét	átlag $\pm$ SEM	p érték	szignifikancia (p < 0.05)
MET	0	7,93 $\pm$ 0,27	<0,001	S
	24	9,87 $\pm$ 1,09		
terhelési idő (min)	0	7,68 $\pm$ 2,17	0,001	S
	24	9,02 $\pm$ 2,18		
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0	28,16 $\pm$ 0,62	<0,001	S
	24	25,45 $\pm$ 1,14		

4. Táblázat

prediktor	standardizált $\beta$	p érték (p < 0.05)
$\Delta$ teljes vér viszkozitás	0,221	0,07
$\Delta$ plazma viszkozitás	-0,017	0,891
$\Delta$ LORCA aggregációs index	-0,112	0,314
$\Delta$ BMI	-0,201	0,06
$\Delta$ elongációs index (30Pa)	-0,290	0,018

5. Táblázat

Az 5. táblázat adatai alapján a vvt deformabilitás szignifikáns független változónak bizonyult a regressziós modellben, és a legerősebb mértékben kapcsolódott a MET érték variációjához (standardizált  $\beta = 0,29$ ). Emellett az analízis azt is igazolta, hogy erős független prediktív asszociáció áll fent a deformabilitás változása és a függő változó között (5. Táblázat).

A pszichológiai vizsgálatban nem volt betegkiesés és nem volt figyelemre méltó CV esemény vagy nem tervezett hospitalizáció sem. A FIS adatok alapján szignifikáns csökkenés volt tapasztalható a fáradtság tünetekben a fizikai ( $\chi^2(2) = 6,12$ ,  $p < 0,05$ ), a pszichoszociális ( $\chi^2(2) = 7,09$ ,  $p < 0,05$ ) és a kognitív doménben ( $\chi^2(2) = 8,85$ ,  $p < 0,05$ ). A betegek fáradtság által okozott fizikai, kognitív és szociális funkcionális korlátozottsága szignifikáns mértékben csökkent a fizikai tréning periódus végére.

## Diszkusszió

Tanulmányunkban a hosszú távú aerob fizikai tréning hatását vizsgáltuk egy nagyszámú stabil, iszkémiás szívbeteg populációban. Adataink rámutattak egy enyhe csökkenésre a Htk-ban, miközben szignifikáns csökkenés volt megfigyelhető a TVV és a PV értékekben, valamint szignifikánsan magasabb Htk/TVV arányt figyelhettünk meg. A vvt aggregáció és a mért deformabilitás paraméterek szintén szignifikáns mértékben javultak a tréning program végére. A makroreológiai paraméterekben (Htk, viszkozitás) megfigyelt jótékony változások feltételezhetően csökkentik a CV rizikót a stabil, iszkémiás szívbetegben.



A legkeskenyebb átmérőjű kapillárisok a szervezetben (3-5  $\mu\text{m}$ ) a miokardiumban találhatóak meg. Ez az átmérő lényegesen kisebb, mint egy normál vvt nyugalmi átmérője (7-8  $\mu\text{m}$ ), ami kiemelheti a mikroreológiai paraméterek (vvt aggregáció és deformabilitás) fontosságát a szívben. A vvt aggregáció és deformabilitás javulása pozitívan befolyásolja a kapilláris áramlást, miközben a Htk/TVV arány kedvezőbb oxigénszállító kapacitást eredményez, ami a kardiomiociták jobb oxigén ellátottságához vezet. Eredményeink rámutathatnak, hogy a stabil, iszkémiás szívbeteg egy 24 hetes fizikai tréning program segítségével képesek a „hemoreológiai fitnessz” állapotát elérni.

A megfigyelt hemoreológiai változások hozzájárulhatnak a terhelési tolerancia javulásához, amit a járószalagos terhelésen mért MET paraméter és a terhelési idő növekedése is igazol. Emellett a többváltozós lineáris regressziós analízis rámutatott, hogy a vvt deformabilitás javulása független prediktora a MET értékben tapasztalható pozitív változásnak.

A laboratóriumi paraméterek közül a hsCRP és a fibrinogén szignifikáns mértékben csökkent a vizsgálat során, ami arra utal, hogy a rendszeres, hosszú távú, fizikai aktivitás, kedvező hatással lehet a koronária betegek gyulladásos állapotára. A proinflammatorikus citokinek (pl. IL-6 vagy TNF- $\alpha$ ) markerei lehet a krónikus gyulladásnak, ami provokálhatja és fel is gyorsíthatja az ateroszklerózis folyamatát. Mindezen tényezők miatt a magas citokin szintek magasabb rizikót jelentenek a CV események és mortalitás tekintetében.

A hipertrigliceridémia független CV rizikófaktor. Az emelkedett szérum húgysav szint a legújabb irodalmi adatok alapján szintén CV rizikófaktor. A triglicerid és húgysav szintben észlelt szignifikáns csökkenés a rendszeres fizikai aktivitás hatására bekövetkező, javuló metabolikus állapotot jelezhet.

A túlsúly és az obezitás magasabb CV halálozási és összhálaozási rizikót jelent. A BMI szignifikánsan csökkent a tréning 24. hetének végéig. A többtényezős lineáris regressziós analízis eredményei rámutatnak, hogy a jobb fizikai tolerancia csupán részben magyarázható a BMI és az obezitás csökkenésével.

A koronáriabetegség gyakran megnövekedett szubjektív fáradtság érzéssel jár együtt. A FIS által a betegeink körében igazolt fizikai, pszichoszociális és kognitív aspektusokban bekövetkezett szignifikáns javulás, javuló életminőséget jelez.

## **Konklúzió**

A rendszeres, mérsékelt intenzitású, hosszú távú, fizikai aktivitás stabil, koronáriabetegekben javítja a funkcionális kapacitást, csökkenti a BMI-t, kedvező változásokhoz vezet a hemoreológiai faktorokban, csökkenti a gyulladásos markerek mennyiségét, és javítja bizonyos metabolikus paraméterek szintjét, ami arra utal, hogy ezen paraméterek javulása részben magyarázhatja a rendszeres fizikai aktivitás hatására kialakult pozitív, kardiovaszkuláris eredményeket.

## Aspirin rezisztencia, mint kardiovaszkuláris rizikófaktor vesetranszplantációt követően

### Bevezetés

Napjainkban a transzplantációs eljárás kontrollált jogi háttere, a modern sebészeti technikák és az immunoszuppresszív gyógyszerek fejlesztése mind hozzájárulnak a vesetranszplantált betegek jobb túléléséhez és életminőségéhez. A transzplantáltak körében észlelhető magas kardiovaszkuláris halálozás miatt azonban ajánlott az ESC és az AHA/ACC által meghatározott kardiovaszkuláris prevenció irányelvek követése, különösen az életmódváltás és a gyógyszeres kezelés tekintetében.

Az ASA egy széleskörben, mind a primér és a szekunder prevenció során használt trombocita aggregáció gátló gyógyszer, azonban bizonyos állapotokban ASA rezisztencia kialakulását figyelhetjük meg.

Jelen vizsgálatunk célja a vesetranszplantációt követően kialakuló magas CV rizikó eredetének vizsgálata volt. Ennek kapcsán vizsgáltuk az ASA rezisztencia arányát RT populációban ill. ezen csoport morbiditási és mortalitási adatait összehasonlítottuk egy magas kardio- és cerebrovaszkuláris rizikójú PC csoporttal.

### Módszerek

255 vesetranszplantált beteget választottunk be a vizsgálatba 2009.03.01. és 2009.10.31. között, akiknél meghatároztuk az ASA rezisztencia arányát. Az eredményeket összehasonlítottuk ugyanezen periódus 346 életkorban az előzővel megegyező PC csoport kardio-, és cerebrovaszkuláris beteg adataival. Az utánkövetési időszak 3 évig, 2012.12.31-ig tartott. A résztvevők mortalitási és morbiditási adatait retrospektív módon gyűjtöttük az e-Medsolution rendszer használatával. A különbségeket chi-négyzet statisztikai teszttel elemeztük. A minta analíziséhez SPSS 11.0.1. statisztikai szoftvert használtunk.

A trombocita aggregációs méréseket a vérvételt követő 2 órán belül elvégeztük. A méréseket a fentiekben leírt metodikai protokoll szerint végeztük el (lásd 4. oldal).

### Eredmények

A demográfiai analízis nem mutatott eltérést az RT és a PC csoport között sem az életkor sem a nemi eloszlás tekintetében. Adataink azonban szignifikánsan magasabb ASA rezisztenciát igazoltak az RT csoportban (36,1%), mint a PC csoportban (26,9%) ( $p < 0,001$ ).

Az elemzés a három éves időszak végén az RT csoportban szignifikánsan magasabb újkeletű miokardiális infarktust, szignifikánsan magasabb arányú hipertóniát és diabetes mellitust, növekvő tumor incidenciát és összhálózást mutatott, mint a PC betegeknél (6. Táblázat).

	RT		PC		p	szignifikancia
	%	esetszám	%	esetszám		
összhálózás	2,74	7 / 255	1,44	5 / 346	0,26	NS
újkeletű miokardiális infarktus	4,31	11 / 255	1,16	4 / 346	0,01	S
újkeletű stroke	2,74	7 / 255	2,02	7 / 346	0,56	NS
hipertónia	80,39	205 / 255	69,36	240 / 346	0,02	S
diabetes mellitus	28,63	73 / 255	20,81	72 / 346	0,02	S
tumor	8,63	22 / 255	5,78	20 / 346	0,17	NS

6. Táblázat

Az alcsoportok elemzésekor a három éves utánkövetés végeztével szignifikánsan magasabb újkeletű miokardiális infarktus és stroke incidencia igazolódott az R-RT csoportban az NR-RT csoporthoz képest ( $p < 0,05$ ) (7. Táblázat). Ezen felül növekvő, de nem szignifikáns előfordulást igazoltunk az újkeletű miokardiális infarktus és stroke valamint a diabetes mellitus tekintetében az R-PC és az NR-PC csoport összehasonlításakor (8. Táblázat).

	R-RT		NR-RT		p	szignifikancia
	%	esetszám	%	esetszám		
összhalálozás	3,26	3 / 92	2,45	4 / 163	0,70	NS
újkeletű miokardiális infarktus	5,43	5 / 92	3,68	6 / 163	0,03	S
újkeletű stroke	4,34	4 / 92	1,84	3 / 163	0,02	S
hipertónia	77,17	71 / 92	82,21	134 / 163	0,33	NS
diabetes mellitus	33,70	31 / 92	25,77	42 / 163	0,17	NS
tumor	8,70	8 / 92	8,59	14 / 163	0,90	NS

7. Táblázat

	R-PC		NR-PC		p	szignifikancia
	%	esetszám	%	esetszám		
összhalálozás	2,20	2 / 91	1,18	3 / 255	0,48	NS
újkeletű miokardiális infarktus	2,20	2 / 91	0,78	2 / 255	0,27	NS
újkeletű stroke	3,30	3 / 91	1,56	4 / 255	0,31	NS
hipertónia	70,33	64 / 91	69,02	176 / 255	0,81	NS
diabetes mellitus	14,29	13 / 91	23,14	59 / 255	0,17	NS
tumor	5,49	5 / 91	5,88	15 / 255	0,89	NS

8. Táblázat

Az R-RT és R-PC alcsoport összehasonlításakor, a három éves utánkövetés befejeztével szignifikánsan magasabb diabetes mellitus előfordulást figyeltünk meg ( $p < 0,05$ ), ezek mellett növekvő incidenciát mutatkozott az újkeletű miokardiális infarktus, valamint a hipertónia és a tumor megjelenés tekintetében is (9. Táblázat).

	R-RT		R-PC		p	szignifikancia
	%	esetszám	%	esetszám		
összhalálozás	3,26	3 / 92	2,20	2 / 91	0,65	NS
újkeletű miokardiális infarktus	5,43	5 / 92	2,20	2 / 91	0,25	NS
újkeletű stroke	4,34	4 / 92	3,30	3 / 91	0,71	NS
hipertónia	77,17	71 / 92	70,33	64 / 91	0,29	NS
diabetes mellitus	33,70	31 / 92	14,29	13 / 91	0,01	S
tumor	8,70	8 / 92	5,49	5 / 91	0,39	NS

9. Táblázat

A három éves utánkövetés végén az újkeletű miokardiális infarktus és a hipertónia előfordulása szignifikánsan magasabb volt az NR-RT alcsoportban, mint az NR-PC betegek körében ( $p < 0,05$ ) (10. Táblázat).

	NR-RT		NR-PC		p	szignifikancia
	%	esetszám	%	esetszám		
összhalálozás	2,45	4 / 163	1,18	3 / 255	0,32	NS
újkeletű miokardiális infarktus	3,68	6 / 163	0,78	2 / 255	0,03	S
újkeletű stroke	1,84	3 / 163	1,56	4 / 255	0,83	NS
hipertónia	82,21	134 / 163	69,02	176 / 255	0,00	S
diabetes mellitus	25,77	42 / 163	23,14	59 / 255	0,54	NS
tumor	8,59	14 / 163	5,88	15 / 255	0,28	NS

10. Táblázat

### Diszkusszió

A vesetranszplantációt követően megfigyelhető halálozás fő oka (35-40%) kardiovaszkuláris eredetű, amit a tradicionális CV rizikófaktorok mellett a nem tradicionális rizikófaktorok, mint a mikroalbuminuria, az urémia, a hiperurikémia, a kalcium és foszfor egyensúly zavara és az immunosuppresszív gyógyszerek generálnak. Az UK-HARP-I vizsgálat 187 alacsony dózisú ASA-t szedő vesetranszplantált beteget vizsgált. Ezen vizsgálat kimutatta, hogy az ASA kezelés mellett a minor vérzések kockázata 3-szorosra emelkedik. Egy másik, retrospektív kutatás szerint a vesetranszplantációt követő alacsony dózisú ASA terápia jobb graft túléléssel jár. Ezen adatoknak megfelelően a KDIGO irányelv vesetranszplantációt követően egyértelműen ajánlja az alacsony dózisú ASA szedését és javasolja a gyógyszer hatásosságának ellenőrzését.

Jelen vizsgálatunk kimutatta, hogy az újkeletű miokardiális infarktus előfordulása szignifikánsan magasabb az RT csoportban, mint a PC betegeknél. Ez részben az RT csoportban megfigyelt, szignifikánsan magasabb ASA rezisztenciával magyarázható.

Eredményeink szintén igazolták, hogy az újkeletű miokardiális infarktus és stroke incidencia magasabb az R-RT csoportban, mint az NR-RT csoportban. Másrészt ez a különbség nem volt jelentős a kontroll csoport rezisztens és nem-rezisztens alcsoportjai között.

A vizsgálat magas diabetes és hipertónia incidenciát mutatott az RT csoportban, ezzel rávilágítva az említett betegségek fontos szerepére a krónikus veseelégtelenség kialakulásában. A diabetes magas arányú előfordulása az R-RT csoportban az R-PC csoporthoz képest arra utal, hogy a vesetranszplantáció után a diabetesnek prediktív szerepe lehet az ASA rezisztencia kialakulásában.

Habár az ASA rezisztencia a vesetranszplantáció után hozzájárulhat a magasabb kardio,- és cerebrovaszkuláris események előfordulásához, ennek ellenére nem találtunk magasabb arányú újkeletű miokardiális infarktus előfordulást az NR-RT csoportban az NR-PC csoporthoz képest. Ezen eredmények rámutathatnak, hogy a hatékony ASA terápia csökkentheti a CV rizikót vesetranszplantáció után, de a reziduális rizikó továbbra is magasabb marad, mint a kardio,- és cerebrovaszkuláris betegeknél.

## **Konklúzió**

Jelen kutatásunk új adatokkal szolgált az alacsony dózisú ASA terápiában részesülő vesetranszplantált betegek CV rizikójáról. A szerzők egyetértenek abban, hogy a trombocita aggregáció gátló terápia hatékonyságának ellenőrzésére vesetranszplantációt követően klinikailag hasznos lehet.

Nyilvánvalóan, hogy további nagyobb betegszámú randomizált, kontrollált vizsgálatok szükségesek az ASA rezisztencia indukálta CV rizikó nagyságának, valamint az elérhető terápiás lehetőségek hatásosságának leírására (magasabb dózisú ASA, ill. clopidogrel terápia) a vesetranszplantált betegek körében.

## **Az orálisan adott gastroprotektív dózisú kapszaicin nem módosítja az Aspirin indukálta trombocita aggregáció gátlást egészséges férfi önkéntesekben: humán fázis I. vizsgálat**

### **Bevezetés**

A CV prevencióban három eltérő trombocita aggregáció gátló hatású szert használunk: a) szelektív COX inhibitorok; b) P2Y<sub>12</sub> ADP receptor antagonisták; c) az ázsiai országokban, PDE-3 inhibitor. Az ASA fontos trombocita aggregáció gátló hatóanyag a kardio,- és cerebrovaszkuláris események primer és szekunder prevenciójában egyaránt. Ennek ellenére az ASA egy Janus arcot mutató hatóanyag; habár megelőzheti a kardio,- és cerebrovaszkuláris betegségeket, azonban súlyos gasztrointesztinális nyálkahártya sérüléseket okozhat (vérzések, fekélyek).

A kapszaicin gasztrointesztinális traktusban kifejtett hatását széleskörben vizsgálták. Szolcsányi és Barthó (1981) patkány modell segítségével egyértelműen leírták a kapszaicin peptikus fekélyre gyakorolt jótékony és káros hatásait is, ami a kapszaicin alkalmazott dózisától függött. A patomechanizmus azonban mindmáig nem ismert pontosan, de különböző vizsgálatok felvetették, hogy a kapszaicin a TRPV1 receptort aktiválva, a gyomor nyálkahártyában CGRP és P anyag felszabadulásához vezet.

A jelen vizsgálat célja volt: a) a kapszaicin monoterápiában ill. 500 mg ASA-val együtt adott dózisainak tolerálhatósági vizsgálata; b) a kapszaicin monoterápia ill. az ASA-val együtt adásakor mérhető farmakokinetikai paraméterek vizsgálata (a kapszaicin, az ASA, a szalicilsav, az ASA metabolitjai); c) az ASA indukálta trombocita aggregáció gátlás vizsgálata az ASA abszorpció és metabolizmus fényében; d) a kapszaicin hatásának felmérése a trombocita aggregáció gátlásra, valamint az ASA indukálta trombocita aggregáció gátlásra.

A vizsgálati protokollt a Országos Gyógyszerészeti Intézet (Budapest, Magyarország) és az Egészségügyi Tudományos Tanács, Klinikai Farmakológiai Etikai Bizottság (Budapest, Magyarország) engedélyezte (protokoll szám: 1.4.1; EudraCT: 20008-0070048-32). A beválasztást megelőzően minden résztvevő beleegyező nyilatkozatot írt alá.

### **Módszerek**

A kapszaicin (Asian Herbex Ltd, Andhra Pradesh, India), mint orálisan adható gyógyszer engedélyezése a Food and Drug Administration (FDA: "17856 A II 26.10.2004 Asian Herbex Ltd: Capsicum USP as manufactured in Andhra Pradesh, India) által történt. Az ASA (DC -90 Aspirin) a Shandong Xinhua Pharmaceutical Co. Ltd. által Kínában került előállításra. Az adagolt gyógyszer és a kapszaicin-ASA kombináció előállítására a PannonPharma Kft.-ben (Pécsvárad, Magyarország) került sor. A farmakokinetikai méréseket nagy teljesítményű folyadékromatográfiával végeztük.

A vizsgálatot randomizált, egyszeresen vak elrendezésben végeztük. A szűrési folyamat eredményeként 15 egészséges férfi önkéntest választottunk be a vizsgálatba. 10 óras éhezést követően vérvétel történt az alapmérésekhez és a farmakokinetikai mérésekhez, majd minden önkéntes gyógyszeres terápiában részesült. A 6 napos kimosási fázist követően további négy további kezelésben részesültek a résztvevők. A gyógyszer adagolását követően 8,1 ml vért vettünk a trombocita aggregációs mérésekhez az 1., 2., 6. és 24. órában.

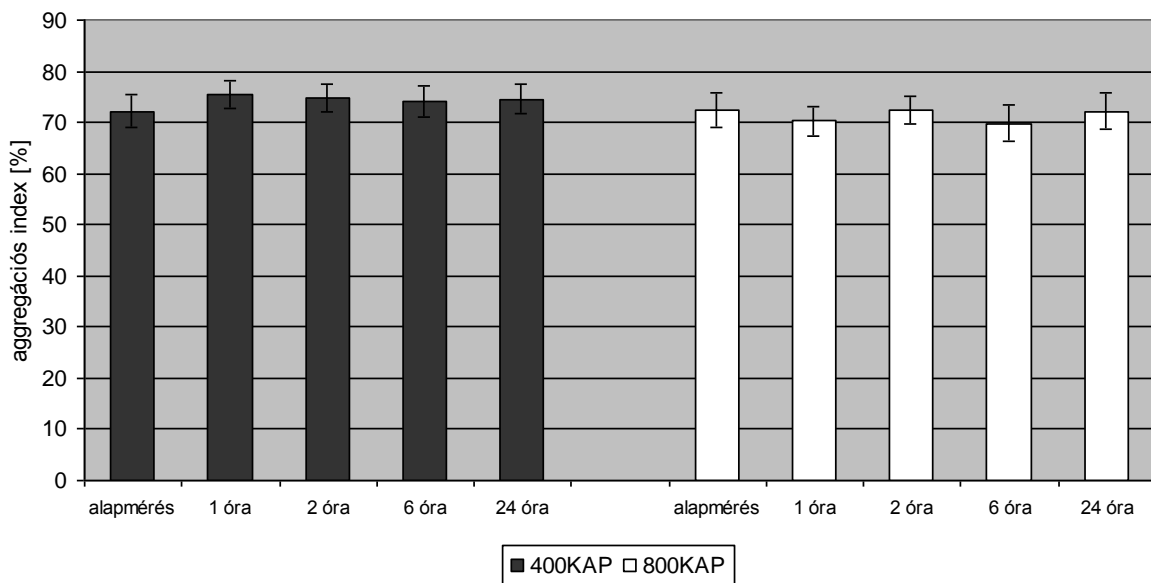
A trombocita aggregációs vizsgálatokat a vérvételtől számított 2 órán belül elvégeztük. A mérések a fent említett metodikai leírásnak megfelelően történtek (lásd 4. oldal).

### Statistika:

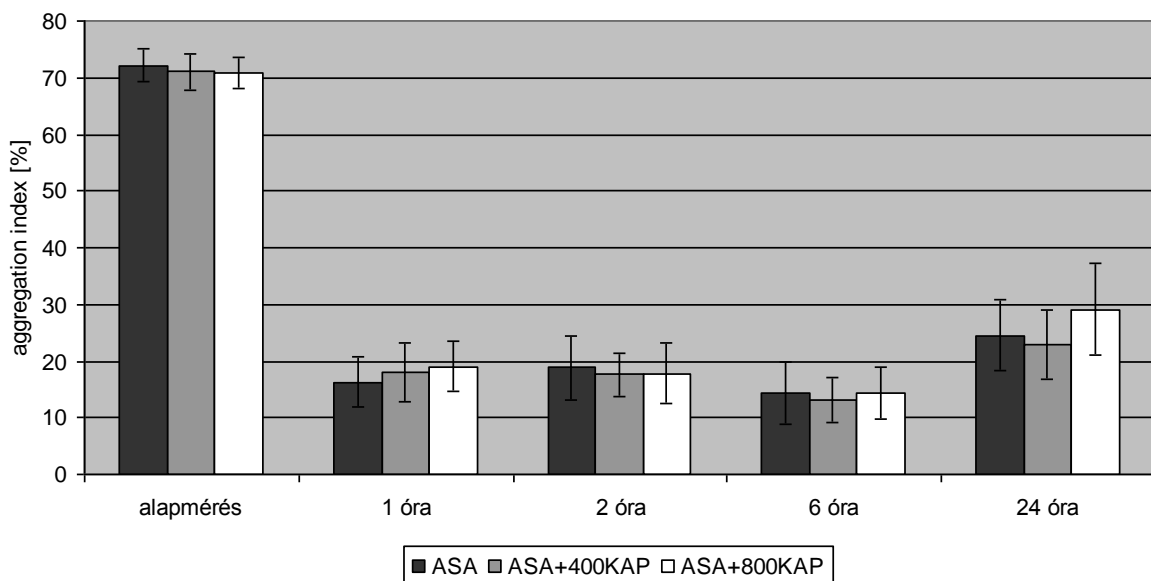
Az ASA monoterápia 1., 2., 6. és 24. órák mintáinak átlagait Student-féle páros t-tesztel elemeztük, miután a Kolmogorov-Smirnov teszt segítségével ellenőriztük az adatok normális eloszlását. Az átlagok különbségeit one-way ANOVA tesztel analizáltuk, Dunnett-féle post-hoc tesztet használva. Az különbségeket  $p < 0,05$  esetén tekintettük szignifikáns eltérésnek. Az adatokat, mint  $\text{átlag} \pm \text{SD}$  ábrázoltuk. A deskriptív analízishez valamint a minta statisztikai kiértékeléséhez az SPSS statisztikai szoftver 11.0.1. verzióját használtuk.

### Eredmények

A one-way ANOVA elemzés eredményeinek megfelelően, a 400 és 800  $\mu\text{g}$  dózisú kapszaicin monoterápiaként nem okozott szignifikáns különbséget a trombocita aggregációban (1. Ábra).



1. Ábra



Árba 2.

Az ASA terápia szignifikáns és klinikailag hatásos trombotocita aggregáció gátlást eredményezett ( $p \leq 0,001$ ). Az ASA terápia mellé kombinációban adott kapszaicin mindkét alacsony dózisa az ASA monoterápiához hasonló mértékű (attól tehát szignifikánsan nem eltérő) trombotocita aggregáció gátlást okozott (2. Ábra).

A különböző terápiaik szervezetbe való jutását követően az általunk alkalmazott HPLC technikával sem a kapszaicint sem a dihidrokapszaicint nem tudtuk egyik időpontban sem detektálni a szérumban. Az ASA monoterápia során a  $T_{1/2}$  és  $T_{max}$  értékek (óra) a következők voltak:  $0,559 \pm 0,280$  és  $0,644 \pm 0,294$  az ASA és  $2,545 \pm 0,600$  és  $1,811 \pm 0,963$  a szalicilsav esetén (átlag  $\pm$  SD). Ezen értékek nem változtak az ASA-kapszaicin kombinációs terápia során sem. A  $C_{max}$  érték (ng/mL)  $5219,20 \pm 1723$  volt az ASA és  $21974 \pm 3309$  a szalicilsav esetén (átlag  $\pm$  SD) az ASA monoterápia során, ezek az értékek sem mutattak szignifikáns eltérést az ASA és a 400 vagy 800  $\mu$ g kapszaicin együttes adásakor. Nem volt szignifikáns mértékű változás a farmakokinetikai paraméterekben az ASA monoterápia vagy a kapszaicinnel kombinált adagolásakor sem.

### Diszkusszió

Az ASA az NSAID-ok családjába tartozik, és különböző mellékhatásai ismertek pl: intrakraniális vérzés, nem gasztrointesztinális vérzés, tinnitus, szédülés, fejfájás, hallásromlás, túlérzékenységi reakció és az UGIC, ami a későbbiekben kiindulópontja lehet gasztrointesztinális vérzésnek vagy perforációnak. Az ASA használók között nagy százalékban (10-20%) figyelhetünk meg diszpepsiát, ami elősegítheti különböző UGIC állapotok kialakulását (pl. peptikus fekély, vérzés és perforáció). Az UGIC incidenciája az ASA szedők körében 2-3 esetet jelent 1000 betegből évente, így az UGIC relatív rizikója 3-5-szörös az ASA szedő populáció körében. Az UGIC megelőzésére a klinikai ellátásban különböző gasztroprotektív hatóanyagokat használhatunk: a) misoprostol; b) proton pumpa inhibitorok; c) hisztamin-2 receptor antagonisták. Szabo és munkatársai egy majdnem 100 önkéntest involváló vizsgálatban kimutatta, hogy a BAO szintje csökkenthető kis-dózisú, orálisan adagolt kapszaicin (200 – 400 – 800  $\mu$ g) segítségével. Ennek ellenére az orális kapszaicinnel elvégzett humán vizsgálatok száma továbbra is limitált. Jelen kutatás célja volt megvizsgálni, hogy az alacsony dózisban adott kapszaicin befolyásolja-e az ASA farmakokinetikai és a trombotocita aggregáció gátló hatását. Vizsgálatunk számos fontos eredményt mutatott: a) az alacsony dózisú 400 és 800  $\mu$ g kapszaicin nincs hatással a trombotocita aggregációra; b) a kombinált terápiaik sincsenek kedvezőtlen befolyással az ASA indukálta trombotocita aggregáció gátlásra; c) az ASA ill. az ASA metabolitok farmakokinetikai tulajdonságai nem változtak kapszaicin jelenlétében; d) a kapszaicin és metabolitjainak szintje HPLC technikával nem detektálhatóak a szérumban.

Ezen eredmények alapján feltételezzük, hogy az alacsony dózisú kapszaicinnak nincs szisztémás hatása és nem befolyásolja az ASA trombotocita aggregáció gátló hatását. A farmakokinetikai eredményeknek megfelelően a kapszaicin érdemben nem befolyásolja az ASA abszorpcióját vagy más farmakokinetikai karakterisztikáját.



**Konklúzió**

Mivel nem találtunk sem szignifikáns interakciót, sem mellékhatást, kutatásunk az első lépcsője lehet egy új gyógyszerfejlesztési folyamatnak. Ily módon a későbbiekben megvizsgálhatjuk azt is, hogy a ASA-val fix kombinációban adott kapszaicin használható-e mint kevesebb gasztrointesztinális mellékhatással rendelkező trombocita aggregáció gátló gyógyszer.

**Köszönetnyilvánítás**

A vizsgálatot a TÁMOP -4.2.2.B-10/1/KONV-2010-029 (TAMOP 4.2.2./B) és a RET-08/ 2005 és a REG\_DD\_KFI\_09 CAPSATAB támogatta.

Az engedélyezett protokoll száma 1.4.1, EudraCT: 2008-007048-32.

## Új tudományos eredmények

### **1) A mérsékelt intenzitású aerob tréning hemoreológiai és laboratóriumi paraméterekre, valamint a pszichológiai funkciókra kifejtett hatása iszkémiás szívbetegekben:**

1. A hosszú távú (24 hetes) közepes intenzitású tréning javítja a hemoreológiai faktorokat stabil, iszkémiás szívbetegekben. Eredményeink arra utalhatnak, hogy a koronária betegek egy 24 hetes fizikai tréningen való részvétellel elérhetik a „hemoreológiai fitnesszt”.
2. A többváltozós lineáris regressziós analízis rávilágított, hogy a vvt deformabilitás független prediktora a MET értékben bekövetkező pozitív változásnak.

### **2) Aspirin rezisztencia, mint kardiovaszkuláris rizikófaktor vesetranszplantációt követően:**

1. Az analízis szignifikánsan magasabb újkeletű miokardiális infarktus incidenciát mutatott ki az RT csoportban a PC csoporthoz képest. Ez a magasabb CV incidencia részben magyarázható az RT csoportban megfigyelt magasabb arányú ASA rezisztenciával is.
2. Eredményeink rámutattak, hogy az újkeletű miokardiális infarktus és stroke incidenciája szignifikáns mértékben magasabb volt az R-RT csoportban, mint az NR-RT betegek körében. Ezzel szemben nem találtunk különbséget a PC betegek R és NR csoportjai között.
3. Az R-RT csoportban magasabb diabetes mellitus incidenciát figyeltünk meg az R-PC csoporthoz képest, mely vesetranszplantációt követően a diabetes prediktív szerepére utalhat ASA rezisztenciában.
4. Eredményeink arra utalnak, hogy a hatásos ASA kezelés csökkentheti a CV rizikót vesetranszplantáció után, azonban a reziduális rizikó továbbra is magasabb ebben a betegcsoportban, mint a kardio,- és cerebrovaszkuláris betegeknél.

### **3) Az orálisan adott gasztroprotektív dózisú kapszaicin nem módosítja az Aspirin indukálta trombocita aggregáció gátlást egészséges férfi önkéntesekben: humán fázis I. vizsgálat:**

1. Az alacsony, gasztroprotektív dózisban adagolt kapszaicin monoterápia nem befolyásolja a trombocita aggregációt egészséges, férfi önkéntesekben. Jelen vizsgálatot megelőzően nem közöltek adatokat a gasztroprotektív dózisú kapszaicin humán trombocita aggregációra kifejtett hatásairól.
2. Alacsony, gasztroprotektív dózisban adagolt kapszaicin 500 mg ASA-val történő együttadásakor a trombocita aggregáció gátlás mértéke az ASA monoterápiánál észlelt gátlással azonos mértékűnek bizonyult. A farmakokinetikai vizsgálataink kimutatták, hogy az ASA és az ASA metabolitok farmakokinetikáját nem befolyásolta a kombinációban együtt adagolt kapszaicin.
3. A farmakokinetikai vizsgálatok során az alacsony dózisban adott kapszaicin és metabolitjainak koncentrációja nem volt kimutatható a szérumban. Ennek megfelelően feltételezhető, hogy az alacsony, gasztroprotektív dózisú kapszaicin nem rendelkezik szisztémás hatással, és így nem befolyásolja az ASA trombocita aggregáció gátló hatását, felszívódását vagy bármely más farmakokinetikai tulajdonságát.

## Köszönetnyilvánítás

A vizsgálatokat a Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinikáján végeztük.

Köszönettel tartozom programvezetőimnek Prof. Dr. Tóth Kálmánnak, Dr. Szabados Eszternek és Dr. Habon Tamásnak a munkám alatt kapott segítségért és a támogatásért. Szintén köszönöm Dr. Juricskay Istvánnak a tudományos és statisztikai információkat.

Hálás vagyok Prof. Dr. Mózsik Gyulának, Dr. Késmárky Gábornak, Dr. Mezey Bélának, Dr. Szakály Péternek, Csathó Árpádnak és Dr. Czopf Lászlónak a munkámban nyújtott segítségért.

Szeretnék külön köszönetet mondani a jelenlegi és volt PhD. hallgatóknak Dr. Papp Juditnak, Dr. Rábai Miklósnak, Dr. Tóth Andrásnak, Dr. Varga Ádámnak, Nagy Alexandrának, Dr. Biró Katalinnak és Dr. Tótsimon Kingának, valamint TDK hallgatóinknak, Kiss Andreának és Praksch Dórának a támogatásukért.

Végezetül, de nem utolsó sorban, szeretném megköszönni minden nővérnek és asszisztensnek a kedves segítséget a méréseknél, különös tekintettel Tapasztóné Fazekas Kornéliára, Kovácsné Levang Szilviára, Papp Ildikóra és Nagy Erikára.

## A disszertáció alapjául szolgáló publikációk

### Teljes közlemények

1. B. SANDOR, A. VARGA, M. RABAI, A. TOTH, J. PAPP, K. TOTH, P. SZAKALY Aspirin resistance as cardiovascular risk after kidney transplantation. KARJ. DOI: 10.1007/s13367-014-0027-z (2014)

Impact factor: 0.632

2. B. SANDOR, J. PAPP, GY. MOZSIK, J. SZOLCSANYI, I. JURICKSKAY, K. TOTH, T. HABON Capsaicin does not modify Aspirin-induced platelet aggregation (human phase I. examination). Acta Physiol Hung. Accepted for publication (2014)

Impact factor: 0.747

3. GY. MOZSIK, T. PAST, T. HABON, ZS. KESZTHELYI, I. SZABO, B. SANDOR, J. SZOLCSANYI, M. SZALAI Orally given capsaicinoids do not modify the absorption, metabolism, and excretion of aspirin and its platelet aggregation in human male healthy subjects (human clinical pharmacological phase. i. examinations). JACP. 1, 31-54. (2014)

4. B. SANDOR, A. NAGY, A. TOTH, M. RABAI, B. MEZEY, I. CZURIGA, K. TOTH, E. SZABADOS Effects of moderate aerobic exercise training on hemorheological and laboratory parameters in ischemic heart disease patients. PLoS One, Accepted for publication (2014)

Impact factor: 3.534

5. A. NAGY, E. SZABADOS, A. SIMON, B. MEZEY, B. SÁNDOR, I. TIRINGER, K. TÓTH, Á. CSATHÓ Association of exercise capacity with different aspects of fatigue in patients with ischemic heart disease. J Cardiopulm Rehabil Prev. Under publication (2014)

Impact factor: 1.679

### Absztraktok

1. B. SANDOR, J. PAPP, GY. MOZSIK, J. SZOLCSANYI, I. JURICKSKAY, T. HABON, K. TOTH Capsaicin does not influence the inhibitory effect of acetylsalicylic acid on platelet aggregation – a human clinical phase I study. A Magyar Haemorheologiai Társaság, a Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság és a Magyar Szabadgyökutató Társaság 3. Közös Kongresszusa, 2012. április 27-28., Balatonkenese, Absztrakt: S2/4. (2012)

2. SÁNDOR B., PAPP J., MÓZSIK Gy., SZOLCSÁNYI J., JURICKSKAY I., HABON T., TÓTH K. A kapszaicin nem befolyásolja az acetilszalicilsav trombocita aggregáció gátló hatását – humán klinikai fázis I vizsgálat. A Magyar Kardiológusok Társasága 2012. évi Tudományos Kongresszusa, 2012. május 9-12., Balatonfüred, Card Hung 42, Suppl. A, A1. (2012)

3. B. SANDOR, J. PAPP, GY. MOZSIK, J. SZOLCSANYI, I. JURICKSKAY, T. HABON, K. TOTH Capsaicin does not influence the inhibitory effect of acetylsalicylic acid on platelet aggregation – a human clinical phase I study. 14th International congress of Biorheology and 7th International Conference on Clinical Hemorheology 4-7 July 2012, Isztambul, Biorheol 49, 109-110. (2012)

4. SÁNDOR B., TÓTH A., PAPP J., RÁBAI M., JURICKSKAY I., MEZEY B., TÓTH K., SZABADOS E. Fizikai tréning hatása a hemoreológiai paraméterekre ambuláns kardiológiai rehabilitációban résztvevő iszkémiás szívbetegeknél. A Magyar Kardiológusok Társasága 2013. évi Tudományos Kongresszusa, 2013. május 8-11., Balatonfüred, Card Hung 43, Suppl. B, B52-53. (2013)

5. SÁNDOR B., TÓTH A., MEZEY B., PAPP J., RÁBAI M., JURICKSKAY I., TÓTH K., SZABADOS E. Fizikai tréning hatása az ambuláns kardiológiai rehabilitációban résztvevő iszkémiás

- szívbetegben. A Magyar Élettani, Farmakológiai és Mikrocirkulációs Társaságok 2013. évi Közös Tudományos Kongresszusa, 2013. június 5-8., Budapest, Programfüzet: 49. (2013)
6. SÁNDOR B., TÓTH A., JURICKAY I., VARGA Á., TÓTH K., SZAKÁLY P. Vesetranszplantált páciensek rezisztenciája acetilszalicilsav-kezelésre: összehasonlítás a rezisztencia populációs adataival. A Magyar Sebész Társaság Kísérletes Sebészeti Szekciójának Kongresszusa, 2013. június 13-15., Debrecen, Magyar Sebészet 66. évfolyam, 2. szám, április, 106-107. (2013)
7. B. SANDOR, K. BIRO, A. TOTH, I. JURICKAY, A. VARGA, M. RABAI, J. PAPP, K. TOTH, P. SZAKALY Aspirin resistance after kidney transplantation. 17th Conference of the European Society for Clinical Hemorheology and Microcirculation, 6-9 July 2013, Pécs, Clin Hemorheol Microcirc, 54, 139-140. (2013)
8. B. SANDOR, A. TOTH, B. MEZEY, M. RABAI, J. PAPP, I. JURICKAY, K. TOTH, E. SZABADOS Effect of physical activity in ischemic heart disease patients participating in a cardiological ambulatory rehabilitation program. 17th Conference of the European Society for Clinical Hemorheology and Microcirculation, 6-9 July 2013, Pécs, Clin Hemorheol Microcirc, 54, 178-179. (2013)
9. NAGY A., SÁNDOR B., SZABADOS E., MEZEY B., TÓTH K., CSATHÓ Á. Relation of haemorheological parameters to fatigue, vital exhaustion and psychomotor speed in patients with cardiovascular disease. HMAA Balatonfüredi Nyári Konferencia, Balatonfüred, 2013. augusztus 16-17., Archives of the Hungarian Medical Association of America S59. (2013)
10. NAGY A., MEZEY B., SÁNDOR B., SZABADOS E., TÓTH K., CSATHÓ Á. The Relation of Fatigue Related Psychological Factors to Ergometric Values of Patients with Cardiovascular Disease. International Congress on Coronary Artery Disease, Florence, Italy, 13-16 October 2013, Cardiology, 126, Suppl 2, 158. (2013)
11. PRAKSCH D., SÁNDOR B., VARGA Á., RÁBAI M., SZAKÁLY P., TÓTH K. Aspirin rezisztencia vizsgálata vesetranszplantáción átesett betegek körében. Magyar Haemorheológiai Társaság 21. Kongresszusa, 2014. április 4-5., Balatonkenese, Érbetegségek, 21, 42-43. (2014)
12. SÁNDOR B., TÓTH A., RÁBAI M., PAPP J., MEZEY B., TÓTH K., SZABADOS E. Iszkémiás szívbetegség által végzett hosszú távú anaerob fizikai tréning hemoreológiai és laboratóriumi hatásai. Magyar Haemorheológiai Társaság 21. Kongresszusa, 2014. április 4-5., Balatonkenese, Érbetegségek, 21, 43-44. (2014)
13. SÁNDOR B., TÓTH A., RÁBAI M., PAPP J., MEZEY B., TÓTH K., SZABADOS E. Hosszú távú fizikai tréning hatásai ambuláns kardiológiai rehabilitációban résztvevő iszkémiás szívbetegben. A Magyar Kardiológusok Társasága 2014. évi Tudományos Kongresszusa, 2014. május 14-17., Balatonfüred, Card Hung 44, Suppl. E, E5. (2014)
14. PRAKSCH D., SÁNDOR B., VARGA Á., RÁBAI M., SZAKÁLY P., TÓTH K. Vesetranszplantált betegek ASA-rezisztenciája: összehasonlítás a populációs rezisztencia adatokkal. A Magyar Kardiológusok Társasága 2014. évi Tudományos Kongresszusa, 2014. május 14-17., Balatonfüred, Card Hung 44, Suppl. E, E59. (2014)