

**Doktori (PhD) értekezés tézisei**

**Az akut koronária szindróma: a  
betegirányítás és gyógyítás kérdései,  
lehetőségei**

Dr. Csató Gábor

Témavezető: Prof. Dr. Édes István



**DEBRECENI EGYETEM**  
**Laki Kálmán Doktori Iskola**

Debrecen, 2025

## **Az akut koronária szindróma: a betegirányítás és gyógyítás kérdései, lehetőségei**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében  
a klinikai orvostudományok tudományágban

**Írta:** Dr. Csató Gábor, aneszteziológus és intenzív terápiás  
szakorvos, okleveles egészségügyi menedzser

Készült a Debreceni Egyetem Laki Kálmán Doktori Iskolája  
keretében

**Témavezető:** Prof. Dr. Édes István

### **Az értekezés bírálói:**

Prof. Dr. Soltész Pál, MTA doktora  
Prof. Dr. Forster Tamás, MTA doktora

### **A bírálóbizottság:**

elnök: Prof. Dr. Balla György, akadémikus  
tagok: Prof. Dr. Tóth Kálmán, MTA doktora  
Dr. Lőrincz István, PhD

Az értekezés védésének helye és időpontja:  
Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet „A” Épület  
tanterme  
2025. június 24., 10:00

## 1. BEVEZETÉS

Az akut koronária szindróma (ACS) továbbra is a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás egyik vezető oka világszerte. Az elmúlt évtizedekben a perkután koronária intervenció (PCI) technikák rohamos fejlődése jelentősen javította az ACS-ben szenvedő betegek túlélését és életminőségét, ehhez járult hozzá az az egységes kardiovaszkuláris (CV) betegütszervezési modell, amelyet az Országos Mentőszolgálatnál alakítottunk ki. A digitális transztelefonikus EKG (TTEKG) és az intelligens fedélzeti terminálok, tabletek (IFT) használata az Országos Mentőszolgálatnál lehetővé tette, hogy Magyarországon transzparens és hiteles adatgyűjtés valósuljon meg, melyeket üzleti intelligencia- és mesterséges intelligencia alapú rendszerekkel elemezhetünk. Ennek célja a szívinfarktus (STEMI) miatti kórházon kívüli sürgősségi és a kórházi ellátás hatékonyságának javítása.

Mindezek ellenére a PCI-t követő in-stent restenosis (ISR) továbbra is klinikai kihívást jelent, mivel nemcsak az újabb tünetek megjelenéséhez, hanem ismételt beavatkozásokhoz és súlyosabb kimenetekhez is vezethet. A stentek típusának fejlődése – a fém hálókát alkalmazó BMS-ektől a gyógyszerkibocsátó DES-ekig – kétségtelenül csökkentette az ISR incidenciáját, azonban a probléma

még a legmodernebb eszközök használata mellett sem szűnt meg teljesen.

Az ISR kialakulásának hátterében komplex patofiziológiai folyamatok állnak, melyekben szerepet játszanak mechanikai, gyulladásoz és sejtszintű tényezők is. Ezen túlmenően a betegspecifikus jellemzők – például a nem, a társbetegségek vagy a gyógyszeres kezelés – szintén befolyásolhatják az ISR rizikóját. Kutatásaink célja e tényezők részletes vizsgálata egy retrospektív klinikai adatbázis elemzésével, amely hozzájárulhat a rizikóstratifikáció pontosításához, valamint új prevenciós és terápiás stratégiák kialakításához. Munkánk különös figyelmet fordít a trimetazidin (TMZ) potenciális védőhatására, a stenttel kapcsolatos technikai paraméterek szerepére, valamint a nemek közötti különbségek feltárására.

Jelen disszertáció célja, hogy az országosan egységes CV betegútszervezési modell és az új tudományos eredmények bemutatásával hozzájáruljon a CV mortalitás csökkentéséhez, az ISR megelőzésének és kezelésének fejlődéséhez, ezáltal javítva az akut koronária szindrómás betegek ellátásának hatékonyságát és hosszú távú kimenetelét.

## 2. CÉLKITŰZÉS

Kutatásunk célja elemezni és bizonyítani, hogy országosan, megfelelő betegútszervezéssel a lehető legrövidebb időn belül lehet eljuttatni a CV betegeket a megfelelő ellátóhelyre, ahol rendelkezésre áll a hemodinamikai laboratórium, így a sürgősségi betegellátó osztályokon történő várakozás kikerülhető. Ezzel is csökkentve az elzáródott ér megnyitásáig eltelt időt, valamint a sürgősségi betegellátó osztályok terheltségét.

Másik célunk a PCI után bekövetkező ISR megelőzésének és kezelésének javítása. Az intervenciós technikák jelentős fejlődése ellenére az ISR továbbra is megoldatlan problémát jelent, gyakori, klinikailag releváns szövődmény, amely negatívan befolyásolja a klinikai kimenetelt. Kutatásunk a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Kardiológiai Klinikájának adatbázisát 2010.01.01.-2011.12.31. között elemezve kíván hozzájárulni az ISR megelőzéséhez és kezeléséhez új beteg- és kezelésfüggő tényezők azonosításával.

Célunk, hogy azonosítsuk azokat a független prediktorokat, amelyek növelik vagy csökkentik az ISR kialakulásának valószínűségét PCI beavatkozást követően. Retrospektív adatbázis elemzéssel vizsgáltuk: (1) a betegek demográfiai jellemzőit,

anamnesztikus adatokat (például komorbiditási tényezők és rizikófaktorok), (2) a CV farmakoterápiát, (3) a PCI-függő paramétereket (4) és a laboratóriumi eredmények hatását az ISR kialakulására. Ezzel a módszerrel pontosabban megérthetjük az ISR kialakulásának mechanizmusait és az azt befolyásoló tényezőket. A kutatásunk célja nem csupán a tudományos ismeretek bővítése, hanem konkrét ajánlások megfogalmazása is a klinikai gyakorlat számára.

Az azonosított prediktorok alapján kialakított profilaktikus stratégiák és új intervenciós protokollok segíthetik a klinikusokat az ISR kockázatának csökkentésében, így javítva a PCI utáni betegellátást és kimenetelt. Bár kutatásunk elsősorban a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Kardiológiai Klinika adatbázisára támaszkodik, eredményeink szélesebb körű alkalmazhatósága várható. A megszerzett ismeretek és ajánlások hozzájárulhatnak a nemzetközi irányelvek fejlesztéséhez, nemzetközi adatbázisok építéséhez, egységes betegútszervezési szemlélet kialakításához és az ISR megelőzési stratégiák globális javításához. E kutatás eredményeként jelentős előrelépés történhet az akut koronária szindrómás betegek kezelésében, különösen az ISR megelőzése és kezelése terén. Az újonnan azonosított prediktorok és a kapcsolódó klinikai irányelvek fejlesztése révén javítható a betegek életminősége és csökkenthető a koronária betegség miatti morbiditás és mortalitás, melynek népegészségügyi jelentősége van.

### **3. METODIKÁK (ANYAG ÉS MÓDSZER)**

#### **3.1. A beteganyag és módszerek**

A 2018-as tanulmányunkban (Jánosi, 2018.) a Nemzeti Szívinfarktus Regiszter (NSZR) és az Országos Mentőszolgálat (OMSZ) adatbázisainak elemzésével a prehospitális kérés összetevőit vizsgáltuk 2014. január 1. és 2016. március 31. között ellátott 10 045 fő beteg adatai alapján. Az elemzésre 7 146 db eset került kiválasztásra, ahol a betegek mentővel kerültek kórházba.

Korábbi tanulmányaink (Jánosi, 2018. és 2019.) rámutattak, hogy a panasz kezdete és az ér megnyitása közötti teljes ischaemiás idő (TIT) jelentősége kritikus. Ha ez az idő meghaladja a 400 percet, szignifikánsan romlik a beteg prognózisa.

A magyarországi STEMI ellátás átfogó elemzése során (Jánosi, 2021) kiemelten vizsgáltuk a regionális eltéréseket Nyugat-, Közép-, és Kelet-Magyarországon, összesen 18 435 db eset kapcsán. Az elemzés kimutatta, hogy a STEMI előfordulása és a PCI ellátás elérhetősége jelentős regionális különbségeket mutat.

A kórházi ellátás oldalát vizsgálva, a disszertációban szereplő másik retrospektív vizsgálatához egy 2 éves intervallumot választottunk ki a Debreceni Egyetem, Klinikai Központ Kardiológiai

Klinika adatbázisát felhasználva. Ennek megfelelően a 2010.01.01. és 2011.12.31. közötti időszakban végeztünk adatgyűjtést (n=653). Ezen időszak alatt még jelentős volt a BMS implantációk aránya. Így lehetőségünk nyílt a BMS és DES implantációkat követően kialakuló ISR szelektív vizsgálatára. A betegekben ACS (n=341) vagy súlyos CCS (n=312) miatt primer vagy elektív PCI történt. Az intervenciós beavatkozás és gyógyszeres terápia az érvényben lévő ajánlások alapján történt.

Az index PCI után valamennyi betegben, 600 napon belül (198±150 nap) kontroll angiográfia történt. A kontroll koronarográfia gyakori indikációi a következők voltak: újonnan kialakult ACS, korábbi CCS progressziója vagy tervezett PCI egyéb koszorúsér ágon. Az index PCI-nak, az első stent implantációs beavatkozást tekintettük. Valamennyi stent implantáció  $\geq 2.25$  mm átmérőjű erekben történt (kvantitatív mérés). A kontroll angiográfia eredményei alapján a betegeket 2 csoportra osztottuk: 1) in-stent restenosis (221 fő beteg szignifikáns  $>50\%$  ISR-rel) és kontroll csoport (432 fő beteg ISR nélkül). Klinikailag releváns ISR-nek tekintettük, ha angiográfia során egyenlő vagy több mint  $50\%$  átmérőjű stenosis volt látható a korábban stentelt érben vagy az implantált stenttől 2 mm-re proximálisan vagy distálisan. Az ACS diagnózisa: 1) klinikai tüneteken 2) miokardiális markereken és 3) EKG-változásokon (ST-elevációs [STEMI] vagy nem ST-elevációs miokardiális infarktus [NSTEMI] vagy instabil

angina pectoris [IA]) alapult. NSTEMI és IA esetén a betegek általában ST-szegmens depressziót és/vagy T hullám morfológiai változásokat mutattak (Collet, 2020). ACS esetében általában a prehospitális ellátás során transztelefonikus EKG készült és ezt követően közvetlenül direkt módon a Kardiológiai Klinikára szállították a betegeket katéteres beavatkozásra. Az implantációhoz különböző második generációs DES-t (sirolimus származékok 96,4% és paclitaxel 3,6%) és BMS-t használtak.

A trimetazidint az esetek 54,21%-ában alkalmaztuk kiegészítő terápiaként (elsősorban olyan betegeknél, akiket angina pectoris miatt korábban már kezelték a gyógyszerrel). A tanulmány a Helsinki Nyilatkozattal összhangban történt. A vizsgálati adatok gyűjtése a betegek írásos beleegyezésével valósult meg. Az adatkezelést- és gyűjtést a Kardiológiai Intézet és a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Regionális és Intézményi Kutatásetikai Bizottsága is jóváhagyta (a protokoll azonosítója: DE RKEB/IKEB-nél: 5903-2021).

### **3.2. Az ISR vizsgálatban értékelt paraméterek**

Az adatgyűjtés- és elemzés során minden rendelkezésre álló paramétert megvizsgáltunk, többek között a demográfiai paramétereket (például az életkor és a nem), a klinikai jellemzőket, beleértve a rizikófaktorokat (dohányzási szokások,

alkoholfogyasztás), a társbetegségeket (magas vérnyomás, cukorbetegség és vesekárosodás), a releváns CV eseményeket (korábbi ACS, PCI egy másik koszorúérben, koszorúér bypass graft műtét [CABG], szívelégtelenség). Összehasonlítottuk továbbá a fizikai vizsgálat eredményeit (testtömeg-index, nyugalmi pulzusszám), valamint a labor- és az echokardiográfiás vizsgálat eredményeit. A laboratóriumi paramétereket az index beavatkozás és a későbbi kontroll angiográfia során is megvizsgáltuk.

Transthoracalis echokardiográfia csak az első beavatkozás idején történt (bal kamrai ejekciós frakciót mértünk [LVEF] és bal kamrai falmozgási rendellenességek vizsgáltuk). A koszorúerek elemzését a kórlapok alapján az anatómiai adatok megismerésével kezdtük, beleértve a koszorúér-keringési dominanciát (bal, jobb, közbenső és szuper-jobb típus), valamint az érintett koszorúér ágat és szegmenst. A laesio jellemzői közül a szűkület mértéke, a dissectio jelenléte és a laesio összetettsége (bifurcatio) emelkedett ki. A PCI eljárás körülményeit tekintve a ballontágítást a stent beültetése előtt vagy után, a beültetett stent típusát, hosszát és átmérőjét is regisztráltuk. A koronarográfia kiértékelésével kapcsolatos valamennyi adatot két független, tapasztalt invazív kardiológus végezte, egymástól függetlenül.

### 3.3. Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzés szoftveresen végeztük (GB-Stat v8.0, Dynamic Microsystems Inc.). A csoportok összehasonlítása a normál eloszlású folytonos változók esetében a Student féle t-teszt alkalmazásával (5%-os  $\alpha$ -szint) történt, míg a normál eloszlást nem követő értékek esetén az elemzést a Wilcoxon teszttel végeztük (5%-os  $\alpha$  szint). Az egyszempontos logisztikai analízis kapcsán a csoportok közötti összehasonlítás során a  $p < 0.4$  értéket mutató paramétereket vizsgáltuk. Elemzéseink során kiszámítottuk az esélyhányadosokat (OR) és a 95%-os konfidencia intervallumokat (CI).

A független prediktorok megítélésére többszempontos, korrigált logisztikai analízist végeztünk. Az analízis kapcsán azon tényezőket vizsgáltuk, amelyek az egyszempontos elemzésben  $p < 0,05$  értéket vettek fel. A független prediktorok kapcsán is kiszámítottuk a korrigált OR-eket és a CI-eket. Szignifikáns eltérésnek a  $p < 0,05$  értéket tekintettük. A hőtésképet szoftver segítségével készítettük kapcsolat elemzésre. Célja, hogy bemutassa a trimetazidin hatását az ISR kialakulására különböző körülmények között (DES vagy BMS implantáció, stent hossza és átmérője).

## **4. EREDMÉNYEK**

### **4.1. Betegútszervezési modell**

A 2014-2016 közötti adatokat a Nemzeti Szívinfarktus Regiszterben vizsgálva azt találtuk, hogy Magyarországon a panasz kezdetétől a mentőszolgálat értesítéséig átlagosan kb. két óra (114-121 perc) telik el. A mentőegységek kiérkezési ideje és a helyszíni ellátás időtartama nem mutat jelentős eltérést, viszont a centrumokba közvetlenül szállított betegek TIT-je jóval rövidebb volt (260 perc), mint azoké, akik nem közvetlenül kerültek a megfelelő ellátóhelyre (356 perc). Ez jelentősen befolyásolta a betegek 30 napos és egyéves túlélését is, ami igazolta a gyors revaszkularizáció jelentőségét és az egységes betegútszervezés fontosságát.

A magyarországi STEMI ellátás átfogó elemzése során (Jánosi, 2021.) kiemelten vizsgáltuk a regionális eltéréseket Nyugat-, Közép-, és Kelet-Magyarországon, összesen 18 435 eset kapcsán. Az elemzés kimutatta, hogy a STEMI előfordulása és a PCI ellátás elérhetősége jelentős regionális különbségeket mutat. Kelet-Magyarországon a legmagasabb az infarktus előfordulása és a leghosszabb a prehospitális késlekedés (átlagosan 111 perc), szemben a nyugati (91 perc) és központi (97 perc) régiókkal. Emiatt Kelet-Magyarországon volt a legrosszabb a 30 napos és egyéves halálozási ráta is, szemben a

nyugat-magyarországi régióval, ahol 12%-kal alacsonyabb volt a halálozás.

## 4.2. ISR vizsgálata

Az ISR vizsgálatba 2010.01.01. és 2011.12.31. közötti időszakban összesen 653 fő PCI-on átesett beteget vontunk be. A teljes betegcsoport átlagos életkora  $61,93 \pm 10,37$  év volt. Az index PCI során összesen 910 db stentet ültettek be, az átlagos stent/beteg arány  $1,38 \pm 0,69$  volt. Az ISR aránya 33,84% volt a teljes vizsgálati populációban. A kontroll koronarográfiát az index PCI-t követő  $198 \pm 150$  napon belül végeztük el. A klinikailag szignifikáns ISR jelenléte alapján az ismételt koronarográfia után a vizsgálat résztvevőit 2 csoportra osztottuk (221 fő beteg az ISR-csoportban és 432 fő beteg a kontrollcsoportban [ISR nélkül]).

A kapott eredmények alapján a két csoport szignifikánsan nem tért el egymástól, kivéve a nemi megoszlást és az alkoholfogyasztást. Szignifikánsan több nő volt jelen az ISR-csoportban, mint a kontrollban. Érdekes módon a rendszeres alkoholfogyasztó betegek körében az ISR is szignifikánsan gyakoribb volt. Míg a nők esetében a szűkebb és kanyargósabb erek okozhatták a növekvő ISR rizikót, addig az alkoholfogyasztás kapcsán nem találtunk egyértelmű magyarázatot, feltételezésünk szerint a háttérben az alkohol által kiváltott gyulladásos mechanizmusok állhatnak. Emellett az ISR

csoporthoz képest, de ez az eltérés nem bizonyult szignifikánsnak a kontrollhoz képest. A többi paramétert illetően a két csoport (ISR csoport és kontroll) viszonylag kiegyensúlyozott volt.

#### **4.2.1. Gyógyszeres kezelés**

A gyógyszeres kezelés során több gyógyszercsoportot is megvizsgáltunk. A CV farmakoterápia paramétereit tekintetében az ISR és kontroll csoport között nem észleltünk szignifikáns különbséget, kivéve a TMZ használatát. Minden beteg kettős thrombocytá aggregáció gátló terápiában (clopidogrel és acetil-szalicilsav) részesült. Az aktuális irányelveknek megfelelően a legtöbb beteg statinokat, béta-blokkolókat és angiotenzin konvertáló enziminhibitorokat (ACEi) és/vagy angiotenzin II receptor blokkolókat kapott. Az egyetlen jelentős különbség a két csoport (ISR és kontroll) között a gyógyszeres kezelés tekintetében a TMZ alkalmazása volt. A kontroll csoportban szignifikánsan ( $p=0,039$ ) több beteg esetében használták a TMZ-t, mint az ISR-csoportban.

#### **4.2.2. Invazív kezelés paramétereit**

Az invazív kezeléssel összefüggésbe hozható paramétereket is megvizsgáltuk. Az index PCI során összesen 910 db stentet ültettek be, az átlagos stent/beteg arány  $1,38\pm 0,69$  db volt. A beavatkozás jellemző paraméterek közül a restenosis kialakulásában szignifikáns

szerepe van az implantált stentek számának, a stent típusának (BMS vagy DES), a stent hosszának, illetve a stent átmérőnek. A BMS és a DES implantáció tekintetében szignifikáns különbségek láthatóak a csoportok között. A DES használat a kontrollcsoportban volt magasabb, míg a BMS beültetése az ISR csoportban volt sokkal gyakoribb. A csoportok közötti stent/beteg arány, a beültetett stentek teljes hossza és átmérőjének szignifikáns különbségeit szintén vizsgáltuk. Az ISR csoportban szignifikánsan kisebb stent átmérőt és hosszabb implantált stent hosszt tapasztaltunk. A stent implantáció előtti ballontágításban részesülő betegek aránya szintén jelzetten magasabb volt az ISR-csoportban a kontrollhoz képest, de a különbségek statisztikailag nem voltak szignifikánsak ( $p=0,382$ ).

További paraméterek kapcsán, mint a koszorúér anatómiája (a vizsgált koszorúér ág- és szegmens), a laesio jellemzői, az index PCI vagy az azt követő koszorúér-angiográfiája indikációja tekintetében szignifikáns eltérést nem tapasztaltunk a két csoport között.

Minden stenttel kapcsolatos paramétert megvizsgáltunk nemekre (férfiak és nők) lebontva is. Szignifikánsan alacsonyabb ( $p<0,001$ ) beültetett stent átmérőt találtunk a női betegeknél ( $2,76\pm 0,39$  mm), mint a férfiaknál ( $2,95\pm 0,44$  mm). Egyéb stenttel kapcsolatos paraméterek (stent/beteg arány és teljes stenthossz) kapcsán nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget a két nem képviselői között.

### 4.2.3. Laboreredmények

Klinikai kutatásaink kapcsán a laborparaméterek elemzésére is kitértünk. A vérkémiát és a vérképet minden betegnél mind a kiinduláskor, mind a kontroll koszorúér-angiográfiát követő időszakban megvizsgáltuk. A legtöbb paraméterben, mint például a karbamid, GFR vagy a triglicerid szinteknél nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között. Ahogy az várható volt, az éhomi glükózsztint jelzetten magasabb volt az ISR csoportban a kontrollcsoporthoz képest (ami megfelel a cukorbetegség magasabb arányának az ISR csoportban), de a különbség statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak.

A vizsgálat megkezdésekor a restenosisban szenvedő betegeknél jelzetten, de szignifikánsan alacsonyabb hemoglobin- és vörösvértest-számot tapasztaltunk.

A kiinduláskor megállapított különbségek szignifikánsan nem változtak az utánkövetési időszakban. A vérkép tekintetében a hemoglobin- és vörösvértest szám eltérés mellett a neutrophil és lymphocyta számban, illetve az ebből képzett neutrophil-lymphocyta hányados (NLR) kapcsán tapasztaltunk szignifikáns különbséget. Az utóbbi, mint indirekt gyulladási paraméter az ISR-csoportban szignifikánsan magasabb értéket mutatott a kontrollhoz képest,

mintegy jelezve a gyulladáshoz vezető folyamatok előtérbe kerülését az index PCI időszakában.

Ennek tükrében kíváncsiak lettünk, hogy a betegek gyulladáshoz vezető állapota hogyan alakul a stent implantációt követően. Az utánkövetés során az esetek többségében mind az ISR ( $2.71 \pm 1.09$ ), mind a kontroll ( $2.89 \pm 1.92$ ) csoportokban szignifikánsan ( $p < 0,001$ ) csökkent az NLR, azaz a gyulladáshoz jellemző paraméter értéke. Ezt az összefüggést a TMZ kezelés lejjebb tolta. A különbség a két egyenes között (TMZ és no-TMZ) szignifikánsnak bizonyult az ISR rizikó csökkenés szempontjából. Elemzésünk jól mutatja a TMZ terápia ISR-t és gyulladást csökkentő hatásait. Az is kimutatható volt, hogy stent implantációt követően az NLR csökkenése (azaz a gyulladás csökkenése) egyértelműen növelte a TMZ restenosis gátló hatékonyságát.

Összefoglalva, elemzésünk egyértelműen jelzi, hogy: 1) az utánkövetés során minél nagyobb az NLR-csökkenés, annál alacsonyabb az ISR kialakulásának valószínűsége és 2) a TMZ szignifikánsan csökkentette az ISR kialakulásának esélyét mindegyik NLR értéknél.

#### 4.2.4. A trimetazidin és a stent paraméterek kapcsolata

Mivel a TMZ kezelés az ISR kialakulás független pozitív prediktorának bizonyult, úgy döntöttünk, hogy hőtérképek segítségével megvizsgáljuk a különböző stent paraméterek (stent típusa, stent átmérője és hossza) és a trimetazidin terápia hatását a restenosis kialakulásának valószínűsége. A térkép egyértelműen azt mutatja, hogy mind a DES, mind a BMS implantált betegeknél az ISR rizikó növekedését okozza 1) az alacsony stent átmérő és 2) a megnövekedett stent hosszal járó beavatkozások.

További analízisünk alapján azt találtuk, hogy TMZ ISR elleni védőhatása főként 1) szűk koszorúereken (stent átmérő  $<3$  mm, OR 0,52, CI 0,32-0,82;  $p=0,005$  és stent átmérő  $>3$  mm, OR 84, CI 0,52-1,35;  $p=0,468$ ) és 2) BMS implantált betegeknél (OR 0,64, CI 0,36-0,95;  $p=0,022$ ) érvényesült.

## 5. MEGBESZÉLÉS

A PCI-vel való korai ellátás és a gyógyszeres szekunder prevenció (RAAS-gátlók, béta-blokkolók) jelentősen javítják a túlélést.

Magyarországon 20 invazív centrum látja el az országot, biztosítva a STEMI-betegek egységes, országosan koordinált ellátását. Az Országos Mentőszolgálat (OMSZ) kiemelkedő szerepet játszik a betegutak megszervezésében. A TTEKG alkalmazása lehetővé teszi az akut infarktus gyors felismerését, a PCI centrumokkal való közvetlen kommunikációt és a betegek gyors, hatékony betegütszervezését.

Az ISR előfordulása nagymértékben változik a különböző tanulmányokban és adatbázisokban. Az ISR incidenciáját a BMS beültetést követően 30-40%-ra (Agostoni, 2006; Stettler, 2007) és DES implantáció után 5-15%-ra becsülték (Farooq, 2011). Saját beteg populációnkban az ISR arány hasonló a tartományban volt (BMS 38,99% és DES 15,00%). Az ISR kialakulásának hátterében több, különböző patomechanizmust feltételeznek. Ezek az 1) artéria elasztikus összeesése (recoil), 2) vaszkuláris átalakulás (remodelling) és 3) neointimális hyperplasia.

Az ISR egy nem specifikus gyulladással válasz az endothel sérülésére, amely a stent és a PCI során keletkező belső mechanikai érfalsérülés következtében alakul ki.

A krónikus fali stressz serkenti a gyulladással kapcsolatos folyamatokat és a simaizomsejtek migrációját, proliferációját a tunica mediából és a tunica adventitiából a tunica intimába, neointimális hyperplasiát eredményezve. A DES bevezetése drasztikusan csökkentette a neointima proliferációját, ezzel gátolja az ISR kialakulásának egyik fő okát. Ez az ISR kialakulásának szignifikáns csökkenéséhez vezetett (Stefanini, 2013).

Az újabb generációs DES-ek biztonságosabbnak és hatékonyabbnak tekinthető, mint az első generációs DES-ek (Park, 2013). Ezekkel a megfigyelésekkel összhangban saját anyagunkban is a DES erős független prediktornak bizonyult (OR 0,17, CI 0,09-0,30;  $p < 0,001$ ) az ISR kialakulásának megelőzésében. Azonban a modern DES költsége számos fejlődő ország számára jelenleg túl magas, így továbbra is létjogosultsága van a BMS stenteknek.

A szakirodalomhoz hasonló következtetésre jutottunk saját adataink alapján: mind a stent átmérő, mind a teljes stent hossz önálló prediktornak bizonyultak az ISR kialakulása szempontjából. Tanulmányunkban a TMZ kezelés enyhe, de szignifikáns jótékony hatását bizonyítottuk az ISR kialakulásában. A TMZ különösen

hatékony volt a keskeny koszorúerekkel rendelkező BMS beültetett betegeknel.

Adatbázisunkban az ISR aránya magasabb volt a nőknél, mint a férfiaknál. A nemek szerepe az ISR kialakulásában és a TMZ kezelésre adott válaszokkal kapcsolatban még nem teljesen ismert.

A nemzetközi szakirodalomban az ellentmondásos megfigyelések arra a tényre mutatnak rá, hogy az ISR kialakulása komplex és még mindig nem teljesen világos a nemek közötti különbségek tekintetében.

A legtöbb klinikai vizsgálat külön nem vizsgálta a TMZ terápiákra adott válasz különbségeit a két nem között. Saját betegpopulációnkban azt találtuk, hogy a nőknél használt stentek átmérője szignifikánsan kisebb volt a férfiakban. Eredményeink alapján a trimetazidin terápiás hatása elsősorban a női nemhez köthető, ahol az alacsonyabb stent átmérő és fokozott gyulladásos válasz mellett is szignifikánsan csökkentette az ISR előfordulását. Vizsgálatunk tehát arra utal, hogy a TMZ nemi alapon eltérő hatékonysága új megközelítést igényelhet a jövőbeli, személyre szabott kardiovaszkuláris prevenciók stratégiák kialakításában.

## 6. KÖVETKEZTETÉSEK

Vizsgálataink hangsúlyozzák, hogy bár a betegek döntési ideje/késlekedési ideje a legjelentősebb tényező a késői koszorúér megnyitásban, a betegedukáció és a telemedicina további javulást hozhatna. Országos Mentőszolgálat digitális fejlesztései, a TTEKG és telemedicina alkalmazása, valamint a regionális eltérések folyamatos elemzése segíti az ACS ellátás további javítását, csökkentve ezzel a szívinfarktus miatti halálozást Magyarországon. (NSZR elemzésünk utánkövetése, 5 év elteltével, jelenleg publikálás alatt van.)

Kutatásunk retrospektív, klinikai adatbázis-elemzésen alapuló vizsgálat, amely az ISR kialakulásának kockázati tényezőit és azok klinikai összefüggéseit tárta fel ACS vagy CCS miatt PCI-ben részesült betegeknél. A vizsgálat eredményei több új tudományos megállapítást és gyakorlati következtetést hoztak felszínre.

### **1) Az ISR incidenciáját befolyásoló új független prediktorok azonosítása volt a célunk.**

Többszemponos, korrigált logisztikai regresszió során kimutattuk, hogy három paraméter – a TMZ-terápia alkalmazása, a DES implantációja, valamint a nagyobb stent átmérő – önálló, szignifikáns védőfaktoroként viselkedik az ISR kialakulásának szempontjából.

Ezzel szemben a hosszabb implantált stent hossz független negatív prediktorként szerepelt. Ezen megállapítások újabb bizonyítékot szolgáltatnak a klinikai döntéstámogatáshoz, különösen BMS-t alkalmazó központokban vagy alacsonyabb technológiai ellátottságú országokban.

## **2) A trimetazidin alkalmazása csökkenti az ISR kockázatát, különösen nőknél és szűkebb stent átmérő esetén.**

Eredményeink alapján a trimetazidin terápia alkalmazása független, szignifikáns ISR-prevenációs hatással bírt. A TMZ pozitív hatása különösen a női betegekben, a szűk (<3 mm) koszorúerekbe implantált stentek esetén, valamint a BMS-t kapó populációban volt markáns. Ezzel a megfigyeléssel – tudomásunk szerint – az elsők között azonosítottuk, hogy a TMZ hatékonysága nemi különbséget mutat, ami új megközelítést kínálhat a nemspecifikus gyógyszeres prevenációs stratégiákban.

## **3) Az NLR mint gyulladáshoz kapcsolódó biomarker prediktív értéke az ISR kialakulásában.**

Vizsgálatunk során a NLR arány emelkedett értéke az ISR-csoportban szignifikáns volt az index beavatkozás időpontjában. Továbbá kimutattuk, hogy a PCI-t követő NLR-csökkenés mértéke fordítottan arányos volt az ISR előfordulásával, vagyis minél

jelentősebb volt az NLR-csökkenés, annál alacsonyabb volt az ISR kockázata. Eredményeink szerint a TMZ kezelés ezt az összefüggést tovább erősítette, amelyre hőtésképes vizualizációt is alkalmaztunk. A NLR és a TMZ közötti interakció ilyen szintű feltárása újdonságnak tekinthető az irodalomban.

#### **4) A nemek közötti különbségek új megközelítése ISR rizikó és gyógyszeres válasz tekintetében**

A vizsgálat során szignifikáns különbséget észleltünk a férfiak és nők között a beültetett stent átmérő tekintetében, valamint az ISR előfordulása terén is. A nők esetében nemcsak kisebb átmérőjű stenteket alkalmaztak, de az ISR előfordulása is magasabb volt. Ugyanakkor a TMZ terápiára adott válasz is különbözött nemek szerint: női betegeknél szignifikáns ISR-csökkenés volt megfigyelhető, míg férfiaknál ez nem mutatott statisztikai jelentőséget. Ezzel az eredménnyel kutatásunk hozzájárulhat a nemi alapú, személyre szabott gyógyszeres terápia kialakításához a szívkatóéteres ellátás területén.

#### **5) Hőtésképes adatvizualizáció alkalmazása a klinikai döntéshozatal támogatására**

Kutatásunkban alkalmazott hőtésképes kapcsolatelemzés módszertani újítást jelent az ISR prevenció vizsgálatában. A módszer

révén vizuálisan is kimutathatóvá vált, hogy a szűk átmérőjű és hosszú stenttel kezelt BMS-betegek esetében a TMZ alkalmazása jelentősen csökkentette az ISR előfordulását. Ez a megközelítés a klinikai prediktív modellezés új eszközeként is értelmezhető.

## 7. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretnék köszönetet mondani mindazoknak, akik munkámmal kapcsolatban bármilyen formában támogatást nyújtottak.

Mindenekelőtt hálásan köszönöm Prof. Dr. Édes Istvánnak, témavezetőmnek, hogy végigkísérte kutatásomat, türelemmel, szakmai felkészültséggel és inspiráló útmutatással segítette a tudományos munkám megvalósulását.

Köszönöm a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Kardiológiai Klinika valamennyi munkatársának, különösen azoknak, akik az adatgyűjtésben, a dokumentációk előkészítésében és a betegadatok feldolgozásában közreműködtek. Szakmai támogatásuk és együttműködésük nélkül ez a dolgozat nem jöhetett volna létre.

Külön köszönettel tartozom feleségemnek, gyermekeimnek és családomnak, akik végig hittek bennem, bátorítottak, és türelmükkel hozzájárultak ahhoz, hogy e kutatás hosszú időn keresztül következetesen és elkötelezetten valósulhasson meg.

Köszönöm minden betegnek, akik adataikkal lehetővé tették, hogy e tudományos munka létrejöhesse. Tisztelet és elismerés illeti őket, hiszen jelenlétük és sorsuk tükrében válik valóban értelmessé az orvostudomány fejlődése.

Végül, de nem utolsósorban köszönöm az Országos Mentőszolgálat minden bajtársának a munkáját: az ő magas színvonalú tevékenységük és a betegellátás adatainak elemzése hozzájárul ahhoz, hogy Magyarországon van az egyik legjobban szervezett és legmagasabb színvonalú mentés a világon.

## 8. FÜGGELÉK



**DEBRECENI  
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM  
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400  
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/27/2025.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Csató Gábor  
Doktori Iskola: Laki Kálmán Doktori Iskola

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Csató, G.**, Erdei, N., Ványai, B., Balla, T., Czuriga, D., Csanádi, Z., Kőszegi, Z., Édes, I., Szabó, G. T.: Predictors of restenosis following percutaneous coronary stent implantation: the role of trimetazidine therapy.  
*Front. Cardiovasc. Med.* 9, 1-9, 2022.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2022.873899>  
IF: 3.6
2. Jánosi, A., Pach, P. F., Erdős, G., **Csató, G.**, Pápai, G., Andréka, P.: Incidence, pre-hospital delay and prognosis of acute myocardial infarction in big regions of Hungary: population data from the Hungarian myocardial infarction registry.  
*Int. J. Clin. Pract.* 75 (11), 1-11, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ijcp.14831>  
IF: 3.149

### További közlemények

3. Biró, K., Deák, M. S., Pápai, G., Nagy, A. C., Dombrádi, V., Szabó, G. T., Boruzs, K., Bányai, G., **Csató, G.**: The Emergency Performance of the Hungarian Ambulance Service during the COVID-19 Pandemic.  
*Healthcare.* 10 (11), 1-10, 2022.  
DOI: <https://doi.org/10.3390/healthcare10112331>  
IF: 2.8
4. Jánosi, A., Pach, P. F., Erdős, G., **Csató, G.**, Pápai, G., Vajer, P., Andréka, P.: Az ST-elevációval járó szívinfarktusos betegek ellátásának vizsgálata Magyarország nagy régióiban.  
*Orvostovábbk. szle.* 28 (7), 63-69, 2021.





5. Deák, M. S., **Csató, G.**, Pápai, G., Dombrádi, V., Nagy, A. C., Nagy, C., Juhász, A., Bíró, K.:  
Investigating the Geographic Disparities of Amenable Mortality and Related Ambulance  
Services in Hungary.  
*Int. J. Environ. Res. Public Health.* 18 (3), 1-8, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph18031065>  
IF: 4.614
6. Szabó, G. T., Ágoston, A., **Csató, G.**, Rácz, I., Bárány, T., Uzonyi, G., Szokol, M., Sármán, B.,  
Jebelovszki, É., Édes, I. F., Czuriga, D., Kolozsvári, R., Csanádi, Z., Édes, I., Kőszegi, Z.:  
Predictors of Hospital Mortality in Patients with Acute Coronary Syndrome Complicated by  
Cardiogenic Shock.  
*Sensors.* 21 (3), 1-13, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/s21030969>  
IF: 3.847
7. Édes, I., Balla, T., Bárány, T., Szabó, G. T., Pápai, G., **Csató, G.**: Transztelefonikus EKG az akut  
koronáriszindróma ellátása során.  
*Cardiol. Hung.* 51, 2021.
8. Jánosi, A., **Csató, G.**, Pach, P. F., Gutí, S., Pápai, G., Erdős, G., Fontos, G., Andréka, P.:  
Szívinfarktus miatt kezelt betegek sürgősségi ellátása: a panasz kezdetétől az ér  
megnyitásáig.  
*Orv. hetil.* 161 (12), 458-467, 2020.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2020.31679>  
IF: 0.54
9. Pápai, G., **Csató, G.**, Rácz, I., Szabó, G. T., Bárány, T., Rácz, Á., Szokol, M., Sármán, B., Édes, I.,  
F., Czuriga, D., Kolozsvári, R., Édes, I.: The transtelephonic electrocardiogram-based triage  
is an independent predictor of decreased hospital mortality in patients with ST-segment  
elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention.  
*J. Telemed. Telecare.* 26 (4), 216-222, 2020.  
DOI: <https://doi.org/10.1177/1357633X18814335>  
IF: 6.184

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 24,734**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapján szolgáló közleményekre):  
6,749**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományos mérései ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2025.01.27.

