

PhD tézisek

**Az a. brachiális endothel-függő flow-mediálta
dilatációjának ultrahang vizsgálata: a klinikai
alkalmazás küszöbén?**

Dr. Fábián Emília

Szegedi Tudományegyetem,

II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai

Központ, Szeged

2004

I. Bevezetés

A vaszkuláris endothel autocrin és paracrin szabályozás révén befolyásolja a vazotónust, a vérárvadást, az érfalban zajló gyulladáshos és trofikushos folyamatokat. Az endothel sejtek fontos szerepet játszanak az érfal fiziológhás funkciójának fenntartásában, azonban a dohányzás, kor, hypertonia, hypercholesterinaemia, diabetes és elhízás, homocysteinaemia, emelkedett C-reaktív protein, krónikus szisztémás gyulladás hatására az endothelium elveszti normális regulatív funkcióját. Az endothel diszfunkció számos kardiovaszkuláris kórkép, mint a stabil és instabil angina pectoris, akut miokardiális infarktushos, coronaria X-szindróma, klaudikáció és stroke kialakulásában szerepet játszik, ezért az endothelium funkció klinikai vizsgálata kiemelkedően fontos eszköze a vaszkuláris folyamatok vizsgálatának. Az endothelium funkció megítélésére számos, előnyökkel és hátrányokkal bíró módszert vezettek be. A leggyakrabban alkalmazott, a beteg számára kis megterhelést jelentős, non-invazív eljárás az a. brachiális endothelium-függő áramlás (flow) -mediálta dilatációjának vaszkuláris ultrahang vizsgálata. A áramlás -mediálta dilatáció mértéke az NO szintézis és számos endothelium által termelt vazoaktív anyag felszabadulásának függvénye. A vizsgálat során az áramlás fokozódása okozta nyíróerő, illetve az endothel által termelt NO hatására az a. brachiális dilatál. A vizsgálat végpontja a 4,5 perces leszorítást követő, reaktív hyperaemia alatt létrejövő flow-mediálta abszolút átlag, vagy százalékos érátmérőnövekedés (FMD) meghatározása.

Az FMD mérése non-invazív, ismételhető módszer, ezért a módszer klinikai hasznának megítélése intenzív kutatások tárgya. Az eddigi adatok alapján feltételezhető, hogy az endothelium funkció mérése a genetikai hajlam és a rizikó állapot integrált indexeként szolgálhat, az endothelium diszfunkció pedig a kardiovaszkuláris betegségek preklinikai markereként értékelhető, amely a kardiovaszkuláris események független prediktora. Klinikai vizsgálatok alapján igazolható, hogy a rizikó faktorok módosítása, illetve az endothel diszfunkció kórélettani alapjaira irányuló kezelés hatására javul az artéria brachiális reaktivitása. Feltehető, hogy az a. brachiális flow-mediálta dilatációjának vizsgálata a gyógyszeres kezelés hatásának megítélésére is alkalmazható.

II.

Célkitűzések

Feltételeztük, hogy az artéria brachiális endothel-függő flow-mediálta dilatációjának vaszkuláris ultrahang által történő mérése hasznos eszköze gyógyszeres kezelés hatásának megítélésére klinikai körülmények között is. Ezért célul tűztük ki:

II.1. Az a. brachiális flow-mediálta dilatációjának és az alkar mikrovaszkuláris reaktivitásának összehasonlítását esszenciális hypertóniás betegekben és normotóniásokban

Célunk annak meghatározása volt, egyenértékűnek tekinthető-e a két vizsgálati módszer az endothel diszfunkció detektálásában.

II.2. Simvastatin terhelésre jelentkező ST-depresszióra és endothel funkcióra kifejtett hatásának vizsgálatát coronaria-X szindrómás betegekben

Coronária X szindrómában a szisztémás endothelium diszfunkció EKG-pozitivitással társul anatómiailag ép koszorúerek ellenére. A statinok pleiotrop hatásuk révén javíthatják az endothel funkciót, ezért célul tűztük ki vizsgálatunkban a statin kezelés szisztémás endothel funkcióra és terhelésre jelentkező ST-depresszióra kifejtett hatásának értékelését.

II.3. Carvedilol és metoprolol vérnyomáscsökkentő és endothel funkcióra kifejtett hatásának összehasonlítását hypertóniás, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegekben

Vizsgálatunk ezen részében a 12 hetes α_1 -blokkoló tulajdonságokkal rendelkező non-szelektív β -adrenoreceptor blokkoló carvedilol és szelektív β_1 -adrenerg receptor blokkoló metoprolol vérnyomásra, endothel funkcióra, lipid- és szénhidrát-anyagcserére kifejtett hatását hasonlítottuk össze hypertóniás 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegekben.

III. Betegek és módszerek

III.1. Az a. brachiális flow-mediálta dilatációjának és az alkar mikrovaszkuláris reaktivitásának összehasonlítása esszenciális hypertóniás betegekben és normotóniásokban

III.1.1 Vizsgálati betegpopuláció

A vizsgált populáció 22 esszenciális hypertóniás férfiből (átlag életkor $50,5 \pm 6,9$ év, szisztolés vérnyomás $141,2 \pm 12,25$ Hgmm, diasztolés $85,8 \pm 7,02$ Hgmm) és 11 normotóniás férfiből (átlag életkor 41 ± 9 év, szisztolés vérnyomás $116,6 \pm 10$ Hgmm, diasztolés $68,3 \pm 5,59$ Hgmm) állt. Kizárási kritérium volt a 60 év feletti életkor, dohányzás, diabetes mellitus, >6.5 mmol/l összcholesterin-szint, indokolt tartós nitrátkezelés. A betegek a beválasztást megelőző 6 hónapban változatlan antihypertenzív kezelésben részesültek. A beválasztást megelőző szűrés alkalmával csak az endothel diszfunkciót igazoló $< 5\%$ FMD-vel rendelkező esszenciális hypertóniás betegeket vontuk be.

III.1.2 Laser Doppler flowmetry.

A bőr mikrocirculációjának vizsgálatára Laser Doppler (Periflux 5001, 780 mmhullámhossz) készüléket és PeriIont mikrofarmakológiai rendszert (Perimed AB, Järfälla, Sweden) alkalmaztunk. A bal alkaron 60 másodpercnyi alapáramlás rögzítését 2 dózis acetil-kolin és 2 dózis nitroprusszid-nátrium iontoforézise követte. A posztokklúziós reaktív hyperaemia teszt során 3 percig tartó artériás okklúziót hozunk létre a vizsgált végtagon szupraszisztolés nyomással, mandzsetta segítségével. A felengedés után az alkar bőrének hyperaemiáját detektáltuk standard laser Doppler fejjel. A doppler jeleket folyamatosan rögzítettük.

III.1.3. Az endothel funkció vizsgálata: az a. brachiális flow-mediálta dilatációja

Az endothel funkciót Celermajer módszere, a nemzetközi és a magyarországi konszenzus szerint az artéria brachiális áramlás fokozásával kiváltott érátmérő változása alapján határoztuk meg. A vizsgálat előtt a betegek 10 percet fekvő pihenésben a $20-25^{\circ}\text{C}$ hőmérsékletű vizsgálóhelyiségben. A vizsgálatokat minimum 10 órával az utolsó étkezést követően végeztük. Hewlett Packard SONOS 2000 ultrahangkészülékhez csatlakoztatott 7,5 MHz transducert alkalmaztunk, a méréseket S-VHS videokazettán rögzítettük. Az artéria brachialis átmérőjét 2D-módban longitudinális metszetben, a domináns jobb vagy

bal felkaron, egy anatómiai markertől, például bifurcatiótól fix távolságra, 2–15 cm-rel a könyökhajlat felett vizsgáltuk. Az anterior “m”-vonal és a posterior “m”-vonal közötti távolságot végdiastolében, EKG-kapuzással mértük. A felvételeket nyugalomban, a reaktív hyperaemia alatt, ismét nyugalomban, végül sublingualis nitrát alkalmazását követően készítettük. Az alpmérések után a vérnyomásmérő mandzsettáját a könyökhajlat alá helyeztük, a mandzsettát 270 Hgmm fölé fűjtük, s az alkart 4,5 percre leszorítottuk. A felengedést követő 45 és 60 s intervallumban ismét megmértük az érátmérőt. Az ér eredeti állapotába való visszatéréséhez szükséges 10 percnyi nyugalmi állapot után sublingualisan 400 µg glyceryl trinitrátot adtunk, majd a nitrát alkalmazását követően 3 perccel végeztük az utolsó méréseket a nitrát mediálta vazodilatáció (NMD) alatt. A maximális FMD-t és NMD-t 3 érátmérőből átlagoltuk, az alap érátmérőhöz viszonyított maximális értágulatot %-ban fejeztük ki.

III.2. Simvastatin hatásának vizsgálata coronaria-X szindrómás betegek terhelésre jelentkező ST-depressziójára és endothel funkciójára

III.2.1. Vizsgálati betegpopuláció

40 enyhe hypercholesterinaemiás coronaria-X szindrómás beteg került bevonásra. A coronaria-X szindróma diagnózisának felállítása a következő kritériumok alapján történt: típusos angina, terheléses EKG során jelentkező > 1 mm tranzien ST szegmens depresszió, myocardialis perfúziós scintigraphia során észlelhető tranzien (reverzibilis) perfúziós defektus, coronarographiával igazolt ép coronariák, szisztémás hypertonia és bal kamra hypertrophia hiánya. A thallium scintigraphiára és coronarographiára a bevonás előtt egy éven belül került sor. A reverzibilis perfúziós defektust mutató myocardialis perfúziós scintigramot értékeltük pozitívként. Az angiogramot akkor tekintettük normálisnak, ha vizuálisan sem volt észlelhető fali egyenetlenség. Bevonásra azon betegek kerültek, akik az alábbi feltételeknek megfeleltek: normal coronaria angiogram; pozitív terheléses EKG; pozitív myocardialis perfúziós scintigram; normal regionális és globális nyugalmi bal kamra funkció; enyhén emelkedett szérum össz-cholesterin szint (>5.2 mmol/l). Kizárási kritérium volt a korábbi myocardialis infarctus, szívbillentyű betegség, beleértve a mitrális prolapsust, congestív szívelégtelenség, cardiomyopathia, sinus csomó diszfunkció vagy vezetési zavar (bal Tawara-szárblock is), diabetes mellitus, vese-és májelégtelenség, dohányzás. A betegek az American Heart Association által javasolt II. fokozatú diétát

tartották, illetve β - blokkolókból és/vagy calcium-antagonistából álló antianginás kezelést és aspirint kaptak, nem részesülhettek tartós hatású nitrát, NO-donor, trimetazidine és angiotensin-konvertáló enzim inhibitor kezelésben, csak sublingvális nitrátkészítményt alkalmazhattak angina jelentkezése esetén. A bevonáskor alkalmazott gyógyszerelés változatlan maradt a vizsgálat időtartama alatt. A postmenopausás nőbetegek nem kaptak hormonpótló kezelést

III.2.2. Vizsgálati terv

Bevonáskor a szérum laboratóriumi elemzését és módosított Bruce-protokoll szerint terheléses EKG-t végeztünk, meghatároztuk az a. brachiális flow-mediálta dilatációját, majd a betegek randomizációt követően 12 héten keresztül placebo vagy 20 mg simvastatint kaptak.

III.2.3. Laboratóriumi mérések

Meghatároztuk a szérumösszkoleszterin-, HDL-koleszterin-, illetve szérumtriglicerid-szinteket. Az LDL-szintet a Friedewald-képlet alapján számítottuk.

III.2.4. Az endothel funkció vizsgálata: az a. brachiális flow-mediálta dilatációja

Az endothel funkciót a III.1.3. fejezetben leírt módszer szerint vizsgáltuk.

III.2.5. Terheléses EKG

A betegeken treadmill-ergometriát végeztünk módosított Bruce-protokoll szerint (Cardiovit AT-104 treadmill, Schiller). A vérnyomást, szívfrekvenciát és a 12-elvezetéses EKG-t nyugalomban, a terhelés alatt 1-percenként, a terhelés csúcán, majd a visszatérési időszakban, legalább 5 percig rögzítettük. Ezenkívül az EKG-t és az ST-szakasz változásait folyamatosan számítógép-programmal monitoroztuk és értékeltük. A terheléses EKG vizsgálat végpontja a kor-specifikus célfrekvencia elérése vagy a terhelés azonnali megszakítását szükségessé tévő tünetek megjelenése volt. A terheléses EKG-t $> 0,1$ mV vagy >1 mm (0,08 s-mal a J pont után) descendáló vagy horizontális ST-depresszió jelentkezése esetén tekintettük pozitívnak. A terhelési időt (percekben) is elemeztük, különös tekintettel a terhelés kezdetétől számított >1 mm ST-depresszió megjelenési idejére (ischaemia-mentes idő).

III.3. Carvedilol és metoprolol vérnyomáscsökkentő és endothel funkcióra kifejtett hatásának összehasonlítása hypertóniás, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeken.

III.3.1. Vizsgálati betegpopuláció

A vizsgálat két centrumában 36 nem-inzulin dependens diabeteses, enyhe vagy középsúlyos hypertóniában (szisztolés vérnyomás 130-180 Hgmm, diasztolés vérnyomás 85-110 Hgmm ismételt mérések során) szenvedő beteget vontunk be a következő beválasztási kritériumok alapján: egyensúlyban lévő szénhidrát háztartást eredményező diéta vagy fél éve változatlan per os antidiabetikus kezelés (hemogloblin A1c < 7%), fél éve változatlan antihypertenzív kezelés (enalapril, ca-antagonista, centrális és perifériás vazodilatator, diuretikum), össz-koleszterin<6.5 mmol/l, LDL-koleszterin<3.4 mmol/l, triglycerid<2.3 mmol/l, illetve az artéria brachialis vaszkuláris ultrahanggal mért, endothel diszfunkciót igazoló, kóros endothel-függő flow-mediálta dilatációja (FMD:<5%). Kizárási kritérium volt a korábban lezajlott myocardialis infarktus és instabil angina, stroke, stabil angina, angiographiával igazolt koszorúérbetegség, szekunder hypertonia, az igazolt perifériás érbetegség, a vese-és májelégtelenség (normálérték kétszeresét meghaladó transzamináz értékek), β -blokkoló kezelés bevezetésének kontraindikációja, az indokolt nitrát és lipidesökkentő kezelés, ismert nitrát intolerancia, dohányzás, fogamzóképes kor anticoncipienst nem szedő nőkben.

III.3.2. Vizsgálati terv

A prospektív, nyílt, randomizált, többközpontú vizsgálatba azon betegek kerültek bevonásra, akik a randomizálás előtt egy héttel végzett szűrő (W-1) vizit és a bevonási (W0) vizit alkalmával egyaránt megfeleltek a fenti beválasztási és kizárási kritériumok alapján. A betegek a bevonáskor (W0) véletlenszerűen randomizáltan két csoportba kerültek, vagy 2x12,5 mg carvedilolt (n=19) , vagy 50 mg metoprolol szukcinátot (n=17) kaptak, az addig alkalmazott terápia mellé, vérnyomáscsökkentő indikációval. Bevonáskor (W0) és a 12 hetes kezelést követően (W12) a vérminták laboratóriumi elemzését végeztük, illetve az artéria brachiális flow-mediálta dilatációja alapján értékeltük az endothel funkciót. A betegeket a 12 hetes kezelés során 4 hetente ellenőriztük, amikor az anamnesis, a rutin fizikális vizsgálat vérnyomás, EKG mellett a mellékhatások jelentkezését, kísérő betegségek állapotát ellenőriztük, illetve minden viziten rögzítettünk. Ha a betegek nem

érték el 130/80 Hgmm cél-vérnyomást, a vizsgálati gyógyszerek dózisékat megdupláztuk. A beválasztást megelőzően bevezetett egyéb gyógyszerek dózisa a vizsgálat időtartama alatt változatlan maradt. A menopausában lévő nőbetegek nem kaptak hormonkezelést.

III.3.3. Vérnyomás mérése

A szisztolés (Korotkoff I.fázis) és diasztolés (Korotkoff V. fázis) vérnyomást és a pulzust 10 min pihenés után ülő helyzetben mértük ugyanazon a karon, kalibrált higgyanos vérnyomásmérővel, 3 alkalommal, majd a mérési eredményeket átlagoltuk.

III.3.4. Laboratóriumi mérések

A HbA1c, szérum glucose, össz-koleszterin, LDL koleszterin, HDL koleszterin, triglycerid, májenzimek, kreatinin koncentrációt standard klinikai laboratóriumi módszerrel határoztuk meg. A tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1 és vascular cell adhesion molecule-1 szinteket enzyme-linked immunosorbent assay-vel (Asserachrom tPA és AI-1 kettek, és h-sVCAM-1 ELISA kit, Roche Inc, France) mértük.

III.3.5. Az endothel funkció vizsgálata: az a. brachiális flow-mediálta dilatációja

Az endothel funkciót a III.1.3. fejezetben leírt módszer szerint vizsgáltuk.

III.4. Statisztikai elemzés

A mért értékeket átlag \pm standard deviációban fejeztük ki. A randomizációkor és a vizsgálat végén kapott eredmények statisztikai analíziséhez kétmintás Student-*t* próbát, a korrelációk meghatározására Pearson korreláció számítást alkalmaztunk. A $p < 0,05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

IV. Eredmények

IV.1. Az a. brachiális flow-mediálta dilatációjának és az alkar mikrovaszkuláris reaktivitásának összehasonlítása esszenciális hypertóniás betegekben és normotóniásokban

Az endothel diszfunkció detektálható volt mind az a. brachiális flow-mediálta dilatációjának vaszkuláris ultrahang általi mérésével, mind az alkari mikrocirkuláció laser dopplerrel történő detektálásával.

IV.1.1. Laser Doppler flowmetry

A posztokkluzív reaktív hyperaemiás válasz és a két dózis acetil-kolinra adott válasz szignifikánsan alacsonyabb volt ($p < 0,01$; $p < 0,05$) a hypertóniás csoportban a normotóniás csoporthoz viszonyítva. A nitroprusszid-nátriumra adott válasz azonosnak bizonyult mindkét csoportban.

IV.1.2. Flow-mediálta dilatáció és nitrát-mediálta dilatáció

Az FMD szignifikánsan alacsonyabb volt esszenciális hypertóniásokban ($3,98 \pm 2,4\%$ vs. $9,3 \pm 4,9\%$, $p < 0,001$). A nitrát-mediálta dilatáció alacsonyabb volt a hypertóniás betegekben, de nem volt szignifikáns a különbség ($14,46 \pm 6,59\%$ vs. $18,21 \pm 9,7\%$, $p = ns$).

Nem volt korreláció ($p = ns$) az FMD és az acetylcholinra adott maximális válasz ($r = 0,28$), illetve a nitroprusszidra és nitrátra adott válasz ($r = 0,31$) között.

IV.2. Simvastatin hatásának vizsgálata coronaria-X szindrómás betegek terhelésre jelentkező ST-depressziójára és endothel funkciójára

12 hetes simvastatin kezelés jótékony hatással bírt mind a lipid paraméterekre, mind az endothel funkcióra.

IV.2.1. Lipidszintek

A koleszterin-szintek nem változtak szignifikánsan a placebo csoportban. Az összkoleszterin-szint szignifikáns 26 %-os csökkenését ($5,86 \pm 0,13$ mmol/l vs. $4,63 \pm 0,37$ mmol/l, $p < 0,0001$), valamint az LDL-szint szignifikáns 38 %-os csökkenését ($4,47 \pm 0,12$ mmol/l vs. $3,22 \pm 0,37$ mmol/l, $p < 0,0001$) észleltük a 12 hetes simvastatin kezelést követően. Ugyanakkor az HDL-szint szignifikáns 7 %-os növekedését tapasztaltuk ($0,99 \pm 0,05$ mmol/l vs. $1,05 \pm 0,05$ mmol/l, $p < 0,0001$) a simvastatin csoportban. Szignifikáns korreláció mutatkozott az összkoleszterin és LDL-szint csökkenése között ($r = 0,99$). A triglycerid szintek nem változtak szignifikánsan a vizsgálat ideje alatt egyik csoportban sem ($p = ns$).

IV.2.2. Az endothel funkció vizsgálata: az a. brachiális flow-mediálta dilatációja

Az arteria brachialis flow-mediálta dilatációja nem változott szignifikánsan a placebo csoportban ($4,07 \pm 0,12\%$ vs. $4,06 \pm 0,15\%$, $p = ns$), de szignifikánsan 52%-al nőtt a simvastatin kezelést követően ($4,01 \pm 0,91\%$ vs. $6,12 \pm 0,79\%$, $P < 0,0001$). A nitrátra adott válasz hasonló volt a vizsgálat mindkét stádiumában mindkét csoportban.

IV.2.3. Terheléses EKG

A beválasztási kritériumoknak megfelelően a betegek terheléses EKG-ja pozitív eredményű volt a randomizációkor. A vizsgálat végén a placebo csoportban nem volt szignifikáns különbség a terheléses EKG során a >1 mm-es ST szakasz depresszió megjelenéséig eltelt időben, míg a simvastatin csoportban ez az időintervallum szignifikánsan hosszabb lett ($4,45 \pm 0,39$ min vs. $5,33 \pm 0,27$ min, $P < 0,0001$). A 12 hét simvastatin kezelést követően 4 beteg esetében a terheléses EKG során nem alakult ki kóros ST-depresszió és a terhelést a célfrekvencia elérésekor szakítottuk meg.

Az FMD százalékos javulása és az ST depresszió kialakulásáig eltelt idő, illetve a szérum összkoleszterin-szint és LDL-szint csökkenése között nem találtunk szignifikáns korrelációt. A szignifikánsan hosszabb ischaemia-mentes idő a flow-mediálta dilatáció javulásával párosult minden esetben.

IV. 3. Carvedilol és metoprolol vérnyomáscsökkentő és endothel funkcióra kifejtett hatásának összehasonlítása

A carvedilol kezelés szignifikánsan javította az endothelium vasomotor funkcióját hypertóniás, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeken, de a metoprolol szukcinát nem. A két csoport között bevonáskor nem volt szignifikáns különbség a klinikai paraméterek tekintetében. A kezelés alatt mindkét vizsgálati csoportban szignifikáns módon csökkent mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás, valamint a szívfrekvencia is ($p < 0,0001$). Ha a betegek nem érték el 130/80 Hgmm cél-vérnyomást, a vizsgálati gyógyszerek dózisait megdupláztuk. A vizsgálat végén az I csoport betegek átlagosan 35,5 mg/nap carvedilolt, a II csoport betegek átlagosan 67,6 mg metoprolol szukcinátot szedtek.

Az egy hetes különbséggel elvégzett szűrő (W -1) és randomizációs (W0) viziteknel az FMD értékek között különbség nem volt (W-1 $2,71 \pm 1,12$ % vs. W0 $2,72 \pm 1,11$ % a carvedilol csoportban, W-1 $3,41 \pm 0,97$ % vs. W0 $3,42 \pm 0,89$ % a metoprolol csoportban), mely a módszer reprodukálhatóságát jelzi a vizsgált betegcsoportokban.

A 12 hetes carvedilol kezelés szignifikáns módon növelte a kezelés kezdetekor kóros FMD értékét (W0 $2,72 \pm 1,11$ % vs. W12 $5,50 \pm 2,28$ %, $p < 0,0001$), míg a metoprolol kezelés nem változtatta meg szignifikáns módon ezt az endothel funkciót jelző paramétert (W0 $3,42 \pm 0,89$ % vs. W12 $3,99 \pm 1,18$ %, $p = ns$).

Az endotheltől független nitrát indukálta dilatációt (NMD) egyik vizsgálati szer sem befolyásolta (W0 $13,35 \pm 4,41$ % vs. W12 $13,31 \pm 3,14$ %, $p=ns$ a carvedilol csoportban, W0 $12,96 \pm 3,51$ % vs. W12 $12,15 \pm 2,61$ %, $p=ns$ a metoprolol csoportban).

A szénhidrát és zsírsavanyagcserét jellemző paraméterekre egyik szer sem volt szignifikáns hatással a 12 hetes kezelés alatt.

A szöveti plasminogen activator és plasminogen activator inhibitor-1 szintek emelkedettek voltak randomizációkor, de nem változtak a kezelés hatására egyik csoportban sem. A vascular cell adhesion molecule-1 szint normális tartományban volt a bevonáskor, de nem változott a vizsgálat végére.

V. Összefoglalás, az értekezés új megállapításai

Az értekezés új megállapításai:

1. Az endothel diszfunkció mind az a. brachiális flow-mediálta dilatációjának vaszkuláris ultrahang általi mérésével, mind az alkari mikrocirkuláció laser dopplerrel történő detektálásával kimutatható, azonban az endothel-függő alkari mikrocirkuláció detektálásával nem mutatható ki minden esetben az a.brachiális endothel-függő flow-mediálta dilatációjával már mérhető endothel diszfunkció.
2. 12 hetes simvastatin kezelés nemcsak a lipid paraméterekre jótékony hatású , hanem az a.brachiális flow-mediálta dilatációjával vizsgálható szisztémás endothel funkcióra is. A terheléses EKG során a > 1 mm ST szegmens depresszió megjelenéséig eltelt idő növekedése az endothel funkció javulását tükrözi.
3. Hypertóniás, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek 12 hetes carvedilol és metoprolol szukcinát kezelése során a carvedilol szignifikánsan javította az endothelium FMD által értékelhető vasomotor funkcióját , míg a metoprolol szukcinát nem, egyik szer sem befolyásolta az endothel markerek szintjét. **Következtetésekként**, az artéria brachiális endothel-függő low-mediálta dilatációjának ultrahang vizsgálata alkalmazható a klinikai gyakorlatban az endothelium funkció megítélésére, illetve az endothel diszfunkció oki gyógyszeres kezelése hatásának értékelésére.

Publikációk

Az értekezésben felhasznált saját közlemények

I. Fábián E, Varga A. A simvastatin kezelés hatása hypercholesterinaemiás, coronaria X szindrómás betegek endothelfunkciójára. Orvosi Hetilap 2002; 36:2063-67.

II. Nagy L, Bajko S, **Fábián E,** Farkas K, Fazekas Á, Forster T, Járai Z, Kolozsvári E, Kovács I, Pálinkás A, Pécsváradi Zs, Rónaszéki A, Varga A, Vereckey G. Magyar konszenzus az artéria brachialis áramlásfüggő “flow mediated” vasodilatációjának vizsgálatához. Érbetegségek 2003;2:47-50.

III. Farkas K, Fabian E, Kolossvary E, Jarai Z, Farsang Cs. Noninvasive Assessment of Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension: Comparison of the Forearm Microvascular Reactivity with Flow-mediated Dilatation of the Brachial Artery. Int J Angiology 2003;12:224-28.

IV. Fabian E, Varga A, Picano E, Vajo Z, Ronaszeki A, Csanady M. Effect of Simvastatin on Endothelial Function in Cardiac Syndrome -X Patients. Am J Cardiol 2004;94:652-55. (IF: 3,059)

V. Nagy L, Fábián E, Kovács I. Carvedilol és metoprolol vérnyomáscsökkentő és endothel funkcióra kifejtett hatásának összehasonlítása hypertoniás, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeken. Cardiologia Hungarica 2004;34:178-83.

VI. Fábián E, Csanády M. Simvastatin hatása coronaria-X szindrómás betegek terhelésre jelentkező ST-depressziójára és endothel funkciójára. Cardiologia Hungarica 2004; in press

VII. Fabian E, Nagy L, Vajo Z, Kovacs I, Csanady M. Comparison of the Effects of Carvedilol and Metoprolol on Blood Pressure and Endothelial Function in Patients with Hypertension and type-2 Diabetes Mellitus. *Int J Cardiol* 2004, submitted

A témához kapcsolódó saját absztraktok

I. Fabian E, Pacetti E, Nemes B, Varga A, Morelos M, Rossi PC, Stock I, Picano E. Exercise perfusion scintigraphy positivity is associated with peripheral endothelial dysfunction in patients with normal coronary arteries. *Proceedings of the International Stress Echo Meeting, Florence, Italy, 1999*;45.

II. Pacetti E, Talarico L, Varga A, Morelos M, **Fabian E**, Nemes B, Stock I, Rossi PC. Angina pectoris e disfunzione vascolare periferica in pazienti con scintigrafia miocardica da sforzo positiva ed albero coronarico angiograficamente normale. *4 Congresso Nazionale FADOI. 5-8 Maggio 1999, Genova. Book of proceedings*, 27.

III. Fábían E, Pacetti E, Nemes B, Varga A, Morelos M, Rossi PC, Stock I. Picano E. Perifériás endothel dysfunctio pozitív perfúziós szívizomscintigraphiával és negatív coronarographiával rendelkező betegekben. *Cardiologia Hungarica. Supplementum 1999*;2:71.

IV. Varga A, Pratali L, **Fabian E**, Pacetti E, Nemes B, Morelos M, Stock I, Rossi PC, Picano E. Exercise perfusion scintigraphy positivity is associated with peripheral vascular endothelial dysfunction in patients with normal coronary arteries. *Eur Heart J* 1999;20 (S):1100 A. (IF:6,131)

V. R. Amyot, A.Varga, M. Morelos, **E. Fabian**, O. Rodriguez, L .Pratali, E. Picano. Stress induced ST segment depression: anatomic lie or physiologic truth. *Proceedings of the International Stress Echo Meeting, Pisa, Italy, 2000*;45.

VI. Fabian E, Varga A, Pacetti E, Pratali L, Morelos M, Rossi PC, Stock I, Picano E. Exercise perfusion scintigraphy positivity is associated with peripheral vascular endothelial dysfunction in patients with normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 35:482 A (6,278)

VII. Fabian E, Varga A, Plonska E, Tomesányi J, Bedros RJ. Effect of statin therapy on the coronary and endothelial function in cardiac syndrome-X patients. *Proceedings of the 8th Alpe-Adria Cardiology Meeting, Portoroz, Slovenia, 2000*;51.

VIII. Varga A, Morelos M, **Fabian E**, Rodriguez O, Pratali L, Picano E. The effect of systemic endothelial dysfunction and coronary artery disease on electrocardiographic and functional signs of ischemia during stress. *J Am Coll Cardiol* 2000;35 :422 A (6,278)

IX. **Fábián E**, Varga A, Morelos M, Pratali L, Stock I, Picano E. A szisztémás endothelium diszfunkció és a koszorúsérbetegség kapcsolata a stressz indukálta iszkémia funkcionális és EKG paramétereivel. *Cardiologia Hungarica. Supplementum* 2000;2:17.

X. **Fabian E**, Varga A, Tomcsányi J, Stock I, Picano E. The Beneficial Effect of Statin Therapy on Endothelial Function and Exercise-Induced Ischemia in Hypercholesterolemic Patients with Cardiac Syndrome X. *Circulation* 2000; 102: 2403 A. (10,255)

XI. **Fabian E**, Varga A, Tomcsanyi J, Stock I, Picano E. The Beneficial Effect of Statin Therapy on Endothelial Function and Exercise-Induced Ischaemia in Hypercholesterolemic Patients with Cardiac Syndrome X. Proceedings of the 4th annual meeting of the Working Group on Echocardiography of the ESC, Lisbon, Portugal, 2000;21:22.

XII. **Fábián E**, Varga A. statin kezelés jótékony hatása a szisztémás endothelium funkcióra coronária X szindrómás betegekben. *Cardiologia Hungarica. Supplementum* 2001;2:95.

XIII. **Fábián E**, Farkas K, Kolossvary E, Járai Z, Farsang Cs. Esszenciális hypertóniás betegek endothel diszfunkciójának non-invazív vizsgálati módszerei: az a. brachiális flow-mediált dilatációjának és az alkar mikrovaszkuláris reaktivitásának összehasonlítása. *Cardiologia Hungarica. Supplementum* 2002; 2:79.

XIV. Nagy L, **Fábián E**, Tálósi L. Hypertóniás betegek áramlás-függő dilatációjának dinamikája. *Cardiologia Hungarica. Supplementum* 2002; 2:80.

XV. **Fabian E**, Varga A, Picano E, Soos P, Csanady M. The Chronic Statin Therapy Exerts Beneficial Effect on Systemic Endothelial Function and Exercise-Induced Ischemia in Hypercholesterolemic Patients with Cardiac Syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:219B. (6,278)

XVI. Farkas K, **Fabian E**, Kolossvary E, Jarai Z, Farsang Cs. Noninvasive assessment of endothelial dysfunction in essential hypertension; comparison of the forearm microvascular reactivity with flow mediated dilatation of the brachial artery. *Journal of Hypertens* 2002; 20: 290 A. (3,534)

XVII. Nagy L, **Fábián E**, Kovács I, Rónaszéki A. Carvedilol és metoprolol vérnyomáscsökkentő és endothel funkcióra kifejtett hatásának összehasonlítása

hypertoniás, 2-es típusú diabetes

mellitusban szenvedő betegeken.

Cardiologia Hungarica, Supplementum 2004;2:26.