

EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS

DR. KIRÁLY CSABA

**A NITRÁTOK HATÁSA POSZTINFARKTUSOS BETEGEKEN ÉS
ÁLLATKÍSÉRLETES ELHÍZÁSBAN**



Témavezetők: PROF. DR. ÉDES ISTVÁN

DR. BAGI ZSOLT

DEBRECENI EGYETEM

LAKI KÁLMÁN DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2009

TARTALOMJEGYZÉK

1. Bevezetés	2
2. Irodalmi áttekintés	4
2.1. A nitrátok általános és kardiovaszkuláris hatásai	4
2.2. A nitráttolerancia	9
2.3. A nitráthatás elméleti alapjai miokardiális infarktusban és posztinfarktusos állapotban	11
2.4. A nitrátok hatása a diasztolés bal kamra funkcióra – ehokardiográfiás mérések	14
2.5. Az elhízás és koronária érműködés zavar kapcsolata	18
3. Metodikák	23
3.1. A betegek és alkalmazott technikai módszerek	23
3.2. Az elhízás állatkísérletes modellje	27
4. Eredmények	31
4.1. A miokardiális infarktuson átesett betegeken nyert eredmények	31
4.2. Az elhízás állatkísérletes modelljében kapott eredmények	37
5. Megbeszélés	42
6. Összefoglalás	49
7. Irodalomjegyzék	50
8. Köszönetnyilvánítás	66
9. Függelék	67

1. BEVEZETÉS

A nitrátok alkalmazása az angina pectoris kezelésében és megelőzésében több, mint 130 évre nyúlik vissza. 1867-ben Sir Lauder Brunton írta le, hogy az amyl-nitrit belélegzése kedvezően befolyásolja a mellkasi diszkomfort érzést, 1879-ben William Murrell per os nitroglicerin oldattal képes volt az anginát megszüntetni (58). Ismert, hogy a nitrátok hatásai fokozottabban jelentkeznek a vénás érrendszerben, mint az artériás oldalon, így ennek következtében a nitrátok nagyobb mértékben csökkentik a szív előterhelését (preload), mint annak utóterhelését (afterload). Ezen mechanizmusok eredményeként csökken a bal kamrai töltőnyomás, a kamra dilatációja és a szisztolés falfeszülés, így csökken a szívizom energia és oxigénigénye és javul a szubendokardiális véráramlás. Korábbi tanulmányok szerint a nitrátok alkalmazása során a koronária nagy és az úgynevezett rezisztencia erek dilatációja is létrejön, ami közvetlen hozzájárul a szívizom szöveti perfúziójának javításához. A klinikai gyakorlatban alkalmazott tartós nitrát kezeléssel a jelenleg rendelkezésünkre álló, a hatásosság és a mortalitás csökkentésre vonatkozó adatok nem egyértelműek. Nemzetközi ajánlások a transzdermális nitrát kezelést elsősorban a visszatérő iszkémiás állapotok kezelésére javasolják. Két jelentős, a miokardiális infarktusból és azt követően alkalmazott tartós nitrátkezeléssel foglalkozó vizsgálat javulást észlelt halálozás kapcsán, kardiogén shock és posztinfarktusos anginaszám vonatkozásában, aminek hátterében álló mechanizmusok nem teljesen ismertek.

Újabb klinikai tanulmányok arra hívják fel a figyelmet, hogy a nitrát terápiára adott érrendszeri válaszkészség és az abból fakadó terápiás hatékonyság jelentős mértékben megváltozik bizonyos kórállapotokban. Ismert, hogy a kóros mértékű elhízás, aminek gyakorisága rohamos léptékben növekszik Magyarországon, jelentős mértékben fokozza a szívérrendszeri megbetegedések kialakulásának kockázatát. Úgy gondolják, hogy elhízott betegekben kialakuló keringési zavarok nagymértékben hozzájárulnak az iszkémiás

szívbetegség és magasvérnyomás betegség kialakulásához, valamint annak morbiditási és mortalitási rizikófaktorokhoz. Elhízásban a megváltozott koronária érműködés természete és a háttérben álló pontos kóréletti mechanizmusok azonban nem kellően ismertek, ezért az sem ismert, hogy a szöveti keringés fenntartására terápiásan alkalmazott nitrát terápia milyen hatékonysággal képes tágítani a koronária ereket ebben a betegségben.

Ezen elméleti megfontolások fényében a jelen disszertáció elsőként áttekintést kíván nyújtani a nitrátok általános és kardiovaszkuláris hatásairól, a nitráttolerancia kérdéséről, a nitrátkezelés elméleti alapjairól miokardiális infarktusból és a szekunder prevencióban. Bemutatja a nitrátok bal kamra funkcióra és koronária erekre gyakorolt potenciális hatásait. Valamint ismerteti az újabb tanulmányokat, melyek a kóros mértékű elhízás koronária érműködésére gyakorolt hatásait vizsgálja. Saját tudományos kutatásainkban pedig az alábbi célkitűzéseket fogalmaztuk meg.

- 1) Vizsgáljuk, hogy a miokardiális infarktust követően 6 hónapig alkalmazott transzdermális nitrát kezelés milyen hatással van az ehokardiográfiával detektált diasztolés és szisztolés bal kamra funkcióra.
- 2) Vizsgáljuk, hogy az elhízás állatkísérletes modelljeiben hogyan változik a koronária erek nitrátokra és nitrogén monoxid-donorokra adott relaxációs válaszkészsége.

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1. A nitrátok általános és kardiovaszkuláris hatásai

A klinikai gyakorlatban elsősorban a nitrátoknak a vaszkuláris simaizomsejtekre kifejtett spazmolitikus hatását használjuk ki. A nitráthatás lényege a koronária dilatáció és a vénás rendszer tágítása. A nitrátok 35-45 %-al csökkentik a bal kamrai töltőnyomást, így képesek tüdőödémában, akut miokardiális infarktuszban a fulladásos panaszok és a pangásos eredetű szörcsölés mérséklésére. Ugyanakkor nő a szív teljesítménye és az artériás vérnyomás csökken (2, 4, 11). Ismert tény, hogy a nitrátok intravénás, de szublingvális formában is 10 percen belül lényeges (30-50 Hgmm-es) vérnyomáscsökkentést képesek elérni (2). Jól használhatók a koronarográfia és a PTCA közben fellépő koronária spazmus oldására is, valamint újabban igazolták a sztent beültetés kapcsán jelentkező „minor szívizomsérülés”-t redukáló képességüket (43). Ismert görcsoldó hatásuk az uréter- és epekólikák esetén, és alkalmazzák endoszkópos beavatkozások közben az Oddi szfinkter relaxációjához is (5). Leírták a nitrátok recidív vérzéscsökkentő hatását a nyelőcső varixok szkleroterápiája közben, valamint portális hipertenzió kapcsán (7). A szomatosztatin és a nitrátok is csökkentik a portális nyomást, így célszerűnek tűnt e két szer kombinációja a cirrhotikus betegek akut nyelőcsővérzés-recidívájának csökkentésében (49). A kezdeti biztató kísérletes eredményeket a szomatosztatin és a nitrátok additív hatásáról azonban nem sikerült bizonyítani (36). Lényeges hatásuk, hogy gátolják a trombocita aggregációt és adhéziót, a neutrofil granulociták kitapadását az endotéliumhoz, valamint a simaizomsejt proliferációt (48). A nitrátok általános szívérrendszeri hatásait az 1. táblázat foglalja össze.

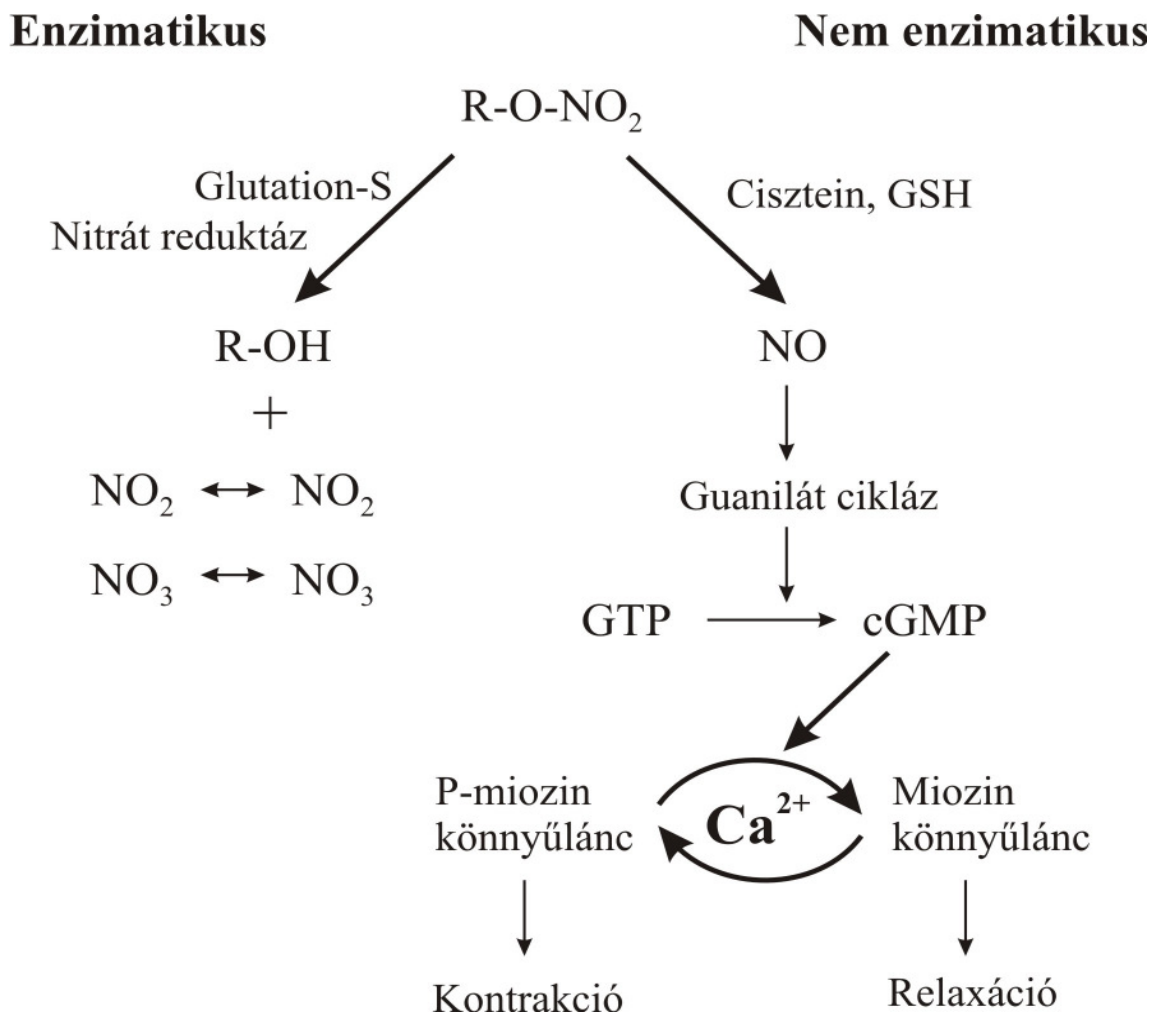
1. táblázat: A nitrátok érrendszeri hatásai

Vaszkuláris (szisztémás)	Vaszkuláris (miokardiális)	Miokardium	Egyéb erek
<p><u>Artériás rendszer (dilatáció)</u> -csökken a perifériás vaszkuláris rezisztencia csökken a szisztolés és diasztolés vérnyomás</p> <p><u>Vénás rendszer</u> -erősen csökken a preload -csökken a bal kamrai EDP -csökken a bal kamrai EDV -csökken a bal kamrai telődési nyomás -csökken a szív teljesítménye</p>	<p><u>Koronáriák (dilatáció)</u> -csökken a koronária rezisztencia -koronárispazmus gátlása -fokozódik a kollaterális keringés</p>	<p><u>Általános hatások</u> O₂ igény csökken</p> <p>Kontraktilitás?</p> <p>Perctérfogat nő</p>	<p><u>Pulmonális (dilatáció)</u> -erősen csökken a pulmonális vaszkuláris rezisztencia jelentősen csökken a pulmonális artériás nyomás</p> <p><u>Cerebrális (dilatáció)</u> -nő a cerebrális véráramlás, fokozódik az intrakraniális nyomás</p>
<p>Gátolja a trombociták aggregációját, adhézióját, a neutrofil granulociták kitapadását, és a simaizom sejtek proliferációját</p>			

Több tanulmányban igazolták, hogy egy - a szervezetben termelődő - szubsztátum (endotélium eredetű relaxáló faktor, EDRF) a felelős a vazodilatáció létrejöttéért (6). Ignarro forradalmi tanulmánya óta tudjuk, hogy az EDRF megfelel a nitrogén monoxidnak (NO), mely a gliceril trinitrát lebomlásából is keletkezik (28). A NO szignálútvonala az endoteliális NO szintetáz (eNOS) aktivációjával indul, amely L-arginin és molekuláris oxigén felhasználásával NO-t és L-citrullint állít elő. A NO stimulálja a szolubilis guanilát cikláz, ezáltal ciklikus 3',5' guanozin monofoszfát (cGMP) jön létre ami végsősoron a cGMP-függő kináz a miozin könnyűlánc defoszforilálását és simaizomsejtek relaxációját eredményezi. A cGMP hatás hátterében a sejtmembrán Ca^{2+} csatornáinak (Ca^{2+} -influx) gátlása és a szarkoplazmás reticulum Ca^{2+} kiáramlásának a gátlása is felmerül (60). A guanilát cikláz heterodimer formában aktív, amely egy α és egy β alegységből, illetve egy nem kovalensen kötött ferro vasból épül fel. Homodimer enzimet csupán humán placentában ($\alpha 2$) és veseszövetben ($\beta 2$) mutattak ki. A szolubilis guanilát cikláz NO általi aktivációjához ferro állapotban kötött vas szükséges. Az enzim által szintetizált cGMP számos más biológiai választ is mediál, különböző effektor proteinek inhibícióját (pl. cAMP metabolizáló foszfodieszterázok) és aktivációját (pl. cGMP-aktivált protein kinázok, cGMP-kapuzott kation csatornák) váltja ki (56). Így a NO nem csupán vazodilatációt idéz elő, de részt vesz más, a keringés számára nem kevésbé jelentős folyamatok kialakításában: pl. a vaszkuláris simaizomsejt migrációjának és növekedésének gátlásában, a trombocita aggregáció és a trombózis megakadályozásban, illetve a monocita és makrofág adhézió és az általuk kiváltott gyulladás gátlásában (55).

Iszkémiás szívbetegségben az ateroszklerózis és egyéb kórállapotok, mint például a magasvérnyomás, diabetes mellitus és elhízás károsítja az endotélium funkcióját, aminek egyik jellemzője, hogy csökken az endotél NO termelése. Egyes elképzelések szerint a nitrátkezeléssel így végül is szubsztitúciót végzünk. A nitrátokat „prodrug”-nak tekinthetjük,

melyeknek először metabolizálódniuk kell, hogy hatásukat kifejthessék. Az organikus nitrátok lebomlásának két útja ismeretes: egy enzimátikus, és egy nem enzimátikus. Az enzimátikus út során metabolizálódó nitrátból a glutation-S-transzferáz enzim segítségével glicerol-di- és mononitráton át nitrit- és nitrácionok jönnek létre. A nem enzimátikus lebomlásnál kulcsszerepük van az intracelluláris tiol készleteknek, melyek cisztein vagy glutation formájában raktározódnak (77). Az így keletkezett NO indukálja a simaizomsejt relaxációt eredményező folyamatot, melyet az 1. ábra mutat be.



1. ábra. A simaizomsejt relaxációt előidéző nitrát lebomlási mechanizmus

2.2. A nitráttolerancia

A tartós nitrátkezelés hatékonyságát számos tényező befolyásolhatja. Már 1888-ban Stewart megfigyelte, hogy a nitroglicerinnel folyamatos használata hatáscsökkenést okoz (79). A klinikai gyakorlatból ismert, hogy a tolerancia kialakulása független az adagolási formától. Elsősorban az veti fel a gyanút, ha a panaszmentes betegnél hirtelen csökken a fizikai terhelhetőség, gyakoribbá válnak az anginás rohamok, ha fokozódik a terhelés során kialakuló ST depresszió, vagy ha silent iszkémiát tudunk igazolni úgy, hogy az alapbetegség progressziója kizárható. Opie vezette be a tolerancia kimutatására a nitroglicerinnel tesztet: ha a krónikus nitrátkezelésben részesülő betegnek 0,5 mg sublingvális nitrát adásakor a pulzus és vérnyomás nem változik, igazoltnak vehetjük a tolerancia tényét (60). Tény, hogy az organikus nitrátok a tolerancia kialakulása mellett is megőrzik trombocita aggregáció- és adhéziógátló hatásukat. A nitráttolerancia kialakulásáról több feltevés is született. A nitrát-NO átalakuláshoz SH gyökök szükségesek. Az SH gyököket tartalmazó cisztein raktárak normális táplálkozás mellett 8-12 óra alatt kiürülnek, és legalább 10-12 óra a feltöltődési idő. Logikusnak tűnik, hogy a tolerancia hátterében a cisztein raktárak kimerülése áll. Ez a hipotézis vaszkuláris okot tételez fel a folyamat mögött (1).

A vaszkuláris mechanizmus mellett egyesek úgynevezett „fiziológias“ mechanizmust sejtnek, melynek során neurohumorális ellenreguláció alakul ki. A folyamatos nitrátkezelés, mint tartós vazodilatáció váltja ki az ellenregulációt, melynek során renin, angiotenzin, katekolaminok - vazokonstriktor anyagok - szabadulnak fel, melyek só- és vízretenciót okoznak, és a plazma volumen expandálódik. A vazokonstriktor anyagok felszaporodása magyarázhatja a rebound jelenséget is (62).

Napjainkban igazolódott, hogy nemcsak a neurohormonálisan aktív anyagok koncentrációjának emelkedésével lehet ellenregulációt elérni, hanem az egyes receptorok

denzitásának és affinitásának a változásával is. Két receptor jelenlétét tételezik fel a nitráttolerancia kialakulási mechanizmusában. Egy magas affinitásúét, mely alacsony NO koncentráció esetén okoz vazodilatációt, és egy alacsony affinitásúét, melynek vazodilatáló hatása magas NO szintnél érvényesül. A tolerancia kialakulásáért a magas affinitású receptorok csökkenése a felelős, miután így a NO nem rendelkezik elég támadásponttal, amelyen keresztül relaxációt idézzen elő (24, 60). A NO inaktiválódása antioxidáns szuperoxid anionokon (O_2^-) keresztül történik. Ezek az endotéliumban és az erek simaizomsejtjeiben képződnek. A NO inaktivációja az endotélből a simaizomsejtekbe történő átjutáskor történik. A szuperoxid megköti a NO-t, így peroxinitrit ($ONOO^-$) jön létre, mely egy rövid élettartamú, és sokkal gyengébb guanilát cikláz enzim aktivátor. E hipotézis hívei szerint az endotélben megnövekedő szuperoxid termelés okozza a fokozott NO inaktiválást és végsősoron a nitráttolerancia kialakulását. Vizsgálataik szerint nitráttoleráns erekben többszörös szuperoxid szintet mutattak ki, illetve liposzomális szuperoxid diszmutázzal előkezelt erekben sikerült csökkenteni a tolerancia kialakulását (24).

A tolerancia kiküszöbölésére számtalan módszert tanulmányoztak. A nitráttolerancia kialakulási mechanizmusának ismeretében egyértelmű, hogy az ACE-inhibitoroknak szerepe lehet a tolerancia kivédésében, mert csökkentik az angiotenzin okozta vazokonstriktációt. Nitrátokkal együtt adva számolhatunk azzal a jótékony additív hatással is, hogy a felszaporodó bradikinin fokozza a NO kiáramlást az endotélből (51). Egyesek a diuretikumok esetében is közöltek preventív hatást a nitráttolerancia vonatkozásában, melynek hátterében a tartós nitrátkezelés mellett fellépő plazmavolumen expanzió, és a következményes hemodilúció kedvező befolyásolása állhat (61). Hidralazin állatkísérletes adatok szerint a membránhoz kötött NAD(P)H oxidáz aktivációjának gátlásával akadályozza a nitráttolerancia kialakulását (57). Az N-acetilcisztein toleranciát gátló hatásával is sok tanulmány foglalkozott, azonban egyértelmű bizonyítékkal nem sikerült szolgálniuk (8, 52, 63).

Ugyanakkor egyértelművé vált, hogy az N-acetilcisztein valószínűleg a trombocita NO felhasználhatóságának fokozása révén közvetlen antiaggregációs hatással rendelkezik (3). Napjainkban az intermittáló vagy excentrikus adagolással lényegében nagy biztonsággal kiküszöbölhető a tolerancia jelensége, és az ACEI együttes adása is hatékony megelőzési módszernek tekinthető. Az intermittáló kezelési sémában igyekszünk a vérben gyorsan, viszonylag magas nitrát szintet elérni, megfelelő időt adva a cisztein raktárak feltöltődésének (10-12 óra). Itt nem alakul ki rebound, viszont ez a kezelési mód nem véd meg az éjszaki és hajnali angináktól, ezért ilyenkor szóba jön az esti adagolás, illetve az egyéb antianginás szerek (Ca-antagonisták, molsidomin stb.) kombinációja. Átmeneti dózisemelések is hatékony módszer, de 24-72 órán túl vissza kell térnünk az eredeti adaghoz (50).

2.3. A nitráthatás elméleti alapjai miokardiális infarktusból és posztinfarktusos állapotban

A nitrátokat akut miokardiális infarktusból is széleskörűen használják, kezdve a szublingvális formáktól a transzdermális alakokon keresztül az intravénás kiegészítésig. Akut infarktusból alkalmazott nitrát terápia előnyös hatásait a 2. táblázat foglalja össze.

2. táblázat. A nitrátok előnyös hatásai akut miokardiális infarktusbán

1. Javítja a hemodinamikát
Csökken a preload, nő a vénás kapacitás
Csökken az afterload
2. Javítja a koronária áramlást
Javul a kollaterális keringés
Csökken az artériás spazmus
Nő a koronáriák átmérője
Fokozódik az EDRF aktivitás
Fokozódik a prosztaciklin aktivitás
Csökken a trombociták aggregációja
Javul a szív vénás-és nyirokkeringése
3. Javítja a miokardium energetikáját
Csökken az iszkémiás károsodás és az infarktus nagysága
4. Javítja a kamrai geometriát
Csökken a kamra nagysága, a falfeszülés, és deformáció
Csökken a regionális tágulás mértéke
Csökken a globális tágulás mértéke
Gátolja az aneurizma kialakulását
5. Javítja a szövödményeket
Csökkenti a kamrai trombus nagyságát
Csökken az infarktus kiterjedése
Javítja a túlélést

Az infarktus utáni gyógyulás alapvető tényezője a kollagén lerakódása az infarktusos zónában, ami képes egy, a disztenzióknak és az aneurizmatikus tágulásnak ellenálló erős hegszövet létrehozására. A későbbiekben az infarktusos hegszövetben a kollagén megszilárdul, az infarktusos terület kollagén rostjai és az élő szívizomszövet miocitái összekapcsolódnak, valamint a sérült területen levő fibroblasztok α -aktint tartalmazó miofibroblaszttá alakulnak. Ezek a mechanizmusok gátolják a további disztenzió mértékét. A kamrai remodeling fogalma magában foglalja a kamra alakjának, térfogatának és izomtömegének komplex változásait (30-32).

A korai remodeling az infarktus kezdetétől számított néhány napon belüli lokális dilatációt, az elhalt terület növekedését okozza. Ez a folyamat globális kamrai dilatációt, és emelkedett diasztolés falfeszülést hoz létre mind az infarktusos, mind az ép területen. A falfeszülés miocita hipertrófiát, és fibroblaszt hiperpláziát okoz intersticiális fibrózissal, az ép szövetben pedig fokozott kollagén lerakódást idéz elő. A fokozott falfeszülés az infarktus széli részén a kollagén matrix elszakadását hozza létre, mely tovább növeli a dilatáció mértékét, és kialakul a késői remodeling, a globális kamratágulat.

Az infarktus első óráiban elindított nitrátkezelés csökkenti az infarktus terjedését, a regionális diasztolés kiboltosulást (bulging), a kollagén matrix felbomlását, a szívizomsejtek eltolódását (slippage) és a regionális tágulékonyságot. A nitrátok a falfeszülés mértékének csökkentésével védik a kollagén szövetet, és megakadályozzák a progresszív kamrai dilatáció által indukált fibrózis kialakulását (30-35). A nitrátok kedvező hatását a posztinfarktusos remodeling kialakulásában a 3. táblázat foglalja össze.

3. táblázat. A nitrátok előnyös hatásai a posztinfarktusos remodelingre

1. Csökkenti az infarktust követő falfeszülést
2. Gátolja az infarktusos terület expanszióját
3. Akadályozza a stunning, a hibernáció és a reperfúziós károsodás miatti kamrai diszfunkció kialakulását
4. Segíti a hegesedés folyamatát
5. Segít megőrizni a kollagén matrix épségét az ép zónában
6. Védi az infarktusos kollagén szövetet
7. Akadályozza az infarktusos terület késői elvékonyodását, és az aneurizma kialakulását
8. Akadályozza a progresszív kamrai tágulást
9. Akadályozza a kamrai hipertrófia kialakulását

2.4. A nitrátok hatása a diasztolés bal kamra funkcióra - ehokardiográfiás mérések

A diasztolés bal kamra diszfunkciót a késleltetett, vagy inkomplett relaxáció és/vagy a fokozott kamrai diasztolés falfeszülés jellemzi. Az első tényező inkább a korai bal kamrai telődést, a második pedig főleg a késői telődést akadályozza.

Izolált nyúlszívvvel végzett tanulmányok kimutatták, hogy a koronária endotélből felszabaduló NO gyorsabb és korábbi bal kamrai relaxációt, és mérsékelt bal kamrai nyomáscsökkenést okoz. A diasztolés nyomás akut csökkentéséért a diasztolés "crossbridge cycling" (a csökkent miofilamentális Ca^{2+} érzékenység következtében) lassulása felelős, mely megváltoztatja a sejtfelszíni proteinek tulajdonságát, és csökkenti a miofibroblasztok

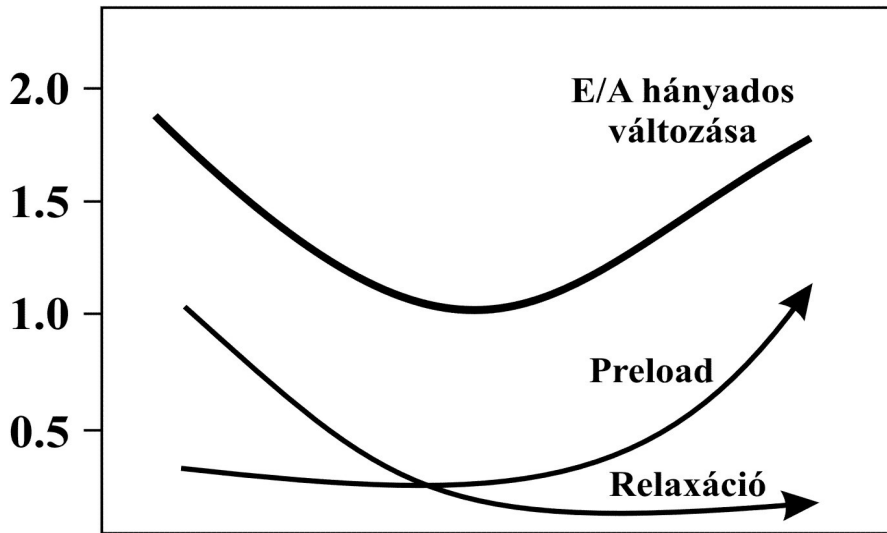
összehúzóási képességét (65).

A kamrai telődés károsodása elsősorban bal kamra hipertrófiában, infiltratív kardiomiopátiákban, miokardiális iszkémiában, és konstiktív perikarditiszben jelentkezik. Az iszkémiás kaszkád kialakulásában a diasztolés funkció károsodása időben megelőzi a szisztolés funkció csökkenésének fellépését, így kimutatása jelentős prognosztikai tényező. A diasztolés funkció mérésére ma is az új technikák mellett (MRI, szívizom-Doppler, color kinézis) a hagyományos Doppler ehokardiográfia a legalkalmasabb módszer könnyű hozzáférhetősége és ismételhetősége révén (10, 45, 47, 64, 67).

A „diasztológia” fogalma a 90-es évek elején terjedt el, ekkor számtalan tanulmány foglalkozott a diasztolés funkció meghatározásával a Doppler ehokardiográfia eszközeivel. A módszer diagnosztikus hasznán felül elsősorban prognosztikai és a terápiás hatás megítélése szempontjából van jelentősége a diasztolés funkció pontos detektálásának (69). A kezdeti lelkesedés után többen kimutatták a vizsgálat korlátait is, nevezetesen, hogy ezek a paraméterek erősen függnnek a betegek korától, nemétől és a beteg aktuális állapotától (meglévő kardiovaszkuláris megbetegedés, hidráltság, oxigenizáció stb.). Idős korban, iszkémiás szívbetegségben, magas vérnyomásban, bal kamra hipertrófiában jellemző eltérés az E hullám (passzív, korai telődés) csökkenése, és az A hullám (pitvari kontrakció) növekedése, mely az E/A arány csökkenését eredményezi. Emellett a decelerációs idő (DT) megnyúlása is jelentkezik (45, 46). Garcia tanulmánya mutatott rá, hogy kiegészítő paraméterek alkalmazásával (pl. a pulmonális vénás sebesség és az izovolumetriás relaxációs idő mérésével) a diasztolés funkció meghatározása pontosabb (22, 38). Jellemző az E/A arányra, hogy a normálistól a diasztolés diszfunkcióig egy parabolyszerű görbét alkot, és ezt a görbét az egyéb doppler értékek – a pulmonális és transzmitrális áramlást jelzők is mutatják (2. ábra). A pulmonális vénás sebesség dopplerrel történő detektálását használják a bal pitvari nyomás mérésére, a mitrális regurgitáció súlyosságának megítélésére, valamint a restriktív

kardiomiopátia és a konstrikatív perikarditisz elkülönítésére (80, 89). Egészséges felnőttekben általában prominens S hullámot észlelünk, és a szisztolo-diasztolés arány $S/D > 1$ (3.ábra). Jelentős, magas bal kamrai töltőnyomással járó mitrális regurgitáció, és csökkent kamrai compliance esetén csökken az S, ugyanakkor nő a D hullám, így a szisztolo-diasztolés arány csökken ($S/D < 1$). Ezt az eltérést a pitvari reverz áramlás (AR) növekedésével együtt a normális és a pszeudonormális Doppler áramlás elkülönítéséhez lehet használni (66, 67). Amennyiben AR meghaladja a mitrális A hullám amplitúdóját az a jelentős késődiasztolés bal kamrai nyomásfokozódás biztos jelének tekinthető (22, 38). Az egyik legnagyobb tanulmány a 2000-ben közölt norvég Tromsø study több mint 3000 mérés alapján állapította meg, hogy önmagában az E/A arány, és a DT mérése nem megfelelő módszer a diasztolés funkciózavar tisztázására. Előrehaladott életkorban az E hullám csökkenése, a DT hosszabbodása, és az A hullám növekedése fiziológiás variáns. Ugyanakkor, ha a szerzők által létrehozott korszpecifikus Doppler indexet használták, ezzel már értékelhető eredményt kaptak. Ugyanazon betegen különböző időpontban mért értékek összevetése alkalmas módszer a diasztolés funkció változásainak detektálására (76).

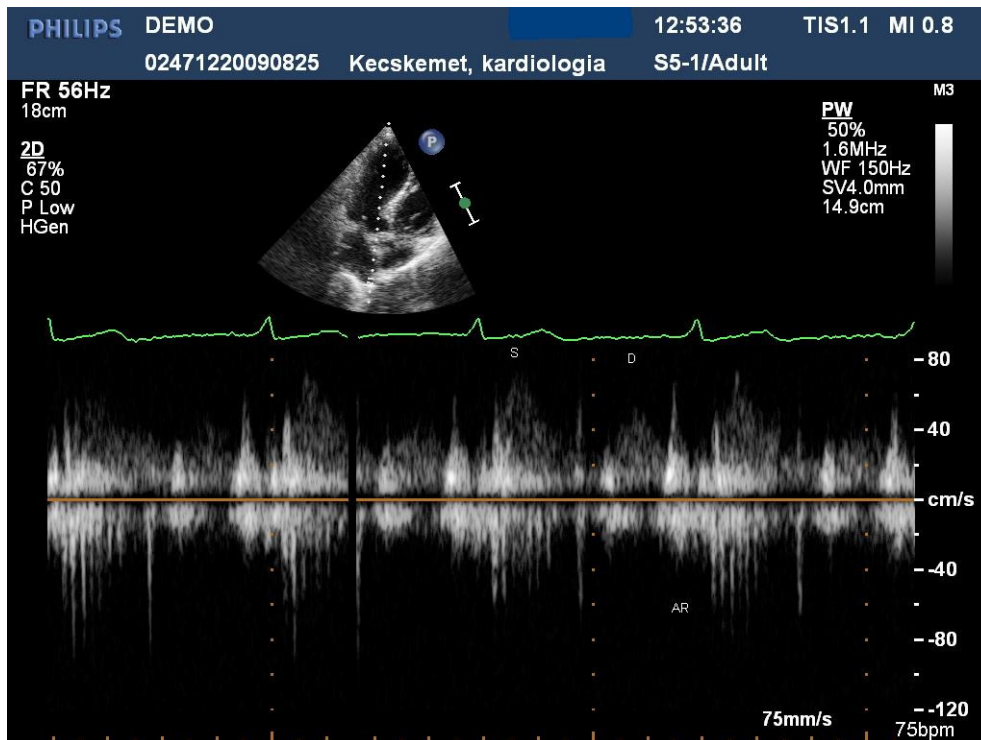
E/A



Legjobb \longrightarrow **Legrosszabb**

Diasztolés funkció

2. ábra. Dopplerrel regisztrált E/A aránygörbe változása a normál diasztolés funkciótól a súlyos diszfunkcióig.



3. ábra. Dopplerrel regisztrált pulmonális áramlásgörbék

2.5. Az elhízás és koronária érműködési zavar kapcsolata

Az elhízás napjaink társadalmának igen nagy kihívást jelentő problémája. Világszerte 1,7 milliárd ember súlyosabb a kelleténél, és az elhízás prevalenciája folyamatosan nő; napjainkban már a fiatal felnőttek és a gyerekek körében is igen elterjedt (14). Az elhízás definiálásában a testtömeg-index (BMI, body mass index) nyújt segítséget, amelyet a kilogrammban mért súly és a méterben mért magasság négyzetének hányadosa ad meg. Túlsúlyosnak tekinthető az a felnőtt, akinek BMI értéke 25 és 29,9 között van, míg elhízásról 30-nál nagyobb BMI esetén beszélhetünk. Az Egyesült Államokban a felnőttek 34%-a túlsúlyos és emellett közel 30%-uk elhízottnak mondható (19).

A kardiovaszkularis betegségek tekintetében kiemelkedő szereppel bír egy metabolikus eltéréseket magába foglaló fogalom: a metabolikus szindróma, amelyben a centrális elhízás központi kóroki szerepet játszik. Ehhez társulhat magas vércukorszint, károsodott glükóz tolerancia, lipid eltérések, így emelkedett triglicerid szint és csökkent magas denzitású lipoprotein (HDL) szint, valamint magas vérnyomás. A szindróma International Diabetes Federation által megalkotott legújabb definíciója (88) szerint diagnózisa akkor állítható fel, ha a centrális obesitás mellett legalább két fentebb említett metabolikus eltérés megtalálható. A centrális elhízás meglétét európai férfiak esetén a 94 centiméternél, míg európai nők esetén a 80 centiméternél nagyobb vagy egyenlő haskörfogot esetén mondhatjuk ki. A szindróma megléte esetén mintegy 3,51-szeresére emelkedik az újonnan fellépő diabetes mellitus kialakulási valószínűsége, míg az iszkémiás szívbetegség kialakulási lehetősége 1,76-szorosára emelkedhet (73). Egy másik tanulmány alapján metabolikus szindróma esetében 2,07-szorosára, míg diabetes fennállása esetén 3,53-szorosára, a két betegség egyidejű fennállása esetén 8,19-szorosára emelkedik nőkben a kardiovaszkuláris mortalitás (25).

Jól ismert, hogy a hosszú ideig fennálló humán metabolikus szindróma talaján a koronária nagyerekben ateroszklerózis alakul ki, amely nagymértékben hozzájárul a kardiovaszkuláris mortalitás növekedéséhez. Újabb vizsgálatokban azt találták, hogy metabolikus szindrómában már a nagy erek ateroszklerózisa előtt elváltozások jelennek meg a koronária mikroerek szintjében, azonban mindezidáig nem tisztázott ezen elváltozások pontos mibenléte, illetve kialakulásuk mechanizmusa (18).

Endotél diszfunkció. Az endotél rendkívül összetett, egymással párhuzamosan működő és kölcsönhatásban álló élettani folyamatainak megbomlott egyensúlya bizonyos kórélettani körülmények között az endotél kóros működéséhez, endotél diszfunkcióhoz vezethet. Az endotél diszfunkció többek között a vazodilatátor mechanizmusok csökkenéséhez, vazodilatátor adaptációs folyamatok beszűküléséhez, vazospazmushoz, fokozott tromboziskészséghez és az érfali simaizomsejtek proliferációjához vezethet (41, 42). Az endotél diszfunkció korai stádiumában sérülnek a NO és prosztaciklin függő dilatátor mechanizmusok és emelkedhet egyes konstriktor prosztaglandinok, endotelinek, angiotenzinek szintézise is, ami a lokális szöveti faktorok aktiválódása és az endotél működési egyensúlyának megbomlása következtében nemcsak az endotél-függő vazodilatátor mechanizmus sérülését, hanem többek között a vérlemezkék, monociták és egyéb sejtes elemek adhézióját idézheti elő, melyek fokozott jelenléte tovább károsíthatja az endotél működését (13, 83). A metabolikus szindróma komplex etiológiájú, anyagcserezavarokat is magába foglaló elváltozás, melyet elsősorban a szénhidrát, illetve a lipid anyagcserét érintő eltérések, illetve az emelkedett vérnyomás jellemez. A metabolikus szindrómában feltételezetten az anyagcserefolyamatok kóros elváltozásai következtében kialakuló kardiovaszkuláris szövődmények okozzák a betegek mortalitásának legnagyobb hányadát. Az intenzív klinikai és kísérletes kutatások ellenére a metabolikus szindrómában megfigyelhető szívérrendszeri elváltozások pontos kórélettani mechanizmusai és a kialakulásban szerepet

játszó patológiai tényezők még ma sem teljesen tisztázottak.

Korábbi humán vizsgálatok során a metabolikus szindrómában szenvedő betegeknél a nagyerek (aorta, koronária) felgyorsult ütemű ateroszklerózisát figyelték meg. Kimutatták, hogy a fiatal kori elhízás (15-34 éves korra vonatkozóan) igen szoros korrelációt mutat a koronária nagyerek ateroszklerózisával (78). Az elhízás során megjelenő inzulin rezisztencia, az emelkedett szabadzsírsav szint és a felszaporodott zsírszövet fokozott gyulladáscitokin termelése (pl. TNF- α és IL-6) hozzájárulhat az ateroszklerózis kialakulását facilitáló állapotok létrehozásához (12). Ezen állapotok közé tartozik az elhízás talaján kialakuló II. típusú diabetes mellitus, lipideltérések (alacsony HDL-koleszterol szint, kis denz LDL-partikulumok, hipertrigliceridémia), illetve az elhízáshoz társuló magas vérnyomás, fokozott véralvadási hajlam (plazminogén aktivátor inhibitor szint emelkedés következtében), gyulladás (fokozott CRP szint) illetve mikroalbuminuria (78, 54, 12). Úgy tűnik, hogy az ateroszklerózis korai fázisában endotél diszfunkció jelenik meg, még az érfal strukturális elváltozásai előtt. A későbbiekben vaszkuláris sérülés, habos sejtekbe történő lipid akkumuláció, LDL-oxidáció és a gyulladáscitokin migrációja jön létre, elősegítve az ateroszklerotikus plakk kialakulását (27, 74, 81).

Humán kísérletes körülmények között a nagy artériák (elsősorban az artéria brachialis) endotél funkcióját vagy ismert hatású agonista szerrel, vagy a végtag 5 perces leszorítás utáni felengedésének kapcsán kialakuló érátmérőváltozással mérik, melyről feltételezik, hogy az áramlásfüggő endotél-dependens dilatációval van kapcsolatban (20). Ilyen kísérletes körülmények között meglehetősen eltérő eredmények születtek metabolikus szindrómás betegpopulációkat vizsgálva. Wendelhag és munkatársai nem találtak eltérést az áramlás mediálta dilatáció tekintetében (84), míg Esposito és mtsai kísérleteiben metabolikus szindróma megléte esetén szignifikánsan csökkent brachiális dilatációs választ tapasztaltak (17).

Humán megfigyelésekhez hasonlóan a metabolikus szindróma különböző állatkísérletes modelljeiben eltérő érterületek agonista szerek kiváltotta, endotél-függő érválaszainak károsodását figyelték meg. Nagy erekre vonatkozóan Woodman magas zsírtartalmú diétán tartott, hiperkoleszterinémiás disznók esetében a brachiális artéria károsodott acetilkolin és bradikinin kiváltotta dilatációját találta (87). Thompson hasonló állatmodellben a LAD (bal elülső leszálló) koronária preparátumok vizsgálatakor károsodott szerotonin kiváltotta endotélium dependens dilatációt talált. Érdekes módon ezen károsodott dilatáció nem jelentkezett a fokozott fizikai munkának kitett disznókban a magas zsírtartalmú diéta ellenére sem (82). Reil és munkatársai magas zsír- és fruktóztartalmú diétán tartott patkányok aorta preparátumaiban találtak csökkent acetilkolin és bradikinin választ, míg a direkt NO donor nátrium nitroprusszid használatakor nem tapasztaltak eltérést (70). Roberts és kutatócsoportja hasonló kísérletes elrendezésben a magas zsírtartalmú diétával táplált patkányok aortáiban az endotél dependens vazodilatáció károsodását, míg az endotél independens dilatáció megtartottságát tapasztalták (71).

Igen kevés irodalmi adat áll rendelkezésünkre azonban a metabolikus szindrómában jelentkező mikroér-elváltozásokat illetően. Knudson és munkatársai magas zsírtartalmú diétán tartott kutyák esetében az acetilkolin és a nátrium nitropusszid válasz vizsgálatakor nem tapasztaltak károsodást a koronária arteriolák dilatációs válaszait illetően (40). Henderson és munkatársai disznókat magas zsírtartalmú diétán tartva a koronária arteriolák megőrzött bradikinin és ADP dilatációs választ tapasztalták, és csökkent eNOS protein szinteket mértek (26). Wölfle és társai in vivo módszerrel vizsgálták ApoE és LDL receptor deficiens hiperkoleszterinémiás egerek cremaster arterioláit, és az acetilkolin kiváltotta dilatációt szintén nem találták károsodottnak (85).

A humán és állatkísérletes ereken végzett vizsgálatok eredményeit összegezve elmondható, hogy a metabolikus szindrómában a nagyerek esetében egyértelműen kimutatták,

hogy csökken az endotél-dependens agonista és/vagy áramlás-kiváltotta dilatáció. Itt azonban meg kell jegyezni, hogy a nagy konduktancia erek vizsgálata során nyert eredményekből csak korlátozottan vonhatók le következtetések az endotéliális mechanizmusok sérülésére, mivel ezeken az ereken sem a használt agonista szereknek, sem az áramlásnak nincs érátmérő szabályozó szerepe. Így a legtöbb megfigyelés eredményeiből csupán arra lehet következtetni, hogy metabolikus szindrómában károsodik az endotél funkció. Ugyanakkor a mikroerekben megfigyelt megváltozott endotél működés, a mikroerek lokális keringésszabályozó folyamatokban játszott kiemelt szerepéből következően, már közvetlenebb bizonyítékkal szolgál a szöveti perfúzió kóros, metabolikus szindrómában megfigyelt elváltozásairól. Azonban kevés és egyben ellentmondásos irodalmi adat áll rendelkezésre, mely a mikroerek kóros működését és a háttérben álló kóréletteni mechanizmusokat tanulmányozza elhízásban. Az sem ismert pontosan, hogy elhízásban hogyan változik a koronária erek nitrátokra adott válaszkészsége. Ezért saját kísérletes vizsgálatainkban arra kerestük a választ, hogy hogyan változik az izolált koronária arteriolák NO-közvetítette, simaizom mediálta dilatációja kísérletes elhízásban. Az elhízásban kialakuló koronária erek NO érzékenység változása magyarázattal szolgálhat az elhízott betegeken, feltehetőleg már károsodott koronária érműködés során alkalmazott nitrát kezelés hatékonyságának megállapítására is.

3. METODIKÁK

3.1 Betegek és alkalmazott technikai módszerek

A 2000.03.01.-2000.10.31. közti időszakban vizsgáltuk a stabil állapotú 18-85 éves miokardiális infarktust szenvedett betegeket. A miokardiális infarktust igazoltnak tekintettük, ha az alábbi feltételek teljesültek:

Troponin T (Qualitative, Roche Diagnostic Corporation, Indianapolis, IN, USA) pozitívítás és/vagy az alábbi feltételekből legalább kettő:

1. 20 percnél hosszabb, sublingvális nitrátra nem reagáló mellkasi fájdalom,
2. A normál érték kétszeresét meghaladó mértékű CK és/vagy CK-MB szint emelkedés,
3. Legalább két összetartozó standard , illetve végtagi elvezetésben 1 milliméteres, vagy nagyobb, vagy legalább két összetartozó mellkasi elvezetésben 2 milliméteres, vagy nagyobb ST eleváció, vagy friss bal Tawara szárblokk kialakulása.

Stabil állapotúnak tekintettük a betegeket, ha:

1. nem voltak visszatérő anginás epizódok,
2. nem volt pulmonális pangás,
3. nem volt tervezett invazív beavatkozás,
4. a szisztolés vérnyomás 100-140 Hgmm, a diasztolés vérnyomás 65-90 Hgmm volt.

Kizárási feltétel volt így:

1. 14 napon belül nitrátot igénylő mellkasi fájdalom,
2. diuretikumot igénylő pulmonális pangás (NYHA II),

3. koronária intervenció (Percutan Coronary Intervention, vagy Aorto-Coronary Bypass Graft),
4. súlyos hipotonia illetve hipertonia jelentkezése,
5. jobb kamrai infarktusz,
6. nem tolerálható mellékhatás (fejfájás, allergia),
7. jelentős aorta insufficiencia, vagy mitrális insufficiencia
8. molsidomine kezelés.

A 8 hónapos vizsgálati időszakban 92 beteget vontak be a vizsgálatba, közülük 33-nál jelentkezett kizárási feltétel (8 két héten belül visszatérő angina, 6 diuretikum igényes pulmonális pangás, 7 koronária intervenció, 2 hipotonia, 3 hipertonia, 5 intolerábilis, nitrát indukált fejfájás, 2 bőrallergia). A fennmaradó 59 beteg adatait elemezték. Minden beteg az infarktust követő első 48 órában intravénás nitroglicerinnel adásban részesült. Ezután két terápiás csoportot alakítottak ki: az egyik (nitrát csoport - 30 beteg) a 3. ápolási naptól kezdve 6 hónapon át naponta 12 órás terápiamentes időszak beiktatásával transzdermális nitroglicerinnel kezelésben (0,2 mg/h), másik felük nitrát mentes kezelésben részesült (kontroll csoport - 29 beteg). A nitrát-tolerancia elkerülése érdekében a tapasz felhelyezése minden nap 07:00-kor, levétele 19:00-kor történt. Minden egyéb kezelés - a megelőző szisztémás trombolízis, heparin, aszpirin, béta blokkoló, ACE gátló- megegyezett a szokásos klinikai gyakorlattal és a két kezelési csoportban nem volt statisztikai eltérés az alkalmazott gyógyszerek vonatkozásában (4. táblázat). Szisztémás trombolízist csak a betegek töredékében alkalmaztunk. A 3. ápolási napon történt a randomizáció, ahol a páratlan számú betegek a nitráttal kezelt csoportba, a páros számúak a kontroll csoportba kerültek. A vizsgálat megkezdése előtt a betegek írásbeli beleegyezésüket adták a vizsgálatba, melyet a helyi Etikai Bizottság jóváhagyásával végeztünk. A bevont betegeknél az infarktust követő 3. 14. napon

(± 2 nap), 6. héten (± 3 nap), és 6. hónapban (± 2 hét) kontroll vizsgálat történt, mely részletes fizikális vizsgálatot, 12 elvezetéses EKG-t, valamint doppler ehokardiográfiás vizsgálatot foglalt magában. Az ehokardiográfia során az E,- és az A hullámot, a decelerációs időt (DT), valamint a véna pulmonálisban észlehető áramlás mértékét (mind a 4 viziten), és az ejekciós frakciót (EF, a 2, 3, 4.viziten) határoztuk meg. Természetesen a falmozgások, az üregátmérők és a billentyűfunkciók meghatározása a szokásos klinikai gyakorlat szerint történt. A vizsgálatot két egymástól független, megfelelő ehokardiográfiás gyakorlattal rendelkező orvos végezte 2,5 MHz-es transzducerrel HP (Hewlett-Packard Co, Andover, MA, USA) SONOS 2000-es készülékkel. A CW doppler jelet közvetlenül a mitrális annulus fölé, kaudálisan, a mitrális vitorlák közé helyeztük el, és itt mértük a maximális koradiasztolés sebességet. Azért, hogy elkerüljük a szívfrekvencia befolyásoló hatását a DT mérése az E hullám maximális kitérése, és a „felső decelerációs lejtő” végének alapvonalra vetített vetülete közt történt. A pulmonális áramlási sebességek mérése négyüregi képnél, a bal pitvari beömlésnél zajlott. A CW doppler jelet 1-2 cm-re helyeztük a véna pulmonálisba. Az ejekciós frakció meghatározására a módosított Simpson formulát alkalmaztuk (75).

A terheléses vizsgálatokra a 14. napos, illetve a 6 hetes ellenőrző vizsgálatokon (2. és 3. vizit) került sor Marquette treadmill-el (ACU 002C, Milwaukee, WI, USA). Az első terhelés a korai infarktusnak megfelelően Naughton protokoll, míg a 6 hetes vizsgálat Bruce protokoll szerint történt (21). A terheléses vizsgálatok mindig 10-12 óra közt történtek, és a betegek nem tartottak szünetet gyógyszeres kezelésükben.

Minden beteg a kiadott naplóban rögzítette a nitrátigényes anginaszámot, melyet a viziteken tekintettünk át. Vérnyomásmérés ülő testhelyzetben öt perc pihenő után történt, higanyos vérnyomásmérővel Korotkoff módszere szerint. A pulzusellenőrzés a vérnyomásméréssel egy időben történt az artéria radiáliszon 1 percig számolva.

4. táblázat. A két kezelési csoportban alkalmazott egyéb gyógyszeres kezelés százalékos (%) megoszlása.

	BB	ACE-I	AngIIb	ASA	Diuretikum	CAA	AC	SK	Statin
Nitrát csoport (n=30)	90	87	7	73	37	10	10	17	30
Kontroll csoport (n=29)	93	83	7	79	34	10	14	24	34

BB: béta blokkoló, ACE-I: angiotenzin convertáz enzim inhibitor, AngIIb: Angiotenzin II receptor blokkoló, ASA: aszpirin, CAA: Calcium antagonist, AC: orális antikoaguláns, SK: streptokináz.

Betegeken nyert adatok statisztikai elemzése

Minden adatot szórással (\pm SD) adtuk meg. A kategóriás adatokat Fischer'exakt teszttel hasonlítottuk össze. A független adatokat (kor, angina pectorisz) Student't teszttel, az E, A, E/A, S, D, AR, EF, terhelési adatok, vérnyomás, szívfrekvencia értékelése ANOVA-val történt. A post hoc analízishez a Tukey tesztet használtuk. A kétmintás t próbánál az 5%-os szignifikancia határt respektáltuk. A statisztikai analízishez a SAS (6.12. verzió) software csomagot használtuk.

3.2 Az elhízás állatkísérletes modellje

Kísérleteink során a Debreceni Egyetem Állatkísérletes Etikai Bizottsága által jóváhagyott protokolloknak megfelelően jártunk el. Az állatkísérletekben csak szakmailag jártas személyek vettek részt. Kísérleteinkben hím Wistar patkányokat használtunk. Az állatokat 12 órás periódusokban sötét, illetve megvilágított környezetben tartottuk, lehetővé téve számukra a víz és a táplálék folyamatos hozzáférhetőségét. A kísérleti protokollok után az állatokon 150 mg/tskg nátrium-pentobarbitál intraperitonealis injekció adásával eutanáziát végeztünk.

Az elhízást magas zsírtartalmú diéta (High Fat Diet; HFD; Testdiet; PMI Nutrition International) segítségével idéztük elő. A HFD állatok (n=20) magas (60%-os) zsírtartalmú tápot kaptak 10 héten keresztül. A kontrollként használt patkányokat (n=20) 10 hétig normál zsírtartalmú táppal etettük.

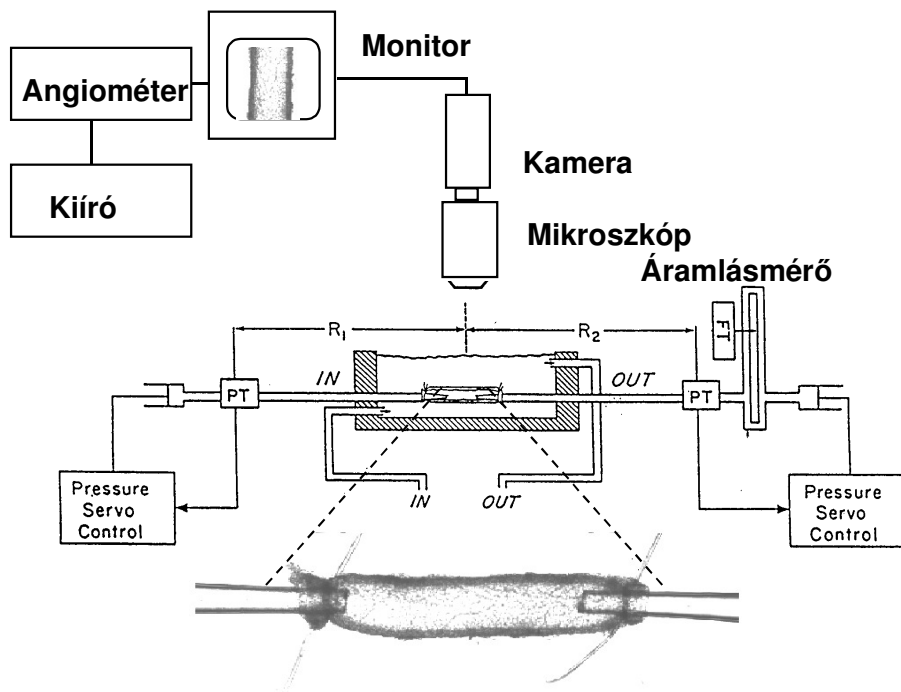
Analitikai módszerek

A plazmából teljes koleszterin és glükóz meghatározás történt kolorimetriás assay segítségével (Cobas Integra, Roche). Az inzulinszintet radioimmun alapú assay segítségével mértük (BYK Sangtec)

Izolált mikroértechnika

Izolált mikroér kísérleteinket koronária arteriolákon (~120 μm) végeztük. A nátrium pentobarbitállal altatott állatból a mellkas megnyitását követően steril körülmények között eltávolított szívet egy hideg (0-4°C, pH 7.4) Krebs oldatot tartalmazó, szilikonalapú Petri-csészében tűkkel rögzítettük. Kísérleteinkhez a szeptális artéria intramuszkulárisan futó másodrendű ágának 1-2 mm-es szakaszát izoláltuk, majd azt egy hideg oxigenizált Krebs oldatot tartalmazó szervedénybe helyeztük. Az arteriolát sztereomikroszkóp (Nikon, Eclipse

80i) segítségével, mikrosebészeti eszközöket használva először egyik oldalán megkanyaltuk, rögzítettük, majd 20 Hgmm-es perfúziós nyomással a lumenből a véresejteket eltávolítottuk. Ezután az ér disztális végét is megkanyaltuk, és egy mikroszavar segítségével beállítottuk az eredeti ér hosszát, majd egy állandó hőmérsékletű ($T=37^{\circ}\text{C}$, $\text{pH}=7.4$), oxigenizált szervfürdőbe helyeztük. A szervkamrát folyamatosan oxigenizált (O_2 : 10%, CO_2 : 5%, N_2 : 85%) Krebs oldattal áramoltattuk át (40 ml/min). Az intraluminális nyomást visszacsatolással elven működő nyomásszabályozó (Living system) segítségével lassan 80 Hgmm-re emeltük és ~60 percig azon tartottuk miközben az intraluminális nyomást folyamatosan nyomástranzducerekkel mértük. Az inkubációs idő elteltével az arteriolákban spontán miogén tónus fejlődött ki. A belső érátmérő változását egy videomikroszkóphoz (Nikon, Eclipse 80i) rögzített digitális kamerával (CFW1310, Scion Corp) detektáltuk és számítógép segítségével mértük. (4. ábra)



4. ábra. A videomikroszkópos rendszer vázlatos rajza

A koronária mikroerek dilatációjának vizsgálata

Kísérleteinkben elsőként a kontroll és a HFD állatokból izolált koronária arteriolák válaszait ismert hatásmechanizmusú receptor-mediálta vagy receptor független vazoaktív farmakonokkal teszteltük. A kísérletekben az alkalmazott vazoaktív anyagokat a spontán miogén tónus kialakulását követően az ismert térfogatú (15 mL) perfundált kádba, megfelelő végkoncentrációkban, kumulatív dózisokban adtuk. A szer kádba juttatását követően folyamatosan regisztráltuk az adott anyag különböző koncentrációinak érátmérőre gyakorolt hatásait, és kumulatív dózishatásgörbéket készítettünk. Az egyes kumulatív dózishatásgörbéket kimosási periódus követte, melynek során az arteriolák visszanyerték kiindulási tónusukat. Ennek megfelelően az egyes dózishatásgörbék között minimum 10 percet vártunk.

NO donorként a natrium-nitroprusszid (10^{-9} - 10^{-6} mol/L), illetve a NONO-át (10^{-9} - 10^{-6} mol/L) dóziszfüggő hatásait vizsgáltuk. A NO donorok hatására kialakuló érválaszokat a szolubilis guanilát cikláz gátló oxadiazolo-quinoxaline (ODQ) (1 μ mol/L) 30 perces inkubációját követően is megmértük. Végezetül a sejtp permeábilis cGMP-analóg 8-bromo-cGMP emelkedő koncentrációinak (10^{-9} - 10^{-6} mol/L) hatására kialakuló érválaszt is megmértük.

Western immunoblott

A kontroll és HFD állatok szívéből koronária artériákat izoláltunk, majd a kötőszövet eltávolítása után az ereket folyékony nitrogénben lefagyasztottuk, és további felhasználásig - 80°C-on tároltuk. Az kipreparált koronária érdarabokat később 20 μ l SDS-mintapufferben homogenizáltuk, majd 5 percig főztük. A mintákban lévő fehérjéket 8%-os SDS-poliakrilamid gélen történő gélelektroforézissel szeparáltuk, majd a fehérjéket nitrocellulóz membránra transzferáltuk. A vizsgált fehérjék detektálásra a szolubilis guanilát cikláz β 1 alegysége elleni IgG antitestet (Sigma), illetve loading kontrollként β -aktin-ellenes IgG antitestet (Abcam) alkalmaztunk. A kemilumineszcenciával kapott jelet autoradiográfia segítségével rögzítettük.

A sávok optikai denzitását Image J szoftver segítségével mértük és kvantifikáltuk.

Az állatkísérletek során kapott eredmények statisztikai értékelése

A vasoaktív szerek hatására kialakuló átmérőváltozásokat a maximális dilatáció százalékában fejeztük ki. Maximális dilatációként az ér 80 Hgmm-en, Ca^{2+} mentes Krebs oldatban mért passzív átmérőjét vettük. Az ábrákon a nyert adatok átlagértékei \pm S.E.M szerepelnek. Statisztikai elemzéseinkhez Student féle t-próbát használtunk. Az értékeket akkor tekintettük szignifikánsan különbözőnek, ha a $p < 0,05$ volt.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Miokardiális infarktuson átesett betegek nyert eredmények

Először a két betegcsoport homogenitását vizsgáltuk meg. A megvizsgált rizikótényezők között - életkor, nemek aránya, hipertonia, dohányzás, hiperlipoproteinaemia, diabetes mellitus, előzetes miokardiális infarktus - nem volt értékelhető különbség a két kezelési csoport között. A miokardiális infarktus lokalizációbeli megoszlásán belül sem volt különbség (5. táblázat). A mitrális billentyűsíkon mért áramlási sebességek (E, A hullám, E/A arány, DT) a fél éves vizsgálati periódusban lényegében nem változtak az egyes csoportokon belül, és nem volt különbség a két csoport között sem a vizsgálat egész tartama alatt (6. táblázat).

A véna pulmonálisban észlelt szisztolés és diasztolés áramlási sebesség (S, és D hullám) nem különbözött lényegesen a két kezelési csoportban a vizsgálat kezdetekor. Fél év alatt a pulmonális szisztolés sebesség (S hullám) szignifikáns mértékben nőtt mindkét csoportban, a 6. hónapos viziten ez a növekedés statisztikailag kimutathatóan nagyobb volt a nitrátot kapó betegeknél. A pulmonális diasztolés sebesség (D hullám) mindkét csoportban jelentősen csökkent az utolsó viziten a kiindulási értékhez viszonyítva. Ez a csökkenés jelentősebb volt a nitrát csoportban. A pitvari reverz áramlási sebesség (AR hullám) is hasonló volt az 1. vizit során mindkét csoportban, majd az utánkövetés során szignifikáns csökkenést mutatott. A csökkenés mértéke statisztikailag kimutathatóan nagyobb volt a nitrát csoportban. (7. táblázat), a kontroll csoport értékeihez képest. Az adatok áttekinthetőbb szemléltetésére külön kiszámítottuk az S, D hullámok, az S/D arány és a AR hullám százalékos változásait az utánkövetés során, a kiindulási értékhez képest (5. ábra)

Adataink validálására elvégeztük ugyanazon vizsgáló esetében az egyes vizsgálatok közötti variabilitás és a különböző vizsgálok közötti variabilitás vizsgálatát. Eredményeink

($\text{átlag}\pm\text{SD}$; az első adatsor mindig az ugyanazon vizsgáló eredményei közötti variabilitást, a második adatsor a különböző vizsgálok közötti variabilitást mutatja) a következők voltak: 1) mitrális billentyűsíkon mért áramlási sebesség E hullám: 2 ± 1 és 3 ± 2 cm/s, 2) mitrális billentyűsíkon mért áramlási sebesség A hullám: 3 ± 2 és 3 ± 3 cm/s, 3) DT 8 ± 6 és 10 ± 8 msec, 4) pulmonális szisztolés sebesség S hullám: $1,5\pm 1$ és 2 ± 2 cm/s, 5) pulmonális diasztolés sebesség D hullám: $1,8\pm 1$ and $2,3\pm 2$ cm/s. Adataink alapján egyértelmű, hogy mind a mitralis síkon, mind a véna pulmonálisban végzett ehokardiográfiás vizsgálatok igen alacsony variabilitással elvégezhetőek. Mindezek alapján úgy gondoljuk, hogy a kapott eredmények egyértelműen valós eltéréseket/elváltozásokat tükröznek.

A szisztolés bal kamra funkcióra utaló ejekciós frakció a 4. viziten szignifikánsan jobb volt a nitrátot kapó csoportban, mint a nitrát kezelés nélküli csoportban, ugyanakkor a féléves kezelési periódusban ez az érték mindkét csoportban javulást mutatott, de a növekedés lényegesen nagyobb volt a nitrát csoport betegeinél. A terheléses vizsgálat eredményeit összevetve a 6. héten szignifikáns mértékben csökkent a vizsgálatl létrehozott ST depresszió mértéke a nitrát csoportban, a nitrát nélküli betegeknél nem változott lényegesen a két terhelésen észlelt ST depresszió mértéke. A két csoport betegeinél a féléves periódusban lényegében azonos sublingvális nitrátra szűnő anginaszám jelentkezett (8. táblázat). A szisztolés és diasztolés vérnyomásértékek nem különböztek a két kezelési csoportban. A nitráttal kezeltéknél kissé magasabb pulzusfrekvenciát észleltünk, melynek mértéke nem érte el a szignifikancia határát.

A mortalitás vonatkozásában sem volt értékelhető különbség a két kezelési csoport között. A nitrát csoportban 2 beteg exitált (1 hirtelen otthoni halál és egy közlekedési baleset következtében), a nitrátmentes csoportban 3 beteg halt meg (egy apoplexia, egy pneumonia, egy akut balszívfél-elégtelenség miatt).

5. táblázat. A betegek megoszlása a két kezelési csoportban

	Nitrát csoport (n=30)	Kontroll csoport (n=29)	P
Kor (év)	66.7±9.6	65.7±10.4	NS
Férfi/Nő	18/12	16/13	NS
Hipertónia	7	8	NS
Dohányzás	10	10	NS
Hiperkoleszterinémia Chol. Szint (>5.0 mmol/l)	9	7	NS
Diabetes mellitus	4	7	NS
Korábbi miokardiális infarktus	5	6	NS
A jelenlegi infarktus lokalizációja (anterior/inferior)	17/13	15/14	NS

6. táblázat. A mitrális billentyűsíkon dopplerrel mért áramlásértékek a két vizsgálati csoportban

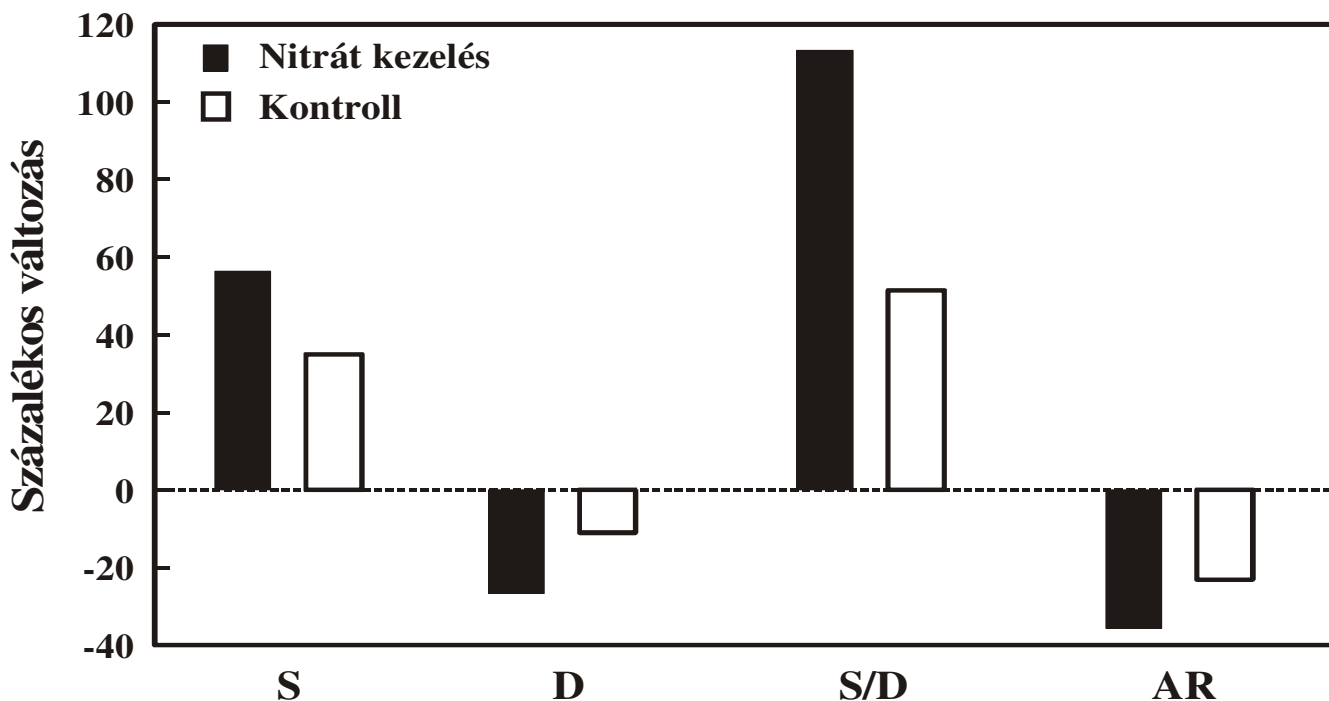
	Nitrát csoport (n=30)				Kontroll csoport (n=29)				P
	1. vizit	2. vizit	3. vizit	4. vizit	1. vizit	2. vizit	3. vizit	4. vizit	
Korai telődés sebessége (E - cm/s)	56.6±10.6	56.3±9.1	58.2±9.1	56.5±10.3	55.9±9.7	54.0±7.7	57.1±8.0	55.1±9.2	* NS ** NS # NS ## NS
Pitvari kontrakció sebessége (A - cm/s)	63.2±9.6	60.0±9.2	63.4±7.7	60.8±7.9	63.1±7.8	59.1±8.7	63.1±7.8	58.7±8.2	* NS ** NS # NS ## NS
E/A arány	0.92±0.22	0.95±0.16	0.92±0.13	0.93±0.14	0.90±0.21	0.93±0.16	0.91±0.13	0.95±0.17	* NS ** NS # NS ## NS
Decelerációs idő (DT – msec)	219±16	219±16	216±18	221±21	215±16	220±15	216±16	221±18	* NS ** NS # NS ## NS

* a nitrát és a kontroll csoport közti eltérés a vizsgálat kezdetén (1. vizit); ** a nitrát és a kontroll csoport közti eltérés a vizsgálat végén (4. vizit); # a nitrát csoporton belül észlelhető változások az 1.-4. vizit között ; ## a kontroll csoporton belül észlelhető változások az 1.-4. vizit között. NS: nem szignifikáns különbség.

7. táblázat. A véna pulmonálisban mért áramlási értékek a két kezelési csoportban

	Nitrát csoport (n=30)				Kontroll csoport (n=29)				P
	1.vizit	2.vizit	3.vizit	4.vizit	1.vizit	2.vizit	3.vizit	4.vizit	
Szisztolés pulmonális vénás sebesség (S – cm/s)	35.1±12.0	34.8±9.7	44.2±9.5	54.9±10.9	35.4±11.8	35.4±10.6	43.6±8.7	47.8±9.3	* NS ** 0.010 # 0.002 ## 0.002
Diasztolés pulmonális vénás sebesség (D – cm/s)	51.6±8.0	46.0±7.7	41.7±9.8	37.9±11.9	53.7±7.1	55.5±9.1	46.9±8.4	47.8±9.5	* NS ** 0.001 # 0.0002 ## 0.0002
S/D arány	0.68±0.08	0.76±0.09	1.06±0.11	1.45±0.12	0.66±0.08	0.64±0.08	0.93±0.10	1.0±0.11	* NS ** 0.001 # 0.0002 ## 0.0002
A véna pulmonálisban észlelt pitvari reverz áramlási sebesség (AR – cm/s)	41.6±10.0	41.3±10.3	36.5±10.7	26.8±8.4	42.7±9.7	43.0±10.0	38.3±10.3	32.9±8.8	* NS ** 0.01 # 0.0002 ## 0.0002

* a nitrát és a kontroll csoport közti eltérés a vizsgálat kezdetén (1. vizit); ** a nitrát és a kontroll csoport közti eltérés a vizsgálat végén (4. vizit); # a nitrát csoporton belül észlelhető változások az 1.-4. vizit között ; ## a kontroll csoporton belül észlelhető változások az 1.-4. vizit között. NS: nem szignifikáns különbség.



5. ábra. A véna pulmonálisban észlelhető áramlási sebességváltozások a két kezelési csoportban az 1-4. vizit között.

A negatív értékek a csökkenő, a pozitív értékek a növekvő tendenciáját tükrözik az egyes paramétereknek. S= szisztolés pulmonalis áramlási sebesség, D= diasztolés pulmonalis áramlási sebesség, S/D= a szisztolés és a diasztolés pulmonális áramlási sebesség aránya, AR= pitvari reverz áramlási sebesség.

8. táblázat. A nitrát kezelés hatása a bal kamrai ejekciós frakcióra, a terheléssel kiváltott maximális ST depresszióra, a 6 hónap alatt észlelt angina számra, a vérnyomásra és a szívfrekvenciára a két kezelési csoportban.

	Nitrát csoport (n=30)				Kontroll csoport (n=29)				p
	1.vizit	2.vizit	3.vizit	4.vizit	1.vizit	2.vizit	3.vizit	4.vizit	
Bal kamrai ejekciós frakció (%)		50.6±7.0	50.8±7.6	52.6±7.4		48.5±6.0	49.7±6.1	47.4±7.3	* NS ** 0.01 # 0.03 ## NS
A terheléssel kiváltott max. ST depresszió (mm)		0.76±0.46	0.60±0.44			0.82±0.38	0.90±0.38		* NS ** 0.01 # 0.003 ## NS
Nitrátigényes anginaszám / 6 hó				1.86±1.6				2.62±1.8	**0.11
Vérnyomás (Hgmm)	118±12/ 74±8	118±12/ 74±5	118±10/ 74±6	119±12/ 74±6	123±11/ 75±6	122±12/ 75±5	121±10/ 76±5	122±10/ 76±6	* NS ** NS # NS ## NS
Pulzus (ütés/perc)	76±7	77±7	77±5	79±7	75±6	75±5	73±5	72±7	* NS ** NS # NS ## NS

*a nitrát és a kontroll csoport közti eltérés a vizsgálat kezdetén (1. vizit , ill. 2. vizit az EF, és a terhelés esetén); **a nitrát és a kontroll csoport közti eltérés a vizsgálat végén (4. vizit , ill. 3. vizit a terhelés esetén); #a nitrát csoporton belül észlelhető változások az 1.-4. vizit között (2., 4. vizit az EF, és 2., 3. vizit a terhelés esetén), ## a kontroll csoporton belül észlelhető változások az 1.-4. vizit között (2., 4. vizit az EF, és 2., 3. vizit a terhelés esetén).

4.2. Az elhízás állatkísérletes modelljében kapott eredmények részletezése

A magas zsírtartalmú diéta hatása az állatok paramétereire

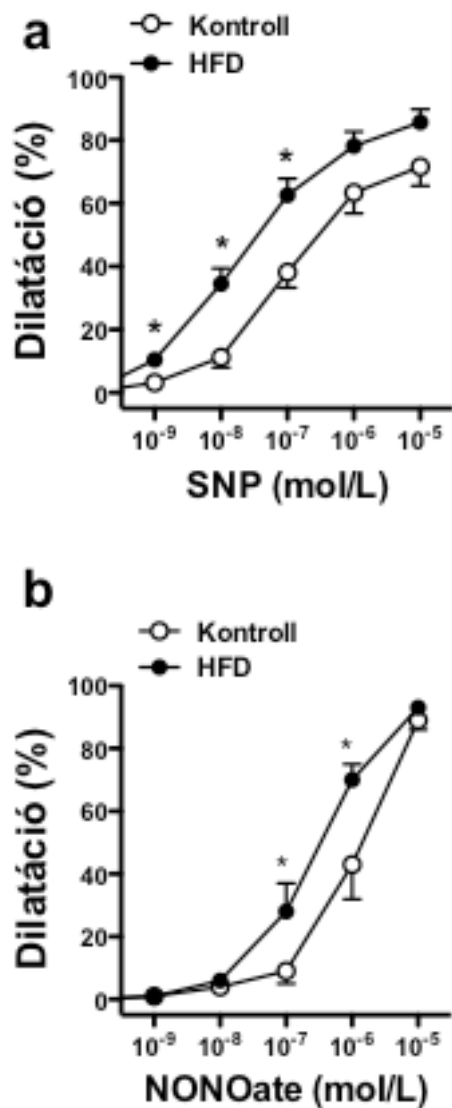
A koronária arteriolák érválaszait az elhízás kísérletes állatmodelljében vizsgáltuk. 10 hetes táplálást követően a magas zsírtartalmú diétával (angol rövidítéssel élve, high fat diet; HFD) táplált állatok testtömege, illetve retroperitoneális zsírpárnáik tömege szignifikánsan magasabb volt a normál zsírtartalmú diétán tartott állatokhoz képest (kontroll). A HFD állatok esetén szignifikánsan emelkedettnek találtuk továbbá a szérum glükóz, inzulin és összkoleszterin szinteket (9. táblázat).

	Kontroll	HFD
Testtömeg (g)	378±12	504±23*
Retroperitoneális zsír tömeg (g)	4,8±0,5	22,7±2,6*
Szérum glükóz (mmol/L)	7,0±0,2	9,9±0,9*
Szérum inzulin (pmol/L)	96±9	244±15*
Szérum koleszterin (mmol/L)	1,10±0,09	1,72±0,09*

9. táblázat. A magas zsírtartalmú diéta hatása az állatok paramétereire. A * a szignifikáns eltérést jelöli.

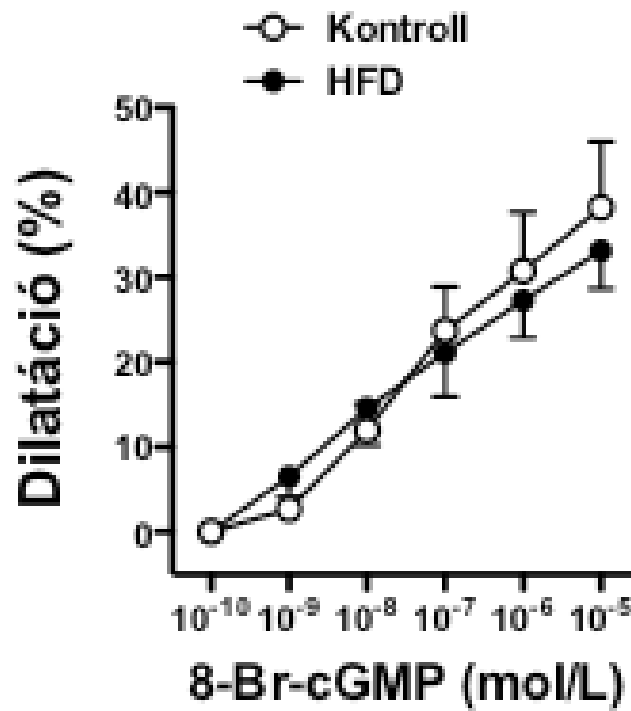
Koronária arteriolák NO donorok hatására kialakuló dilatációja

A NO donorok, a nátrium nitropusszid (SNP) és a NONO-át hatására kialakuló, endothélium independens dilatáció tekintetében a HFD erekben szignifikánsan nagyobb választ kaptunk, mint a kontroll csoportból izolált arteriolák esetében. (6. ábra)



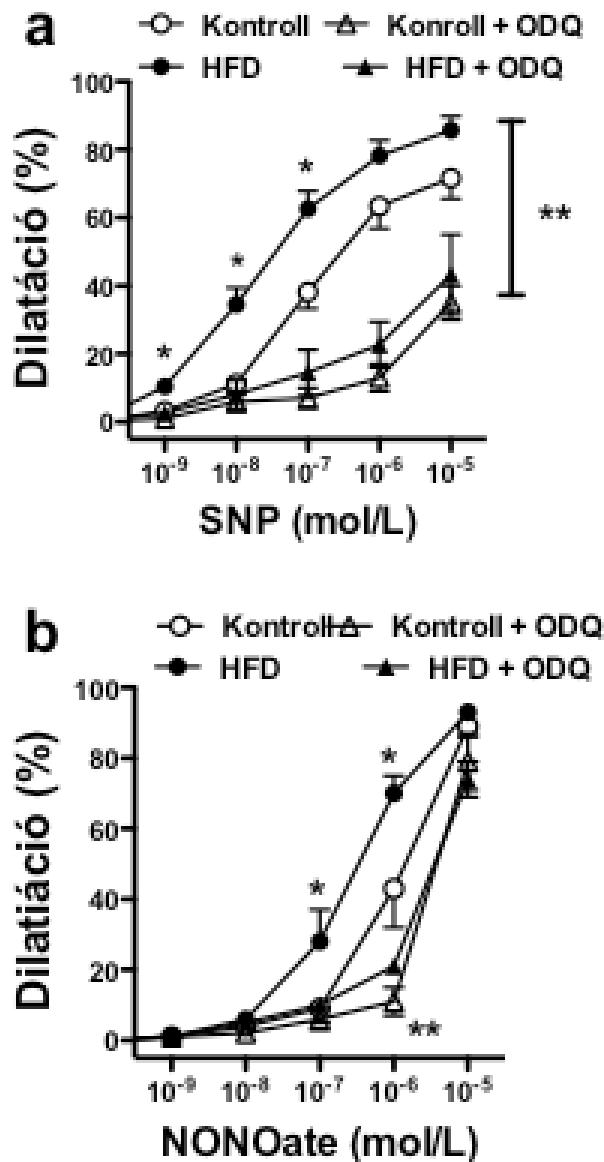
6. ábra. *Kontroll és HFD állatokból izolált koronária arteriolák NO donorokra adott válasza. Az ábra felső részén a nátrium nitropusszid (SNP) hatására kialakuló dilatáció, míg alsó részén a NONO-át hatására kialakuló érválasz látható. A * a szignifikáns eltérést jelöli*

A sejtp permeábilis cGMP analóg 8-bromo-cGMP kiváltotta dilatáció nagysága nem különbözött a kontroll és a HFD állatokból izolált erek esetében (7. ábra).



7. ábra. Kontroll és HFD állatokból izolált koronária arteriolák sejtp permeábilis cGMP analóg (8-bromo-cGMP) hatására kialakuló dilatációs válaszai.

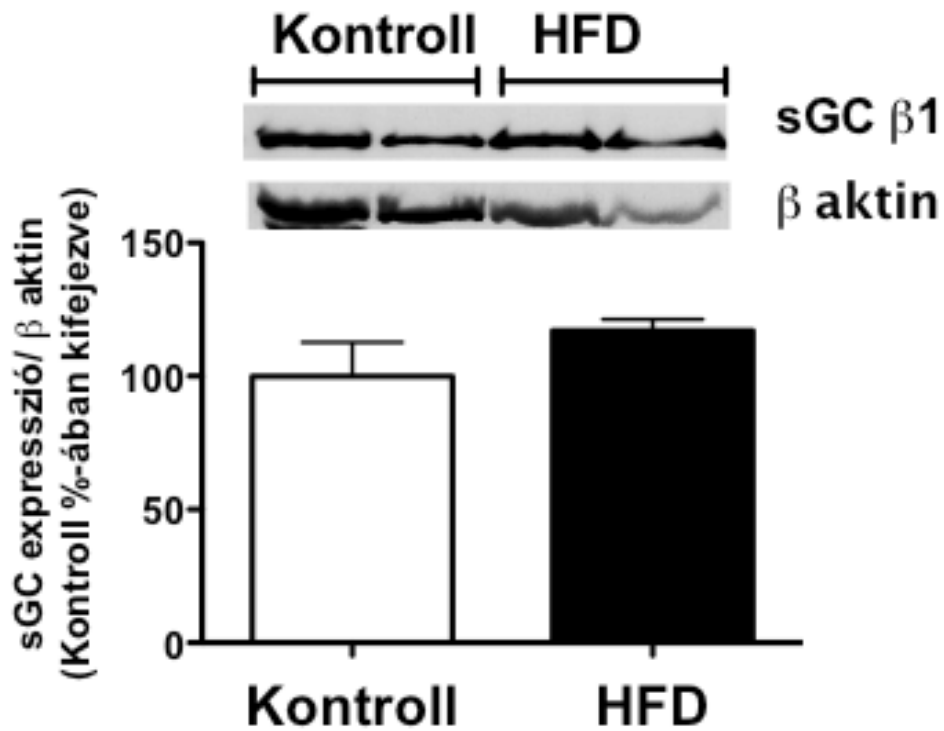
Ezután a szolubilis guanilát cikláz (sGC) inhibitor oxadiazolo-quinoxalin (ODQ) jelenlétében is megvizsgáltuk a SNP és a NONO-át kiváltotta érválaszokat. Az ODQ mindkét csoport esetében ugyanolyan szintre csökkentette az izolált koronária arteriolák dilatációs válaszát (8. ábra).



8. ábra. Kontroll és HFD állatokból izolált koronária arteriolák SNP és NONO-át kiváltotta dilatációs válasza szolubilis guanilát cikláz gátló oxadiazolo-quinoxaline (ODQ) jelenlétében.

Western immunoblottok eredményei

Western immunoblott analízist végeztünk a HFD és a kontroll patkányok szívéből izolált koronáriákból. A kontroll és a HFD állatokból izolált koronáriák sGC $\beta 1$ alegység expressziójának tekintetében nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoportban (9. ábra).



9. ábra. Kontroll és HFD állatokból izolált koronáriák szolubilis guanilát cikláz tartalmát Western blott segítségével mértük.

5. MEGBESZÉLÉS

Korábbi klinikai megfigyelések és elméleti megfontolások alapján felmerült annak lehetősége, hogy az akut miokardiális infarktust követően alkalmazott nitrátok hatékonyak lehetnek a bal kamrai funkció hosszú távú javításában (90), azonban az adatok nem egyértelműek. A trombolízis bevezetése előtti korszakban az első ez irányú vizsgálat tanulmányozta a Q hullámmal járó anterior lokalizációjú infarktusos betegeket, akik kis dózisú intravénás nitroglicerint kaptak 48 órán át, majd további 6 hétig buccális nitroglicerint, vagy placebo. Excentrikus adagolási módot választottak, 8 órás nitrátmentes időszakokkal. Placebóval összehasonlítva a nitrátcsoportban megőrződött a bal kamra geometriája és javult a működése ehokardiográfiás adatok alapján, valamint a nitrátcsoportban izotóp technikával is megerősítve kisebb volt a bal kamra térfogata és a klinikumban is tartós előnyöket észleltek, még 8,5 hónappal a kezelés felfüggesztése után is (53). Később a trombolízis kapcsán is végeztek hasonló vizsgálatokat. Elsők között szerepelt Jugdutt tanulmánya, mely a captopril, a nitrát, és a kettő kombinációját vizsgálta placeboval kontrolláltan anterior Q hullámmal járó miokardiális infarktusbán. A placebóval összehasonlítva mind a captopril, mind a nitrát hasonlóan előnyös volt az aszinergiára, az infarktus expanziójára, a bal kamrai térfogatokra, az infarktus elvékonyodására, az ejekciós frakcióra, az aneurizmák gyakoriságára és a morbiditási adatokra. A két szer együttes adása tovább javította az eredményeket (53). Újabban a nitrátok mortalitásra gyakorolt hatásával akut miokardiális infarktusbán két nagy, multicentrikus tanulmány a GISSI-3, és az ISIS- 4 foglalkozott. Ez a két vizsgálat összességében csaknem 77000 beteg adatait dolgozta fel. Azt vizsgálták, hogy a nitrátok és az ACE inhibitorok adása képes-e csökkenteni a posztinfarktusos halálozást. A GISSI-3 vizsgálatban az intravénás nitroglicerint adását 6 hetes transzdermális nitrátkezelés követte, míg az ISIS-4-ben 5 hétig elhúzódó hatású izoszorbid-5-mononitrát tablettát használtak.

Kismértékű csökkenést észleltek a 6 hetes halálozás vonatkozásában mindkét vizsgálatban (1000 beteg esetében ez a csökkenés 2,1 volt az ISIS-4, és 3,9 a GISSI-3 tanulmányban), melynek mértéke nem érte el a szignifikancia szintet. Ugyanakkor a GISSI-3 vizsgálatban a posztinfarktusos anginaszám, és a kardiogén shock előfordulása is jelentősen csökkent ($p=0,03$, $p=0,009$), a nitrát és a lisinopril kombinációja 17%-al csökkentette az összhálózást ($p=0,02$), az ISIS-4-ben pedig az első 48 órában a mortalitás szignifikánsan alacsonyabb volt a nitrátcsoportban ($p<0,0001$). Ezek az adatok a nitrátok előnyös hatásaira utalnak (23, 29).

Az 1999-es ACC/AHA ajánlásban az intravénás nitroglicerint a Class I (abszolút javallat) csoportban az infarktus kezdetétől számított 24-48 óráig szerepel a kongesztív szívelégtelenséggel, a nagy anterior infarktusos és a perzisztáló iszkémiás, illetve hipertóniás betegeknél. A 48 órán túli adását visszatérő angina, és a perzisztáló pulmonális pangás esetén ajánlja. A transzdermális formát kizárólag a rekuráló iszkémia esetén javasolja, ezt is a Class II/a ("javasolt") csoportban (72). Az újabb ajánlások lényegében nem változtattak a nitrátok klinikai alkalmazását illetően miokardiális infarktusban.

A miokardiális infarktust követően alkalmazott tartós nitrát kezeléssel legújabb ajánlások alapján azonban megoszlanak a vélemények. A nagy multicentrikus, randomizált tanulmányok ugyan igazoltak mortalitás csökkentő hatást, de ennek mértéke nem érte el a statisztikai szignifikancia határát. Ugyanakkor a kardiogén shock, és a posztinfarktusos anginaszám vonatkozásában szignifikáns mértékű javulást értek el a nitrátkezelés alkalmazásával. A klinikai gyakorlat szerint ma Magyarországon elsősorban a jobb életminőség és a tünetek csökkentése-megelőzése érdekében kontraindikáció hiányában - panaszmentesség esetén is - infarktust követően fél évig alkalmazzuk a tartós transzdermális vagy tablettás nitrát kezelést.

Kutatásaink első részében célkitűzésünknek megfelelően a tartós nitrát kezelés hatását tanulmányoztuk ehokardiográfiás paraméterek segítségével a szisztolés és a diasztolés bal

kamra funkcióra. Eredményeink szerint a bal kamrai ejekciós frakció és a véna pulmonálisban észlelt szisztolés áramlási sebesség szignifikáns növekedését észleltük a nitráttal kezelt betegcsoportban. Jelentősen nagyobb volt a véna pulmonálisban mért diasztolés-és pitvari reverz áramlás-csökkenés a nitrátcsoportban a kontroll csoporthoz képest, valamint nőtt az S/D arány. A mitrális síkon végzett áramlásvizsgálatok nem mutattak különbséget a két csoport között (E, A, E/A, DT). Az a tény, hogy a mitrális síkon végzett áramlásvizsgálatokban (E, A, E/A, DT) nem mutatkozott statisztikailag jelentős különbség a nitrát és a nitrátmentes csoport között a következő tényezőkkel magyarázható: 1) a nitrátok elsősorban a preloadra hatnak (az afterloadra gyakorolt hatásuk csekélyebb), 2) a pulmonális áramlási sebességek valószínűleg érzékenyebb indikátorai a diasztolés diszfunkciónak, mint a mitrális áramlási sebességek, 3) a véna pulmonalis áramlás folyamatos (mind szisztolében, mind diasztolében), ugyanakkor a mitralis áramlás kizárólag a diasztolében történik és függ a bal kamra állapotától és 4) a mitralis E/A hányados önmagában nehezen használható ehokardiográfiás paraméter a szívelégtelenség súlyosságának megítélésére a pseudonormalizáció jelensége miatt.

Megvizsgáltuk azt is, hogy a nitrátok milyen hatással vannak egyéb klinikai paraméterekre, és azt találtuk hogy a terheléssel kiváltható maximális ST depresszió mértékében az alapvizsgálatnál (2. vizit) nem mutatkozott eltérés a két kezelési csoportban, viszont a 6 hetes terhelésen (3. vizit) szignifikánsan kisebb ST depresszió jelentkezett a nitrát csoport betegeinél. A 6 hónap alatt a betegek által regisztrált anginaszám vonatkozásában kismérvű, nem szignifikáns csökkenést észleltünk a nitrát csoportban. Sem a szisztolés, sem a diasztolés vérnyomásértékek között nem mutatkozott statisztikailag kimutatható különbség a fél éves kezelési időszak alatt a két csoportban. A szívfrekvencia is teljesen hasonló volt a vizsgálat tartama alatt. Mortalitás csökkentő hatást (a viszonylag kicsi esetszám miatt is) nem tudtunk igazolni, de ezen kisszámú betegcsoportban is kimutatható volt, hogy a nitrátkezelés semmiképpen nem növelte a halálozási arányokat.

Mi lehet a nitrátok klinikai hatékonyságának a magyarázata miokardiális infarktust követően? A nitrátok hatása valószínűleg komplex és sok tényezővel is összefügg. A korai remodeling az infarktus kezdetétől számított néhány napon belüli lokális dilatációt, az elhalt terület növekedését okozza. Ez a folyamat globális kamrai dilatációt, és emelkedett diasztolés falfeszülést hoz létre mind az infarktusos, mind az ép területen. Az infarktus első óráiban elindított nitrátkezelés csökkenti a falfeszülést és ezáltal az infarktus terjedését, a regionális diasztolés kiboltosulást (bulging), a kollagén matrix felbomlását, a szívizomsejtek eltolódását (slippage) és a regionális tágulékonyságot. Továbbá a nitrátok általánosságban csökkentik a miokardiális iszkémia kialakulását (amit eredményeink szerint a nitrátos betegcsoportban a terhelésre kialakuló maximális ST depresszió mértékének csökkenése is jelzett).

Adataink alapján tehát úgy tűnik, hogy a tartós nitrátkezelés miokardiális infarktust követően (panaszmentes betegeknél is) jótékony hatással van a bal kamra funkcióra. Későbbiekben nagyobb betegszámmal, más kardiológiai centrumok bevonásával az újabb módszerek segítségével (pl. szöveti Doppler ehokardiográfia) a vizsgálat kiterjesztését tervezzük.

Kísérleteink második részében azt vizsgáltuk, hogy a magas zsírtartalmú diéta hatására fellépő elhízásban és metabolikus szindrómában hogyan változik a koronária mikroerek működése. Jól ismert, hogy a szöveti perfúzió elsősorban a kis artériák és arteriolák átmérőjétől függ. A koronária keringés esetében, ahol különösen fontos szereppel bír az oxigén ellátottság, az arterioláris dilatáció károsodása jelentős következményekkel járhat a miokardium perfúzió tekintetében. Az elhízással összefüggésben számos vizsgálat mutatta ki eltérő szövetekből izolált arteriolák esetében az endotél-függő dilatáció csökkenését. Erdős és társai cerebrális arteriolákon (16), Erdei és munkatársai vázizom (15), míg Naderali és társai mezenterialis arteriolákon (59) mutatták ki a kis erek károsodott endotél dependens dilatációját. Kutatócsoportunk korábban azt találta, hogy mind koronária, mind perifériás

vázizom erekben csökkent az endotél nitrogén monoxid termelése magas zsírtartalmú diétán tartott állatokban (15). Jelen kísérletes eredményeink ugyanakkor azt mutatják, hogy a magas zsírtartalmú diétán tartott állatok koronária ereiben fokozott a koronária simaizom NO érzékenysége, ami arra utal hogy az elhízás e kísérletes modelljében a koronária mikroerek falában olyan adaptációs mechanizmusok aktiválódnak, amelyek szerepet játszhatnak a koronária arteriolák dilatációs válaszainak megőrzésében. A koronáriák fokozott NO érzékenysége elvileg felveti a nitrátok hatékonyságát is a humán obezitás különböző stádiumaiban.

Érdekes módon kísérleteink eredményeihez hasonlóan több közlemény jelent meg mostanában mely szerint az elhízás állatmodelljében a koronária arteriolák dilatációja megőrzött (26, 37), sőt akár megnövekedett is lehet (68). Ezen kutatási eredmények arra engednek következtetni, hogy elhízás és inzulin rezisztencia fennállása esetén eddig ismeretlen adaptív vaszkuláris mechanizmusok aktiválódhatnak a károsodott dilatáció kompenzálására és a kellő miokardiális szöveti perfúzió biztosítására. Mivel az endoteliális eredetű NO kiemelkedő szerepet játszik koronária arteriolák átmérőjének fenntartásában, ezért a NO-mediálta folyamatok károsodása a megfelelő kompenzációs mechanizmusok hiányában a vérátáramlás csökkenéséhez vezethetne. Kísérleteinkben ezért arra kerestünk választ, hogy milyen adaptációs folyamatok vezethetnek a koronária arteriolák megtartott agonista-függő dilatációs válaszához kialakulásához. Mivel a direkt NO donorok, azaz a nátrium nitroprusszid és a NONO-át használatakor szignifikánsan nagyobb dilatációs választ kaptunk HFD koronária arteriolák esetében, ezért eredményeink alapján úgy tűnik, hogy HFD koronária mikroerekben fokozódik az arterioláris simaizom NO érzékenysége. A kérdést tovább vizsgálva a direkt cGMP függő dilatáció tekintetében nem találtunk szignifikáns eltérést a két csoportban, mivel a sejt-permeábilis stabil cGMP analóg, a 8-bromo-cGMP ugyanolyan mértékű dilatációt okozott mindkét csoportból izolált erekben. Ebből arra

következtettünk, hogy a fokozott NO érzékenység hátterében a cGMP fokozott termelődése állhat. Ezen megállapításunkat támasztotta alá, hogy a szolubilis guanilát cikláz gátló ODQ jelenlétében a nátrium nitroprusszid és a NONO-át kiváltotta vazodilatáció nem különbözött a két csoportban, tehát a sGC gátlása mindkét NO donor kiváltotta dilatációt azonos szintre csökkentette, eltüntetve a két csoport között gátlószer nélkül meglévő különbséget. A fokozott cGMP termelés hátterében a szolubilis guanilát cikláz megnövekedett expressziója is állhat, ezért megvizsgáltuk a szolubilis guanilát cikláz $\beta 1$ protein mennyiségét Western immunoblott segítségével. A sGC $\beta 1$ alegységének expressziója nem különbözött a két csoportból izolált koronária erekben. Ebből arra következtettünk, hogy a fokozott cGMP produkció hátterében a szolubilis guanilát cikláz aktivitásának fokozódása áll.

Jelen vizsgálati eredményeink összhangban állnak Brandes és kutatócsoportjának eredményével, akik eNOS knockout egerekben, tehát az endoteliális NO szintézis hiányában a szolubilis guanilát cikláz aktivitásának kompenzatórikus fokozódását tapasztalták (9). A megnövekedett szolubilis guanilát cikláz aktivitás hátterében álló mechanizmusok azonban még nem kellőképpen tisztázottak. Újabb vizsgálatokban kimutatták, hogy az elhízás kapcsán kialakuló oxidatív stressz nem csupán az endotélium működését befolyásolja, de akár az érfali simaizom mediálta vazoregulatorikus folyamataira is hatással lehet (39). A NO és a szuperoxid között fellépő jól ismert kölcsönhatás mellett, az endotél és/vagy simaizom által termelt szuperoxid anion interakcióba léphet a szolubilis guanilát ciklázal vagy a cGMP-függő protein kináz G útvonal elemeivel. A szuperoxid anion és annak NO-dal való reakciója kapcsán létrejövő peroxynitrit a szolubilis guanilát cikláz illetve a cGMP függő protein kináz útvonal inaktivációját válthatja ki (56). Megjelentek azonban olyan közlemények is, amelyekben az oxidatív stressz esetében megjelenő hidrogén-peroxid a szolubilis guanilát cikláz fokozott aktivációját eredményezte (86). Ezen megfigyelések alapján elképzelhető, hogy metabolikus szindrómában a megnövekedett oxidatív stressz hatására fokozódhat a

szolubilis guanilát cikláz aktivitás, amely hozzájárul a koronária arteriolák adaptációs folyamatához (44). Ezen kérdések még csak részben tekinthetők tisztázottnak, sok a nyitott és ellentmondásos probléma/kérdés, amelyek tisztázásához még további vizsgálatok szükségesek.

Állatkísérletes eredményeinket összefoglalva elmondhatjuk, hogy jóllehet a magas zsírtartalmú diéta hatására károsodik a koronária mikroerek endoteliális NO szintézise, azonban a vaszkuláris simaizom szolubilis guanilát cikláz aktivitása megnövekedett, ami miatt fokozódik a simaizom NO érzékenysége. Feltételezzük, hogy elhízásban ezen folyamatok jelentős szerepet játszhatnak a koronária mikrokeringés fenntartásában. Valószínűleg vizsgálataink elsősorban a humán elhízás kezdeti folyamatát reprezentálhatják (modellezhetik) és nem feltétlenül vonatkoznak az előrehaladott obezitásban (extrém elhízásban) és súlyos egyéb általános betegségekben (diabetes, hiperkoleszterinémia) szenvedő betegekre. Ugyanakkor lehetséges, hogy a humán elhízás kezdeti stádiumában is fokozódik a koronária erek nitrát érzékenysége, aminek igazolására, az értekezés első részében részletezett módszerekkel további humán vizsgálatokat tervezünk.

6. ÖSSZEFOGLALÁS

Tudományos kutatásainkban célul tűztük ki, hogy megvizsgáljuk a miokardiális infarktust követően 6 hónapig alkalmazott transzdermális nitrát kezelés diasztolés és szisztolés bal kamra funkcióra gyakorolt hatását ehokardiográfiával. Továbbá, vizsgáljuk hogy az elhízás során hogyan változik a koronária erek nitrátokra adott relaxációs válaszkészsége. Vizsgálataink során az alábbi új megállapításokat tettük. 1) A tartós nitrátkezelés posztinfarktusos betegekben szignifikánsan javította az ehokardiográfiával detektált szisztolés bal kamra funkciót, 2) jelentősen növelte a véna pulmonálisban a szisztolés áramlási sebességet, 3) jelentősen csökkentette a véna pulmonálisban észlelhető diasztolés áramlási sebességet, és a pitvari reverz flow-t, 4) valamint statisztikailag szignifikánsan csökkentette a nitrát csoportban a 6 hetes terhelésen kiváltott ST depresszió mértékét. Adataink alapján igazoltnak véljük a tartós nitrátkezelés jogosultságát miokardiális infarktust követően, (panaszmentes betegeknél is). A magas zsírtartalmú diétán tartott elhízott állatokban azt figyeltük meg, hogy 5) fokozódik a koronária mikroerek NO-donor és nitrát érzékenysége, 6) aminek hátterében a vaszkuláris simaizom szolubilis guanilát cikláz megnövekedett aktivitása állhat. Feltételezzük, hogy elhízásban ezen folyamatok szerepet játszhatnak a koronária mikrokeringés fenntartásában. A koronária erek fokozott nitrát érzékenysége ugyanakkor részben magyarázattal szolgálhat a nitrát kezelés előnyös kardiovaszkuláris hatásaira elhízásban és más kórállapotokban, aminek igazolására további vizsgálatok szükségesek.

7. IRODALOMJEGYZÉK

1. Abrams J: Clinical aspects of nitrate tolerance. *Eur Heart J* 1991; 12(E):42-52
2. Abrams J: Nitrates. *Med Clin North Am* 1988; 72:1-35
3. Anfossi G, Russo I, Massucco P: N-acetyl-L-cysteine exerts direct anti-aggregating effect on human platelets. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 452-461
4. Armstrong PW, Armstrong JA, Marks GS: Pharmacokinetic-hemodynamic studies of intravenous nitroglycerin in congestive cardiac failure. *Circulation* 1980; 62: 160-166
5. Bassenge E, Stewart DJ: Effects of nitrates in various vascular sections and regions. *Z Kardiol* 1986; 75: Suppl.3. 1-7
6. Bassenge E: Clinical relevance of endothelium derived relaxing factor (EDRF). *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34: Suppl.1. 375-425
7. Bertoni G, Sassatelli R, Fornaciari G: Oral isosorbide-5-mononitrate reduces the rebleeding rate during the course of injection sclerotherapy for esophageal varices. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 363-370
8. Boesgaard S, Aldershvile J, Poulsen HE: Preventive administration of intravenous N-acetyl-cysteine a development of tolerance to isosorbide dinitrate in patients with angina pectoris. *Circulation* 1992; 85: 143-149

9. Brandes RP, Kim D, Schmitz-Winnenthal FH, Amidi M, Godecke A, Mulsch A, Busse R. Increased nitrovasodilator sensitivity in endothelial nitric oxide synthase knockout mice: role of soluble guanylyl cyclase. *Hypertension* 2000; 35: 231-236
10. Brutsaert DL: Diagnosing primary diastolic heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 94-96
11. Edwards JD, Grant PT, Plunkett P, Nightingale P: The haemodynamic effects of sublingual nitroglycerin spray in severe left ventricular failure. *Intensive Care Med.* 1989; 15: 247-249
12. Caballero AE. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and hearth disease. *Obes Res* 2003; 11: 1278-1289
13. De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J, Lameire NH, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol* 2000; 130: 963-974
14. Deitel M. Overweight and obesity worldwide now estimated to involve 1.7 billion people. *Obes Surg* 2003; 13: 329–330
15. Erdei N, Toth A, Pasztor ET, Papp Z, Edes I, Koller A, Bagi Z. High-fat diet-induced reduction in nitric oxide-dependent arteriolar dilation in rats: role of xanthine oxidase-derived superoxide anion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291: H2107-H2115
16. Erdos B, Miller AW, Busija DW. Impaired endothelium-mediated relaxation in isolated

cerebral arteries from insulin-resistant rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 282: H2060-H2065

17. Esposito K, Ciotola M, Schisano B, Misso L, Giannetti G, Ceriello A, Giugliano D. Oxidative stress in the metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 791-795

18. Feigl EO. Coronary physiology. *Physiological reviews* 1983; 63: 1-250

19. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL. Prevalence and trends in obesity among US adults 1999-2000. *JAMA* 2002; 288: 1723–1727

20. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 327: 373-376

21. Fletcher GF, Balady G, Froelicher VF: Exercise standards. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1995; 91: 580-615

22. Garcia MJ, Thomas JD, Kleein AL: New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 865-875

23. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarcto Miocardico. GISSI 3: effects of lisinopril and transdermalé glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-1122

24. Gryglewski RJ, Palmer RMJ, Moncada S: Superoxid anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. *Nature*, 1986; 320: 454-456
25. Haffner SM, MD. The metabolic syndrome: Inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006; 97: 3A-11A
26. Henderson KK, Turk JR, Rush JW, Laughlin MH. Endothelial function in coronary arterioles from pigs with early-stage coronary disease induced by high-fat, high-cholesterol diet: effect of exercise. *J Appl Physiol* 2004; 97: 1159-1168
27. Huang PL. Unraveling the links between diabetes, obesity, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005; 96: 1129-1131
28. Ignarro LJ, Byrns RE, Buga GM, Wood KS, Chaudhuri G.. Pharmacological evidence that endothelium-derived relaxing factor is nitric oxide: use of pyrogallol and superoxide dismutase to study endothelium-dependent and nitric oxide-elicited vascular smooth muscle relaxation. *J Pharmacol Exp Ther.* 1988; 244: 181-189
29. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669-685
30. Jugdutt BI: Effect of nitrates on myocardial remodeling after acute myocardial infarction. *Am.J Cardiol* 1996; 77: 17C-23C

31. Jugdutt BI, Warnica JW: Intravenous nitroglycerin therapy to limit myocardial infarct size, expansion, and complications. Effect of timing, dosage, and infarct location. *Circulation*. 1988; 78: 906-919
32. Jugdutt BI, Michorowski BL, Tymchak WJ: Improved left ventricular function and topography by prolonged nitroglycerin therapy after acute myocardial infarction. *Z Kardiol*. 1989; 78: Suppl 2. 127-129
33. Jugdutt BI, Khan MI: Effect of prolonged nitrate therapy on left ventricular remodeling after canine acute myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89 (5): 2297-2307
34. Jugdutt BI, Humen DP: Limitation of left ventricular hypertrophy and dysfunction by ACE inhibition after anterior Q-wave myocardial infarction. *Cardiology*, 1998; 89: 283-290
35. Jugdutt BI, Tymchak WJ, Humen DP: Effect of thrombolysis and prolonged captopril and nitroglycerin on infarct size and remodeling in transmural myocardial infarction. (Abstr) *J am Coll Cardiol* 1992; 19: 205A
36. Junquera F, Lopez-Talavera JC, Mearin F: Somatostatin plus isosorbide 5-mononitrate versus somatostatin in the control of acute gastro-oesophageal variceal bleeding: a double blind, randomised, placebo controlled clinical trial. *Gut* 2000; 46: 127-132
37. Katakam PV, Tulbert CD, Snipes JA, Erdos B, Miller AW, Busija DW. Impaired insulin-induced vasodilation in small coronary arteries of Zucker obese rats is mediated by reactive

oxygen species. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: H854-H860

38. Klein AL, Savage RM, Kahan F, Murray RD: Experimental and numerically modeled effects of altered loading conditions on pulmonary venous flow and left atrial pressure in patients with mitral regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10: 41-51

39. Koller A, Bagi Z. On the role of mechanosensitive mechanisms eliciting reactive hyperemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002; 283: H2250-H2259

40. Knudson JD, Dincer UD, Dick GM, Shibata H, Akahane R, Saito M, Tune JD. Leptin resistance extends to the coronary vasculature in prediabetic dogs and provides a protective adaptation against endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289: H1038-H1046

41. Koller A. A mikrovaszkuláris endothel szerepe a perifériás ellenállás szabályozásában *Cardiologia Hungarica* 1997; 26: 21-29

42. Komaru T, Kanatsuka H, Shirato K. Coronary microcirculation physiology and pharmacology. *Pharmacology and Therapeutics* 2000; 86: 217-261

43. Kurz DJ, Naegeli B, Bertel O: A double-blind, randomized study of the effect of immediate intravenous nitroglycerin on the incidence of postprocedural chest pain and minor myocardial necrosis after elective coronary stenting. *Am Heart J* 2000; 139: 35-43

44. László F, Whittle BJ: Constitutive nitric oxide modulates the injurious actions of

vasopressin on rat intestinal microcirculation in acute endotoxaemia. *Eur J Pharmacol* 1994; 260: 265-268

45. Lenihan DJ, Gerson MC, Hoit BD, Walsh RA: Mechanisms, diagnosis and treatment of diastolic heart failure. *Am Heart J* 1995; 130: 153-166

46. Long H, Scheffers M, Risterborgh H, Roelandt J: Does echocardiography allow the monitoring of cardiac effects of nitrates? *Eur Heart J* 1988; 9: Suppl.A 51-55

47. Lorell BH, Apstein CS, Weinberg EO, Cunningham MJ: Diastolic function in left ventricular hypertrophy:clinical and experimental relationships. *Eur Heart J* 1990; 11 Suppl G 54-64

48. Lopez LM, Lambert CR, Pepine CJ: Pharmacology and mechanism of action of nitroglycerin and long acting nitrates in nitrate therapy and nitrate tolerance. Karger 1995 London pp. 1-46

49. Lowe RC, Grace ND: Pharmacologic therapy for portal hypertension. *Curr Gastroenterol Rep* 2001; 3: 24-29

50. Makhoul N: Nitrate tolerance in heart failure. *Am J Cardiol* 1990; 65: J28-J32

51. Meredith IT: Captopril potentiates the effects of nitroglycerin in the coronary vascular bed. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 581-587

52. Mehra A, Shotan A, Ostrzega E, Hsueh W.: Potentiation of isosorbide dinitrate effects with N-acetylcysteine in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1994; 89: 2595-2600
53. Michorowski BL, Tymchak WJ, Jugdutt BI: Improved left ventricular function and topography by prolonged nitroglycerin therapy after acute myocardial infarction. (Abstr.) *Circulation* 1987; 76(suppl.IV): 128
54. Molnar J, Shuiqing Y, Mzhavia N, Pau C, Cherenev I, Dansky HM. Diabetes induces endothelial dysfunction but does not increase neointimal formation in high diet fed C57BL/6J mice. *Circ Res* 2005; 96: 1178-1184
55. Moncada S, Higgs EA: Molecular mechanism and therapeutic strategies related to nitric oxide. *FASEB J* 1995; 9: 1319-1330
56. Münzel T, Daiber A, Ullrich V, Mülsch A. Vascular consequences of endothelial nitric oxide synthase uncoupling for the activity and expression of the soluble guanylyl cyclase and the cGMP-dependent protein kinase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1551-1557
57. Münzel T, Kurz S, Rajagopalan S, Thoenes M, Berrington WR, Thompson JA, Freeman BA, Harrison DG. Hydralazine prevents nitroglycerin tolerance by inhibiting activation of a membrane-bound NADH oxidase. A new action for an old drug. *J Clin Invest.* 1996; 98: 1465-1470
58. Murrell W: Nitroglycerin as a remedy for angina pectoris. *Lancet* 1879; I: 80-81

59. Naderali EK, Pickavance LC, Wilding JP, Williams G. Diet-induced endothelial dysfunction in the rat is independent of the degree of increase in total body weight. *Clin Sci* 2001; 100: 635-641
60. Opie LH. *Drugs for the Heart*. Saunders. 1995
61. Parker JO: Effect of diuretic Therapy on the development of tolerance to nitroglycerin and exercise capacity in patients with chronic stable angina. *Circulation* 1996; 93: 691-696
62. Parker JO, Parker JD: Neurohormonal activation during nitrate therapy: A possible mechanism for nitrate tolerance. *Am J Cardiol* 1992; 70: 93B-97B
63. Parker JO, Farrell B, Lahey KA.: Nitrate tolerance: the lack of effect of N-acetylcysteine. *Circulation* 1987; 76: 572-576
64. Packer M: Diastolic function as a target of therapeutic interventions in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1990; 11 Suppl C: 35-40
65. Paulus WJ, Shah AM: NO and cardiac diastolic function. *Card.Vasc Res* 1999; 43: 595-606
66. Pennock GD, Yun DD, Agarwal PG, Spooner PH,: Echocardiographic changes after myocardial infarction in a model of left ventricular diastolic dysfunction. *Am J Physiol* 1997; 273: H2018-2029

67. Poirier P, Bogaty P, Garneau C, Marois L, Dumesnil JG: Diastolic dysfunction in normotensive men with well controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 5-10
68. Prakash R, Mintz JD, Stepp DW. Impact of obesity on coronary microvascular function in the Zucker rat. *Microcirculation*. 2006; 13: 389-396
69. Rakowski H, Appleton C, Chan KL, Dumesnil JG, Honos G, Jue J et al : Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography: from the Investigators of Consensus on Diastolic Dysfunction by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9: 736-760
70. Reil TD, Barnard RJ, Kashyap VS, Roberts CK, Gelabert HA. Diet-induced changes in endothelial-dependent relaxation of the rat aorta. *J Surg Res* 1999; 85: 96-100
71. Roberts CK, Barnard RJ, Sindhu RK, Jurczak M, Ehdaie A, Vaziri ND. A high-fat, refined-carbohydrate diet induces endothelial dysfunction and oxidant/antioxidant imbalance and depresses NOS protein expression. *J Appl Physiol* 2005; 98: 203-210
72. Ryan, JT, Antman, M. E., Brooks, HN: 1999 Update: ACC/AHA Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: Executive summary and recommendations. *Circulation* 1999; 100: 1016-1030
73. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, Isles C, Macfarlane PW, Packard CJ, Cobbe SM, Sheperd J. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary hearth heart disease and diabetes in the West of Scotland

Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; 108: 414-419

74. Schalkwijk CG, Stehouwer CDA. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. *Clinical Science* 2005; 109: 143-159

75. Schiller NB, Shah PM, Crawford M: Recommendations for qualification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 5: 358-367

76. Schirmer HP, Lunde, Rasmussen K: Mitral flow derived Doppler indices of left ventricular diastolic function in a general population, The Tromso study *Eur Heart J* 2000; 21: 1376-1387

77. Shlevin HH: Animal pharmacology of nitroglycerin. *Life Sciences* 1982; 30: 1233-1282

78. Sowers JR. Obesity as a cardiovascular risk factor. *Am J Med* 2003; 115: 37S-41S

79. Stewart DD: Remarkable tolerance to nitroglycerin. Philadelphia Policlinic, 1888. p.172-In Abrams J: *Eur Heart J* 1991; Suppl.E: 45-52

80. Sutton MST: Mitral flow derived Doppler indices of left ventricular diastolic function. *EurHeart J* 2000; 21: 1298-1300

81. Szerafin T, Erdei N, Fulop T, Pasztor ET, Edes I, Koller A, Bagi Z. Increased cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin-mediated dilation in coronary arterioles of patients with diabetes mellitus. *Circ Res* 2006; 99: e12-e17

82. Thompson MA, Henderson KK, Woodman CR, Turk JR, Rush JW, Price E, Laughlin MH. Exercise preserves endothelium-dependent relaxation in coronary arteries of hypercholesterolemic male pigs. *J Appl Physiol* 2004; 96: 1114-1126
83. Triggle CR, Ding H, Anderson TJ, Pannirselvam N. The endothelium in health and disease: A discussion of the contribution of non-nitric oxide endothelium-derived vasoactive mediators to vascular homeostasis in normal vessels and in type II diabetes. *Mol Cell Biochem* 2004; 263: 21-27
84. Wendelhag I, Fagerberg B, Hulthe J, Bokemark L, Wikstrand J. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilatation, insulin resistance and the metabolic syndrome in 60-year-old men. *J Intern Med* 2002; 252: 305-313.
85. Wolfle SE, de Wit C. Intact endothelium-dependent dilation and conducted responses in resistance vessels of hypercholesterolemic mice in vivo. *J Vasc Res* 2005; 42: 475-482
86. Wolin MS, Burke TM. Hydrogen peroxide elicits activation of bovine pulmonary arterial soluble guanylate cyclase by a mechanism associated with its metabolism by catalase. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 143: 20-25
87. Woodman CR, Thompson MA, Turk JR, Laughlin MH. Endurance exercise training improves endothelium-dependent relaxation in brachial arteries from hypercholesterolemic male pigs. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1412-1421

88. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atherosclerosis Thromb* 2005; 12: 295-300
89. Yamamoto K, Masuyama T, Doi Y, Kondó H, Naito J: Progressive intraventricular drop of early diastolic flow velocity reflects impaired active ventricular diastolic function in hypertensive heart disease: comparative study between early diastolic and atrial contraction phases. *J Am Soc Echocardiogr* 1995; 8: 654-658
90. Yusuf S, Mac Mahon S, Collins R, Peto R: Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: An overview of the randomised trials. *Lancet*. 1988; I: 1088-1092

SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

Az értekezés alapjául szolgáló *in extenso* közlemények:

Király C, Kiss A, Timar S, Kristof E, Hegedus I, Edes I. Effects of long-term transdermal nitrate treatment on left ventricular function in patients following myocardial infarction. Clin Cardiol. 2003; 26: 120-126. **IF: 1,75**

Jebelovszki E, **Király C**, Erdei N, Feher A, Pasztor ET, Rutkai I, Forster T, Edes I, Koller A, Bagi Z. High-fat diet-induced obesity leads to increased NO sensitivity of rat coronary arterioles: role of soluble guanylate cyclase activation. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2008; 294: H2558-H2564. **IF: 3,97**

Egyéb közlemények:

Vécsei, L., **Király, Cs.**, Bollók, I., Nagy, A., Varga, J., Penke, B., Telegdy, Gy.: Comparative studies with somatostatin and cysteamine in different behavioral tests on rats. PHARMACOL BIOCHEM BEHAV 1984; 21: 833-837 **IF: 1,95**

Szűk T., Homoródi N., Kristóf É., Fülöp T., Csapó K., Vajda G., Szokol M., **Király Cs.**, Édes F.I., Bódi A., Mohácsi A., Édes I. Clinical comparison of the timing of clopidogrel administration after coronary stenting: loading dose at the time of intervention versus treatment prior to intervention. AMERICAN HEART JOURNAL 2007; 153: 289-295 **IF: 3,68**

Király,Cs., Kiss,Z., Benczúr B., Timár S.: Clinical application of Nitrolingual lingual spray. AMERICAN JOURNAL THERAPEUTICS 1998; 5: 135-138

Király,Cs., Timár S.: Repeat thrombolysis in myocardial infarct. ORVOSI HETILAP 2001; 13: 665-671

Király Cs., Kristóf É., Édes I., Czuriga I.: A nitrátkezelés aktuális kérdései. LEGE ARTIS MEDICINAE 2003; 13 (4): 288-296

Király Cs., Édes I., Czuriga I.: A nitrátkezelés aktuális kérdései HÁZIORVOSI TOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE 2005; 10: 386-393

Király Cs., Édes I. The Effect of Nitrate Treatment on the Left Ventricular Function in Patients following Myocardial Infarction EUROPEAN CARDIOLOGIST JOURNAL BY FAX 2003; 8: 52

Király Cs., Édes I., Czuriga I.: Nitrates in the treatment of cardiovascular diseases JACC-HU 2004; 1: 66-68

Bozóky G., Góhér I., Mohos A., Ruby É., Lengyel M., Szabó E., **Király Cs.** Szeptikus pulmonális embólia MEDICINA THORACALIS 2006;4: 131-134

Idézhető absztraktok

Nagy, A., Vécsei, L., **Király, Cs.**, Bollók, I., Telegdy, Gy.: The role of exogenous and endogenous somatostatin in the organisation of behavior in the rat. ACTA PHYSIOL. HUNG. 1984; 63: 360 IF: 0,26

Király, Cs., Vécsei, L., Nagy, A., Bollók, I., Telegdy, Gy.: Behavioral effects of somatostatin and cysteamine in rats. ACTA PHYSIOL. HUNG. 1985; 66: 354 IF: 0,26

Király, Cs., Kiss, Z., Benczúr B., Timár S.: Ismételt thrombolysis myocardialis infarctusban. CARDIOLÓGIA HUNGARICA (abstract) 1997; 16, Suppl.

Király Cs., Kiss A., Kristóf É., Édes I. Nitrate treatment in myocardial infarct patients. 11th. Alpok-Adria Meeting Proceedings, Balatonfüred, Hungary (2003. 06. 04-06)

8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Kötelességem, és örömmel teljesítem, hogy ezen a helyen mondjak köszönetet elsősorban Prof.dr. Édes István (Debreceni Egyetem Kardiológiai Intézet) intézetvezető egyetemi tanárnak, dr. Kristóf Éva (Debreceni Egyetem Kardiológiai Intézet) adjunktusnőnek, valamint dr. Bagi Zsolt adjunktusnak, akik hasznos tanácsaikkal, útmutatásaikkal lehetővé tették dolgozatom megszületését.

Munkám feltételeit, a biztatást, és a szakmai segítséget elsősorban dr.Timár Sándor (Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza, Kecskemét, I.sz.Belgyógyászat/Kardiológia) volt megyei kardiológus főorvosnak köszönhetem , aki elindított a pályán, és sarkallt az új eredmények meghozatalára. Köszönöm dr. Nagy András osztályvezető főorvosnak, hogy biztatást adott munkám folytatására.

Közvetlen kollégáim (dr. Tóth Ágnes főorvosnő, dr. Kiss Attila főorvos, dr. Kovács Nándor szakorvos) odaadó, segítőkész munkája nélkül nem jöhettek volna létre a pontos ehokardiográfiás méréseket igénylő eredmények.

Végül, itt szeretnék köszönetet mondani dr. Vécsey László (Szegedi Egyetem Neurológiai Klinika) intézetvezető egyetemi tanárnak, aki elültette bennem a tudományos érdeklődés alapjait.

9. FÜGGELÉK

A függelék az értekezés alapjául szolgáló saját közlemények különlenyomatait tartalmazza.