

(kb.90%-os trombocytáaggregáció-gátlás) a trombocytákra, mint a klopido-
rel. Előnye, hogy a plasma fél-életideje
5-9 perc, 20 perc múlva a normális
trombocytafunkció visszatér. Klinikai
vizsgálatban abcximabbal hasonlítot-
ták össze. Az első hét napos klinikai
eseményekben (halál, MI, revaszkula-
rizáció) nem volt különbség, a major
vérzések aránya viszont kevesebb volt
a cangrelor csoportban (1.0% vs 2.1%).

Összefoglalva azt mondhatjuk,
hogy új, ígéretes antikoaguláns és
trombocytagátló szerek állnak már
most, vagy hamarosan rendelkezé-
sünkre a klinikai gyakorlatban. Ezen
szerek kényelmesebb használható-
sága, megbízhatósága és nagyobb
hatékonysága az, ami a napi gyakor-
latban való alkalmazásukra serkenti
az orvosokat.

Irodalomjegyzék:

1. Blankenship, Donald E. Casey, Jr, et al. Association

Task Force on Practice Guidelines A Report of the American College of Cardiology Foundation/
American Heart Coronary Intervention
(Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused
Update): 2007 Focused Update) and ACC/AHA/
SCAI Guidelines on Percutaneous With ST-
Elevation Myocardial Infarction (Updating the
2004 Guideline and 2009 Focused Updates: ACC/
AHA Guidelines for the Management of Patients
Circulation 2009, 120:2271-2306

2. OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on
mortality and reinfarction in patients with acute ST-
segment elevation myocardial infarction. The OASIS-
6 Randomized Trial. JAMA 2006; DOI: 10.1001/
jama.295.13.joc60038. Available at: http://www.
jama.com.

3. The Fifth Organization to Assess Strategies in Acute
Ischemic Syndromes Investigators Comparison of
Fondaparinux and Enoxaparin in Acute Coronary
Syndromes N Engl J Med 2006; 354:1464-1476

4. Ansell J, et al. Anticoagulation: Guidelines for outpa-
tient management. Chest 2008;133:160-198S

5. Connolly SJ, et al. Dabigatran versus Warfarin in
Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2009;
361:1139-1151.

6. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once
daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vita-
min K antagonist for prevention of stroke and Embolism
Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the
ROCKET AF study. Am Heart J 2010;159:340-347

7. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, et al.
Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coro-
nary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised,
double-blind, phase II trial. Lancet 2009 Jul 4;374:29-
38

8. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban
in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;
DOI:10.1056/NEJMoa1007432. Available at: http://
www.nejm.org.

9. Mariani M, Mariani G, De Servi S Efficacy and safety
of prasugrel compared with clopidogrel in patients with
acute coronary syndromes: results of TRITON-TIMI 38
trials. Expert Rev Cardiovasc Ther 2009, 7:17-23

10. Acute Coronary Syndromes (ACS) in patients presenting
without persistent ST-segment elevation (Management
of) ESC Clinical Practice Guidelines doi:10.1093/eur-
heartj/ehr236

11. Wallentin L, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in
patients with acute coronary syndrome New Engl J
Med. 2009;361:1045-1057

Dr. Tárnoki Ádám Domonkos¹, Dr. Tárnoki Dávid László¹, Dr. Karlinger Kinga¹,
Dr. Molnár Andrea Ágnes^{2,3}, Dr. Garami Zsolt⁴, Dr. Bérczi Viktor¹

Az artériás stiffness - mérés jelentősége a megelőzésben: ikervizsgálatok eredményei

Bevezetés

Az érlelmeszesedés gyulladáso-
s folyamat, illetve multifaktoriális kóre-
detű metabolikus betegség, amelynek
következtében az érfal megvastagodik,
s később plakk alakul ki rajta. Ezt a
hosszan tartó időszakot az érrugalmas-
ság csökkenése (artériás stiffness foko-
zódása) előzi meg. Az érlelmeszesedés
következményei, a szívinfarktus, a stro-
ke, vagy a perifériás érbetegség később
alakulnak ki. Ha ebben a késői stá-

diumban fedezik fel a betegséget, már
csak a progresszió lassítása tűzhető ki
célul. Ismert, hogy az érlelmeszesedés
örökletes, számos gént sikerült felismer-
ni, amelyeknek szerepe van a betegség
kialakulásában¹, ennek ellenére a gene-
tikai tényezők befolyásoló hatásának
erőssége nem ismert pontosan.

A hagyományos Framingham-rizi-
kófaktorok, mint például a kor, a nem,
a perifériás vérnyomás, a dohányzás
és a lipidszintek csak a coronariarizi-
kó varianciájának felét magyarázzák².
Ennek köszönhetően új rizikófaktorokat
határoztak meg 2007-ben, köztük a dia-
betes mellitust, a metabolikus szindró-
mát, a bal kamra hypertrophiát, az
ultrahangvizsgálattal bizonyított kóros
carotis intima-media falvastagságot,
vagy plakk kialakulást, az emelkedett
szérumkreatinin-szintet, a csökkent
becsült glomerulus filtrációs rátát vagy
kreatinin clearance-t, a microalbumin-
uriát vagy proteinuriát, az ismert kardio-
vaszkuláris, vagy vesebetegséget, illetve
nem utolsósorban az emelkedett artéri-
ás stiffness³.

Az artériás stiffness egy dinamikus

változó, amelyet artériás életkornak
is neveznek, a vaszkuláris simaizom-
tónus és az érfal elasztin/kollagén
tartalma is befolyásolja. Két fontos
paramétere az augmentációs index
(Aix) és az aorta pulzushullám ter-
jedési sebesség (PWV_{ao})^{4,5}. Az arte-
ria brachialisra mért augmentációs
index (Aix_{bra}) a perifériás érrezisz-
tencia paramétere, az augmentációs
nyomás (a második és első szisztolés
csúcs különbsége, P₂-P₁) és a pulzus-
nyomás hányadosa^{6,7}. A pulzushul-
lám terjedési sebesség az érrugalmas-
ság fontos jellemzője, a (legtöbbször
jugulum-symphysis) távolság és a
tranzitidó hányadosból kalkuláljuk.
Az emelkedett, kóros PWV_{ao} fontos
kardiovaszkuláris rizikófaktor⁸.

Több non-invazív módszert fejlesz-
tettek ki az artériás stiffness detek-
tálására. Az applanációs tonometria
(SphygmoCor) segítségével mind az
Aix_{bra} mind a PWV_{ao} mérhető. A piezo-
elektromos technika (Complior) csak
a PWV_{ao} mérésére alkalmas. Ezek a
módszerek nem terjedtek el a klini-
kai gyakorlatban. A szintén klinikailag

Dr. Tárnoki Ádám Domonkos¹, Dr. Tárnoki
Dávid László¹, Dr. Karlinger Kinga¹, Dr. Molnár
Andrea Ágnes^{2,3}, Dr. Garami Zsolt⁴, Dr. Bérczi
Viktor¹

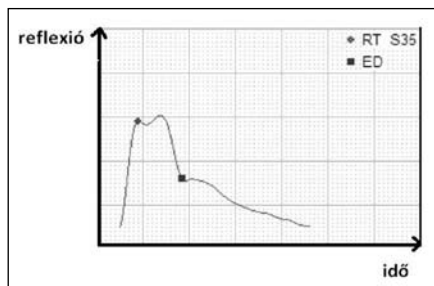
¹ Semmelweis Egyetem, Radiológiai és Onkoterá-
piás Klinika, Budapest,

² Magyar Tudományos Akadémia és Semmelweis
Egyetem, Gyulladásbiológiai és Immunogenomikai
Munkacsoport

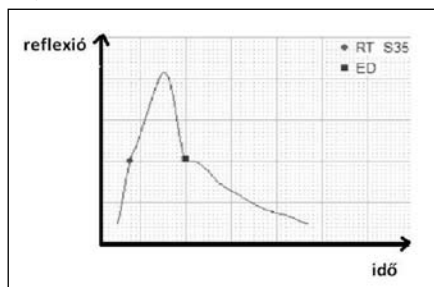
³ Honvédkórház-Állami Egészségügyi Központ,
Kardiológiai Osztály, Budapest,

⁴ The Methodist Hospital DeBakey Heart and
Vascular Center, Houston, TX, USA
1082 Budapest, Üllői út 78/a

1. ábra



A. Az elsőszülött (A) iker eredménye: Aixbra: 8,9%, PWVao: 12,8 m/s



B. A másodsülött (B, rosszabb érstátusszal rendelkező) iker eredménye: Aixbra: 55,7%, PWVao: 17,7 m/s

RT: return time, ED: ejection duration

Egy 49 éves férfi egypetéjű magyar ikerpár artériás stiffness értéke. Mindketten több szívinfarktuson estek át (A iker: 2001, 2005; B iker: 2000, 2001, 2005), a B ikernél 2007-ben femoropoplitealis occlusiót diagnosztizáltak. Az ikerpár mindkét tagja 20 éve dohányzik, kávéét és alkoholt (A iker: 3 egységet, B iker: 20 egységet naponta bevallásuk szerint) rendszeresen fogyaszt, hypertóniájuk és hyperlipidaemiájuk egyaránt ismert és kezelt, továbbá carotis ultrahangjuk meszes, szignifikáns szűkületet nem okozó plakkokat igazolt.

validált oszcillometrikus módszer (Arteriográf) mindkét paramétert képes vizsgálni⁹.

Az érlemezésedés másik fontos paramétere a carotis intima-media vastagság (IMT) mérése, amely a carotis első két rétegének vastagságát jelenti B-módú, lineáris fejjel végzett ultrahangvizsgálattal. A megvastagodott carotis IMT a szív-érrendszeri betegségekkel szoros összefüggésben van.^{10,11,12,13}

Ikervizsgálatok szerepe

Ikervizsgálatok segítségével megállapítható, hogy egy betegség kialakulásában mekkora az örökletes és a környezeti tényezők szerepe. Az egy-

petéjű ikrek 100%-ban azonos genetikai állományt hordoznak, így ha az ikerpár két tagja között különbséget találunk (például az artériás stiffness paramétereinek tekintetében), akkor a különbség oka a környezeti faktorokban keresendő. A kétpetéjű ikrek – mint a hagyományos testvérek – 50%-ban azonos genetikai állománnyal rendelkeznek, így kontrollcsoportként hozzájuk lehet hasonlítani az egypetéjű ikrek eredményeit. Ha az egypetéjű ikerpár tagjai közötti hasonlóság (ún. konkordancia) nagyobb a kétpetéjűekhez képest, akkor az a vizsgált paraméter örökletessége mellett szól. A klasszikus ikervizsgálatokban használt ACE-struktúrált egyenlet illeszkedése alapján lehet megállapítani a genetikai, a közös és egyéni környezeti determinánsok százalékos arányát jelző örökletesi indexeket¹⁴. Az ACE modellben az „A” genetikai determinánsot, a „C” a közös környezeti és az „E” az egyéni környezeti tényező hatását százalékos megoszlásban fejezi ki.

Örökletes tényezők szerepe az artériás stiffness és a carotis intima-media vastagság meghatározásában

Több tanulmány is igazolta, hogy a carotis IMT kialakulásában genetikai tényezők is szerepet játszanak.^{15,16,17} A legtöbb tanulmány 24% és 59% közötti örökletességet igazolt.^{17,18,19} Ezen vizsgálatok nem voltak egységesek: a kéziratokban vagy nagyon kevés volt az esetszám, vagy egy nemet (pl. nőket), vagy egy kis csoportot (pl. vietnámi veteránok) vizsgáltak. Például egy kis esetszámú mexikói tanulmány rendkívül magas, 92%-os genetikai hatást mutatott ki.²⁰ A tanulmány eredményei kevésbé hihetőek, a kis mintából adódó hibalehetőség miatt.

Az augmentációs index örökletését legtöbbször invazív mérések során vizsgálták, Snieder és munkatársai női ikerpárokon végzett tanulmánya során 37%-os genetikai befolyásoltságot talált.²¹

Munkacsoportunk vizsgálati során a 18 év feletti, 205 férfi és női ikerpáron végzett Nemzetközi Ikervizsgálat 2009 előzetes eredményei ez utóbbihoz hasonló eredményt igazoltak: az artériás stiffness (Aix_{br} és PWV_{ao}) 42 illetve 45%-os, a carotis IMT 0-38% közötti örökletességét. A variancia további részéért döntően az egyéni környezeti tényezők voltak felelősek (pl. aktív, illetve passzív dohányzás, étkezés, fizikai aktivitás)²². Ennek illusztris

példája az 1. ábrán látható: a számos rizikófaktorral rendelkező középkorú ikerpár esetében a környezeti tényezők az érlemezésedés folyamatának örökletes alapját „upregulálják”.

Egy legfrissebb angol ikervizsgálat kimutatta, az emelkedett artériás stiffness és az artériafal meszesedésére való hajlam közös genetikai alapokon nyugszik, illetve független a nem meszes (lágú) atherosclerosis plakkoktól és a csontsűrűségtől is.²³

A megelőzés jelentősége

A vizsgálatok többsége azt bizonyította, hogy az érlemezésedés (akár az artériás stiffness, akár a carotis IMT tekintetében) mérsékelt örökletes, amely elsősorban a prevenció egyik lépcsőjére helyezi a hangsúlyt: a korai szűrésre. Különösen pozitív családi kórelőzmény (édesanyjánál 60 év, édesapánál 55 év előtt bekövetkezett, vagy igazolt szívinfarktusz, coronaria betegség, stroke, aorta aneurysma, perifériás artériás érbetegség) esetén már fiatal felnőttkortól el kell kezdeni ezeket a szűrővizsgálatokat, hogy a betegséget korán felfedezzük, amikor még visszafordítható, progressziója megállítható, vagy lassítható. Annak érdekében, hogy elkerüljük a felesleges, alapellátást terhelő carotis ultrahang vizsgálatok rendelését, artériás stiffness vizsgálattal javasolt a szűrést kezdeni az egészséges felnőtteknél. Ennek az az oka, hogy tanulmányunk során igazoltuk, hogy nincs összefüggés (korreláció) az artériás stiffness és az IMT-értékek között magukat egészségesnek tartó populációban, vagyis a kettő egymástól függetlenül változhat²². Hasonló összefüggést mutatott ki Cecelja és munkacsoportja, akik megállapították, hogy a carotis-femorális PWV függetlenül korrelál a meszes plakkal, viszont az IMT-vel vagy a nem kalcifikált plakkal nem²³. Az artériás stiffness pontosan és non-invazív módon mérhető, így nagy populációk számára szűrővizsgálatként alkalmazható²⁴.

Az ikervizsgálatokból az is kiderült, hogy a környezeti (döntően az egyéni) faktorok játszzák a legfontosabb szerepet az érlemezésedésben, így a magas kockázatú betegcsoport számára felvilágosítást kell adnunk (amely döntően a panaszmentes, atherosclerosis szempontjából nagy kockázatú páciensekkel kapcsolatot tartó házi-, illetve üzemorvosokra hárul), hogy ezeket a környezeti hatásokat kerülje, illetve

előzze meg. Ide tartoznak a jól ismert „tanácsok”, például többek között az aktív dohányzás felfüggesztése, a passzív dohányfüsttel való érintkezés kerülése, a diéta betartása, a napi fizikai aktivitás, illetve az esetleges ismert érfalkárosító, endothel diszfunkcióval járó betegségek (pl. hypertonia, diabetes, hyperlipidaemia, hyperuricaemia, stb.) korszerű kezelése.

Irodalomjegyzék:

- Lusis AJ, Mar R, Pajukanta P. *Genetics of atherosclerosis*. Annu Rev Genomics Hum Genet 2004; 5:189–218.
- Gordon T, Garcia-Palmieri MR, Kagan A, et al. *Differences in coronary heart disease in Framingham, Honolulu and Puerto Rico*. J Chron Dis 1974; 27: 329–344.
- Mancia G, de Backer G, Dominiczak A, et al. *2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension*. J Hypertens 2007; 25:1105–1187.
- Williams B. *Pulse wave analysis and hypertension: evangelism versus skepticism*. J Hypertens 2004; 22:447–449.
- O'Rourke MF, Nichols WW, Safar ME. *Pulse wave-form analysis and arterial stiffness: realism can replace evangelism and skepticism*. J Hypertens 2004; 22:1633–1634.
- Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. *Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study*. Circulation 2006; 113:1213–1225.
- Baulmann J, Homsí R, Uen S, et al. *Arterial stiffness in arterial hypertension – a novel risk factor for left ventricular hypertrophy and heart failure?* Dtsch Med Wochenschr 2004; 129:447–452.
- Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, et al. *Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population*. Circulation 2006; 113:664–670.
- Baulmann J, Schillings U, Rickert S, et al. *A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods*. J Hypertens 2008; 26(3):523–528.
- Hollander M, Bots ML, Del Sol AI, et al. *Carotid plaques increase the risk of stroke and subtypes of cerebral infarction in asymptomatic elderly: the Rotterdam Study*. Circulation 2002; 105:2872–2877.
- Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al. *Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study*. Circulation 1997; 96:1432–1437.
- Simon A, Gariépy J, Chironi G, et al. *Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk*. J Hypertens 2002; 20:159–169.
- O'Leary DH, Polak JF. *Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction*. Am J Cardiol 2002; 90:18–21.
- Neale MC, Cardon LR. *Methodology for genetic studies of twins and families*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht-Boston-London, 1992.
- Zannad F, Visvikis S, Gueguen R, et al. *Genetics strongly determines the wall thickness of the left and right carotid arteries*. Hum Genet 1998; 103:183–188.
- Zannad F, Benetos A. *Genetics of intima-media thickness*. Curr Opin Lipidol 2003; 14:191–200.
- Zhao J, Faiz A, Cheema J, et al. *Heritability of carotid intima-media thickness: A twin study*. Atherosclerosis 2008; 197:814–820.
- Swan L, Birnie DH, Inglis G, et al. *The determination of carotid intima medial thickness in adults—a population-based twin study*. Atherosclerosis 2003; 166:137–141.
- Jartti L, Ronnema T, Kaprio J, et al. *Population-based twin study of the effects of migration from Finland to Sweden on endothelial function and intima-media thickness*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002; 22:832–837.
- Duggirala R, Gonzalez Villalpando C, O'Leary DH, et al. *Genetic basis of variation in carotid artery wall thickness*. Stroke 1996; 27:833–837.
- Snieder H, Hayward CS, Perks U, et al. *Heritability of Central Systolic Pressure Augmentation. A Twin Study*. Hypertension 2000; 35:574.
- Tarnoki AD, Tarnoki DL, Stazi MA, et al. *Twins lead to the prevention of atherosclerosis. Preliminary findings of International twin study 2009*. Journal for Vascular Ultrasound 2011;35(2):61–71.
- Cecelja M, Jiang B, Bevan L, et al. *Arterial stiffening relates to arterial calcification but not to noncalcified atheroma in women. A twin study*. J Am Coll Cardiol 2011;57(13):1480–1486.
- Chen CH, Ting CT, Nussbacher A, et al. *Validation of carotid artery tonometry as a means of estimating augmentation index of ascending aortic pressure*. Hypertension 1996; 27:168–175. Bevezetés