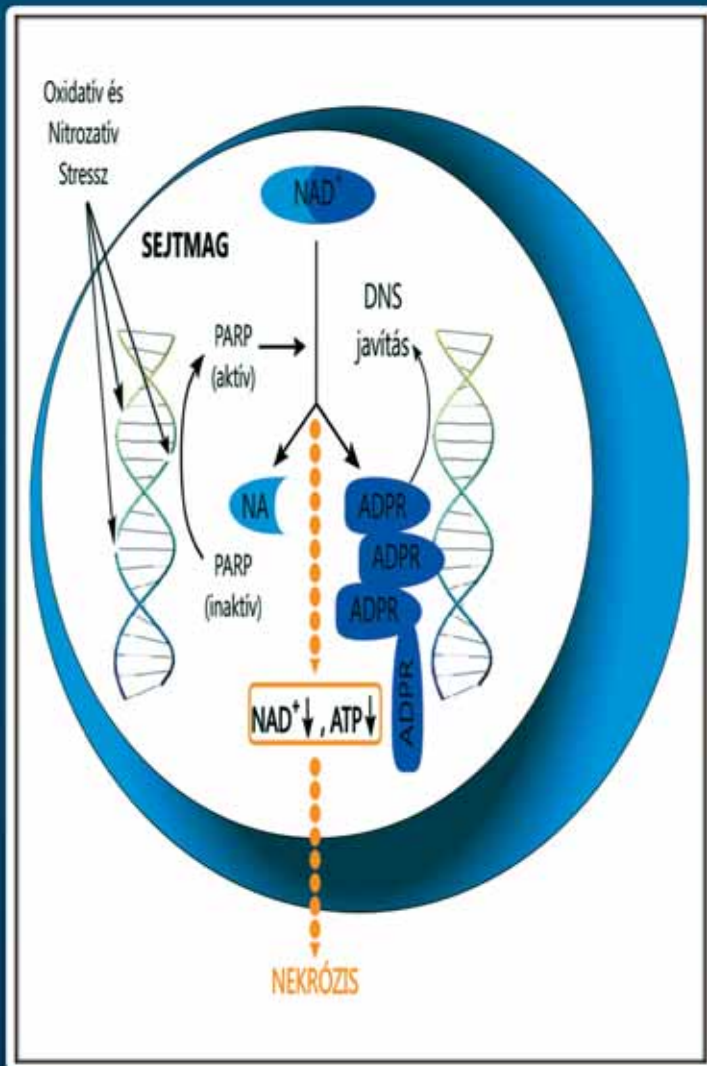


# ÉRBE TEGSÉGEK

orvostudományi szakfolyóirat

2013/2.



Magyar Haemorheologiai Társaság 20. Kongresszusa

Absztraktok

Papp Judit, Bótor Dávid,  
Sándor Barbara, Tóth András,  
Biró Katalin, Csernus Zita,  
Tóth Kálmán, Késmárky Gábor  
**A Raynaud-jelenség  
hemoreológiai vonatkozásai**

Zolcsák Zita, Udvarhelyi Anna,  
Janicsek Zsófia, Szepes Mónika,  
Dr. Kiss Levente  
**Javítható-e a sejtalapú terápia-  
hatékonysága poli(ADP-ribóz)  
polimeráz-inhibitoros  
előkezeléssel?**

Kongresszusok, rendezvények



Magyar Angiológiai és Érsébeszeti Társaság  
Magyar Cardiovascularis és Intervenciós Radiológiai Társaság





# PÉCSI ANGIOLÓGIAI NAPOK

2013. november 21-23.

*Tisztelt Kollégák!*

A Magyar Angiológiai és Érsebészeti Társaság és a Magyar Cardiovascularis és Intervenciós Radiológiai Társaság VI. Közös Kongresszusának szervezési jogát Pécs kapta meg.

Amikor 1364-ben Nagy Lajos királyunk V. Orbán Pápához küldte a Pécsi Egyetem alapítólevelét helybenhagyás végett, ezekkel a szavakkal ajánlotta a Pápa figyelmébe: „Pécs a tudomány magvainak terjesztésére különösen alkalmas”. Az elmúlt évszázadok bizonyították, hogy a megelőlegezett bizalomnak a város szellemi ereje eleget tudott tenni. Erreth Lajos 1885-ben Európa híré sebészeti osztályt alapított és vezetett. Az Egyetem és a sebészet újkori története 1924-ben kezdődött, amikor megkezdte működését a Dischka Győző utcában a Sebészeti Klinika Bakay Lajos vezetésével. Az azóta eltelt időszak alatt a város számos kiemelkedő sebész és radiológus egyéniséget adott hazánkban és Európában. Elég legyen csak a teljesség igénye nélkül Bakay, Neuber, Schmidt, Kudász, Póka, Karlinger, Kiss, Benkő, Kuhn, Horváth nevét említeni.

A város azonban nem csak az egyeteme, hanem történelmi, kulturális öröksége miatt is ismert. A Pécs 2010 Európa Kulturális Fővárosa projektnek az egyik legnagyobb beruházása a **Zsolnay Kulturális Negyed**, amely elkészülése után a város legvonzóbb részévé vált. A Zsolnay Gyár új köntösbe bújtatott épületeiben változatos művészeti, kulturális, közművelődési és oktatási intézmények nyíltak meg, ezzel a Zsolnay gyár területe Pécs eleven kulturális negyede lett.

(<http://www.zskn.hu/terkep>, <http://www.zsn.hu/>)

A Mecsek déli lejtőin igazi mediterrán hangulat uralkodik, karnyújtásnyira a Villányi borvidéktől, mely a tudomány művelésén túlmenően kiváló kikapcsolódásra is lehetőséget ad.

**Sok szeretettel várjuk a kollégákat 2013. novemberében a Pécsi Angiológiai Napokra!**

*A Zsolnay Kulturális Negyedről Cseri László készített felvételeket.*



# Pécsi Angiológiai Napok

**Helyszín:** Pécs, Zsolnay Kulturális Negyed,  
Zsolnay Vilmos u. 37.

**Időpont:** 2013. november 21-23.

**Kreditpont:** várhatóan 18 pont

## A konferencia fő témái:

- Az aneurysmák endovasculáris és hagyományos sebészete
- A vénás betegségek diagnosztikájának és kezelésének új lehetőségei
- A carotis betegség ellátásának kérdése
- A polyvascularis betegek korszerű ellátása
- A diabeteses betegek korszerű kezelése
- A dialízis shunt-ök szövődményeinek ellátása

## Fontos határidők:

Absztrakt beküldés: 2013. június 30.  
Kedvezményes regisztráció: 2013. szeptember 25.

## Szervezők:

Kollar Lajos,  
Battyáni István  
és a Partners Kft.

## **The Hungarian Journal of Vascular Diseases**

*Scientific Journal of the Hungarian Society  
for Angiology and Vascular Surgery  
and of the Cardiovascular  
and Interventional Radiological Society  
of Hungary*

## **Contents Vol. XX. No. 2. 2013.**

### **Papers**

*20TH CONGRESS OF  
THE HUNGARIAN SOCIETY  
OF HEMORHEOLOGY.....27*

*Judit Papp M.D., David Botor M.D., Barbara Sandor M.D.,  
Andras Toth M.D., Katalin Biro M.D., Zita Csernus M.D.,  
Kalman Toth M.D., Gabor Kesmarky M.D.:  
RAYNAUD PHENOMENON FROM  
HAEMORHEOLOGICAL POINT OF VIEW.....33*

*Zita Zolcsak M.D., Anna Udvarhelyi M.D.,  
Zsófia Janicsek M.D., Monika Szepes M.D.,  
Levente Kiss M.D.:  
IS IT POSSIBLE TO INCREASE THE EFFICACY  
OF CELL-BASED THERAPIES USING  
POLY(ADP-RIBOSE) INHIBITORS?  
REPORT FROM AN IN VITRO STUDY.....41*

## **ÉRBETEGSÉGEK • THE HUNGARIAN JOURNAL OF VASCULAR DISEASES**

**A Magyar Angiológiai és Érsebészeti Társaság, valamint a Magyar Cardiovascularis  
és Intervenció Radiológiai Társaság tudományos folyóirata**

*Scientific Journal of the Hungarian Society for Angiology and Vascular Surgery  
and of the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Hungary*

**FŐSZERKESZTŐ: DR. BIHARI IMRE • ISSN 1218-36-36**

**Szerkesztőbizottság:** dr. Acsády György, dr. Dzsiniich Csaba, dr. Hüttl Kálmán,  
dr. Jámbor Gyula, dr. Lázár István, dr. Mátyás Lajos, dr. Nagy Endre, dr. Entz László

**Rovatvezetők:** Artériák: dr. Nemes Attila • Vénák: dr. Menyhei Gábor • Endovasculáris beavatkozások: dr. Kollár Lajos  
Alaptudományok: dr. Monos Emil • Haemorheológia: dr. Pécsváradi Zsolt • Belgyógyászat: dr. Meskó Éva  
Radiológia: dr. Battyáni István • Gyermekkori érbetegségek: dr. Tasnádi Géza

**Kiadja az ANGIOLÓGIAI Kft. Felelős kiadó: az ANGIOLÓGIAI Kft. ügyvezető igazgatója.**

**Szerkesztőség címe: 1081 Budapest, Népszínház u. 42-44. Tel./Fax: 3345-468.**

**Tervezőszerkesztő: Kincses Gábor • Nyomdai munkák: Printmedia Com Kft.**

**Honlap: <http://www.erbetegsegek.com/>**

## Kedves Kolléganők és Kollégák!

A 2013. év különlegesnek számít a Magyar Haemorheologiai Társaság életében, ugyanis társaságunk alapításának 20. évfordulóját ünnepli. Az évfordulóról méltóképpen kívánunk megemlékezni az idei haemorheologiai rendezvényekkel. Ennek jegyében került sor tavasszal a “Véráramlás napja” című szimpóziumra, most pedig társaságunk 20. kongresszusát rendezzük meg Pécsen a 17. Európai Klinikai Haemorheologiai és Mikrocirkulációs Konferenciával (*17th Conference of the European Society for Hemorheology and Microcirculation*) párhuzamosan. E konferenciák lehetőséget nyújtanak a haemorheológiával és mikrocirkulációval foglalkozó magyar szakemberek és érdeklődők tudományos eszmecserejére, és bepillantást nyerhetünk az e témával foglalkozó nemzetközi előadók, kutatók találkozásába. Helyszínünk, a pécsi Kodály Központ méltó környezetet teremt e színvonalas eseménynek.

Minden kedves érdeklődőnek hasznos és kellemes időtöltést kívánunk.

*Dr. Késmárky Gábor*  
MHT elnöke

*Prof. Dr. Kollár Lajos*  
MHT tiszteletbeli elnöke

*Prof. Dr. Tóth Kálmán*  
ESCHM Konferencia elnöke

**Magyar Haemorheologiai Társaság**  
**20. Kongresszusa**  
*(20th Congress of  
the Hungarian Society of Hemorheology)*

Az Európai Klinikai Haemorheologiai és  
Mikrocirkulációs Társaság 17. Konferenciájának  
(2013. július 6-9.) társrendezvénye  
*(parallel with the 17th Conference of  
the European Society of Clinical Hemorheology  
and Microcirculation)*

**Pécs, Kodály Központ**  
2013. július 8.

**Program**

11:45-11:50 **Megnyitó** (*Opening ceremony*)

11:50-13:00 I. szimpózium (*Symposium I*)

**Klinikai haemorheologia 2013.**  
*(Clinical hemorheology 2013)*

Üléselnök (Chairpersons): Bernát Sándor Iván,  
Imre Sándor

I/1. Vékási Judit<sup>1</sup>, Márton Zsolt<sup>2</sup>, Késmárky Gábor<sup>2</sup>,  
Tóth Kálmán<sup>2</sup>

**Haemorheologiai faktorok szerepe a  
hypertóniás és a diabéteses retinopathia  
kialakulásában**

*(Role of hemorheological factors in the develop-  
ment of hypertensive and diabetic retinopathy)*

<sup>1</sup>PTE KK Szemészeti Klinika, Pécs  
*(Department of Ophthalmology, University of  
Pécs, Pécs)*

<sup>2</sup>PTE KK I. sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs  
*(1st Department of Medicine, University of Pécs,  
Pécs)*

I/2. Kovács Ágnes<sup>1</sup>, Szikszai Zita<sup>2</sup>, Paragh György<sup>1</sup>,  
Imre Sándor<sup>1</sup>

**Klinikai haemorheologia 90 éves kor felett**  
*(Clinical hemorheology over the age of 90)*

<sup>1</sup>DE OEC ÁOK Belgyógyászati Intézet, Debre-  
cen *(Department of Medicine, University of De-  
brecen, Debrecen)*

<sup>2</sup>MTA Atommag Kutató Intézet, Debrecen  
*(Institute for Nuclear Research of the Hungarian  
Academy of Sciences, Debrecen)*

I/3. Bernát Sándor Iván  
**Haemostaseologia és haemorheologia**  
*(Hemostaseology and hemorheology)*  
Magyar Honvédség Egészségügyi Központ I. sz.  
Belgyógyászati Osztály Angiológia, Budapest

*(1st Department of Medicine, Division of Angiology,  
Medical Center of Hungarian Defence Forces,  
Budapest)*

I/4. Rábai Miklós<sup>1</sup>, Herbert J. Meiselman<sup>2</sup>,  
Tóth Kálmán<sup>1</sup>

**A vörösvérsejt deformabilitásról,  
avagy a reticulocyttáktól a sarlósejtekig**  
*(Red blood cell deformability: from reticulocytes  
to sickle cells)*

<sup>1</sup>PTE KK I. sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs  
*(1st Department of Medicine, University of Pécs,  
Pécs)*

<sup>2</sup>University of Southern California, Keck School  
of Medicine, Department of Physiology and  
Biophysics, Los Angeles, CA, USA

13:00-14:00 Ebédszünet (*Lunch*)

14:00-15:30 II. szimpózium (*Symposium II*)

**Trombocita gátlók és antikoagulánsok:  
új és régi gyógyszerek a mindennapi  
gyakorlatban**

*(Antiplatelet drugs and anticoagulants:  
new and old agents in the everyday practice)*

A Magyar Kardiológusok Társasága és a Magyar  
Haemorheologiai Társaság közös szimpóziuma a  
Pfizer Kft. támogatásával

*(Joint symposium of the Hungarian Society of  
Cardiology and Hungarian Society of  
Hemorheology sponsored by Pfizer Ltd.)*

Üléselnök (Chairpersons): Kiss Róbert Gábor,  
Késmárky Gábor

II/1. Kiss Róbert Gábor

**Trombocita gátlás diabéteszben**  
*(Platelet inhibition in diabetes)*

Magyar Honvédség Egészségügyi Központ  
Kardiológiai Osztály, Budapest  
*(Department of Cardiology, Medical Center  
of Hungarian Defence Forces, Budapest)*

II/2. Koltai Katalin

**Trombocita aggregometria helye a klinikai  
gyakorlatban**

*(Role of platelet aggregometry in clinical practice)*  
PTE KK I. sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs  
*(1st Department of Medicine, University of Pécs,  
Pécs)*

II/3. Habon Tamás

**Antikoaguláns terápia 2013-ban**  
*(Anticoagulation therapy in 2013)*

PTE KK I. sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs  
*(1st Department of Medicine, University of Pécs,  
Pécs)*

- II/4. Komócsi András, Tornyos Adrienn, Vorobcsuk András  
**Új generációs antikoagulánsok biztonságossága és hatékonysága akut koronária szindrómában**  
*(Safety and efficacy of the novel anticoagulants in acute coronary syndromes)*  
PTE KK Szívgyógyászati Klinika, Pécs  
*(Heart Institute, University of Pécs, Pécs)*
- 15:30-15:45 Kávészünet *(Coffee break)*
- 15:45-17:15 III. szimpózium *(Symposium III)*  
**A perifériás érbetegség mikrocirkulációs jellemzői, a kezelés lehetőségei**  
*(Characteristics of microcirculation in peripheral artery diseases, therapeutic possibilities)*  
A Magyar Angiológiai és Érsebészeti Társaság és a Magyar Haemorheológiai Társaság közös szimpóziuma  
*(Joint symposium of the Hungarian Society of Angiology and Vascular Surgery and Hungarian Society of Hemorheology)*  
Üléselnök *(Chairpersons)*: Kollár Lajos, Pécsvárad Zsolt
- III/1. Késmárky Gábor, Biró Katalin, Sándor Barbara, Papp Judit, Tóth András, Koltai Katalin  
**A perifériás ütőérbetegség ellátása a bizonyítékok fényében**  
*(Evidence-based treatment of peripheral artery diseases)*  
PTE KK I. sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs  
*(1st Department of Medicine, University of Pécs, Pécs)*
- III/2. Deres Péter, Bernát Sándor Iván  
**Áttekintés a transzcután oxigén mérés keringési betegségekben betöltött szerepéről**  
*(Review on the role of transcutaneous oxygen tension measurement in circulatory disorders)*  
Magyar Honvédség Egészségügyi Központ I.sz. Belgyógyászati Osztály Angiológia, Budapest  
*(1st Department of Medicine, Division of Angiology, Medical Center of Hungarian Defence Forces, Budapest)*
- III/3. Kollár Lajos  
**A heparinoid kezelés szerepe perifériás érbetegségben**  
*(Role of heparinoid treatment in peripheral artery disease)*  
PTE KK Érsebészeti Tanszék, Pécs  
*(Department of Vascular Surgery, University of Pécs, Pécs)*

- III/4. Pécsvárad Zsolt  
**Prostanoid kezelés kritikus végtag ischaemiában**  
*(Prostanoid treatment in critical limb ischemia)*  
Pest Megyei Flór Ferenc Kórház,  
II. Belgyógyászati Osztály Angiológia, Kistarcsa  
*(2nd Department of Medicine Angiology, Flór Ferenc Pest County Hospital, Kistarcsa)*
- 17:15-17:30 **Tesztírás** *(Test)*
- 18:30 Indulás Villányba borkóstolóval egybekötött vacsorára  
*(Departure to Villány for dinner and wine-tasting)*

## ABSZTRAKTOK

## I. szimpózium

## KLINIKAI HAEMORHEOLOGIA 2013.

I/1. HAEMORHEOLOGIAI FAKTOROK SZEREPE A HYPERTONIÁS ÉS A DIABETESES RETINOPATHIA KIALAKULÁSÁBAN  
**Vékási Judit<sup>1</sup>, Márton Zsolt<sup>2</sup>, Késmárky Gábor<sup>2</sup>, Tóth Kálmán<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>PTE KK Szemészeti Klinika, Pécs

<sup>2</sup>PTE KK I.sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs

A haemorheológiai faktorok bizonyítottan fontos szerepet játszanak a vascularis betegségek kialakulásában. Jelen tanulmányunkban 33 hypertoniás (23 nő és 10 férfi, átlagéletkor: 55 év) és 30 diabeteses beteg (14 nő és 16 férfi, átlagéletkor: 57 év) szemfenéki képét és haemorheológiai paramétereit (hematokrit, fibrinogénszint, plazma és teljes vér viszkozitás (TVV) kapilláris viszkoziméterrel, vörösvérsejt aggregáció Myrenne és LORCA aggregométerrel) vizsgáltuk egészséges kontrollokhöz viszonyítva. Az összes haemorheológiai paraméter a kóros tartományban volt és szignifikánsan magasabb értékek jellemezték az egészséges kontrollokhöz viszonyítva. A hypertoniás betegeknél a hematokrit ( $p < 0,05$ ), a plazma fibrinogén ( $p < 0,01$ ), a plazma viszkozitás ( $p < 0,01$ ), a teljes vér viszkozitás ( $p < 0,01$ ) szignifikáns emelkedése volt észlelhető. A haemorheológiai faktorokat a hypertonia súlyosságának és a szemfenéki képnek megfelelő romló tendencia jellemezte, így értékük szignifikánsan ( $p < 0,01$ ) magasabb volt a III. stádiumú (TVV 90 s<sup>-1</sup>-nál: 6,02 mPas), mint az I. stádiumú (TVV 90 s<sup>-1</sup>-nál: 4,51 mPas) hypertoniás szemfenéki képpel rendelkező betegek körében. A diabeteses betegeknél a hematokrit ( $p < 0,01$ ), a plazma fibrinogén ( $p < 0,001$ ), a plazma viszkozitás ( $p < 0,01$ ), a teljes vér viszkozitás ( $p < 0,001$ ), a vörösvérsejt aggregáció ( $p < 0,05$ ) értékek voltak szignifikánsan emelkedettek. Eredményeink azt igazolják, hogy hypertoniás és diabeteses betegekben a haemorheológiai

faktorok kóros eltérést mutatnak az egészséges kontrollokhöz viszonyítva. Összefüggést találtunk a paraméterek értékei és a szemfenéki eltérések között. Mindezek felhívják a figyelmet arra, hogy a kóros haemorheológiai faktorok szerepet játszhatnak a hipertóniás és a diabeteses retinopathia kialakulásában.

## 1/2. KLINIKAI HAEMORHEOLOGIA 90 ÉVES KOR FELETT

**Kovács Ágnes<sup>1</sup>, Szikszai Zita<sup>2</sup>, Paragh György<sup>1</sup>,  
Imre Sándor<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>DE OEC ÁOK Belgyógyászati Intézet, Debrecen

<sup>2</sup>MTA Atommag Kutató Intézet, Debrecen

**Bevezetés:** Az öregedés életjelenség, ami nem azonos az élő szerkezet elromlásával, mert akkor mennél öregebb egy élőlény, annál rosszabbul kellene működnie, a legöregebbeknek a legrosszabbul. Ennek ellentmondanak a 90 év felettiek vizsgálatának eredményei.

**Módszer:** Számos biokémiai jellegű laboratóriumi paraméter mellett hematológiai és haemorheológiai paramétereket is vizsgáltunk (összesen 52 paramétert) előbb klinikai értelemben egészségesnek tekinthető 60-74 és 75-90 éves egyéneknél, majd 90 éves kor felettiekénél, ez utóbbiaknál válogatás nélkül. A 90 évesnél idősebbek Debrecen város lakosságának 0,4%-át tették ki (834 fő), közülük 304 személy kivizsgálására került sor.

**Eredmények:** A vizsgált paraméterek többségében az értékek a felnőttkori normál tartományon belül helyezkedtek el a 90 évesnél idősebbeknél. A kis számban jelentkező és statisztikailag szignifikáns változások nem tükröztek extrém eltolódást semmilyen irányban. Az idősebb (60-74 éves) és idős (75-90 éves) korosztály összehasonlítása az agastyánokkal (90 év felett) azt a meglepő eredményt mutatta, hogy a koleszterin és triglicerid szint szignifikánsan csökkent, a HDL-koleszterin szint pedig szignifikánsan növekedett a kor előrehaladtával.

**Következtetés:** A haemorheológiai és egyéb laboratóriumi értékek viszonylagos javulását 90 éves kor felett az magyarázhatja, hogy ekkor már, kevés kivételtől eltekintve, csak a populáció legéletképebb tagjai, az ún. túlélők („survivors”) élnek.

## 1/3. HAEMOSTASEOLOGIA ÉS HAEMORHEOLOGIA

**Bernát Sándor Iván**

*MH EK Honvédkórház*

*I.sz. Belgyógyászati Osztály - Angiológia, Budapest*

Sok összefüggést igazolt a tudományos kutatás a véráramlás és a véralvadás között. Nem véletlen, hogy az artériás rendszerben hol alakulnak ki trombózisok. Ilyen predilekciós hely a carotis bifurkáció, a coronaria erek eredésétől számított proximális néhány centiméter, az arteria renalis eredése. Ennek oka az, hogy a nagy nyírási sebességgrádiens és nyírófeszültség kiválthatja a trombociták aggregációját, alakváltozását, „release”

funkcióját. A vénás oldalon ezzel szemben a lassult véráramlás okoz emelkedett lokális vörösvérsejt koncentrációt, magas vérviszkozitást, lokális hypoxaemiát, acidózist, fokozott vörösvérsejt aggregációt, sejt sérülést, az intracelluláris ADP kiáramlását a sejtből. Ennek hatására fokozott trombocita aggregációt és fokozott alvadást észlelünk. A kétféle – artériás és vénás – trombus szerkezete is más. E szerkezetbeli különbség oka is rheológiai. Az artériás „fehér trombus” trombocitákat, fehérvérsejteket és fibrint tartalmaz. Ennek oka a vér laminák gyors és egymáshoz képest is nagyobb különbséget mutató áramlása. A vénás „vörös trombus” döntő részben vörösvérsejteket tartalmaz és kis részben trombocitákat, fehérvérsejteket. Ennek oka pedig a lassult véráramlás, a magas vörösvérsejt koncentráció. A szívben kialakuló trombózisoknak is döntően rheológiai okai vannak. A pitvari fülcsében a legkisebb a véráramlási sebesség, emiatt itt alakul ki trombus a leggyakrabban. A kitágult – >50 mm átmérőjű – pitvarban gyakrabban lassult a véráramlás és gyakrabban alakul ki pitvari trombus. Ha a mitralis billentyű insuffitentiája miatt a szisztole fázisában jelentősebb vér visszaáramlás van a pitvar felé, és így a pitvari véráramlás felgyorsul, a pitvari trombózisok száma csökken. Szoros kapcsolat igazolható egyrészt a haematocrit érték, vérviszkozitás, másrészt a vérzési idő, trombocita funkció között. Az anaemiás betegek között sokkal kevesebb a trombo-embóliás esemény, mint a polyglobuliás betegek között. Ez az összefüggés a vérviszkozitás és a trombo-embóliás események gyakorisága között is kimutatható.

## 1/4. A VÖRÖSVÉRSEJT DEFORMABILITÁSRÓL, AVAGY A RETICULOCYTÁKTÓL A SARLÓSEJTEKIG

**Rábai Miklós<sup>1</sup>, Herbert J. Meiselman<sup>2</sup>, Tóth Kálmán<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>PTE KK I.sz. Belgyógyászati Klinika,  
Pécs, Magyarország

<sup>2</sup>University of Southern California, Keck School  
of Medicine, Department of Physiology and Biophysics,  
Los Angeles, CA, USA

A mikrokeringésben a vörösvérsejtek méretüknél kisebb kapillárisokon haladnak keresztül. Ennek során a sejtek sorba rendeződnek, a külső nyíróerők hatására alakjuk megnyúlik, a sejtek deformálódnak, majd a kapilláris rendszeren való áthaladást követően spontán visszanyerik eredeti bikonkáv alakjukat. A vörösvérsejtek deformabilitását alapvetően három tényező határozza meg: a sejt felület-térfogat aránya, a citoplazma viszkozitása és a membrán viszkoelaszticitása. A paraméterekben bekövetkező változások a sejtek alakjának megváltozásához is elvezetnek. Ennek hatására változatos formájú, ugyanakkor egyes betegségekben jellegzetes, egyedi alakú vörösvérsejtek jelennek meg a keringésben. A normális, bikonkáv alaktól való bármilyen eltérés a deformabilitás csökkenéséhez, a mikrokeringés károsodásához, a test

szöveiteinek kóros oxigénellátásához, energiahiányához, végül a megfelelő ellátás nélkül maradt sejtek halálához vezet. A vér egyes szigorúan szabályozott tulajdonságainak (pH, ozmotikus nyomás) megváltozása, a sejtek mechanikai (műbillentyű, extracorporalis keringés) és oxidatív károsodása (ischaemia/reperfúziós károsodás, gyulladásos folyamatok, krónikus hemolízis, antioxidánsok hiánya), parazita okozta fertőzés (a Plasmodium genus okozta malária) és bizonyos genetikai betegségek (hemoglobinopathiák, metabolikus folyamatok enzimeinek deficienciái, membránfehérjék mutációi) játsszák a legfontosabb szerepet a vörösvérsejtek deformabilitásának károsodásában.

## II. szimpóziium

### TROMBOCITA GÁTLÓK ÉS ANTIKOAGULÁNSOK: ÚJ ÉS RÉGI GYÓGYSZEREK A MINDENNAPI GYAKORLATBAN

#### II/1. TROMBOCITA GÁTLÁS DIABÉTESZBEN

**Kiss Róbert Gábor**

*MH EK Honvédkórház Kardiológiai Osztály, Budapest*

#### II/2. TROMBOCITA AGGREGOMETRIA HELYE A KLINIKAI GYAKORLATBAN

**Koltai Katalin**

*PTE KK I.sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs*

Számos klinikai vizsgálat igazolta a trombocita aggregáció gátló kezelésre adott válaszkészség variabilitását. Koronária sztent implantáción átesett, kettős aggregáció gátló terápiában részesülő betegek esetén a terápia melletti fokozott trombocita aggregabilitás (high on-treatment platelet aggregability, HPR) és a kardiovaszkuláris szövődmények gyakoribb előfordulása közötti összefüggést meggyőzően bizonyították az elmúlt években. A trombocita aggregometria módszertana nem egységes, különböző tesztek terjedtek el mind a kutatásban, mind a klinikai gyakorlatban, az „arany standard” optikai aggregometria mellett jól ismert többek között a VerifyNow, a PFA-100 és a Multiplate rendszer, ill. a VASP foszforiláció vizsgálat. Az újabb kutatási eredmények alapján nem egyértelmű, hogy a különböző trombocita aggregometriás módszerek milyen biztonsággal jelzik előre a kockázatot, és módosítható-e a kockázat a trombocita aggregáció gátlás aggregometrián alapuló személyre szabásával. Az eddigi eredmények alapján úgy tűnik, hogy a HPR a magas kockázatú, PCI-n átesett betegekben bír a legnagyobb prediktív értékkel, és a rövidtávú nem kívánatos események köthetők hozzá leginkább. A jelenlegi európai és amerikai ajánlások az új P2Y12 gátlók alkalmazását helyezik előtérbe akut koronária szindróma esetén, kevés helyet hagyva ezáltal a trombocita aggregometrián alapuló terápia módosításnak. Az új mellkassebészeti irányelvekbe II.a szintű ajánlasként

bekerült a sebészeti beavatkozások halasztási időtartamának trombocita aggregometrián alapuló meghatározása kettős aggregáció gátlás esetén. Számos releváns kérdés vár még tisztázásra a trombocita aggregometria klinikai alkalmazásával, módszertanával, a nem kívánatos klinikai eseményekkel összefüggésbe hozható határértékek kijelölésével kapcsolatban. Különböző betegpopulációk eltérő mértékben profitálhatnak a személyre szabott aggregáció gátló kezeléssel, és az optimális trombocita reaktivitás mértéke időbeli változást is mutathat. A trombocita aggregometria a későbbiekben szerepet játszhat a vérzéses kockázat felmérésében is az új P2Y12 gátlókkal történő kezelés esetén.

## II/3. ANTIKOAGULÁNS TERÁPIA 2013-BAN

**Habon Tamás**

*PTE KK I.sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs*

Az orális antikoagulánsok széles körben használt gyógyszerkészítmények. Jelentőségük a vénás és artériás tromboembóliák megelőzésében az utóbbi évtizedekben folyamatosan nőtt. A tartós orális antikoaguláns kezelés fontosabb indikációi a vénás tromboembólia (VTE) primer és szekunder prevenciója, a szisztémás embolizáció megelőzése pitvarfibrillációban, a szisztémás embolizáció, műbillentyű trombozisz megelőzése műbillentyűs betegekben, az ismételt infarktus, stroke megelőzése kiterjedt, mellő fali akut szívinfarktust követően, a szisztémás embolizáció profilaxisa mitrális sztenózisban, a stroke, a miokardiális infarktus, a hirtelen halál megelőzése kiterjedt artériás érbetegség esetén, az artériás trombozisz profilaxisa perifériás artériás érbetegségekben valamint érsebészeti beavatkozást követően.

A pitvarfibrilláció az egyik leggyakoribb szívritmuszavar, melynek előfordulása jelentősen nőtt az elmúlt évtizedekben. Pitvarfibrilláció esetén a stroke kockázata ötszöröse nővekszik, mely a vizsgálati eredmények alapján warfarin kezeléssel 64%-kal csökkenthető. Széles körű alkalmazása ellenére a warfarin kezelés nehézségei jól ismertek, ezért a kumarinkezelést igénylő pitvarfibrillálók mintegy 50%-a kap csak K-vitamin antagonistát és ezen betegek jelentős része (30-60%) nem a biztonságos és hatásos INR tartományban van.

A fentiek figyelembevételével igény mutatkozott olyan „ideális” véralvadásgátló kifejlesztésére, mely a K-vitamin antagonistákéval legalább egyenértékű hatást fejt ki alacsony vérzés kockázat mellett, szájon át adható, biológiai hatásosulása és farmakokinetikája csak kis mértékben változó, nincs jelentős kölcsönhatása más szerekkel, kevés a mellékhatása, és nem igényel folyamatos laboratóriumi monitorozást. Az új orális alvadásgátló szerek (NOAC) kétféleképpen hatnak, a rivaroxaban, apixaban, edoxaban a Xa alvadási faktort, a dabigatran pedig közvetlenül a trombint (IIa faktor), a plazmatikus alvadás effektor molekuláját gátolja. Nem valvuláris pitvarfibrillációban több nagy multicentrikus vizsgálat igazolta az NOAC



szerek hatékonyságát és biztonságosságát warfarinnal és aszpirinnel szemben is.

Az AVERROES vizsgálat igazolta, hogy a Xa-inhibitor apixabannal összehasonlítva az aszpirin kezelésben részesülő pitvarfibrilláló betegek trombotikus eseményeinek száma magasabb, míg a vérzéses rizikója nem alacsonyabb. A legújabb vizsgálatok és metaanalízisek tanúsága szerint kérdésessé vált az ASA szerepe a pitvarfibrilláció stroke prevenciójában, mivel igazán alacsony rizikó esetén ( $CHA_2DS_2-VASc=0$ ) csak a vérzéses rizikót fokozza, ennél magasabb score mellett pedig nem kellően hatékony. A RE-LY vizsgálatban warfarinnal összehasonlítva a nagyobb dózisú dabigatran kezelés mellett a stroke rizikója szignifikánsan alacsonyabbnak mutatkozott hasonló vérzéses eseményszám mellett, míg az alacsonyabb dózis alkalmazása esetén kisebb számban jelentkeztek vérzések azonos hatékonyság mellett. A ROCKET-AF vizsgálatban a rivaroxaban egyenértékű volt, az ARISTOTLE vizsgálatban az apixaban hatékonyabb volt a stroke/szisztémás embolizáció kivédésében. A biztonságosság tekintetében kiemelkedő jelentőségű, hogy mindhárom új szer esetében erősen szignifikánsan csökkent a rettegett vérzéses stroke gyakorisága. Az új orális antikoagulánsok direkt összehasonlítása ilyen jellegű vizsgálat hiányában meglehetősen spekulatív jellegű, de az alkalmazás során a különböző farmakológiai és farmakokinetikai jellemzőket érdemes figyelembe venni. Mint minden új gyógyszeres kezelési lehetőség esetében, számos kérdés megválaszolása szükséges. Az összefoglaló előadás a legfontosabb gyakorlati kérdésekre próbál választ adni a teljesség igénye nélkül.

#### II/4. ÚJ GENERÁCIÓS ANTIKOAGULÁNSOK BIZTONSÁGOSSÁGA ÉS HATÉKONYSÁGA AKUT KORONÁRIA SZINDRÓMÁBAN

**Komócsi András, Tornyos Adrienn, Vorobcsuk András**  
*PTE KK Szívgyógyászati Klinika, Pécs*

Háttér: Az akut koronária eseményen (ACS) átesett betegek között a kettős trombocita aggregáció gátlás (TAG) alkalmazása ellenére a trombotikus események fokozott rizikója figyelhető meg. Az új generációs orális antikoagulánsok, így az aktivált X. faktor (anti-Xa) és a direkt trombin inhibitorok (DTI) szerepe vitatott ebben az indikációs körben.

Célkitűzés: Az új generációs antikoaguláns kezelés hatékonyságának és biztonságosságának elemzése akut koronária szindrómás betegcsoporton történt vizsgálatokban.

Módszerek: Elektronikus adatbázisokban történő keresést végeztünk a prospektív, randomizált, placebo-kontrollált klinikai vizsgálatok (RCT) azonosítására melyek az anti-Xa vagy DTI kezelés hatékonyságát vizsgálták TAG kezelést kapó ACS-en átesett betegcsoportban. Hatékonysági mutatóként a teljes mortalitás, a stent trombozisz és a major adverz események összetett végpontját,

míg biztonságossági mutatóként a TIMI definíció szerinti major vérzés előfordulását vettük figyelembe. Nettó klinikai hatékonyság mutatójaként az ischaemiás és a major vérzéses események kompozit végpontját értékeltük.

Eredmények: 2000. január és 2011. decembere közötti időszakban 31.286 beteg bevonásával készült 11 RCT-t azonosítottunk. A vizsgálatok metaanalízise alapján az új generációs antikoagulánsok TAG kezelés mellett történő alkalmazása a vérzéses események gyakoriságának dramatikus növekedéséhez vezet (OR: 3,03; 95% CI: 2,20-4,16;  $p<0,000001$ ). Szignifikáns, de mérsékelt redukció volt a sztent trombozisz és az ischaemiás események rizikójában, míg a gyógyszerek alkalmazása nem járt a halálozási adatok javulásával. A nettó klinikai hatékonyság tekintetében az új generációs antikoagulánsok nem hoztak hasznot a placebóval összevetve (OR: 0,98 95% CI 0,9-1,06;  $p=0,57$ ).

Összefoglalás: Az anti-Xa és DTI szerek akut koronária szindrómában történő alkalmazása a vérzéses események gyakoriságának drámai fokozódásához vezet, ami aránytalanul magas az ischaemiás események megelőzéséhez köthető haszonhoz képest.

### III. szimpózium

#### A PERIFÉRIÁS ÉRBETEGEK MIKROCIRKULÁCIÓS JELLEMZŐI, A KEZELÉS LEHETŐSÉGEI

##### III/1. A PERIFÉRIÁS ÜTŐÉRBETEGSÉG ELLÁTÁSA A BIZONYÍTÉKOK FÉNYÉBEN

**Késmárky Gábor, Biró Katalin, Sándor Barbara,  
Papp Judit, Tóth András, Koltai Katalin**  
*PTE KK I.sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs*

Az ütőérbetegségek a vezető morbiditási és mortalitási tényezők az ún. fejlett országokban, így hazánkban is. A koszorúér-betegség diagnosztikája, szekunder prevenciója és tüneti kezelése az irányelvekben jól megfogalmazott, széles körben ismert és nagyrészt alkalmazásra is kerül, az ellátó intézmény hálózat – magyar viszonylatban – jól szervezett. Ezzel szemben a perifériás ütőérbetegségek diagnosztikája, a létező irányelvek ismerete és alkalmazása eddig jelentős mértékben hiányos volt, illetve országunkban rendkívül egyenlőtlen eloszlást mutatott. Ezért a perifériás ütőérszűkület felismerésére gyakran elkésztett a legsúlyosabb stádiumban, kritikus végtag ischaemiában kerül sor, amikor a szekunder prevenció eszköztárának már nincs elég ideje, hogy kifejtse jótékony hatását, a revaszkularizáció sokszor már nem lehetséges, az amputáció elkerülhetetlen, az egy éven belüli életet veszélyeztető kardiovaszkuláris esemény ráta magas.

A perifériás ütőérbetegség a klasszikus claudicatio intermittens tünetet a betegeknek csak kisebb részében idézi elő, ezért a magas rizikójú személyek célzott vizsgálata, a felismert betegknél pedig a szekunder prevenció nem-gyógyszeres (pl. rendszeres fizikai testedzés,

egészséges étrend) és gyógyszeres (trombocita gátló, sztatin, ACE gátló) eszközeinek használata számos lábat és életet menthet meg, jelentős részben elkerülhetővé tenné az életminőséget is romboló kritikus végtag ischaemia kialakulását. Kritikus végtag ischaemiában ugyanis végtagmentés céljából a revaszkularizáción kívül evidencián alapuló egyértelműen hatékony kezelés egyelőre nem áll rendelkezésünkre, és a fájdalomcsillapítás lehetőségei is korlátozottak, hiszen elsősorban tartós otthoni morfin típusú gyógyszerre volna szükség, ami Magyarországon ilyen indikációval nem támogatott. Az évtizedek óta – leggyakrabban csak a hagyományok okán vagy jobb híján – használt szerek (infúziós kezelések) jelentős része valójában nem hatásos. Így különösen fontos egyrészt azoknak a betegeknek a kiválasztása, akiknél az amputáció elkerülhetetlen, másrészt annak tudatos, mérési eredményekkel alátámasztható kiválasztása, hogy kik azok a betegek, akiknél a nyugalmi fájdalom megszüntetésére és/vagy a sebgyógyulásra van esély, és melyik az a gyógyszer, amelyik segít ennek elérésében. A közismert műszeres diagnosztikai lehetőségek (Doppler-vizsgálat, alsó végtagi vérnyomásmérés, angiographia) korlátai mellett a szöveti oxigén tenzió mérés hozzájárulhat a heparinoid, prosztanoid, hemodilúciós vagy egyéb terápiák hatásosságának felméréséhez.

### III/2. ÁTTEKINTÉS A TRANSZKUTÁN OXIGÉN MÉRÉS KERINGÉSI BETEGSÉGEKBEN BETÖLTÖTT SZEREPÉRŐL

**Deres Péter, Bernát Sándor Iván**

*MH EK Honvédkórház*

*I.sz. Belgyógyászati Osztály - Angiológia, Budapest*

Évtizedekkel ezelőtt egy, a szövetek oxigén ellátottságának mérését lehetővé tevő, nem-invazív módszer került kifejlesztésre. A transzkután oxigén mérés (TcPO<sub>2</sub> vagy TCOM) elektrokémiai reakció útján keletkező elektromosság alapján érzékeli a kapillárisokból a bőrön keresztül az elektródákig diffundáló oxigén mennyiségét. Az elektromosság nagysága a bőrfelszínre elért oxigén mennyiségét tükrözi. Az oxigén diffúzióját az elektróda alatti bőr 42°C-ra történő felmelegítésével fokozzuk. A kalibrációhoz szükséges rövid idő elteltével, a TCOM azonnali és folyamatos adatokat szolgáltat a szervezet szövetekhez történő oxigénszállítási képességéről. Bár az eredmény nemcsak a perifériás érellátottságtól, hanem a vér oxigénszállítási kapacitásától és a kardiorespiratorikus rendszertől is függ, a TCOM-t széles körben alkalmazzák a perifériás vaszkulátúra oxigén ellátási képességének mérésére. A klinikai gyakorlatban a módszert előszeretettel használják cukorbetegségben, krónikus alsó végtagi fekélybetegségben szenvedőknél a sebgyógyulás előrejelzésére, a vazoaktív terápiára adott válasz mérésére, és az optimális amputációs szint meghatározásához is hasznos információkat nyújthat. A szerző a munkacsoport TCOM-mel a klinikai alkalmazások területén szerzett egy éves tapasztalataiba is rövid

betekintést nyújt. A rendszer az általa szolgáltatott gyors és folyamatos adatokkal olyan korszerű módszerrel is összevethető, mint az izmok BOLD-MRI felvétele.

### III/3. A HEPARINOID KEZELÉS SZEREPE A PERIFÉRIÁS ÉRBETEGSÉGEKBEN

**Kollár Lajos**

*PTE KK Érsebészeti Tanszék, Pécs*

### III/4. PROSZTANOID KEZELÉS KRITIKUS VÉGTAG ISCHAEMIÁBAN (ILOCRITERIA VIZSGÁLAT)

**Pécsvárad Zsolt**

*Pest Megyei Flór Ferenc Kórház,*

*II. Belgyógyászati Osztály Angiológia, Kistarcsa*

A krónikus kritikus végtagischaemia (KKVI) súlyos kórkép igen magas amputációs rátával. A kezelés elsősorban intervenciós radiológiai és érsebészeti, azonban ha ezek nem eredményesek, akkor manapság egyedül a mikrocirkulációt számos módon befolyásoló prostanoid kezelés kerülhet szóba végtagmentés céljából. Ez azonban nagyon költséges és igen hosszú hospitalizációt igényel (3 hét) és bizonytalan a kimenetele az irodalmi adatok alapján.

Ahhoz, hogy jobb rövid és hosszútávú előjelzést adhassunk a hatásáról, osztályunk u.n. NIS vizsgálatot tervezett olyan KKVI betegeknek, akiknek már csak az amputációs lehetőség volt adott a társszakmák véleménye szerint.

A vizsgálat kulcsfontosságú része a mikrocirkuláció javulásának mértékét jelezni képes szöveti oxigénszint (TCPO<sub>2</sub>) meghatározása funkcionális és kinetikai mérésekkel, mely alapján jobb előjelzést remélünk, ami mind etikai, mind pénzügyi szempontból fontos. A vizsgálati tervünket nemzetközi szinten (FDA) befogadták. 9 hazai központban történik a vizsgálat.

A vizsgálatban Ilomedin gyógyszer alkalmazás utasítása szerint járunk el, naponta 6 órás kezelést alkalmazva 3 héten keresztül testsúly és tolerancia függő dózisban. A vizsgálat során a végtagon fekvő, megemelt, lógatott pozícióban, oxigén belégzés mellett határozzuk meg a szöveti oxigénszintet, valamint kinetikusan követjük az Ilomedin hatását az infúzió alkalmazásának első órájában. Emellett boka/kar indexet mérünk, fájdalomskálát és életminőség kérdőívet tölt ki a beteg. A betegeket bejövettelkor, 3 hét, 3,6,12 hónapokban ellenőrizzük.

A tervezett 125 beteg bevételére 2012 végére megtörtént a 9 hazai központban (*Flór Ferenc kórház Kistarcsa, Szent Imre kórház Budapest, Pécsi Tudomány Egyetem I.sz. Belklinika, BAZ megyei Kórház Miskolc, Hetényi kórház Szolnok, Lumniczer Kórház Kaposvár, Bajcsy kórház Budapest, Péterfy kórház Budapest*).

A 2013 decemberében végződő vizsgálat tervezetnek részletei mellett a jelenleg a betegek 50%-nál befejeződött vizsgálat első eredményeiről, tapasztalatairól is beszámolunk.

# A Raynaud-jelenség hemoreológiai vonatkozásai

PAPP JUDIT<sup>1</sup>, BÓTOR DÁVID<sup>1</sup>, SÁNDOR BARBARA<sup>1</sup>, TÓTH ANDRÁS<sup>1</sup>,  
BIRÓ KATALIN<sup>1</sup>, CSERNUS ZITA<sup>2</sup>, TÓTH KÁLMÁN<sup>1</sup>, KÉSMÁRKY GÁBOR<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ I.sz. Belgyógyászati Klinika

<sup>2</sup>Országos Vérellátó Szolgálat Pécsi Regionális Vérellátó Központ

## Absztrakt

A Raynaud-jelenség az acralis részek epizódikus, fájdalmas, rohamokban jelentkező keringészavara. A szekunder formát (Raynaud-szindróma) változatos etiológiájú kórképek okozzák, a primer forma (Raynaud-kór) esetében háttérbetegség nem derül ki.

Tanulmányunkban az angiológiai szakrendelésre beérkező 51 Raynaud-jelenségben szenvedő beteg vérmintáiból meghatároztuk a vér hemoreológiai paramétereit; hematokritot (Htk), plazma és teljes vér viszkozitást (PV, VV), vörösvérsejt (vvs) aggregációt és deformabilitást, illetve a vér áramlási képességét jellemző Htk/VV hányadost. Ezen paramétereket egy 58 fős, egészséges önkéntesekből álló kontroll csoporthoz hasonlítottuk. Vizsgáltuk továbbá a Raynaud-betegekben különböző kóros fehérjék jelenlétét (hideg agglutinin, krioglobulin, antifoszfolipid antitestek).

A vizsgált betegek 3/4-e hideg agglutinin, 42%-a pedig krioglobulin pozitívnak bizonyult. Az antifoszfolipid szűrés 17%-ban mutatott eltérést. Az egészséges kontroll csoporthoz képest az aggregációs index szignifikánsan nagyobb volt. A magas nyírófeszültségeken szignifikánsan alacsonyabb vvs deformabilitást kaptunk a Raynaud-betegekben. A Htk/VV hányadosa pedig szignifikánsan magasabb volt a Raynaud csoportban a kontroll csoporthoz képest.

A Raynaud-jelenség hátterében játszódó folyamatok részletesebb megismerése elengedhetetlen az újabb kezelési stratégiák kidolgozásához. Vizsgálataink során megfigyeltük a Raynaud-jelenséget mutató betegeknél a kóros fehérjék felszaporodását a vérben. A vvs aggregáció fokozottan bizonyult Raynaud-betegségben, amely jelenség hátterében a vérben felszaporodó kóros fehérjék szerepét feltételezzük. A vvs deformabilitásra utaló értékek is kedvezőtlenebbnek bizonyultak betegeinknél, ami szerepet játszhat a mikrokeringés romlásában, egyben utal arra, hogy nem csupán vazospazmusról, hanem komplex keringési zavarról lehet szó. A testhőmérsékleten mért, a vér oxigénszállító kapacitására utaló magasabb Htk/VV érték kompenzációs mechanizmus lehet.

**Kulcsszavak:** Raynaud-jelenség, Raynaud betegség, laboratóriumi vizsgálatok

## Raynaud phenomenon from haemorheological point of view

### Abstract

The Raynaud phenomenon is a temporary, painful circulatory disturbance of acral parts which appears in paroxysms. The secondary form (Raynaud syndrome) is caused by various other diseases, but in the primary form (Raynaud disease) there is no other disease in the background. In our study of the blood samples of 51 Raynaud phenomenon patients different haemorheological parameters were checked: haematocrit (Htk), plasma (PV) and whole blood viscosity (VV), red blood cell (vvs) aggregation and deformability and the Htk/VV value which is characteristic of the blood's ability to flow. These parameters were compared to a control group of 58 healthy voluntary people. Examinations were also performed on different proteins in the blood in Raynaud disease cases: cold agglutinin, cryoglobulin, antiphospholipid antibody. Cold agglutinin was found in 3/4 of patients and cryoglobulin in 42%. The antiphospholipid test in 17% was positive. The aggregation index was significantly higher than in normal controls. On high sheering stress the vvs deformability was lower in Raynaud disease. The Htk/VV quotient was significantly higher in the Raynaud group than in the controls. It is vital to know the details of the processes which take place in the background of the Raynaud phenomenon to work out new treatment strategies. During our study some pathological proteins were observed in the blood of Raynaud phenomenon patients. The vvs aggregation proved to be increased in Raynaud disease, which is supposed to be caused by an increased amount of pathological proteins in the blood. Characteristic values of vvs deformability are worse in our patients, which can play some part in the deterioration of the microcirculation and suggests that not only vasospasm but a complex circulatory disturbance is behind it. It could be a compensatory mechanism that the Htk/VV value hints at increased oxygen carrying capacity increased.

**Keywords:** Raynaud-phenomenon, Raynaud-disease, laboratory examinations

## 1. Bevezetés

### 1.1. Raynaud-jelenség

A Raynaud-jelenség vazospasztikus rendellenesség, túlzott vazomotoros válasz, amelynek következtében bizonyos területek vérellátása romlik, így azok jellegzetes színváltozással reagálnak. A rohamokban jelentkező, fájdalmas keringésvizsgálat rendszerint hideg vagy érzelmi stressz váltja ki. Az érintett területek jellemzően a kéz ujjai, de a lábakon, a törzsön, sőt az arcon is jelentkezhetnek a tünetek. A roham három fázisban zajlik le. Az érintett terület elfehéredik a vérellátás romlása miatti hipoxia következményeként, majd cianotikus kék színt vesz fel a megszorodó redukált hemoglobin következtében, ezután a spazmus oldódásával reaktív hiperémia következik be. A végtagban kialakuló keringési zavar és hipoxia súlyos esetben fekélyesedéshez, gangrénához vezethet.

A Raynaud-jelenség két formáját különböztetjük meg: a primer Raynaud-kórt és a szekunder Raynaud-szindrómát. A Raynaud-kór kialakulása alapbetegséghez nem köthető, önálló betegség. A szekunder Raynaud-szindróma hátterében több tényező és betegség állhat: immunológiai betegségek, endokrin eltérések, vaszkuláris okok (pl. ateroszklerózis), infekciók, hematológiai betegségek, mechanikai ártalmak, kémiai anyagok és gyógyszer mellékhatások [1,2,3].

A primer Raynaud-kór diagnózisát a következő kritériumok alapján mondhatjuk ki [4]:

1. Ujjakra lokalizálódó, hidegre jelentkező vazospasztikus roham
2. Mindkét oldali végtag érintettsége
3. Gangréna hiánya, illetve legfeljebb az ujjak végén jelentkező gangréna
4. Nem mutatható ki háttérben álló egyéb betegség, gyógyszeresedés
5. Legalább 2 éves anamnézis
6. Normális szüllyedés
7. Antinukleáris antitest hiánya
8. Normális körömágy kapilláris morfológia

A jelenség prevalenciájáról kevés adat áll rendelkezésre, becslések szerint előfordulási gyakorisága 3–20%. Újabb vizsgálatok szerint a Raynaud-jelenség nemek szerinti prevalenciája a nőknél 5%, a férfiaknál 3%. Az eltérő becslések hátterében hormonális, klimatikus különbségeket, eltérő életstílust, különböző környezeti hatásokat és eltérő genetikai predispozíciót feltételeznek [5].

A primer Raynaud-kór kezdete változó, de az esetek többségében a pubertáskorra esik, előfordulása nőknél kétszer gyakoribb, mint férfiaknál [1].

A szekunder Raynaud-szindrómát okozó alapbetegségek spektruma igen széles. Prevalenciája az életkor növekedésével nő. A Raynaud-szindrómát okozó betegségek előfordulása az életkorral szintén növekszik, így ezt az összefüggést ezzel magyarázzák. Bizonyos betegségekben például szisztémás szklerózisban a Raynaud-jelenség megelőzheti a betegség manifesztálódását [5].

### 1.2. Patomechanizmus

A betegség patomechanizmusa a mai napig kevésbé tisztázott. Lényege az erekben lévő vazodilatátor-vazokonstriktor egyensúly megbomlása vazokonstriktor irányba. Három fő tényezőt feltételeznek, melyek egymással szoros összefüggésben alakítják ki az értónus egyensúlyának változását vazokonstriktor irányba, együttes jelenlétük a betegség kialakulásához vezethet [6]:

1. neurogén faktorok
2. vér kapcsolata az érfallal (endotéllel)
3. kóros immunválasz, gyulladás

#### 1.2.1 Neurogén faktorok

A neurotranszmitterek felszabadulása az autonóm és szenzoros afferensekből hozzájárul az artériák tónusához. Raynaud-jelenségben a tónus vazokonstriktó irányába tolódik, amiben több tényező is közrejátszik [7]. A G-proteinhez kötött alfa-adrenerg receptorok noradrenalin, adrenalin hatására vazokonstriktó okoznak az erekben. Raynaud-jelenségben megnövekedett alfa-receptor aktivitás, denzitás észlelhető a perifériás érfalban. Hideg hatására ezeknek a receptoroknak az aktivációja növekszik, továbbá feltételezik, hogy Raynaud-jelenségben csökken az aktivációs küszöbük [8]. A CGRP (calcitonin gene-related peptide) vazodilatációt okozó neuropeptid, ami a szenzoros afferensekből szabadul fel. Raynaud-jelenségben a CGRP szintjének csökkenését találták, ami a vazodilatáció károsodásához vezethet [9]. Ezen folyamatok végeredményeként a perifériás értónus neurális szabályozása a vazokonstriktor irányba tolódik. A Raynaud-jelenségben lezajló vazospazmus hátterében centrális szabályozási zavart is feltételeznek, de a perifériás mechanizmusok nagyobb szerepet játszhatnak [10].

#### 1.2.2. A vér kapcsolata az érfallal

Az érfal strukturálisan és funkcionálisan is károsodik Raynaud-jelenségben. Szekunder Raynaud-szindrómában főként az érfal szerkezete károsodik, míg primer Raynaud-kórban az érfal funkcionális károsodása dominál [11].

Funkcionális változások okának elsősorban az érfalak belsejét borító endotél károsodását tartják. Ma már elfogadott, hogy az endotél fizikai barrier szerepe mellett kifinomult szabályozó funkciót is ellát, így befolyásolva az értónust [7]. Vazoaktív anyagokra reagálva, illetve vazodilatátor és vazokonstriktor anyagok termelésével központi szerepet játszik a vazoregulációban. Finom egyensúly áll fenn a vazodilatátor (pl. NO) és a vazokonstriktor (pl. endothelin-1) mediátorok között, amelynek központjában az endotél áll. E szabályozás megbomlása feltételezhetően kulcsfontosságú szerepet játszik a Raynaud-jelenség kialakulásában [7,12]. Az eddigi kutatások fokozott endotél-függő vazokonstriktó (növekedett endothelin-1 szint), csökkent endotél-függő vazodilatátor szintet (csökkent NO, prosztaciklin szint), illetve károsodott endotél-függő vazodilatációt találtak Raynaud-jelenséget mutató betegekben [13]. Végeredményként az értónus vazokonstriktor irányba billen e tényezők következtében.

### 1.2.3. Kóros immunválasz, gyulladás

Az érfalon belül keringő alakos elemek és a vérben megtalálható fehérjék szintén hozzájárulhatnak a Raynaud-jelenség kialakulásához. A trombociták aktivációja régóta ismert Raynaud-jelenségben. Ezt bizonyítják a vérben megemelkedő tromboxán és tromboglobulin szintek, amelyek trombocita granulumból felszabaduló potens vazokonstriktorok és aggregáció fokozó faktorok. E faktorok képződése növekedik hideg hatására. A tromboxán szintézis gén fokozott expresszióját is kimutatták Raynaud-jelenségben [14,15]. Fokozott fehérvérsejt aktivációt is leírtak a Raynaud-jelenségben, amely hozzájárulhat a megnövekedett oxidatív stresszhez [16].

A fokozott oxidatív stressz szerepének felismerése egyre jobban előtérbe kerül a Raynaud-jelenség kutatásában. A rohamokban fellépő véráramlás csökkenés többszörösen ismétlődő iszkémiás-reperfúziós károsodáshoz és oxidatív stresszhez vezethet. Szabad gyökök képződésében a hipoxantin–xantin oxidáz rendszer és a polimorfonukleáris fehérvérsejtek aktivációja vesz részt [17].

### 1.3. Terápia

A Raynaud-betegség kezelési lehetőségei igen korlátozottak, oki terápia jelenleg nem létezik, ezért csak tüneti szerek alkalmazására van lehetőség. A szekunder Raynaud-szindrómában a kezelés sikeressége szorosan összefügg az alapbetegség kezelési lehetőségeivel. A terápia célja a rohamok gyakoriságának és súlyosságának mérséklése, ezáltal az életminőség javítása.

#### 1.3.1. Primer prevenció

Elsődlegesen életmódi változtatásokkal lehet jó eredményeket elérni a kezelés során. Az érintett területek melegen tartása, ezáltal a fő kiváltó trigger elkerülése jelentősen csökkenti a rohamok gyakoriságát. Az öltözködés módosítását (pl. kesztyű használata) már 10°C körüli hőmérsékleten meg kell kezdeni. Elengedhetetlen a dohányzás elhagyása. A rohamok bekövetkezténél fontos mielőbb friss vért juttatni az érintett területekre (például karkörzessel mechanikus módon). A terület meleg vízbe helyezése szintén javítja a vérellátást. A vazokonstriktor szerek (például alfa-1 receptor agonisták) elkerülése is alapvető. Az életmódi terápia primer Raynaud-kórban nagyobb jelentőséggel bír [1,2].

#### 1.3.2. Gyógyszeres kezelés

Gyógyszeres terápia alkalmazására a primer prevenció sikertelensége esetén kerül sor. Lényege a vazoreguláció befolyásolása direkt vazodilatátorokkal és/vagy a vazokonstriktió gátlásával. Újabb olyan anyagok is bekerültek a repertoárba, amelyek az endotél funkciót javítják (pl.: sztatinok) vagy a szerotonin felvételt gátolják [18]. A vazodilatátor anyagok közül a Ca-csatorna blokkolók alkalmazhatóak eredményesen [19]. A nitrátok a Raynaud-jelenség mindkét formájában hasonlóan hatásosnak bizonyultak, orális, transzdermális tapasz vagy kenőcs

formában is alkalmazzák [20]. A prosztaglandin-szarmazékoknak a vazodilatátor hatáson kívül tct aggregáció gátló és antiproliferatív hatásuk is van [21]. Foszfodiészteráz inhibitorok (pl. Tadalafil) jó eredményeket mutattak terápia rezisztens szekunder Raynaud-szindrómában [22]. A vazokonstriktió gátlására endothelin-1 receptor blokkolót, angiotenzin receptor blokkolót (ARB) és alfa-adrenoceptor blokkolót alkalmazhatnak [18]. Ugyanakkor azt is tapasztaljuk, hogy a gyógyszeres kezelési próbálkozások gyakran eredménytelenek.

#### 1.3.4. Sebészi kezelés

A panaszok fokozódása és nem gyógyuló sebek esetén számításba jön percután kémiai vagy műtéti szimpatetektómia. A műtétek 90%-ában jó eredményről számolnak be, a gangréna demarkálódik, a fájdalmas rohamok megszűnnek [23].

## 2. Célkitűzés

Vizsgálatunk célja a Raynaud-jelenségben szenvedő betegek hemoreológiai vizsgálata volt, ami a jelenség jobb megismeréséhez vezethet. Vizsgáltuk a hematokrit, plazma és teljes vér viszkozitás, a vörösvérsejt aggregáció és deformabilitás változását Raynaud-betegekben egészséges kontroll csoporthoz viszonyítva. Továbbá tanulmányoztuk különböző kóros fehérjék (hideg agglutininek, antifoszfolipid antitestek, krioglobulin) jelenlétét Raynaud-betegségben és ezek kapcsolatát a hemoreológiai tényezőkkel.

## 3. Módszerek

### 3.1. Betegek

Vizsgálatunkban 51 Raynaud-jelenséget mutató beteg vett részt (átlagéletkor: 46,8 év; nők/férfiak: 41/10). A résztvevők angiológiai szakrendelésre érkeztek, ahol anamnézis felvétel, általános belgyógyászati és angiológiai vizsgálatok és vérvétel történt. A laboratóriumi vizsgálatokat az Angiológiai útmutatónak [4] megfelelően végeztük (rutin labor paraméterek, speciális vizsgálatok). Vizsgálatunkat a Regionális Kutatás-Értékelési Bizottság engedélyezte (engedély szám: 4428).

### 3.2. Kóros fehérjék vizsgálata

A speciális vizsgálatok közül a kóros fehérjék jelenlétét vizsgáltuk, az alábbi módon:

- krioglobulin (PTE KK Laboratóriumi Medicina Intézet): Li-heparinos vérvételi cső (4,0 ml) + natív géles cső (5,0 ml) + Na-citrátos vérvételi cső (2,7 ml)
- hideg agglutinin (Országos Vérellátó Szolgálat Pécsi Regionális Vérellátó Központ): 2 db natív gél nélküli vérvételi cső (2x6,0 ml)
- antifoszfolipid antitestek (PTE ÁOK Immunológiai és Biotechnológiai Intézet): natív gél nélküli vérvételi cső (5,0 ml)

### 3.3. Hemoreológiai mérések

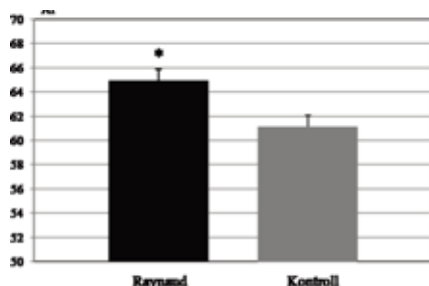
A hemoreológiai méréseket a PTE KK I. sz. Belgyógyászati Klinika Haemorheológiai Kutatólaboratóriumában végeztük. A vizsgálatokhoz egyenként 2 db 4 ml-es Li-heparint tartalmazó vérvételi csőbe vettünk vért. A méréseket a vér levétele után 1 órán belül elvégeztük. A hematokrit (Htk) értékeket Haemofuge (Heraeus Instruments GmbH, Osterode, Németország) kapilláris centrifugával állapítottuk meg. A plazma (PV) és teljes vér viszkozitást (VV) Hevimet 40 kapilláris viszkoziméterrel (Hemorex Kft, Budapest, Magyarország) mértük meg 37°C-on. A vörösvérsejt (vvs) aggregációt és deformabilitást LORCA-val (Laser-assisted Optical Rotational Cell Analyzer, R&R Mechatronics, Hoorn, Hollandia) határoztuk meg 37°C-on. A hematokrit és a teljes vér viszkozitás értékekből kiszámítottuk a Htk/VV hányadosát, amely megmutatja a vér oxigén-szállító kapacitását. Munkacsoportunk egy előző tanulmányában megmutatta, hogy az arányszám csökkenése növelheti az iszkémiás szívbetegség mortalitásának rizikóját [24].

### 3.4. Kontroll csoport

A hemoreológiai vizsgálatok eredményét 58 fős, egészséges önkéntesekből álló kontroll csoporthoz hasonlítottuk (átlagéletkor: 31,5 év, nők/férfiak: 35/23). Az önkéntesektől a fent részletezett módon vettünk vért és végeztük el a hemoreológiai méréseket.

### 3.4. Statisztikai elemzés

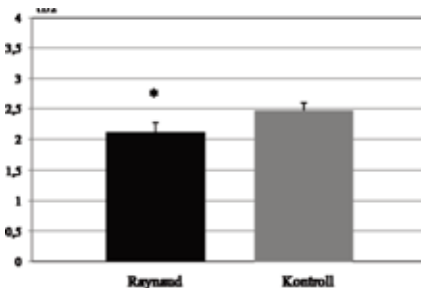
A hematokrit, plazma és teljes vér viszkozitás illetve a Htk/VV paraméterek elemzésénél először a teljes vizsgált Raynaud csoportot hasonlítottuk a teljes kontroll csoporthoz, majd a férfiakat kivettük mindkét csoportból és csak nőket hasonlítottuk össze. Erre azért volt szükség, mert míg a kontroll csoportban a férfiak száma magasabb volt a nőkhez képest, addig a Raynaud csoport négyszer több nőt tartalmazott, mely nemi különbség befolyásolja a fent említett paramétereket.



1. ábra. Az aggregációs index értékek (\* =  $p < 0,01$ ).

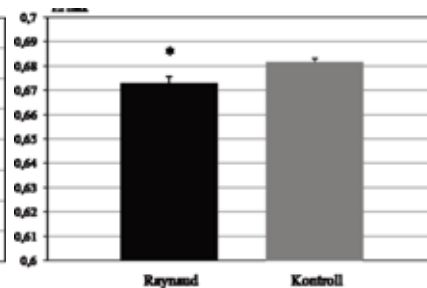
Ennek megfelelően a Raynaud csoportban szignifikánsan alacsonyabb  $t_{1/2}$  érték értékét mértünk (Raynaud:  $2,11 \text{ s} \pm 0,16$ ; Kontroll:  $2,47 \text{ s} \pm 0,12$ ) (2. ábra).

Fig. 1. Aggregation index values.



2. ábra. A  $t_{1/2}$  értékek átlaga a Raynaud és kontroll csoportban (\* =  $p < 0,01$ ).

Fig. 2. Mean of  $t_{1/2}$  values in the Raynaud and the control group.



3. ábra. Az EI max értékek átlaga a Raynaud és kontroll csoportban (\* =  $p < 0,01$ ).

Fig. 3. Mean of EI max values in the Raynaud and the control group.

Az adatokat átlag  $\pm$  SEM formában tüntettük fel. Az eredmények kiértékelését kétmintás Student-féle t-próbával végeztük el.

## 4. Eredmények

Ezidáig a betegek 46,6%-ában találtunk a Raynaud-jelenség háttérében álló okot, tehát ezek a betegek a szekunder Raynaud csoportba kerültek besorolásra. A talált alapbetegségek kb. 2/3-át neurovaszkuláris kompressziós szindrómák, kb. 1/3-át pedig autoimmun kórképek képezték.

### 4.1. Kóros fehérjék

A laboratóriumi mérések alapján a betegek 74%-ában találtunk hideg agglutinin pozitivitást. A krioglobulin 42%-ban, az antifoszfolipid antitestek pedig a betegek 17%-ában voltak jelen.

### 4.2. Vörösvérsejt aggregáció

A LORCA-val mért aggregációs értékek (aggregációs index: AI, az aggregátumok kialakulásához szükséges idő fele:  $t_{1/2}$ ) között szignifikáns eltérést találtunk a kontroll és Raynaud csoport között. A kontroll csoporthoz képest a Raynaud-os betegek AI értéke szignifikánsan magasabb volt (Raynaud:  $64,92 \pm 1,39$ ; Kontroll:  $61,11 \pm 0,92$ ) (1. ábra).

### 4.3. Vörösvérsejt deformabilitás

A Raynaud-betegségben szenvedőkben a vörösvérsejt deformabilitást jellemző elongációs index (EI) értékek szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyultak a magasabb nyírófeszültségeken, amely nyírófeszültség értékek főként a kis erekben illetve a kapillárisokban uralkodó viszonyokat jellemzik.

Kiszámítottuk az EI<sub>max</sub> értéket (egy végtelen nyírófeszültséghez tartozó maximális EI érték), ami szintén szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult Raynaud-betegségben (Raynaud:  $0,672 \pm 0,002$ ; Kontroll:  $0,681 \pm 0,001$ ) (3. ábra).

#### 4.4. Hematokrit

A hematokrit értékekben szignifikáns eltérést nem találtunk a mindkét nemet tartalmazó csoportok között (Raynaud:  $43,08\% \pm 0,44$ ; Kontroll:  $44,10\% \pm 0,48$ ). A női Raynaud csoport Htk értéke azonban szignifikánsan magasabb volt a női kontroll csoporthoz képest (Raynaud nők:  $42,18\% \pm 0,42$ ; Kontroll nők:  $40,27\% \pm 0,43$ ) (4. ábra).

#### 4.5. Teljes vér viszkozitás

A Raynaud-betegségben szenvedőkben szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult a VV, mint a kontroll csoportnál (Raynaud:  $4,07 \text{ mPas} \pm 0,06$ ; Kontroll:  $4,25 \text{ mPas} \pm 0,06$ ). A női csoportok összehasonlításánál nem találtunk eltérést (Raynaud nők:  $3,95 \text{ mPas} \pm 0,05$ ; Kontroll nők:  $3,90 \text{ mPas} \pm 0,05$ ) (5. ábra).

#### 4.6. Plazma viszkozitás

A plazma viszkozitás értékekben szignifikáns különbséget nem találtunk a csoportok között.

#### 4.7. Htk/VV

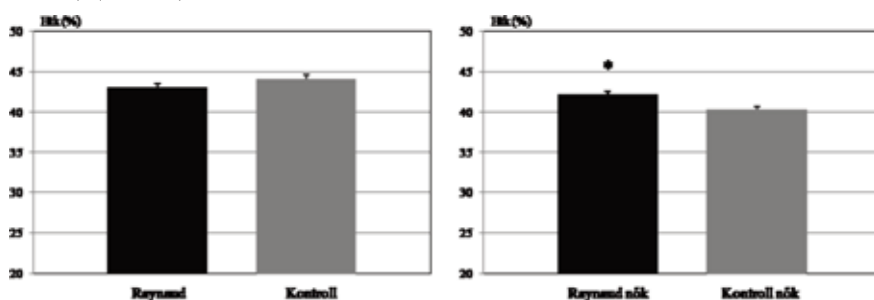
A Htk/VV hányados mind a Raynaud, mind a női Raynaud csoportban szignifikánsan magasabbnak bizonyult (Raynaud:  $10,70 \pm 0,10$ ; Kontroll:  $10,40 \pm 0,08$ ; Raynaud nők:  $10,77 \pm 0,12$ ; Kontroll nők:  $10,36 \pm 0,13$ ) (6. ábra).

### 5. Megbeszélés

Vizsgálataink során megfigyeltük a Raynaud-jelenséget mutató betegeknél a kóros fehérjék felszaporodását a vérben. A betegek mintegy háromnegyedénél hideg agglutinin pozitívítást találtunk, majdnem felénél pedig krioglobulinok jelenléte volt kimutatható.

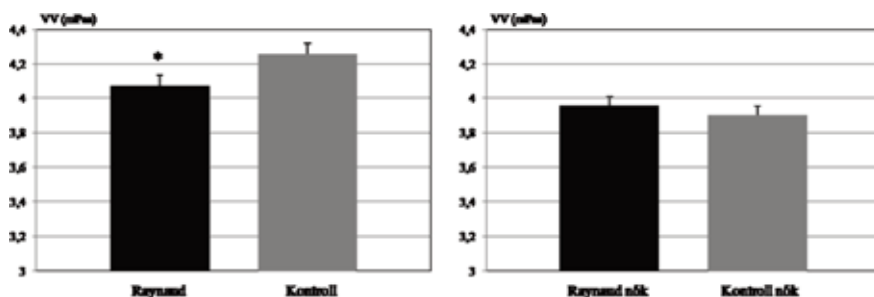
Az antifoszfolipid antitestek 17%-ban voltak jelen, habár antifoszfolipid szindróma csak két betegnél igazolódott. Feltételezzük, hogy ezek a kóros fehérjék szerepet játszanak a tünetek kialakulásában, a betegség progressziójában és súlyosságában.

A mikroeológiai paraméterek közül vizsgáltuk a vvs aggregációt és deformabilitást. A vvs aggregációs indexek szignifikánsan nagyobbak voltak, az aggregátumok képződéséhez szükséges idő pedig szignifikánsan kevesebb volt a Raynaud-jelenséget mutató betegeknél a kontroll csoporthoz viszonyítva, tehát a vvs aggregáció fokozottan bizonyult Raynaud-betegségben. A jelenség háttérében a vérben felszaporodó kóros fehérjék szerepét feltételezzük. Az egyik aggregációs elmélet, a „bridging” teória szerint a vvs aggregáció a vérben fiziológiásan jelen lévő makromolekulák miatt következik be, amelyek mintegy hídként kapcsolatot létesítenek a sejtek közt, így összekötve azokat [25]. A vvs deformabilitás szignifikánsan alacsonyabb volt a Raynaud csoportban. A deformabilitás romlása a közepes és nagy nyírófeszültségeknél bizonyult a legnagyobbak, mely nyírófeszültségek a mikrocirkulációra jellemzőek. A deformabilitás romlása következtében a vvs-k alakváltoztatási képessége romlik, így a kis kapillárisokon való átjutásuk nehezített. A vvs aggregációs és deformabilitás értékek alapján



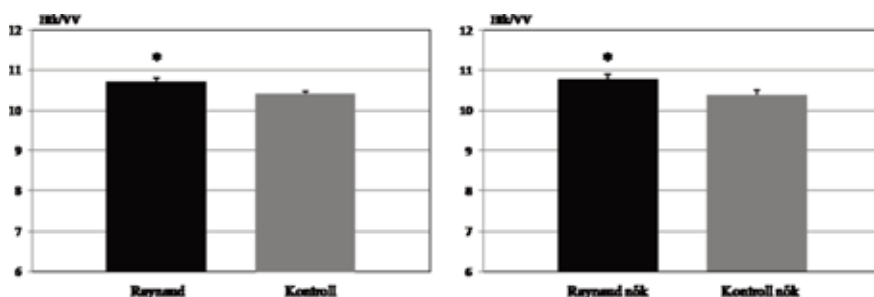
4. ábra. A hematokrit értékek átlaga a Raynaud, a kontroll, a női Raynaud és női kontroll csoportokban (\* =  $p < 0,01$ ).

Fig. 4. Mean of haematocrit values in the Raynaud, the control, the women Raynaud and the women control groups.



5. ábra. A teljes vér viszkozitás értékek átlaga a Raynaud, a kontroll, a női Raynaud és női kontroll csoportokban (\* =  $p < 0,05$ ).

Fig. 5. Mean of the whole blood viscosity values in the Raynaud, the control, the women Raynaud and the women control groups.



6. ábra. A hematokrit/teljes vér viszkozitás értékek átlaga a Raynaud, a kontroll, a női Raynaud és női kontroll csoportokban (\* =  $p < 0,05$ ).

Fig. 6. Mean of the haematocrit/whole blood viscosity values in the Raynaud, the control, the women Raynaud and the women control groups.

Raynaud-betegségben romlik a mikrocirkuláció, mely a szöveti oxigenizáció elégtelenséghez vezet, ami hozzájárulhat a betegség rosszabbodásához, a fekélyek és gangrénák kialakulásához. Ezek alapján feltételezzük, hogy a jelenség patomechanizmusában nem csupán a vazospasmus játszik szerepet, hanem komplex keringési zavarról van szó. A makroreológiai paraméterek közül a hematokrit értékek nem mutattak különbséget a teljes vizsgálati csoportok tekintetében, azonban a Raynaud-jelenségben szenvedő nőknél szignifikánsan magasabb hematokrit értékeket mértünk a kontroll csoporthoz képest. A teljes vér viszkozitása pedig a női Raynaud csoportban nem mutatott eltérést, azonban a teljes populációt jellemző Raynaud csoportban szignifikánsan alacsonyabb értéket mutatott. A Htk/VV hányados mindkét Raynaud csoportban szignifikánsan magasabbnak bizonyult. A Htk/VV hányados a vér oxigénszállító kapacitását mutatja. Anémia, azaz alacsony hematokrit esetén a vér nem tud megfelelő mennyiségű oxigént felvenni és szállítani, a hematokrit csökkenésével a szív eredetű halálozás nő. A hematokrit emelkedésével az oxigénkötő kapacitás lineárisan, míg a vér viszkozitása exponenciálisan nő, és bár a vér oxigénben gazdagabb lesz, a megnövekedett áramlási ellenállás, a véráramlás lelassulása miatt az eredő oxigénellátás romlik. Kutatócsoportunk egy korábbi tanulmányában megmutatta, hogy a hematokrit-érv viszkozitás arány segítséget nyújthat a kardiális morbiditás és mortalitás előrejelzésében [24]. A magas Htk/VV arány hátterében kompenzációs mechanizmust feltételezünk a Raynaud csoportban.

Összességében vizsgálatunk arra utal, hogy a Raynaud-jelenség kialakulásában nem egyszerűen vazokonstriktio játszik szerepet, hanem összetett keringési zavar alakul ki, amiben a hemoreológiai tényezők is jelentős szerepet játszhatnak.

### Irodalomjegyzék

1. *Czirják L (szerk.):* Klinikai Immunológia. Medicina Könyvkiadó Zrt. Budapest 2006.
2. *Tulassay Zsolt (szerk.):* A belgyógyászat alapjai I-II. Medicina Könyvkiadó Rt., 2007.
3. *LeRoy EC, Medsger TA Jr.* Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol*, 10 (1992), 485–488.
4. *Nemes A (szerk.):* A Magyar Angiológiai és Érsébeszeti Társaság Irányelvei. Angiológiai Útmutató. Medition Kiadó, Budapest, 2007.
5. *Heidrich H.* Functional vascular diseases: Raynaud's syndrome, acrocyanosis and erythromelalgia. *Vasa*, 39 (2010), 33–41.
6. *Herrick AL.* Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)*, 44 (2005), 587–596.
7. *Takáts A, Garai I, Papp G, Hevér T, Csiki E, Csilla A, Csiki Z.* Raynaud-szindróma. *Orv Heti*, 153 (2012), 403–409.
8. *Coffman JD, Cohen RA.* 2-Adrenergic and 5-HT2 receptor hypersensitivity in Raynaud's phenomenon. *J Vasc Med Biol*, 2 (1990), 100–6.
9. *Kaheleh B, Matucci-Cerinic M.* Raynaud's phenomenon and scleroderma. Dysregulated neuroendothelial control of vascular tone. *Arthritis Rheum*, 38 (1995), 1–4.
10. *Edwards CM, Marshall JM, Pugh M.* Cardiovascular responses evoked by mild cool stimuli in primary Raynaud's disease: the role of endothelin. *Clin Sci*, 96 (1999), 577–88.
11. *Bukhari M, Herrick AL, Moore T, Manning J, Jayson MIV.* Increased nailfold capillary dimensions in primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Br J Rheumatol*, 35 (1996), 1127–31.
12. *Al-Allaf A-W, Belch JJJ.* Raynaud's phenomenon. In: *Rheumatology*, 3rd edn. Ed.: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Elsevier, Edinburgh, 1507–1512, 2003.
13. *Freedman RF, Girgis R, Mayes MD.* Endothelial and adrenergic dysfunction in Raynaud's phenomenon and scleroderma. *J Rheumatol*, 26 (1999), 2386–8.
14. *Reilly IA, Roy L, Fitzgerald GA.* Biosynthesis of thromboxane in patients with systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. *Br Med J*, 292 (1986), 1037–9.
15. *Kallenberg CGM, Vellenga E, Wouda AA, The TH.* Platelet activation, fibrinolytic activity and circulating immune complexes in Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol*, 9 (1982), 878–84.
16. *Lau CS, O'Dowd A, Belch JJJ.* White blood cell activation in Raynaud's phenomenon of systemic sclerosis and vibration white finger. *Ann Rheum Dis*, 51 (1992), 249–52.
17. *Herrick AL, Matucci Cerinic M.* The emerging problem of oxidative stress and the role of antioxidants in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*, 19 (2001), 4–8.
18. *Baumkahel M, Böhm M.* Recent achievements in the management of Raynaud's phenomenon. *Vasc Health and Risk Manag*, 6 (2010), 207–214.
19. *Thompson AE, Pope JE.* Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*, 44 (2005), 145–150.
20. *Teh LS, Manning J, Moore T, Tully MP, O'Reilly D, Jayson MI.* Sustained-release transdermal glyceryl trinitrate patches as a treatment for primary and secondary Raynaud's phenomenon. *Br J Rheumatol*, 34 (1995), 636–641.
21. *Stosić-Grujčić S, Maksimović D, Badovinac V, Samardžić T, Trajković V, Lukić M, Mostarica Stojković M.* Antidiabetogenic effect of pentoxifylline is associated with systemic and target tissue modulation of cytokines and nitric oxide production. *J Autoimmun*, 16 (2001), 47–58.
22. *Schiopu E, Hsu VM, Impens AJ, Rothman JA, McCloskey DA, Wilson JE, Phillips K, Seibold JR.* Randomized placebo-controlled crossover trial of tadalafil in Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol*, 36 (2009), 2264–2268.



23. Wang WH, Lai CS, Chang KP, Lee SS, Yang CC, Lin SD, Liu CM. Peripheral sympathectomy for Raynaud's phenomenon: a salvage procedure. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 22 (2006), 491–9.
24. Kenyeres P, Juricskay I, Tarsoly P, Kesmarky G, Mühl D, Toth K, Bogar L. Low hematocrit per blood viscosity ratio as a mortality risk factor in coronary heart disease. 38 (2008), 51-56.
25. Baskurt OK: Mechanisms of blood rheology alterations, in: *Handbook of Hemorheology and Hemodynamics*, Baskurt OK, Hardeman MR, Rampling M W, Meiselman HJ, eds, IOS Press, Amsterdam, 170-190, 2007.

## Miért érdemes az ÉRBETETEGSÉGEK-ben publikálni?

A folyóiratokban megjelenő tudományos közlések továbbra is jelentős értéket képviselnek. Fontosak a cikkek az általunk képviselt nézetek megismertetésében, közreadásában, a gyógyítás jobbá tételében. Ezen kívül a személyes előmenetelnek is bázisát képezik. Szerzőink visszajelzése alapján tudjuk, hogy mindezen vonatkozásokban a csaknem 20 éve folyamatosan megjelenő Érbetegségek jelentős előnyöket nyújt.

A lap ingyenes, ami széles olvasóközönséget jelent: folyóiratunk példányszáma 1000 és 1300 között változik, míg a szakfolyóiratok többsége alig száz, legfeljebb néhány száz példányban kerül kinyomtatásra, addig lapunk a nagy példányszámmal sok, régebb óta megjelenő lapot megelőzött. Másik különleges érték, hogy a csaknem 20 évfolyam tartalmának jelentős része már felkerült a világhálóra és az egész folyóirat, annak minden cikke és közleménye díjmentesen, jelszavak nélkül olvasható ([www.erbetegsegek.com](http://www.erbetegsegek.com)). Elérhetőség és az olvasóközönség szélesítése vonatkozásában tehát magunk mögé utasítottunk olyan patinás folyóiratokat, mint az Orvosi Hetilap, a Magyar Sebészet, a Bőrgyógyászati és Venereológiai Szemle, stb.

Mindezek a lehetőségek, az ismeretek egyszerűbb terjedését, az új eljárások gyorsabb alkalmazhatóságát, mások eredményeinek azonnali megismerhetőségét jelentik. Továbbá a könnyű idézhetőség lehetőségét nyújtják, ami a tudományos előmenetelnek csaknem olyan fontos feltétele, mint az impact factor. A magyar nyelvű folyóiratok még nem rendelkeznek impact factorral, tehát jelenleg csak az idézhetőség vonatkozásban jelentenek fontos tényezőt.

Nincs ütközés az idegen nyelvű és az Érbetegségekben történő, magyar nyelvű un. másod közlés között. Ha egy

olyan hazai folyóiratban szerepel a közlemény, amelyik valamilyen nemzetközi adatbázisban szerepel, az valóban lehetlenné teszi az impact factoros lapban való másodközlést. Ebbe a körbe az Érbetegségek nem lépett be, tehát ez a kötelem ránk, a folyóiratunkban publikálókra nem vonatkozik. Lapunk fontosnak tartja, hogy az itthoniak is megismerhessék a nemzetközi folyóiratokban megjelentetett, vagy megjelenésre váró hazai publikációkat. Köszönjük mindazoknak, akik ezt már megtették.

Folyóiratunk cikkeiben szakmai tevékenységünkről, eredményeinkről informáljuk azokat, akikkel „egy csónakban evezünk” tehát belgyógyász, sebész, radiológus, kutató, gyógytornász, stb. kollégákra gondolunk. Ez több síkú információ áramlást jelent, és segíti az együttműködést. A specializált, csak sebész, csak belgyógyász, csak kutató, stb. fókuszú folyóiratok esetében az eredmények, újdonságok, elképzelések eljuttatása korlátozott. Ezzel szemben lapunk széles olvasóközönsége elősegíti a mindennapi és tudományos együttműködést, a teamek és betegutak kiépítését, valamint karbantartását.

A lap szerepel a Semmelweis Egyetem Doktori Iskolájának publikációra ajánlott folyóiratai között.

Fentiek alapján tehát azok kéziratát várjuk, akik a hazai, szakmai olvasóközönség szélesebb rétegét célozzák meg, külföldi közlést is terveznek és tudományos karrierjüket is építeni szeretnék.

Várjuk az Ön által írt cikkeket is!

Köszönettel,  
Szerkesztő Bizottság

HARTMANN



segít gyógyítani.

# Kompressziós terápia

## Pütter pólyával



A Pütter rövid megnyúlású pólya több évtizedes tapasztalattal bizonyít a kompressziós terápia területén.

**OEP támogatott  
ISO csoport: 04 06 06 27**



**HARTMANN-RICO Hungária Kft.**  
2051 Biatorbágy, Budapest, Paul Hartmann u. 8.  
Telefon: +36 23 530 900 Fax: +36 23 530 905  
[www.hartmann.hu](http://www.hartmann.hu)

**Mintaboltok:**  
1136 Budapest, Hegedűs Gyula u. 45-47.  
9400 Sopron, Győri út 8.  
5600 Békéscsaba, Andrássy út 6.  
7633 Pécs, Szigeti út 77.

# Javítható-e a sejtalapú terápiák hatékonysága poli(ADP-ribóz) polimeráz-inhibitoros előkezeléssel?

Egy in vitro iszkémia-reperfúzió modell eredményei

ZOLCSÁK ZITA\*, UDVARHELYI ANNA\*,  
JANICSEK ZSÓFIA, SZEPEK MÓNIKA, DR. KISS LEVENTE

## Összefoglalás

A koronáriabetegség eredményesebb kezelésének köszönhetően napjainkban, számos országban a szívelégtelenség gyakoribbá válása figyelhető meg. Jövőbeni lehetséges kezelés az orvostudomány jelenleg legígéretesebb és leginkább kutatott területe, az összejtes terápia. A beadott sejtek jótékony túlélése, és ennek kapcsán hatása azonban nem elégséges, feltehetően az érintett területen uralkodó oxidatív környezet miatt, mely fokozott pusztulásukhoz vezet. Ilyen környezetben már számos más esetben igazolást nyert a poli(ADP-ribóz) polimeráz (PARP) nukleáris enzim gátlásának előnyös hatása. Ezért feltételeztük, hogy a terápiásan hozzáadott sejtek PARP inhibitoros kezelése eredményesebb túlélésükhöz, és így hatásuk felerősítéséhez vezet egy in vitro szimulált iszkémia-reperfúzió modellben. Az iszkémiás körülményeket oxigén- és glükóz megvonásával hoztuk létre, majd különböző koncentrációjú PARP inhibitorral előkezelt sejteket adtunk a posztiszkémiás sejtekhez. A terápiásan hozzáadott sejtek túlélése szignifikánsan emelkedett a PARP gátlás hatására, továbbá az iszkémia-reperfúziót elszenvedett sejtek túlélési aránya is javulást mutatott a PARP inhibitorral előkezelt összejtes hatásának köszönhetően. Ennek alapján a terápiásan hozzáadott sejtek preconditionálása PARP inhibitorral jótékonyan befolyásolja a sejtalapú terápiák hatékonyságát. Ez a módszer, a sejtalapú terápiák lehetőségének hatékonyabb kihasználását jelentheti a jövőben.

## Kulcsszavak:

szívinfarktus, szívelégtelenség, összejtes terápia, poli(ADP-ribóz) polimeráz

\* E két szerző egyenlő mértékben vett részt a munkában

## Summary

*Is it possible to increase the efficacy of cell-based therapies using poly(ADP-ribose) inhibitors?  
Report from an in vitro study*

*Zita Zolcsák\*, Anna Udvarhelyi\*, Zsófia Janicsek, Mónika Szepes, Levente Kiss M.D.*

*The more and more successful treatment of coronary artery diseases increased the prevalence of cardiac failure in many countries nowadays. The promising and very much researched area of stem cell therapy could constitute a potential therapeutic intervention in the future in these cases. However, the survival and efficacy of this approach is currently insufficient presumably due to the oxidative environment prevailing in the affected area, which leads to increased cell death. The beneficial effect of inhibiting the nuclear enzyme poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) in such an environment has been confirmed in many disease models. Thus, we assumed that the PARP inhibitory treatment of the therapeutically added cells would enhance their survival leading to an amplified effect in our in vitro simulated ischemia-reperfusion model. Ischemic conditions were simulated with oxygen and glucose deprivation and then various concentrations of PARP inhibitor treated cells were added to the post-ischemic cells. The survival of the therapeutic cells was significantly increased with PARP inhibition, and the survival rate of cells that suffered ischemia-reperfusion showed an improvement also thanks to the effect of PARP inhibitor-treated stem cells. Therefore, the preconditioning of therapeutically added cells with PARP inhibitors can increase the efficiency of cell-based therapies. This option could mean another way that may lead to more efficient cell-based therapies in the future that may live up to the hope expected by their use.*

## Keywords:

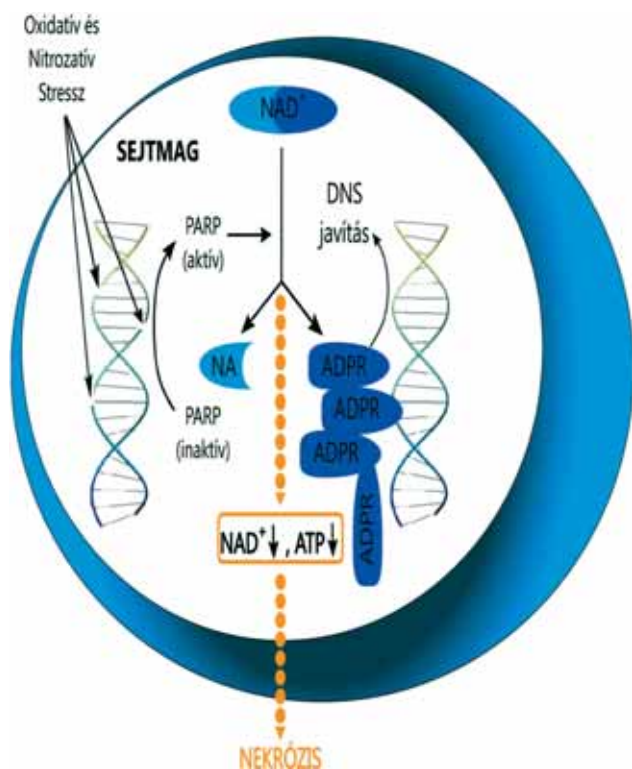
*myocardial infarct, cardiac failure, stem cell therapy, poly(ADP-ribose)polymerase*

## Bevezetés

Európában jelenleg a szív- és érrendszeri megbetegedések a halálesetek közel feléért felelősek. Ennek alapján megközelítőleg minden második ember halálát koszorúér megbetegedés, és minden harmadikét stroke okozza [1]. A koronáriabetegségben szenvedők száma az utóbbi 30 évben Észak- és Nyugat-Európában csökkenni kezdett, de Közép- és Kelet-Európában továbbra is erősen növekszik. A WHO legfrissebb hozzáférhető adatai szerint a 75 éves koruk előtt elhunyt férfiak körében 38%, míg a nőknél 42% volt a szív- és érrendszeri betegség következtében elhalálozottak aránya [1]. A miokardiális infarktus egyre eredményesebb kezelése ellenére sem valósul meg a károsodott szívizom funkciójának visszaállítása, ezért a betegek jelentős részében hosszú távon szívelégtelenség alakul ki. A funkcionális regenerációt létrehozó sejtalapú terápiák alkalmazása - kombinálva a konvencionális módszerekkel - jelentheti a jövőt ezen betegek kezelésében.

### Sejtalapú terápiák

Napjainkban az őssejt terápia alkalmazása a biológia és az orvostudomány egyik leginkább kutatott és legígéretesebb területe. Az egyik lehetséges felhasználási módot a szívinfarktust követő őssejtbeültetés jelenti [2]. A sejtttranszplantációval történő szívizom-regeneráció új távlatokat nyitott az infarktus kezelésében, és több különböző kutatás is bebizonyította, hogy ennek a



1. ábra. A PARP működése.  
Fig. 1. Function of PARP.

megközelítésnek valóban kedvező hatása van a sérült szív funkciójának fokozásában [3, 4]. Azonban közel ezer ischaemiás szívbetegegyben szenvedő személy vizsgálata kimutatta, hogy a csontvelői eredetű sejtek transzplantációja mindössze 3,6%-os javulást mutatott a bal kamrai ejekciós frakcióban [5-7]. Ez az eredmény jóval az új terápiához fűzött elvárások alatt volt. Ez a kiábrándító adat a sejtalapú terápiák tisztázatlan hatásmechanizmusának lehet következménye. A mechanizmust tekintve a legvalószínűbb feltételezés az, hogy a sejtek parakrin módon befolyásolják a környezetüket, és így hoznak létre pro-angiogenetikuss és anti-inflammatorikus hatásokat, de elképzelhető a sejtek direkt kölcsönhatása is [8-12]. Megjegyzendő továbbá, hogy a legtöbb terápiásan hozzáadott sejt elpusztul a posztisztkémiai miokardium agresszív környezetében [13-15]. Egyes irodalmak szerint a terápiásan alkalmazott sejtek hatása kimerül abban, hogy apoptózissal elpusztulva visszafogják a gyulladásos folyamatokat [16], és ez a jelenség akár terápiásan is alkalmazható lehet [17]. A beadott sejtek differenciálódása a célszerv sejtj típusává az irodalom alapján nem történik meg, azonban ritkán sejtfúzió tapasztalható [18]. A jelenlegi terápiás megoldások ezért lényegében a mikrokörnyezet befolyásolását tűzik ki célul, elsősorban parakrin mediátorok által. A parakrin faktorok mellett a mikrokörnyezet befolyásolásában szerepe lehet a sejtek között kialakuló nanocsöveknek is, amelyeken keresztül mitokondriumok és egyéb sejtorganelumok áramlását figyelték meg [19]. A mechanizmusok aránya a regeneráció során is feltehetően dinamikusan változik. Kezdetben a sejtek parakrin gyulladáscsökkentő és anti-apoptotikus hatása, később az érzékelés és az elpusztult szívizomszövet pótlása és regenerálása lehet a legfontosabb. A mechanizmusokat tekintve feltételezhető, hogy a hozzáadott sejtek túlélésének növelése a terápia hatékonyságának növekedésével járna együtt, akár parakrin úton, akár sejt-sejt közötti kapcsolatok által fejtik ki. E feltevés a különböző előkezelések hatására elért jobb túléléssel már igazolást nyert [20-23].

### Poli (ADP-ribóz) polimeráz (PARP)

Az infarktus kezelése során kialakuló reperfüzió nemcsak oxigént és glükózt, hanem fehérvérsejteket is szállít az érintett területre, s utóbbiak számos gyulladáskeltő faktort, többek között interleukinokat és szabad gyököket bocsátanak ki a sérült szövettel találkozáskor. A makrofágok interleukinok hatására nitrogén-oxid szintáz bocsátanak ki, ami L-arginin szubsztrátból nitrogén-monoxidot (NO) termel. A keletkezett nitrogén-monoxidból a mikrokörnyezettől függően különböző reaktív nitrogénvegyületek keletkezhetnek: nitrózium kation (NO<sup>+</sup>), nitroxil anion (NO<sup>-</sup>), illetve szuperoxiddal reagálva a különösen reaktív peroxinitrit (ONOO<sup>-</sup>). A szabad gyökök a sejteket károsítják azáltal, hogy DNS-törést, káros fehérjeszerkezetet, lipidperoxidációt okoznak. Az oxidatív DNS sérülés poli(ADP-ribóz) polimeráz-1 (PARP)

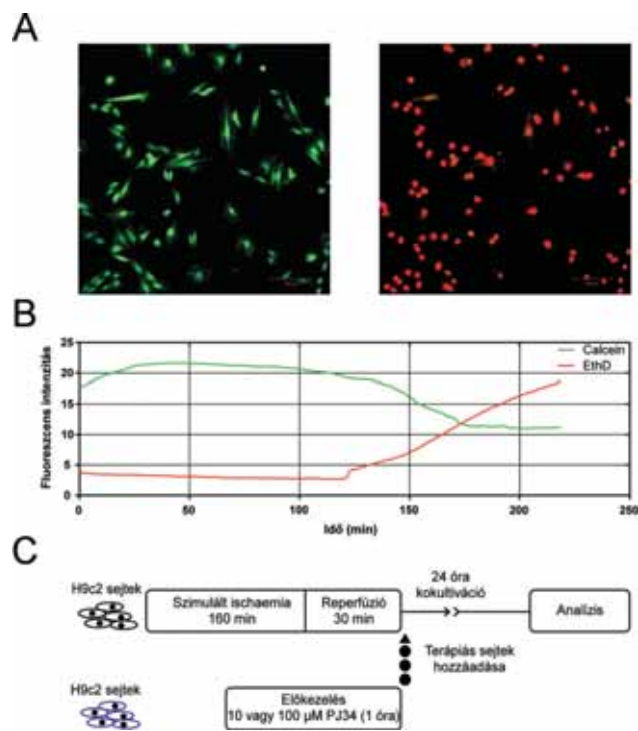
nukleáris enzim aktivációját hozza létre. A PARP egy nukleáris enzim, mely DNS-törések felismerésére és javítására képes. Kis noxa esetén a PARP aktivációja segíti a sejt túlélését, a DNS-repair mechanizmusát, nagy noxa esetén azonban a NAD<sup>+</sup> elhasználásával és az ATP-szintézis csökkentésével sejtnekrózishoz vezet (1. ábra).

### A PARP gyakorlati jelentősége

Az ADP-ribóz polimerek akkumulációja figyelhető meg stroke-ban, infarktust követően, szív transzplantációjakor, valamint a bélrendszerben, a tüdőben és a szívben szepszis vagy hemorrhagiás sokk esetén. Emelkedett PARP aktivitás figyelhető meg a reperfúziót követő 2. és 24. óra között, ez a reaktív oxigén és nitrogénvegyületek hosszan tartó jelenlétére utal a szívizomban [24]. Jellemzően a nekrotikus zónában és a „veszélyeztetett területen” a legmagasabb az aktiváció. Számos in vivo és in vitro modellben kimutatták, hogy az enzim gátlásával tulajdonképpen direkt módon gátolható a celluláris energiaháztartás összeomlása, ezáltal a szívizomsejtek nekrozisa a peri-infarktusz zónában. Knock-out egerekben a PARP funkcionális génjének hiánya protektívnek bizonyult a reperfúziós károsodással szemben. A különböző PARP inhibitorokkal végzett kísérletek során az infarktus által érintett zóna mérete csökkent, megőrződött az ATP-készlet és csökkent a kreatin-foszfokináz szintje [25, 26]. Stroke-ban játszott szerepét állatkísérletekkel támasztották alá, PARP knock-out egerekben a közepégi artéria tranzienst okklúziója után jelentősen csökkent infarktusz méret volt megfigyelhető, és ez kizárólag a PARP-1 gén termékének hiányával volt magyarázható [27]. *Haddad és mtsai* Swiss hím egerekben a bal arteria cerebri media 1 órás okklúziójával agyi infarktust okoztak. A PARP-inhibitor PJ34 csökkentette a TNF $\alpha$  plazmaszintjét 6 óra elteltével, továbbá az mRNS-ek vizsgálatakor mind a TNF $\alpha$ , mind az IL-6, E-selektin és az ICAM-1 molekulák esetében is szignifikáns csökkenést találtak [28]. Egy 2004-es tanulmányban azt találták, hogy a 90 perces a. cerebri media okklúzió után a PARP szint emelkedett és a NAD<sup>+</sup> mennyiségének csökkent 1 órás reperfúziót követően. Ugyanakkor PARP-inhibitor csökkentette e káros értékeket 24 órával az infarktust követően. [29].

A PARP aktiváció kapcsolatba hozható a szisztémás gyulladással és a keringési sokkkal is, mely összefügg az emelkedett oxigényűk szinttel továbbá az iNOS túlexpresszióval. Az NO és szuperoxid egymással reagálva peroxinitritet hoz létre, és mind a három forma szerepet játszik a kardiális diszfunkció és sokszervi elégtelenség patogenezisében. A peroxinitrit a sokkhoz hasonló patofiziológiai változásokat képes létrehozni, és ezek a változások részben összefüggést mutatnak a PARP aktivációval. A PARP gátlás ilyen körülmények között is előnyösnek mutatkozott [27]. *Virág és mtsai* immunhisztokémiai úton detektálták, hogy a PARP aktivitás már 2 órával a reperfúzió megkezdődése után nőtt a reperfundált

miokardiumban, s további 24 óráig emelkedett marad. A legmagasabb PARP aktiváció a nekrozis területén, illetve a peri-infarktusz zónában volt mérhető. Festési eljárásokkal azt találták, hogy a legnagyobb PARP aktivitás a szívizomsejtekben van, és nem az odavándorló mononukleáris sejtekben. Megállapításuk szerint mivel a PARP aktiváció indukálja a sejtnekrózist a celluláris energetika összeomlása által, a PARP inhibitorok kardioprotektív szerepét ki lehetne használni a terápiában [27]. Egy további kutatási irányt jelent az iszkémiás prekondicionálás, mely közismerten védelmező hatással rendelkezik a szívizom iszkémiás-reperfúziós sérüléseiben. Ennek mechanizmusa minden bizonnyal összefüggésben van a PARP aktivációjával. A prekondicionálás alatt a sejtek kisebb koncentrációban találkoznak reaktív oxigén- és nitrogén vegyületekkel, amelyek mérsékelt PARP aktivációt váltanak ki, vélhetően a PARP autoribozilációját is kiváltva, mely az enzim gátlásához vezet. A későbbi reperfúziós sérülés alatt a nem kezelt egyedekhez képest csillapított PARP aktiválódás következik be, csökkentve a későbbi



2. ábra. A kísérleti metodika.

A) Konfokális mikroszkópos kép az oxigén- és glükózmegvonás előtti és utáni állapot összehasonlítására. (Calcein-AM – zöld; ethidium-homodimer – vörös).

B) Élő-halott festéssel összefüggő fluoreszcencia- intenzitások változása szimulált ischaemia alatt.

C) Kísérleti protokoll.

**Fig. 2. Experimental setup.**

A) Confocal microscopic images taken before and after oxygen glucose deprivation (Calcein-AM – green, EthD – red).

B) Changes in fluorescence intensity of live/dead staining during simulated ischemia.

C) Experimental protocol.

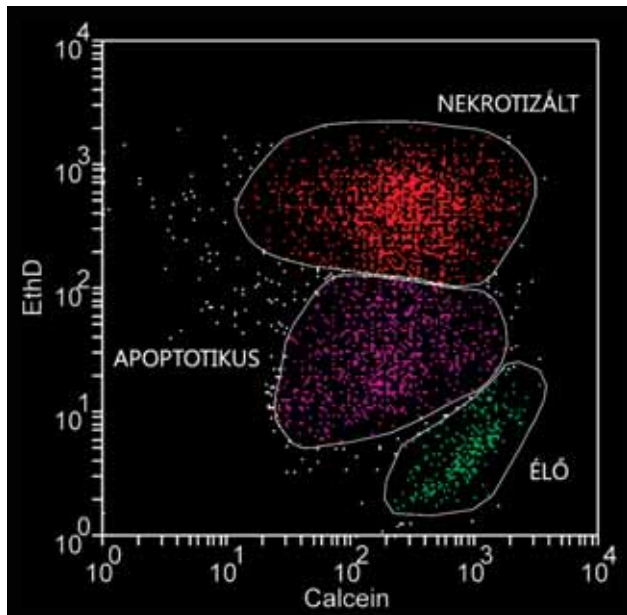
káros következményeket. *Fiorillo és mtsai* PARP inhibitorral (PJ34) végzett kísérleteikben a gátlószert az iszkémia-reperfúziós károsodást szenvedett sejtekhez adták a reoxigenizáció kezdetekor, s vizsgálták az oxidatív stressz, a PARP-1, NAD<sup>+</sup> és ATP depléciót, LDH szintet. A mért paraméterek mindegyike csökkent a PJ34 szerrel kezelt csoportban [30].

Ezekben a vizsgálatokban a postiszkémias sejtekhez adták a gátlószert, viszont a sejterápia esetén a nagy kihívást az jelenti, hogy a sejtttranszplantációt követően a sejtek nagy része elvész a rossz véráramlás, az iszkémia-reperfúziós károsodás és a gyulladáshoz vezető faktorok miatt. Ezért kísérleteink célja in vitro körülmények között szimulált iszkémia-reperfúzió (I-R) modellben annak vizsgálata, hogy növeli-e a hozzáadott sejtek PARP gátlása a hozzáadott sejtek életképességét, illetve a posztiszkémias sejtek életképességét.

### Anyagok és módszerek

#### Felhasznált sejttípusok

Kísérleteinkhez patkányból származó H9c2 kardiomioblaszt sejtvonalat (ATCC, Wesel, Németország) használtunk. A kardiomioblasztokat 4,5 g/l glükóztartalmú DMEM-ben tenyésztettük, amely tartalmazott még 10% FCS-t, 2 mM L-glutamint, 100 U/ml penicillint és 100 µg/ml streptomycint, 37°C-on és 5%-os CO<sub>2</sub>



**3. ábra.** Reprezentatív kép a 3 sejtcsoportról a sejttúlélés vizsgálata során (zöld: calcein-AM pozitív élő sejtek; piros: ethidium-homodimer-2 pozitív nekrotikus sejtek; lila: kettősen pozitív apoptotikus sejtek).

**Fig. 3.** Representative picture of the three groups found during the analysis of cell survival (green: calcein-AM positive living cells, red: ethidium-homodimer-2 positive necrotic cells; violet: double positive apoptotic cells).

környezetben. A sejtenyészetre tett médiumot 2-3 naponta cseréltük, és a Petri csészék 70-80%-os konfluencia-szintjénél passzáltuk a sejteket. A kísérletekhez 7 és 13 közötti passzázsszámú sejteket használtunk. A H9c2 kardiomioblaszt sejtvonal embrionális patkány szívből származik, szívizomra és vázizomra is jellemző elektrofiziológiai és biokémiai tulajdonságokat mutat, ezért mind szívizom, mind vázizom in vitro modelljeként használatos [31].

#### In vitro iszkémia-reperfúzió modell

In vitro patkány H9c2 kardiomioblaszt kultúrában az oxigén és glükóz megvonása iszkémias jellegű viszonyok kialakulásához vezet. A sejtek inkubációja glükózmentes médiumban, 0,4% oxigén (3,25 Hgmm) és 99,6% nitrogén összetételű atmoszférában zajlott 160 percen keresztül (PECON inkubációs rendszer). Az inkubációs rendszer a konfokális mikroszkóp része, segítségével szabályozható a hőmérséklet és az O<sub>2</sub> koncentráció. A szimulált iszkémia optimális időtartamát kísérleti úton határoztuk meg. A két napos protokoll első napján a H9c2 sejteket 42 mm-es tárgylemezre tettük ki, majd egy napig 37°C-os, 5%-os széndioxid szintet biztosító inkubátorban növesztettük. Az egy napos várakozás oka az volt, hogy a sejtek biztosan letapadjanak az új felszínhez, s az új környezet megszokva, „normál” funkciót (növekedést, sejtciklust, sejt-sejt kapcsolatot) mutassanak. A második napon történt az oxigén és glükóz megvonás, melynek során a glükózmentes médium calcein és ethidium-homodimer festékeket tartalmazott. Konfokális mikroszkóppal 1 kép/perc gyakorisággal felvételeket készítettünk és a két fluoreszcens festék intenzitás változását követtük nyomon. Végpontnak azt az állapotot vettük, amikor az összes sejt kizárólag EthD festődést mutatott (2A és 2B ábrák). A fluoreszcenciák időbeli lefutását értékelve kiválasztottuk azt az időpontot (160 perc), amikor a sejtek megközelítőleg fele, nekrotizált [12].

#### In vitro sejtalapú terápia modell

A terápiás céllal alkalmazott H9c2 sejteket 3 kísérleti csoportba osztottuk és 1 órás előkezelésnek vetettük alá: (1) fiziológiás sóoldattal kezelt kontroll csoport (2) 10 µM PJ34-el kezelt csoport (PARP inhibitor, Inotek Pharmaceuticals Corp., Beverly, MA, USA), (3) 100 µmol PJ34-el kezelt csoport. Az előkezelést követően a H9c2 sejteket kétszer mostuk PBS-sel, hogy a PARP-gátlóból ne maradjon az oldatokban, majd a sejteket feltripszinezttük a Petri-csészékből, centrifugálással összegyűjtöttük, és 20 000 sejtet adtunk a 12 lyukú lemez minden egyes kompartmentjébe, amelyekben 30 000 "posztiszkémias" sejt esett át a szimulált ischaemia-reperfúzió. A sejteket további 24 órán át inkubátorban tartottuk, majd laktátdehidrogenáz- felszabadulási és metabolikus aktivitási méréseket, továbbá áramlási citometriás méréseket végeztünk (2C. ábra).

### Laktát-dehidrogenáz és malondialdehid szint mérése

A felhasznált iszkémia-reperfúzió modellt ellenőriztük és a sejtek környezetét, illetve károsodását különböző vizsgálatokkal mértük fel. Az LDH mérés elve, hogy a sejtek nekrozisának mértéke, vagy egy adott anyag citotoxicitása meghatározható a membrán integritását vizsgáló módszerek segítségével. A laktát-dehidrogenáz (LDH) alapvetően intracelluláris enzim, extracellulárisan abban az esetben fordul elő, ha a sejtmembrán sérülésein keresztül képes elhagyni a sejtet. Számos más citoplazmatikus enzimmel ellentétben stabil, nagy mennyiségben van jelen, és a plazmamembrán sérülését követően azonnal detektálható a sejt kultúra felülszójában.

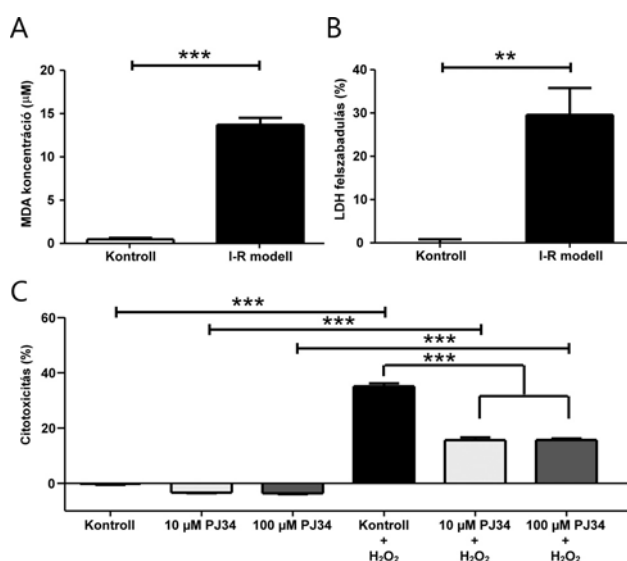
Az LDH aktivitás egy párosított enzimreakció segítségével határozható meg, melynek során az LDH a laktátot piruváttá oxidálja és közben redukált koenzim (NADH) képződik. A redukált koenzimet a NADH dehidrogenáz oxidálja, eközben az indonitrotetrazóliumból formazan képződik. A formazán mennyiségének növekedése közvetlenül korrelál a lizált sejtek számával, és spektrofotométerrel mérhető.

Az LDH kibocsátást három különböző ok miatt vizsgáltuk, egyrészt az iszkémia-reperfúziós modellünk értékelésére, másrészt, hogy meghatározzuk a PJ34 citotoxicitását és hatásosságát a H9c2 sejteken, harmadrészt a kísérletes csoportokban a nekrozisos sejtek számának összehasonlítására. A modell értékelésére 100 000 H9c2 sejtet használtunk és 24 órával a reperfúzió kezdete után végeztünk méréseket. A PJ34 PARP inhibitor hatásosságának vizsgálatára mértünk két sejtcsoportot melyek 10  $\mu$ M, illetve 100  $\mu$ M PJ34-el voltak előkezelve és egy kontroll csoportot, melyen nem történt előkezelés (2C. ábra). Inkubáció után a különböző csoportokból 10 000 sejtet helyeztünk a 12 lyukú lemez minden egyes kompartmentjébe és mindegyik csoportot vagy vehikulummal kezeltük, vagy 400  $\mu$ M H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-t raktunk a sejtekre 2 órára, hogy az inhibitor hatékonyságát vizsgáljuk. A sejtek ezt követően lizálásra kerültek 1% Triton-X-el vagy sejtlizáló oldattal, hogy megkapjuk a háttér és a teljes LDH tartalmat. A harmadik esetben 24 órával a reperfúzió után a sejtek felülszójában mértük a teljes LDH szintet és összehasonlítottuk a vehikulummal kezelt csoport (H9c2) értékeivel. Az abszorbanciát 450 nm és 650 nm-en mértük és ebből számoltuk a citotoxicitás mértékét. A nekrozis mértéke mellett az oxidatív stressz mértékét is meg kívántuk határozni, ezért malondialdehid mérést végeztünk a felülszóból. Az utóbbi években számos in vivo és in vitro módszert dolgoztak ki a malondialdehid kimutatására [32]. A malondialdehid (MDA) szint a szimulált iszkémia-reperfúziós modellben keletkezett lipidperoxidáció mértékét mutatja meg és tiobarbiturát savra reaktív anyaggal mérhetővé tehető. A mérési protokoll limitációja miatt itt 1 000 000 sejtet használtunk. 5 órával a szimulált reperfúzió kezdete után 50  $\mu$ l-t a sejtek felülszójából egy reaktív elegyhez adtunk, mely 50  $\mu$ l 8,1% sodium dodecyl

szulfátot, 375  $\mu$ l 20%-os ecetsavat (pH 3,5) és 150  $\mu$ l desztillált vizet tartalmazott. A keverék 375  $\mu$ l frissen előállított, forrasi hőmérsékletű tiobarbiturát sav (0,8%) hozzáadásával lett teljes, majd 95°C-on egy órán keresztül inkubáltuk. Szobahőmérsékletre való lehűtés után, 200  $\mu$ l felülszót 96 lyukú microplatekbe osztottuk szét, majd 532 nm-en mértük az abszorbanciát.

### Áramlási citometriás mérések

Áramlási citometriával 24 órával a reoxigenizáció után vizsgáltuk a sejteket (FACSCalibur™, Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA). Ennek során a sejteket tripszinalás után reszuszpendáltuk 250 nM calcein-AM (ex/em: 494/517 nm, Invitrogen, Carlsbad, CA, USA), és 350 nM ethidium-homodimer-2 (ex/em: 536/624 nm, Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) tartalmú 500  $\mu$ l PBS oldatban. Az áramlási citometria segítségével el tudtuk különíteni a terápiásan hozzáadott sejteket a postszkémiás sejtektől Vybrant DiD jelölésük alapján (ex/em: 633/665 nm; Molecular Probes, USA), és a megfelelő sejtek további analízisre kerültek. A sejthalál mértékének felmérése élő-halott festés alapján történt [33]. Összefoglalva, a maximálisan ethidium-homodimer-2 pozitív, és



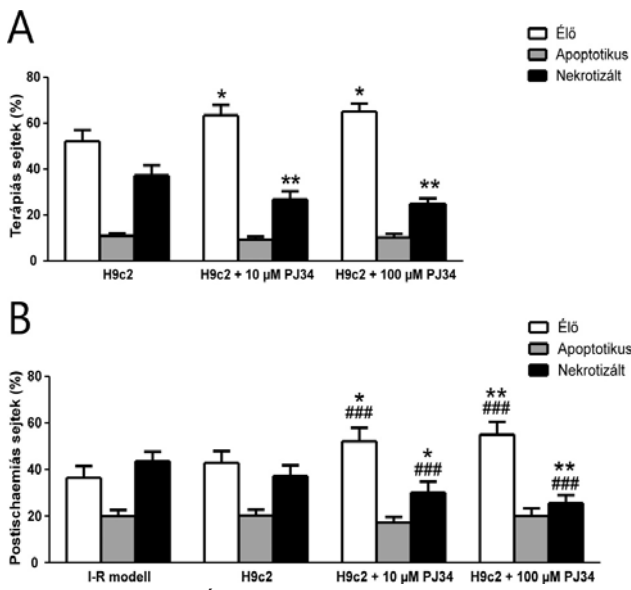
4. ábra. A kísérletes modell validálása.

- A) A lipid-peroxidáció termék MDA koncentrációja a felülszóból (\*\*\*:  $p < 0,001$  átlag $\pm$ SEM,  $n = 6$ );  
 B) A sejtnekrozis százalékos aránya az LDH mérés alapján (\*\*:  $p < 0,01$  átlag $\pm$ SEM,  $n = 12$ );  
 C) A PJ34 citotoxicitása és a PARP-gátlás hatékonysága (\*\*\*:  $p < 0,001$  átlag $\pm$ SEM,  $n = 6$ ).
- Fig. 4. Validation of the experimental model.**  
 A) Concentration of the lipid peroxidation product MDA in the supernatant (\*\*\*:  $p < 0,001$  mean $\pm$ SEM,  $n = 6$ );  
 B) Percentage of necrotized cells on the basis of LDH assays (\*\*:  $p < 0,01$  mean $\pm$ SEM,  $n = 12$ );  
 C) PJ34 cytotoxicity and the efficacy of PARP-inhibition (\*\*\*:  $p < 0,001$  mean $\pm$ SEM,  $n = 6$ ).

minimálisan calcein-AM negatív sejteket tekintettük nekrotikusnak, az ethidium-homodimer-2 negatív de calcein-AM pozitív sejteket pedig élőknek, illetve egy külön csoportját a sejteknek melyek közepesen festődtek, apoptotikusnak (3. ábra) Az áramlási citometriás mérések kiértékelése a Weasel programmal történt (WEHI, Ausztrália).

#### Anyagsere-intenzitás

A sejtproliferáció és anyagsere-intenzitás kvantitatív mérése az élő sejtek redukáló képességét felhasználva lehetséges. Számos módszer ismert az irodalomban, amely ezen az elven működik, mi a PrestoBlue reagenst választottuk méréseinkhez. Az oldat membránpermeabilis, kék színű resazurin komponenst tartalmaz, amely nem fluoreszcens. Az élő sejtekben piros színű erősen fluoreszcens resorufin vegyületté redukálódik. Spektrofotometriás kiértékelés esetén az abszorbancia eltolódása mérhető 600 nm-ről (resazurin) 570 nm-re (resorufin).



5. ábra. Áramlási citometriás élő-halott analízis eredményei

- A) Az élő, apoptotikus és nekrotikus sejtek százalékos arányai a terápiásan hozzáadott sejtekben (\*:  $p < 0,05$  vs H9c2, \*\*:  $p < 0,01$  vs H9c2, átlag $\pm$ SEM,  $n=18$ );  
 B) Az élő, apoptotikus és nekrotikus sejtek százalékos arányai a postischemiás sejtekben (\*:  $p < 0,05$  vs H9c2, \*\*:  $p < 0,01$  vs H9c2, ###:  $p < 0,001$  vs I-R modell, átlag $\pm$ SEM,  $n=18$ ).

Fig. 5. Results of flow cytometric live/dead analysis.

A) The ratio of living, apoptotic and necrotic therapeutically added cells (\*:  $p < 0.05$  vs H9c2, \*\*:  $p < 0.01$  vs H9c2, mean $\pm$ SEM,  $n=18$ );

B) The ratio of living, apoptotic and necrotic "postischemic" cells (\*:  $p < 0.05$  vs H9c2, \*\*:  $p < 0.01$  vs H9c2, ###:  $p < 0.001$  vs I-R model, mean $\pm$ SEM,  $n=18$ ).

#### Statistika

Az adatok statisztikai elemzése során varianciaanalízist és t-próbát alkalmaztunk a csoportok számától függően. Az adatok átlag $\pm$ standard hiba(SEM) formában kerültek megadásra. A  $p < 0,05$  érték esetén tekintettük a különbségeket statisztikailag szignifikáns eltéréseknek.

#### Eredmények

##### Szimulált iszkémia-reperfúziós protokoll

Az MDA vizsgálaton alapuló oxidatív stressz szint szignifikánsan emelkedett az iszkémia-reperfúziós modellben (I-R:  $13,70 \pm 0,81 \mu\text{M}$ ) a nem kezelt kontroll sejtekhez képest ( $0,47 \pm 0,18 \mu\text{M}$ , 4A ábra). Az oxigén és a glükóz megvonása az LDH-szint szignifikáns emelkedéséhez vezetett a felülűszóban a kontroll körülményekhez képest (kontroll:  $0,00 \pm 0,81\%$ ; I-R model:  $29,58 \pm 6,21\%$ ; 4B. ábra). A PJ34 PARP inhibitor a használt koncentrációkban nem fejtett ki citotoxikus hatást a H9c2 sejtekre és szignifikánsan megvédte ezeket a sejteket a  $\text{H}_2\text{O}_2$  által indukált sérülésektől (kontroll +  $\text{H}_2\text{O}_2$ :  $35,14 \pm 1,01\%$ ;  $10 \mu\text{M}$  PJ34 +  $\text{H}_2\text{O}_2$ :  $15,65 \pm 0,95\%$ ;  $100 \mu\text{M}$  PJ34 +  $\text{H}_2\text{O}_2$ :  $15,69 \pm 0,54\%$ ; 4C. ábra).

##### Áramlási citometriás mérések

A terápiásan hozzáadott sejtek áramlási citometriás vizsgálata az élő, az apoptotikus és a nekrotikus populációiban is szignifikánsan nagyobb túlélést mutatott a PARP inhibitoros előkezelés esetén (H9c2:  $52,02 \pm 5,01\%$ , H9c2 +  $10 \mu\text{M}$  PJ34:  $63,38 \pm 4,50\%$ , H9c2 +  $100 \mu\text{M}$  PJ34:  $64,99 \pm 3,47\%$ ), továbbá a PJ34 előkezelésnél a nekrotikus sejtek aránya csökkent (H9c2:  $37,23 \pm 4,40\%$ , H9c2 +  $10 \mu\text{M}$  PJ34:  $26,83 \pm 3,49\%$ , H9c2 +  $100 \mu\text{M}$  PJ34:  $24,96 \pm 2,43\%$ ). Az apoptotikus sejtek arányában nem volt eltérés (H9c2:  $10,87 \pm 1,12\%$ , H9c2 +  $10 \mu\text{M}$  PJ34:  $9,22 \pm 1,28\%$ , H9c2 +  $100 \mu\text{M}$  PJ34:  $10,18 \pm 1,55\%$ ; 5A ábra). A beállításoknak megfelelően nem volt szignifikáns különbség az I-R modell és a H9c2 kezelt csoport között az élő sejtek (I-R modell:  $36,44 \pm 5,05\%$ , H9c2:  $42,81 \pm 5,11\%$ ) és nekrotikus sejtek (I-R modell:  $43,64 \pm 4,00\%$ , H9c2:  $37,29 \pm 4,55\%$ ) arányát tekintve. Fontos azonban, hogy a posztischemiás sejtek túlélése magasabb volt, amikor PARP gátlóval kezelt terápiás sejteket használtunk (H9c2 +  $10 \mu\text{M}$  PJ34:  $52,07 \pm 5,80\%$ , H9c2 +  $100 \mu\text{M}$  PJ34:  $54,95 \pm 5,55\%$ ) és a nekrotikus sejtek aránya szintén csökkent (H9c2 +  $10 \mu\text{M}$  PJ34:  $30,18 \pm 4,60$ , H9c2 +  $100 \mu\text{M}$  PJ34:  $25,52 \pm 3,47\%$ ). Az apoptotikus sejtek arányában nem volt statisztikai különbség a csoportok között (kontroll:  $19,94 \pm 2,75\%$ , H9c2:  $20,23 \pm 2,62\%$ , H9c2 +  $10 \mu\text{M}$  PJ34:  $17,20 \pm 2,42\%$ ; H9c2 +  $100 \mu\text{M}$  PJ34:  $20,05 \pm 3,23\%$ ; 5B. ábra).



### Laktát dehidrogenáz (LDH) citotoxicitás vizsgálata

A terápiás sejtek PARP gátlóval történő előkezelése esetén az LDH szint szignifikánsan csökkent. 10  $\mu\text{M}$  és 100  $\mu\text{M}$  PARP inhibitor használva az LDH kibocsátás  $6,04 \pm 3,61\%$ , illetve  $8,68 \pm 3,98\%$ -kal mutatott alacsonyabb értéket (6A. ábra).

### Metabolikus aktivitás

A 10  $\mu\text{M}$  PJ34 használatával létrehozott PARP-gátlás szignifikánsan serkentette a sejtek összmolekuláris aktivitását (H9c2:  $0,64 \pm 0,04$ ; 10  $\mu\text{M}$  PJ34:  $0,71 \pm 0,04$ ; önkényes egység). A 100  $\mu\text{M}$  PJ34-el előkezelt szívizom-sejtek esetén csak egy nem szignifikáns trend volt kimutatható ( $0,68 \pm 0,04$ ; 6B. ábra).

### Diskusszió

Tanulmányunk során kimutattuk, hogy a terápiás sejtek PJ34-gyel történő előkezelése javítja a túlélésüket, és növeli a posztisztkémiás sejtek életképességét is az általunk alkalmazott in vitro iszkémia-reperfúziós modellben.

A modellt először az oxidatív stressz, nekrotikus tulajdonságok vizsgálatára kalibráltuk, majd megnéztük a PARP-gátló szerünk citotoxicitását és hatását. Azt találtuk, hogy az oxigén és a glükóz megvonásával párhuzamosan nőtt az MDA-szint (ahogy ez in vivo is megfigyelhető), illetve az LDH-méréssel kimutatható membránkárosodás alakult ki. Így az alkalmazott modellünk megfelelően szimulálja az iszkémia-reperfúziós sérülést. A sejtek hozzáadásának időpontját részben irodalmi adatok és részben saját kezdeti vizsgálataink alapján választottuk, utóbbiak azt sugallták, hogy eredményesebb a sejtherápia, ha a reperfúzió kezdetét követő 30 perc elteltével adjuk be a sejteket.

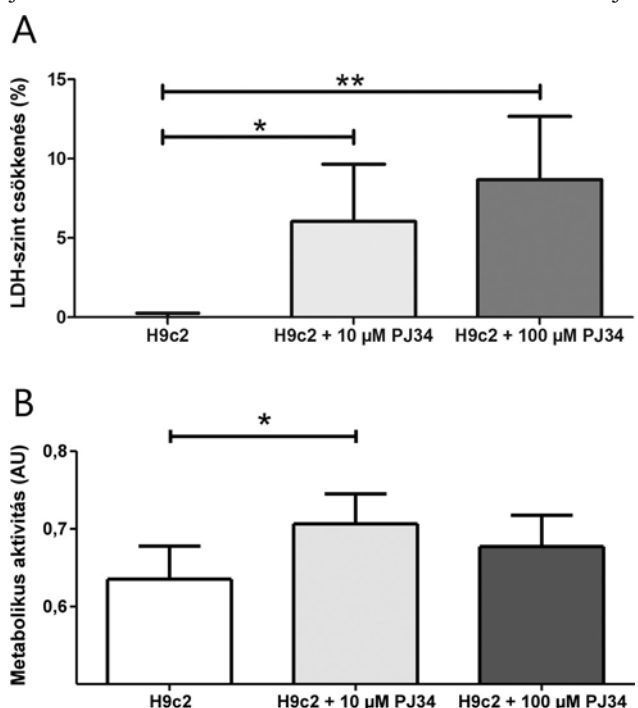
A PARP inhibitoros előkezelés hatását áramlási citométerrel vizsgáltuk. A terápiás sejtek PARP inhibitorral való előkezelése javítja saját túlélésüket, ekkor nő a túlélő posztisztkémiás sejtek mennyisége is. Ugyanakkor kezeletlen terápiás sejtek adása nem volt szignifikáns hatással ezen a sejtpopuláción. Így arra következtethetünk, hogy az előkezelés miatti nagyobb túlélő terápiás sejtszám okozza a posztisztkémiás sejtek javuló életképességét. Ez a hatás azonban nem lehet a PARP-gátló kezelés hatása a posztisztkémiás sejtekre, hiszen az előkezelés a terápiás sejtek posztisztkémiás sejtekhez adása előtt történt, melyet egy médiomos átmosás követett, így a PARP inhibitor nem juthatott át a posztisztkémiás sejtekhez. A PJ34 védő hatása tehát a kezelés után is tart, és az elhúzódó PJ34 hatása nem kapcsolódik az inhibitor folyamatos jelenlétéhez, de kapcsolatban állhat a sérülés okozta pozitív feedback mechanizmusok végleges megszakításával.

In vivo a hozzáadott sejtek az infarcterálódott terület nagyságát csökkenthetik. Korábbi vizsgálataink [12, 34] és

más kutatócsoportok eredményei [10, 35] alapján úgy gondoljuk, hogy ez a kedvező hatás kapcsolatos lehet részben a sejt-sejt kapcsolatokkal és részben a terápiás sejtekből felszabaduló parakrin faktorokkal.

Korábbi tanulmányok azt mutatják, hogy a PARP inhibitorok gátolják az adhézión receptorok expresszióját és a mononukleáris sejtek infiltrációjának mértékét csökkentik, így gátolva az intracelluláris prooxidánsok termelését [27]. Fontos megjegyezni, hogy mivel a PARP inhibitor blokkolja a DNS-javító mechanizmusokat, ezért felmerült, hogy potenciálisan genotoxikus lehet. Ezt azonban korábbi vizsgálatok cáfolják, egy tanulmány kimutatta, hogy a poli(ADP-ribozil)áció gátlása nem módosítja a genotoxicitást [36], míg egy másik bakteriális reverz mutációs teszttel, in vitro kromoszóma aberráció teszttel és csontvelő micronucleus teszttel arra a következtetésre jutott, hogy a PARP gátlás nem genotoxikus [37].

Kísérleteinkben a PARP gátlással történő előkezelés hatását LDH és PrestoBlue-festődés mérésekkel vizsgáltuk. Ez a két módszer tükrözi mindkét sejtpopuláció nekrozisának mértékét és metabolikus aktivitását a sejtek hozzáadását követően 24 óra elteltével. Az LDH értékek jelentősen csökkentek mindkét alkalmazott koncentrációjú



**6. ábra.** Citotoxicitás és életképesség mérése.

- A)** Laktát-dehidrogenáz kibocsátás csökkenése invertált skálán (\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$  átlag  $\pm$  SEM,  $n = 7$ );  
**B)** Metabolikus aktivitás mérése PrestoBlue reagenssel (\*:  $p < 0.05$  Mean  $\pm$  SEM,  $n = 8$ ).

**Fig. 6.** Citotoxicity and viability measurements.

- A)** Decrease in lactate dehydrogenase release on an inverted scale (\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$  Mean  $\pm$  SEM,  $n = 7$ );  
**B)** Metabolic activity measured by PrestoBlue reagent (\*:  $p < 0.05$  Mean  $\pm$  SEM,  $n = 8$ ).

PJ34 előkezelés esetében. Az előkezelés 10  $\mu\text{M}$  PJ34-gyel szignifikánsan növelte a metabolikus aktivitást a sejt kultúrában szemben a kezeletlen H9c2 populációval, de a 100  $\mu\text{M}$  PJ34 előkezelés esetén csak egy tendenciózus növekedést tapasztaltunk. A PARP aktiváció erőteljesebb blokkolásával növekvő védelmet várnánk. A magasabb koncentráció kísérleteinkben azonban nem javítja a további jótékony hatást, illetve a PrestoBlue esetén ez csak egy nem szignifikáns növekedést jelent. Így, azt gondoljuk, hogy 10  $\mu\text{M}$ -os tartományú PJ34 teljes mértékben gátolja a PARP enzimet a H9c2 sejtekben 1 óra elteltével. Az az eredmény, hogy a magasabb koncentrációjú PJ34 nem javítja szignifikánsan a posztisztkémiás sejtek metabolikus aktivitását azt tükrözheti, hogy a magasabb koncentrációjú PARP gátlók metabolikus szupressziót okozhatnak, azonban ennek a hipotézisnek igazolásához további vizsgálatok szükségesek.

Következtetéseinket korlátozza, hogy a két populáció együttes LDH és metabolikus aktivitás szintjét mértük. Azonban ezeket a mérési módszereket gyakran használják a sejtalapú terápiák vizsgálatában és azt gondoljuk, hogy a két csoportot jellemző értékek értékes adatokat adnak tanulmányunkhoz.

További, a vizsgálatot limitáló tényezők:

1) Vizsgálatainkat in vitro végeztük, ezen vizsgálati módszer minden előnyével és hátrányával. Hátrányt jelent, hogy a folyamatokat (pl. immunológiai) nem tudtuk teljes komplexitásában megjeleníteni/vizsgálni. Ugyanakkor előnye a módszerünknek, hogy standardizálható: a paraméterek (I-R ideje, hőmérséklet,  $\text{O}_2$  koncentráció) könnyen kontrollálhatók, a vizsgálat megismételhető, a terápiás és a posztisztkémiás sejtek mennyisége meghatározható. A 24 óra kokultivációs időt korábbi kísérleteinkre alapoztuk, ekkor már elegendő az idő a sejtek közötti kapcsolatok kialakulására, de még nem történik sejtproliferáció.

2) H9c2 sejt vonallal dolgoztunk. A vázizom vagy patkány szívizom sejtek mellett ezt a sejt vonalat is gyakran használják hasonló kísérletekben [31, 38]. A terápiás sejteink szintén H9c2 sejt vonalból kerültek ki, amely nem őssejt és nem humán sejt vonal. Ugyanakkor korábbi kísérleteink kimutatták, hogy az egészséges H9c2 sejtek javítják a szomszédos, oxidatív stresszen átesett sejtek túlélőképességét. Sőt, a hasonló eredmény a H9c2 és az őssejtek adása esetén azt tükrözi, hogy nem szükségesek multipotens sejteket adnunk a terápiás hatás eléréséhez, ami kiszélesítheti a sejterápiához szükséges sejtforrást.

Eredményeink összhangban állnak az eddigi, előkezeléssel kapcsolatos irodalmi adatokkal. *Yao és mtsai* [21] lipopoliszachariddal előkezelt mesenchymalis őssejteket adtak in vivo patkányokba. Jobb vaszkularizációt, kisebb mértékű fibrózist találtak a myocardiumban, és a terápiás sejtek túlélőképessége is nőtt. *Hahn és mtsai* [22] növekedési faktorról előkezelt sejteket használtak és a sejtek életképességét 30 perces 0,5%-os hypoxia után vizsgálták. 20%-os növekedést figyeltek meg. Ez a hatás

mennyiségileg hasonló az általunk is talált PJ34 gátlószerezellel elért eredményünkhöz a  $\text{H}_2\text{O}_2$  modellünkben. *Kubo és mtsai* a csontvelő eredetű mesenchymalis őssejteket  $\text{H}_2\text{O}_2$ -vel 30 percen keresztül előkezelve a vaszkuláris endothelialis növekedési faktor szintjének növekedését és az endothelsejt felé történő differenciációt figyelték meg [20]. *Mangi és mtsai* a terápiás sejtek retrovirális úton kialakított Akt1 túlexpresszióját állította be, s ez a szív hatékonyabb működéséhez vezetett [23]. Ugyanakkor ismereteink szerint a mi vizsgálatunk az első kvantitatív életképességi adatokat felmutató vizsgálat, amelyben a terápiás sejtek előkezelése a posztisztkémiás sejteken lévő változást is bemutatja.

Összefoglalva tehát a PARP-inhibitorral előkezelt sejtek hozzáadása súlyosan károsodott szívizomsejtekhez javíthatja a túlélést és csökkentheti a nekrozist egy in vitro sejterápiás iszkémia-reperfüzió modellben. Ez a megközelítés – ha humán sejt, illetve in vivo vizsgálatokban is megerősítést nyer – hatékonyabb sejtalapú terápiához vezethet egy viszonylag egyszerű és gazdaságos előkezelési folyamattal.

#### Köszönetnyilvánítás

Jelen tanulmány az OTKA 83803, TÉT-SIN, TÁMOP 4.2.2-08/1/KMR-2008-0004, TÁMOP-4.2.1 / B 09/1/KMR-2010-0001 támogatásával készült el.

#### Irodalom

1. European cardiovascular disease statistics 2008. [cited 2011; Available from: <http://www.heartstats.org/datapage.asp?id=7683>.
2. *Cselenyak, A., et al.*, Stem cell transplantation in an in vitro simulated ischemia/reperfusion model. *J Vis Exp*, 2011(57): p. e3575.
3. *Dill, T., et al.*, Intracoronary administration of bone marrow-derived progenitor cells improves left ventricular function in patients at risk for adverse remodeling after acute ST-segment elevation myocardial infarction: results of the Reinfusion of Enriched Progenitor cells And Infarct Remodeling in Acute Myocardial Infarction study (REPAIR-AMI) cardiac magnetic resonance imaging substudy. *Am Heart J*, 2009. 157(3): p. 541-7.
4. *Medicetty, S., et al.*, Percutaneous Adventitial Delivery of Allogeneic Bone Marrow Derived Stem Cells Via Infarct Related Artery Improves Long-term Ventricular Function in Acute Myocardial Infarction. *Cell Transplant*, 2011.
5. *Paul, D., S.M. Samuel, and N. Maulik*, Mesenchymal stem cell: present challenges and prospective cellular cardiomyoplasty approaches for myocardial regeneration. *Antioxid Redox Signal*, 2009. 11(8): p. 1841-55.
6. *Penn, M.S., et al.*, Stem cells for myocardial regeneration. *Clin Pharmacol Ther*, 2011. 90(4): p. 499-501.

7. *Abdel-Latif, A., et al.*, Adult bone marrow-derived cells for cardiac repair: a systematic review and meta-analysis. *Archives of internal medicine*, 2007. 167(10): p. 989-97.
8. *Dayan, V., et al.*, Mesenchymal stromal cells mediate a switch to alternatively activated monocytes/macrophages after acute myocardial infarction. *Basic Res Cardiol*, 2011.
9. *Ramos, G.A. and J.M. Hare*, Cardiac cell-based therapy: cell types and mechanisms of actions. *Cell Transplant*, 2007. 16(9): p. 951-61.
10. *Gnecchi, M., et al.*, Paracrine mechanisms in adult stem cell signaling and therapy. *Circulation research*, 2008. 103(11): p. 1204-19.
11. *Plotnikov, E.Y., et al.*, Cell-to-cell cross-talk between mesenchymal stem cells and cardiomyocytes in co-culture. *J Cell Mol Med*, 2008. 12(5A): p. 1622-31.
12. *Cselenyák, A., et al.*, Mesenchymal stem cells rescue cardiomyoblasts from cell death in an in vitro ischemia model via direct cell-to-cell connections. *BMC Cell Bio*, 2010. 11: p. 29.
13. *Wu, K.H., et al.*, Stem Cell Engraftment and Survival in the Ischemic Heart. *Ann Thorac Surg*, 2011.
14. *Singla, D.K., et al.*, TGF-beta2 treatment enhances cytoprotective factors released from embryonic stem cells and inhibits apoptosis in infarcted myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011. 300(4): p. H1442-50.
15. *Singla, D.K. and D.E. McDonald*, Factors released from embryonic stem cells inhibit apoptosis of H9c2 cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007. 293(3): p. H1590-5.
16. *Copland, I.B. and J. Galipeau*, Death and inflammation following somatic cell transplantation. *Semin Immunopathol*, 2011. 33(6): p. 535-50.
17. *Lichtenauer, M., et al.*, Secretome of apoptotic peripheral blood cells (APOSEC) confers cytoprotection to cardiomyocytes and inhibits tissue remodeling after acute myocardial infarction: a preclinical study. *Basic Res Cardiol*. 106(6): p. 1283-97.
18. *CE Murry, e.a.*, Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. *Nature Reports Stem Cells*, 2004(428): p. 664-8.
19. *M Koyanagi, e.a.*, (10): p. . Cell-to-Cell Connection of Endothelial Progenitor Cells With Cardiac Myocytes by Nanotubes: A Novel Mechanism for Cell Fate Changes? *Circ Res*, 2005(96): p. 1039-1041.
20. *Kubo M, L.T., Suzuki R, Ohshima M, Qin SL, Hamano K*, Short-term pretreatment with low-dose hydrogen peroxide enhances the efficacy of bone marrow cells for therapeutic angiogenesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007. 292: p. H2582-H2588.
21. *Yao, Y., et al.*, Lipopolysaccharide preconditioning enhances the efficacy of mesenchymal stem cells transplantation in a rat model of acute myocardial infarction. *J Biomed Sci*, 2009. 16: p. 74.
22. *Hahn, J.Y., et al.*, Pre-treatment of mesenchymal stem cells with a combination of growth factors enhances gap junction formation, cytoprotective effect on cardiomyocytes, and therapeutic efficacy for myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2008. 51(9): p. 933-43.
23. *Mangi AA, N.N., Kong D, et al.*, Mesenchymal stem cells modified with Akt prevent remodeling and restore performance of infarcted hearts. . *Nat Med*, 2003. 9: p. 1195-1201.
24. *László Virág, C.S.*, The Therapeutic Potential of Poly(ADP-Ribose)Polymerase Inhibitors. *Pharmacol Rev*, 2002(54).
25. *Pieper AA, W.T., Wei G, Clements EE, Verma A, Snyder SH, and Zweier JL* Myocardial postischemic injury is reduced by polyADPribose polymerase-1 gene disruption. *Mol Med*, 2000(6): p. 271-282.
26. *J Zhang, V.D., TM Dawson, SH Snyder*, Nitric oxide activation of poly(ADP-ribose) synthetase in neurotoxicity. *Science* 1994(263): p. 687-689.
27. *Virag, L. and C. Szabo*, The therapeutic potential of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors. *Pharmacol Rev*, 2002. 54(3): p. 375-429.
28. *M Haddad, H.R., C Bloquel, B Coqueran, C Szabó, M Plotkine, D Scherman, I Margaiell*, Anti-inflammatory effects of PJ34, a poly(ADPribose) polymerase inhibitor, in transient focal cerebral ischemia in mice. *British Journal of Pharmacology* 2006. 149: p. 23-30.
29. *A Iwashita, N.T., S Matsuura, S Yamazaki, K Kamijo, J Ishida, H Yamamoto, K Hattori, N Matsuoka, S Mutoh*, A Novel and Potent Poly(ADP-Ribose) Polymerase-1 Inhibitor, FR247304 (5-Chloro-2-[3-(4-phenyl-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinyl)propyl]-4(3H)-quinazolinone), Attenuates Neuronal Damage in in Vitro and in Vivo Models of Cerebral Ischemia. *JPET*, 2004. 310: p. 425-436.
30. *C. Fiorillo, V.P., L Giannini, C Cecchi, A Celli, N Nassi, L Lanzilao, R Caporale, P Nassi*, Protective effects of the PARP-1 inhibitor PJ34 in hypoxic-reoxygenated cardiomyoblasts. *Cell Mol Life Sci*, 2006(63): p. 3061-3071.
31. *Sardao, V.A., et al.*, Vital imaging of H9c2 myoblasts exposed to tert-butylhydroperoxide--characterization of morphological features of cell death. *BMC cell biology*, 2007. 8: p. 11.
32. *D Del Rio, A.S., N Pellegrini*, A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2005. 15: p. 316-328.
33. *Palma, P.F., et al.*, Evaluation of annexin V and Calcein-AM as markers of mononuclear cell apoptosis during human immunodeficiency virus infection. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*, 2008. 12(2): p. 108-14.
34. *Pankotai, E., et al.*, The role of mitochondria in direct cell-to-cell connection dependent rescue of postischemic cardiomyoblasts. *Mitochondrion*, 2011.

35. *Uemura, R., et al.*, Bone marrow stem cells prevent left ventricular remodeling of ischemic heart through paracrine signaling. *Circulation research*, 2006. 98(11): p. 1414-21.
36. *Oliveira, N.G., et al.*, Effect of poly(ADP-ribosyl)ation inhibitors on the genotoxic effects of the boron neutron capture reaction. *Mutat Res*, 2005. 583(1): p. 36-48.
37. *Vinod, K.R., S. Chandra, and S.K. Sharma*, Evaluation of 5-aminoisoquinoline (5-AIQ), a novel PARP-1 inhibitor for genotoxicity potential in vitro and in vivo. *Toxicol Mech Methods*, 2010. 20(2): p. 90-5.
38. *Kimes, B.W. and B.L. Brandt*, Properties of a clonal muscle cell line from rat heart. *Experimental cell research*, 1976. 98(2): p. 367-81.

---

*Kapcsolat:*

*Dr. Kiss Levente*

*Klinikai Kísérleti Kutató- és Humán Élettani Intézet,  
Semmelweis Egyetem,  
Tűzoltó utca 37-47.  
Budapest, H-1094*

*Telefon: +36 20 3845753, FAX: +36 1 334 3162,  
E-mail: kiss.levente@med.semmelweis-univ.hu*

**2013**

**SAVE THE DATE !**

**10th EUROPEAN ANGIOLOGY DAYS**

**29 NOVEMBER-2 DECEMBER 2013**

**28 November 2013 II European Exam for the  
CESMA-UEMS European Diploma in Angiology/Vascular  
Medicine**

# Új kezelési lehetőségek a lymphapress-től:

1.) *Lympha-pod: rendkívüli méretű "zsák-mandzsetta" 180- 200 cm csípőbősséggel bíró ödémás betegek számára.*



Bővebb információért forduljon Társaságunkhoz

**COMPRI-MED Kft.**

1062 Budapest, Aradi u. 41. Tel./fax: 311-1883

E-mail: [info@compri-med.hu](mailto:info@compri-med.hu) Web: [www.lymphapress.hu](http://www.lymphapress.hu)



2.) *Comfy karmandzsetta test-torzóval: újdonság a hónaljait is masszírozó cellakiképzés, a masszázs végig gördül a törzs elején és hátulján is.*

## Az egészséges lábakért!



**ELASTOMED®**

KOMPRESSZIÓS GYÓGYHARISNYA ÉS  
HARISNYANADRÁG TERMÉKCSALÁD

A II. kompressziós fokozatú standard és egyedi méretre készülő **ELASTOMED KOMFORT** és **ELASTOMED STRETCH** lábharisnyák, valamint az **ELASTOMED S** síkkötött karharisnyák a vénás és nyirokrendszeri betegségek kezelése során nélkülözhetetlenek. Használatuk széles körben elterjedt, a lábra és a karra az ideális eloszlásban fejtik ki a nyomást.

Az **ELASTOMED KOMFORT** és **ELASTOMED STRETCH** lábharisnyák, továbbá az **ELASTOMED S** karharisnyák szakorvosok által felírható, az OEP által támogatott termékek.

Az **ELASTOMED** kompressziós térdzoknik, harisnyák, harisnyanadrágok, karharisnyák és ízületi támaszok magyar termékek.

Kapható a gyógyászati segédeszköz boltokban és a gyógyszertárakban.  
Méretvételhez és rendeléshez méretvételi lap igényelhető.

A kockázatokról olvassa el a használati útmutatót, vagy kérdezze meg kezelőorvosát!



Gyártja és forgalmazza: Pharmatextil Kft  
1116 Budapest, Fonyód u. 2.  
Tel / fax: (+36-1)2080 195, Fax: (+36-1)2080 197  
Web: [www.gyogyharisnya.hu](http://www.gyogyharisnya.hu), [www.pharmatextil.hu](http://www.pharmatextil.hu)  
E-mail: [info@pharmatextil.hu](mailto:info@pharmatextil.hu)

 **Pharmatextil**

# Kongresszusok – rendezvények

## **Phlebológiai Unió (UIP) 17. Világkongresszusa.**

2013. szeptember 8-14. Boston, USA  
Honlap: [www.uip-phlebologyonline.org](http://www.uip-phlebologyonline.org)

## **Nemzetközi Angiológiai Unio (IUA)**

### **Ázsiai Kongresszusa,**

2013. szeptember 12-15. Jakarta, Indonézia  
Email: [anvin\\_nsvm@yahoo.com](mailto:anvin_nsvm@yahoo.com)

## **Nemzetközi Lymphológiai Társaság**

### **24. Világkongresszusa.**

2013. szeptember 16-20. Róma, Olaszország.  
Honlap: [www.lymphology2013.com](http://www.lymphology2013.com)

## **Európai Érsebészeti Társaság (ESVS) 27. Kongresszusa.**

2013. szeptember 18-20. Budapest, Kongresszusi Központ.  
Információ: [gabor.menyhei@aok.pte.hu](mailto:gabor.menyhei@aok.pte.hu)

## **Nemzetközi Angiológiai Unio (IUA)**

### **XXI. Európai Kongresszusa.**

2013. szeptember 26-28. Róma, Olaszország  
Honlap: [www.i.u.angiology.org](http://www.i.u.angiology.org)

## **Német Phlebológiai Társaság 55. Kongresszusa.**

2013. október 2-5. Hamburg, Németország.  
Honlap: [www.phlebology.de](http://www.phlebology.de)

## **23. Mediterrán Angiológiai és Érsebészeti Kongresszus.**

2013. október 3-5. Larissa, Görögország  
Honlap: [www.mlavs2013.gr](http://www.mlavs2013.gr)  
Email: [info@mlavs2013.gr](mailto:info@mlavs2013.gr)

## **Nemzetközi Phlebológiai Kongresszus.**

2013. október 18-19. Cancun, Mexikó.  
Honlap: [www.venenklunik-frankfurt.de](http://www.venenklunik-frankfurt.de)  
Email: [profVarady@aol.com](mailto:profVarady@aol.com)

## **4. Európai Vénás Fórum Workshop.**

2013. október 31 - november 2. Stockholm, Svédország.  
Honlap: [www.europeanvenousforum.org](http://www.europeanvenousforum.org)  
Email: [admin@europeanvenousforum.org](mailto:admin@europeanvenousforum.org)

## **5. „Robert Stemmer” Szeminárium.**

### **Phlebolymphológia és Kompressziós Kezelés.**

2013. november 7-8. Nápoly, Olaszország  
Honlap: [www.vasculab.it](http://www.vasculab.it)

## **MAÉT Phlebológiai Szekciójának Vénás Fóruma.**

2013. november 8. 15-18h, Budapest,  
Best Western Gandhotel Hungária  
Információ: dr. Bihari Imre 06-1-3345-468

## **Veith Szimpózium.**

2013. november 19-23. New York, USA  
Honlap: [www.veithsymposium.org](http://www.veithsymposium.org)  
Email: [admin@veithsymposium.org](mailto:admin@veithsymposium.org)

## **Pécsi Angiológiai Napok, a MAÉT és a MACIRT VI. Közös Kongresszusa.**

2013. november 21-23. Pécs.  
Honlap: [www.angiologia.hu](http://www.angiologia.hu)

## **Viták és Újdonságok az Érsebészetben.**

2014. január 23-25. Párizs, Franciaország.  
Honlap: [www.cacvs.org](http://www.cacvs.org)

## **28. Nemzetközi Frankfurteri Phlebológiai és Minisebészeti Workshop.**

2014. március 28-29. Frankfurt, Németország.  
Információ: prof. dr. Várady Zoltán, Zeil 123,  
Frankfurt am Main, 60313 Deutschland  
Honlap: [www.venenklunik-frankfurt.de](http://www.venenklunik-frankfurt.de)  
Email: [profvarady@aol.com](mailto:profvarady@aol.com)

## **Vénás Szimpózium.**

2014. március 27-29. New York, USA  
Honlap: [www.venous-symposium.com](http://www.venous-symposium.com)

## **Scleroterápia.**

### **Nemzetközi Phlebológiai Kongresszus.**

2014. március 28-29. Firenze, Olaszország.  
Honlap: [www.valet.it](http://www.valet.it)

## **Érfejlődési Rendellenességek Társaságának (ISSVA)**

### **20. Nemzetközi Workshopja.**

2014. április 2-4. Melbourne, Ausztrália  
Honlap: [www.issva2014.com](http://www.issva2014.com)

## **Európai Kardio-Vasculáris Társaság (ESCVS) 63. Kongresszusa.**

2014. április 24-27. Nizza, Franciaország.  
Honlap: [www.escvs2014.com](http://www.escvs2014.com)

## **Európai Vasculáris Tanfolyam.**

2014. május 12-14. Maastricht, Hollandia.  
Honlap: [www.vascular-course.com](http://www.vascular-course.com)

## **Nemzetközi Angiológiai Unio (IUA)**

### **XXVI. Világkongresszusa.**

2014. augusztus 10-14. Sydney, Ausztrália  
Honlap: [www.i.u.angiology.org](http://www.i.u.angiology.org),  
[www.businessseventssydney.com.au](http://www.businessseventssydney.com.au)



## **Első Cancuni (Mexikó) Nemzetközi Phlebológiai Kongresszus Várady Prof. szervezésében**

**A Cancuni Kongresszus a sokak által már ismert  
Frankfurti Nemzetközi Phlebológiai Kongresszushoz  
hasonló felépítésben és szívélyes légkörben kerül lebonyolításra.**

**Helyszín: Cancun, Mexikó, Hotel Krystal**

**Időpont: 2013. október 18-19.**

**A kongresszus gyakorlati kérdéseket tárgyal,  
megfelelő időtartamot enged a részletkérdések átbeszélésére  
és a személyes találkozásokra. Egy-egy szekció a határterületekkel,  
lymphológiával, haemostaseológiával és az angiológia  
egyéb kérdéseivel foglalkozik.**



**Honlap: [www.venenlinik-frankfurt.de](http://www.venenlinik-frankfurt.de)  
Email: [profVarady@aol.com](mailto:profVarady@aol.com)**

A vezető vénavédő gyógyszer

**detralex**<sup>®</sup>  
MIKRONIZÁLT tisztított flavonoid frakció

# Átfogó vénavédelem és tünetcsökkentés a kezdeti panaszoktól<sup>2-6</sup>

Krónikus vénás betegségben  
Akut aranyérbetegségben



Magyarország átfogó egészségvédelmi szűrőprogramja  
2014-2020



Magyarország átfogó egészségvédelmi  
szűrőprogramjának Fótámogatója



1 - IMS Dativew 2012.aug. LC Sales Ex-MNF 2 - Lyseng-Williamson KA, Perry CM. Micronized Purified Flavonoid Fraction. A review of its use in chronic venous insufficiency, venous ulcers and haemorrhoids. *Drugs*. 2003;63(1):71-100. 3 - Nicolaidis AN, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs.Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol*. 2008;27:1-59. 4 - Perrin M, Ramelet AA. Pharmacological treatment of primary chronic venous disease:rational, results and unanswered questions. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;41:117-125. 5 - Pascarella L. Essentials of Daflon 500 mg: from early valve protection to long-term benefits in the management of chronic venous disease. *Curr Pharmaceutical Design*. 2007;13:431-444. 6 - Ramelet A-A and the experts of the international consensus symposium of Siena 2005. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2005;33:309-319. 7 - www.ogyi.hu Gyógyszeradatbázis 2012.10.10.



## Detralex 500 mg filmtabletta

ATC: C05CA53 bioflavonoid. **Hatóanyag:** 500 mg tisztított és mikronizált flavonoid frakció (amely 450 mg diozmin és 50 mg heszperidinben kifejezett egyéb flavonoidot tartalmaz) filmtablettaként. **Terápiás javallatok:** Az alsó végtag krónikus vénás elégtelenségének kezelésére az alábbi esetekben: nehézláb érzés, feszülés, fájdalom, éjszakai lábikragörcs. Akut haemorrhoidális krízis tüneti kezelése. **Adagolás és alkalmazás:** Napi 2 tablettát, délben és este, 1-1 tablettát étkezés közben. Haemorrhoidális krízis esetén 4 napon keresztül napi 6 tablettát, majd további 3 napon keresztül napi 4 tablettát, két részletben, étkezés közben. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. A Detralex tablettát szedése 18 év alatti gyermekeknek és serdülőknek nem ajánlott, mert a biztonságosságra és hatásosságra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok. **Terhesség és szoptatás:** Általános óvatosságból, jobb elkerülni a készítmény alkalmazását terhesség esetén. A készítmény anyatejbe való kiválasztódására vonatkozó adatok hiányában a gyógyszer szedése szoptatás alatt nem javallt. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** Gyakori ( $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ ): hányinger, hányás, hasmenés, emésztési zavarok. **Farmakodinámiai tulajdonságok:** Gátolja a vénák kítágulását és csökkenti a vénás pangást. A mikrocirkuláció területén csökkenti a kapilláris permeabilitást, és növeli a kapilláris ellenállást. **Csomagolás:** 30 db/60 db filmtabletta PVC/AL buborékfóliában és dobozban. **Megjegyzés:** ~~Kiadhatóság:~~ I.csoport. Orvosi rendelvény nélkül is kiadható gyógyszer (VN). Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: OGYI/51719/2010-OGYI/8513/2011-OGYI/10038/2012 (2012.03.05.). A Detralex 500 mg filmtabletta 30x javasolt bruttó fogyasztói ára: 2935 Ft (2012.08.01-től). A Detralex 500 mg filmtabletta 60x javasolt bruttó fogyasztói ára: 4993 Ft (2012.08.01-től). Rövid alkalmazási előírás. A készítmény alkalmazása előtt tanulmányozza a teljes alkalmazási előírást! Ez az információs anyag kizárólag gyógyszer, gyógyászati segédeszköz rendelésére, használatának betanítására és forgalmazására jogosult egészségügyi szakemberek részére készült.



Servier Hungária Kft. 1062 Budapest, Váci út 1-3. Telefon: 238-7799 Fax: 238-7966