PTE EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI KAR

Egészségtudományi Doktori Iskola

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Bódis József

„Szezonális és napszaki változások valamint az időjárás hatása a miokardiális infarktus incidenciájára"

Doktori (Ph.D.) értekezés

Kriszbacher Ildikó

Programvezető/Témavezető: Prof. Dr. Bódis József

Pécs, 2006.

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK

1. BEVEZETÉS 1

2. CÉLKITŰZÉSEK 7

3. IRODALMI ÁTTEKINTÉS 8

3. 1. Patofiziológiai változások kardiovaszkuláris betegségekben 8

3. 2. Prevenciós stratégiák kardiovaszkuláris betegségekben 9

3. 3. Kardiovaszkularis betegségek jelentkezésének ritmusa 23

3. 3. 1. Miokardiális infarktus előfordulásának napi, heti, évszaki ritmusa 23

3. 3. 2. Meteorológiai változások hatása a kardiovaszkuláris betegségekre 23

3. 3. 3. Trombociták szerepe a kardiovaszkuláris betegségekben 25

3. 3. 4. Cirkadián ritmusok és a kronoterápia jelentősége..... 26

4. MÓDSZEREK 28

4. 1. Vizsgált populáció 28

4. 2. Meteorológiai adatok forrása 28

4. 3. Acetilszalicilsav készítmények eladási adatai 29

4. 4. Statisztikai adatok elemzése és feldolgozása 29

5. EREDMÉNYEK 30

5. 1. A szívinfarktus előfordulásának szezonalitása Magyarországon 30

5. 2. Az akut miokardiális infarktus incidenciájának és a klimatikus tényezők összefüggésének vizsgálata 35

5. 3. A acetilszalicilsav profilaxis helyzete az országos gyógyszerforgalmi adatok tükrében 45

6. DISZKUSSZIÓ 49

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS 56

IRODALOMJEGYZÉK 57

SAJÁT KÖZLEMÉNYEK 68

RÖVIDÍTÉSEK

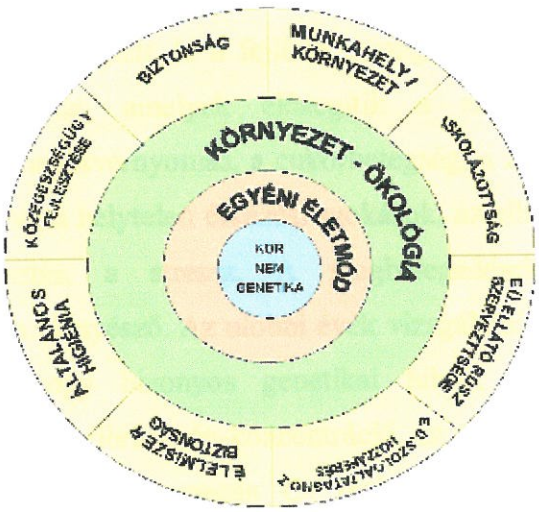
ACS	Akut koronária szindróma
AMI	Akut miokardiális infarktus
ASA	Acetilszalicilsav
BMI	Body Mass Index
BNO	Betegségek Nemzetközi Osztályozása
CRP	C- reaktív protein
ESKI	Egészségügyi Stratégiai Kutatóintézet
EU	Európai Únió
HDL	High Density Lipoprotein
HOPE	Heart Outcomes Prevention Evaluation
HOT	Hypertension Optimal Treatment
ISZB	Iszkémiás szívbetegség
KSH	Központi Statisztikai Hivatal
LDL	Low Density Lipoprotein
OC	Orális kontraceptívumok
OEP	Országos Egészségbiztosítási Pénztár
OLEF	Országos Lakossági Egészségfelmérés
OMSZ	Országos Meteorológiai Intézet
SALT	Swedish Aspirin Low-dose Trial
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation
TIA	Tranziens ischaemiás rohamok
WHO HFA	Word Health Organisation Health for all

1. BEVEZETÉS

Az egészségi állapotot meghatározó tényezők

Az egészség fogalmát, az egészségi állapotot befolyásoló és meghatározó tényezőket a szűken vett „egészségügy" – és ezen belül a „gyógyításügy" – eszközein és gyakran a kompetenciáján is messze túlmutató, lényegesen szélesebb körben érdemes értelmeznünk. Az 1980-as évek közepének epidemiológiai és egészség-gazdaságtani kutatásainak összegezett és reprezentatív eredményeiből ismert, hogy az egészség megőrzésében meghatározó szerepe van az életmódnak (43 %) a velünk született, öröklött tulajdonságoknak (27 %), a környezetnek (19 %) és az egészségügyi ellátás szerepe (11 %), csak a negyedik helyre kerül a sorban[1] (1. sz. ábra).

1. sz. ábra Az egészség megőrzésében meghatározó tényezők



Az életmód „alakítása" elsősorban az egyén hozzáállásától függ, de természetesen ezt jelentősen befolyásolja a kulturális környezet, az iskolázottság, a gazdasági lehetőségek és korlátok. Az embert körülvevő környezet is erősen meghatározza a lakosság egészségi állapotát és életkilátásait, ugyanakkor az emberi tevékenység is megváltoztatja a környezetet.

A magyar lakosság egészségi állapota a halálozási statisztikák tükrében más európai országokkal összevetve rendkívül kedvezőtlen. A kardiovaszkuláris halálozás vezeti a morbiditási és a mortalitási statisztikát. A hazánk népességének rendkívül kedvezőtlen egészségi állapotának javításához az egyik legfontosabb tennivaló a szív- és érrendszeri betegségek kockázatának csökkentése egészségesebb életmód kialakítása révén, melynek befolyásolására a prevencióban látunk lehetőséget.

Kardiovaszkuláris betegségek Európában és Magyarországon

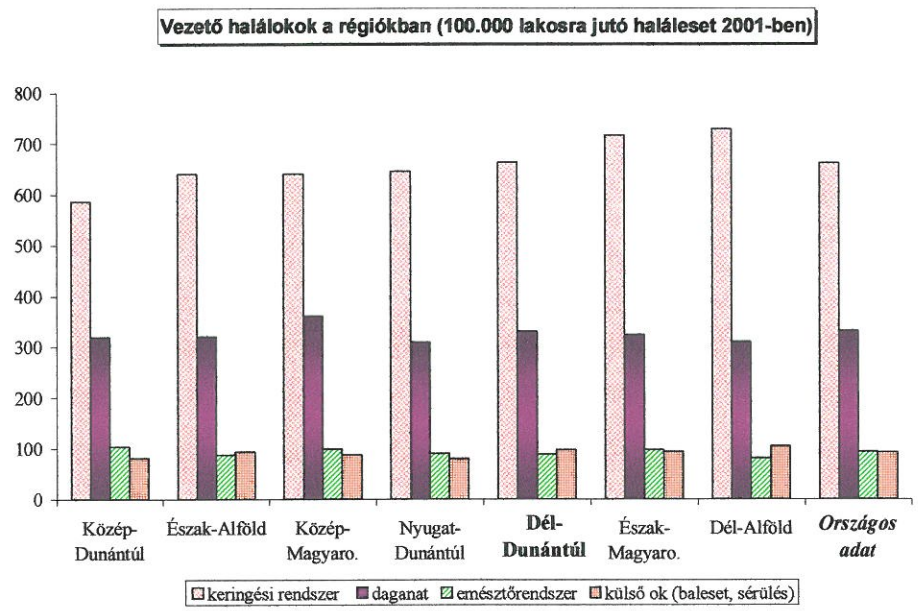
A szív- és érrendszeri megbetegedések az Európában előforduló halálesetek közel 40%-áért felelősek. A világon 2001-ben 56 millióan haltak meg, 29 százalékuknál a szív-és érrendszeri megbetegedés volt a halál oka. Európában jelenleg közel 20 millió koszorúér beteg van, sajnos a számuk előreláthatóan állandóan nő[2].

Az életkor előrehaladtával a kardiovaszkuláris betegségek gyakorisága folyamatosan növekszik a fejlett és a fejlődő országokban egyaránt. Jól ismerjük azokat a rizikófaktorokat, amelyek elősegítik a szívinfarktus kialakulását. Leggyakoribb okok a magasvérnyomás, a cukorbetegség, a zsíranyagcsere zavara, a mozgásszegény életmód, a helytelen étkezési szokások, az elhízás, a dohányzás és a túlzott alkoholfogyasztás, a stressz. A megbetegedéseket előidéző célzott szűrővizsgálatok száma elenyésző. Az utóbbi évek vizsgálatai újabb rizikófaktorokat tártak fel. Kiderült, hogy bizonyos genetikai hibák, a vér viszkozitásának növekedése, az emelkedett fibrinogén-koncentráció, az érfal megbetegedését okozó homocisztein felszaporodása, a magas C- reaktív protein szint, periodontalis baktériumok és az időjárási körülmények változása is veszélyt jelenthetnek[3,4,5,6].

Magyarországon a népesség a nyolcvanas évek eleje óta folyamatosan csökken az egyre alacsonyabb születési és a magas halálozási arány következtében. Az Európai Únió országaiban fellelhető népesedési problémákhoz képest is feltűnő a hazánkban tapasztalható folyamatos népességcsökkenés negatív tendenciája. A népesség öregedése – az Európában általánosnak mondható jelenség – hazánkban is megfigyelhető.

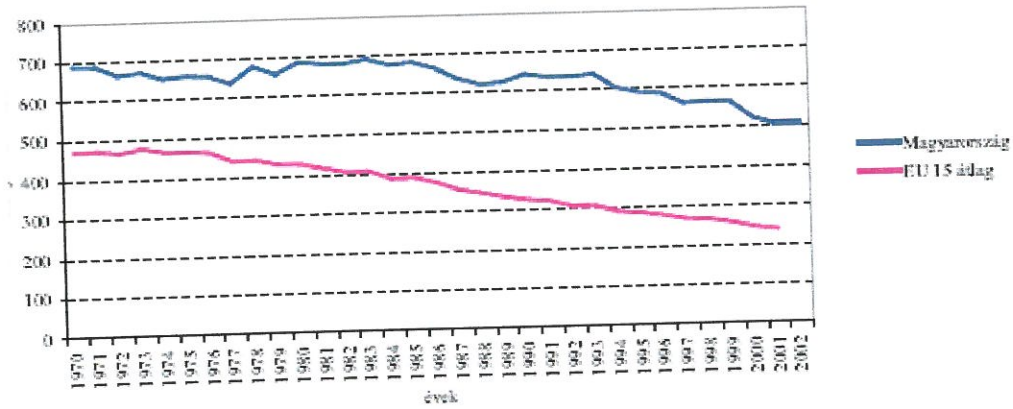
Magyarországon a vezető halálok – a fő betegségcsoportokat tekintve (BNO szerint) a keringési rendszer betegségei, melynek gyakoriságában jelentős regionális eltérések mutatkoznak. A Dél-Alföldön élők veszélyeztetettsége a legnagyobb a többi területeken élőkhöz viszonyítva. A Dél-Dunántúli régió is a kedvezőtlenebb morbiditási régiók közé tartozik (2. sz. ábra Forrás: ESKI adatbázis).

2. sz. ábra Hazánk régióiban a vezető halálokok



Amíg a nyugati országokban a táplálkozási szokásokban bekövetkező változások, a testmozgás és a korszerű gyógyszeres kezelések hatására a kardiovaszkuláris betegségek mortalitása 1970 óta 20-30%-kal csökkent, addig Magyarországon a keringési betegségek halálozása az 1990-es évekig nőtt, majd lassú csökkenés indult meg. 2000-ben a keringési rendszer betegségei miatti halálozás hazánkban a duplája, ezen belül a 65 éven aluli lakosság esetében a halálozás háromszorosa az Európai Únió átlagnak (3. sz. ábra Forrás: KSH, WHO HFA adatbázis).

3. sz. ábra Az európai népesség kormegoszlására standardizált halálozási arányszám alakulása a keringési rendszer betegségei miatt 1970-2002-ig



Magyarországon évente megközelítőleg 25 000 szívinfarktus fordul elő, sajnos a betegek ötven százaléka egy éven belül elhalálozik[7]. Stroke miatt évente kb. 35 000 beteg kerül kórházba[8]. A fenti morbiditási és mortalitási adatok a kardiovaszkuláris betegségek eddigi megelőzési módszereinek megváltoztatását teszik szükségessé.

Prevenció a szív- és érrendszeri betegségekben

A kardiovaszkuláris betegségek elleni küzdelemben stratégiai szempontokból a prevenció, azaz a megelőzés a legfontosabb cél. A szív- és érrendszeri betegségek rizikótényezői már ismertek. Többségük jól befolyásolható, egy részük megelőzhető, vagy megszüntethető.

A primer prevenció a kockázati tényezők megelőzését, szűrését és kezelését foglalja magába. A megelőzés az egészséges életmódra történő nevelést, az egészséges étrend és a rendszeres fizikai aktivitás propagálását jelenti; átfogó küzdelmet a dohányzás, elhízás és az alkoholizmus ellen. A kockázati tényezők szűrése és kezelése elsősorban az alapellátás feladata. Ebben kiemelkedően fontos szerepet tölt be a háziorvos, akinek jelentős ismeretterjesztő, felvilágosító tevékenységet is kell folytatnia betegei körében. A prevenció alapvető eleme a

hipertónia, a zsíranyagcsere zavar és a diabétes szűrése, gondozása. A fogamzásgátlót szedő nőknek tisztában kell lenniük a szer trombózisos kockázatot fokozó hatásával[9]. A családorvosoknak kiemelt figyelmet kell fordítaniuk a változás korát elért nők kezelésére is.

A szekunder prevenció a már kardiovaszkuláris eseményen átesett beteg újabb történéseinek megelőzését jelenti, főleg a kifejezetten veszélyeztetett betegeknél. Szükséges az életvezetés befolyásolása: a dohányzás és a nagymérvű alkoholfogyasztás felfüggesztése, helyes táplálkozás mellett a testsúlyfelesleg megszüntetése, megfelelő fizikai aktivitás végzése. A szekunder prevenciónak ki kell terjednie a már meglévő betegségek, mint a hipertónia, diszlipidémia, diabetes mellitus, stb. rendszeres kontrolljára, megfelelő gyógyszeres beállítására [8].

A tercier prevenció során a gyógyításra és a rehabilitációra kell a hangsúlyt fektetni. A betegségek kapcsán a komplikációk, a tartós egészségkárosodások, a végleges rokkantság kivédését és a gyógyítás időtartamának csökkentését célozzák meg[10].

Prioritások a kardiovaszkuláris prevencióban

A kardiovaszkuláris betegségek megelőzésében, kezelésében sokáig elsősorban az egyes rizikófaktrorokkal, illetve betegségekkel foglalkozó orvosi társaságok által kiadott ajánlások, kezelési irányelvek voltak az irányadók. Miután a kardiovaszkuláris betegségek multifaktoriálisak, előtérbe került az a cél, hogy a különböző társaságok kezelési irányelveit összehangolják.

2003-ban az Európai Kardiológus Társaság, az Európai Ateroszklerozis Társaság és az Európai Hipertónia Társaság munkacsoportja összefoglalta a kardiovaszkuláris prevencióval kapcsolatos jelenlegi ismereteket és meghatározta a klinikai gyakorlatban szükséges legfontosabb feladatokat.

Az 1998-as európai prevenciós ajánlás a primer és a szekunder megelőzés feladatait együttesen kezelte[11]. A 2003. évi ajánlás fontossági sorrendet állít fel a

kardiovaszkuláris prevenció terén a leginkább veszélyeztetett egyéneknél legyen a legeredményesebb. Az új ajánlás a korábban alkalmazott Framingham[12] adatbázisán alapuló *„koronária rizikó-táblázatát"* kiegészítette több európai ország populációs adataival, így a teljes rizikó meghatározására a Systematic Coronary Risk Evaluation - *SCORE-* táblázatot használjuk[13]. Az új stratégiák kialakításában a szekunder prevenció nagyobb hangsúlyt kap, mint a primer prevenció[14]. A Magyar Terápiás Konszenzus a SCORE táblázat mellet ekvivalensként ajálja továbbra is a Framingham táblázat használatát[15].

A különbségtételt a két stratégia között az indokolja, hogy a szív-és érrendszeri betegségben szenvedőknél a további kardiovaszkuláris események jelentkezésének rizikója lényegesen nagyobb, mint az egyébként azonos kockázatú populáció még egészséges tagjainál. A szekunder prevenció tehát nagyobb mértékben csökkenti az egyébként magasabb kockázatot, mint a primer, és a költséghatékonysága is kedvezőbb. Ugyanakkor hangsúlyozni kell a populációs stratégia fontosságát is, mely a teljes lakosság rizikóstátuszát próbálja befolyásolni életmód, környezeti, szociális és gazdasági tényezőkön keresztül. A különböző stratégiák tehát egymást kiegészítő, együtt alkalmazott módszerei a kardiovaszkuláris prevenciónak.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Az akut miokardiális infarktus (AMI) kialakulásának időpontja bizonyos cirkadián és szezonális variációt mutat, melyet a nem, a kor és az időjárási körülmények változásai is befolyásolhatnak. Az időjárási elemek térbeli és időbeli változása függ a földrajzi helyzettől, az évszaktól és a napszaktól.

Az értekezés célja, annak tanulmányozása, hogy 2000 és 2004 évek között van-e különbség a szívinfarktus bekövetkeztének időpontjában a hét napjai szerint, továbbá van-e a betegség megjelenésének szezonalítása. Vizsgálni kívántuk, hogy az egyes meteorológiai tényezők (hőmérséklet, légkörinyomás, fronthatás) befolyásolják-e az AMI incidenciáját. Kíváncsiak voltunk arra, hogy az acetilszalicilsav készítmények eladásának forgalmi adatatai, az AMI esetszáma valamint a keringési rendszer betegségei között van-e összefüggés.

Az értekezés további célja a vizsgálatok eredményei alapján olyan ajánlások kidolgozása, amelyekkel a jelenlegi preventív stratégiák módosíthatók, s melyek alkalmazásával megbízhatóbban és tartósabban megelőzhetők vagy csökkenthetők a kardiovaszkuláris betegségek.

Tanulmányozni kívánt konkrét kérdések:

- Hogyan változik az AMI incidenciája a hét napjai szerint?
- Van-e szezonálitás az AMI incidenciájában?
- Található-e összefüggés a meteorológiai tényezők változása és a szívinfarktus előfordulása között?
- A kardiovaszkuláris betegségek és az acetilszalicilsav fogyasztás mértéke között kimutatható-e összefüggés a Magyarországon?
- Befolyásolhatja-e az acetilszalicilsav szedés időpontja a kardiovaszkuláris események előfordulásának gyakoriságát?

3. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

3. 1. Patofiziológiai változások kardiovaszkuláris betegségekben

Az akut koronária szindróma (ACS) patomorfológiai és patofiziológiai eseményei a már kialakult ateroszklerotikus koronáriabetegség talajáról indulnak ki. Az akut miokardiális infarktus (AMI) esetében legtöbbször valamely fő koronária törzsben/ágban trombus képződik, mely részlegesen vagy teljesen elzárja a lument, s szívizomelhalás jön létre[16].

Patomechanizmus és klinikai manifesztáció

Akut vaszkuláris történés rendszerint két alapvető patofiziológiai folyamat: az aterogenezis és az aterotrombózis után lép fel. Aterogenezisnek azt a folyamatot nevezzük, mely során az artériák falában egyre súlyosabb ateroszklerotikus elváltozások alakulnak ki. A folyamat meglepően fiatal korban kezdődik: korai formája, a koleszteringazdag subendotelialis lerakódások sora, az ún. "fatty streak" már 10-20 éves korban észlelhető az erek belhártyáján [16]. A következő 20-40 évben a plakk érése során képződik az ún. "fibrózus plakk", melyből idővel a patogén ateroszklerotikus plakk fejlődik ki. A plakk felszínén az idő múlásával fissurák, a plakk mélyében bevérzések támadnak, s végül kifekélyesedik. E folyamat az esetek többségében tünetmentesen zajlik, azonban amennyiben az ér lumene egy bizonyos határon túl beszűkül, a célszerv vérellátásában zavar tünetei (angina, claudicatio, TIA) jelentkeznek[17]. A plakk felszínének károsodása (ruptura, ulceratio) hamar trombocitaaktivációhoz, majd az endotel felszínén fokozatos trombocita- és fibrindepozícióhoz vezet. Ezt a folyamatot nevezzük aterotrombozisnak. A folyamat evolúciója során az ér belső felszínén egyre vastagabb trombusfelrakódás képződik, amely végül az ér elzáródásához vagy bármely korábbi fázisban embolizáció révén valamely disztális érszakasz okklúziójához vezet. Az ateroszklerozis előrehaladásának sebessége részben öröklött, genetikai tényezőktől, részben környezeti hatásoktól függ. Ez utóbbiak többé-kevésbé befolyásolhatók, ide tartozik életmódunk és táplálkozásunk is. A genetikai tényezőkön jelenleg nem áll módunkban változtatni, ezért a befolyásolható rizikófaktorok kontrollálása, a

környezeti tényezők kedvező irányban történő módosítása kiemelkedő jelentőséggel bír.

3. 2. Prevenciós stratégiák kardiovaszkuláris betegségekben

Életmóddal befolyásolható tényezők és rizikófaktor intervenciók

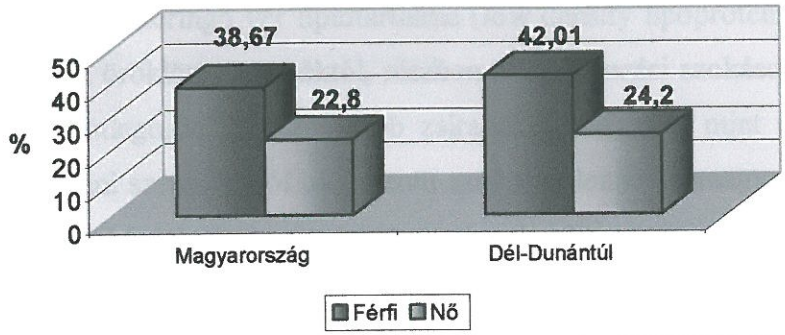
Dohányzás

A dohányzás a szív- és érrendszeri betegség elkerülhető és befolyásolható tényezői között az első helyen áll. A dohányzás káros hatásai közül a fokozott véralvadást előidéző hatás emelhető ki, a vér fibrinogén szintjének növelése és a trombocita aggregáció elősegítése, a kedvezőtlen lipidanyagcsere és szimpatikus tónust fokozó hatás mellett.

Az epidemiológiai vizsgálatok alapján megállapítható, hogy a nem dohányzók és a dohányzásról leszokott egyének között a kardiovaszkuláris betegségek szignifikánsan ritkábban fordulnak elő, mint a dohányzók között. A vizsgálatok szerint a posztinfarktusos betegeknél a halálozás felére csökkent a dohányzás elhagyása után azokhoz képest, akik tovább folytatták a dohányzást az infarktust követően is[18]. A rizikócsökkenés már 6 hónap múlva jelentkezik, és 1-3 év után a reinfarktus rizikója azonos a nem dohányzókéval[19]. E nyilvánvaló előny ellenére, a felmérések szerint az infarktuson átesett betegek kb. egynegyede továbbra is dohányzik, vagy visszaszokik a dohányzásra az infarktust követően. Fontos, hogy a már kifejlődött kardiovaszkuláris szövődményeket a dohányzásról való leszokás 2-3 éven belül „visszaállítja"a nem dohányzókéra.

Egy reprezentatív Országos Lakossági Egészségfelmérés[20] alapján (OLEF) 2000-ben országosan a nők 23 %-a, a férfiak 39 %-a dohányzott napi rendszerességgel. Dél-dunántúli régió adatai magasabb értékeket mutatnak az országos átlaghoz képest (5. sz. ábra).

5. sz. ábra Rendszeres dohányzók aránya %
(18. évüket betöltöttek között)
n= 5503

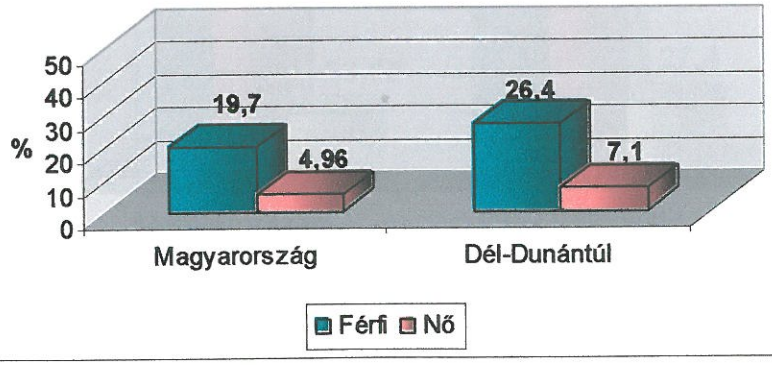


Alkoholfogyasztás

Az alkohollal kapcsolatban számos adat utal arra, hogy az enyhe-mérsékelt alkoholfogyasztóknál (napi 10-20 gramm alkohol, ami 1-2 pohár bor vagy sör fogyasztásának felel meg) a kardiovaszkuláris rizikó alacsonyabb, mint az absztinenseknél vagy a túlzott alkoholfogyasztóknál. Az alkohol emeli a HDL-koleszterinszintet, gátolja a trombocita-aggregációt és fokozza a fibrinolízist. Több adat utal arra is, hogy a mérsékelt alkoholfogyasztás az alkohol típusától függetlenül csökkenti a koronária betegségek mortalitását [21,22].

Magyarországon a felnőtt női lakosság több mint egyötöde, a férfiak majd fele mértékletesen fogyasztott alkoholt. Minden huszadik nő (5%), és minden ötödik férfi (20%) nagyivónak volt tekinthető az OLEF által alkalmazott definíció alapján a 2000. évi felmérés szerint. A Dél- Dunántúli régió adatai az országos adatokhoz viszonyítva kiugróan magasabb értékeket mutatnak a férfiak és a nők esetében is (6. sz. ábra).

6. sz. ábra Nagyivók aránya % (18. évüket betöltök között)
n= 5503

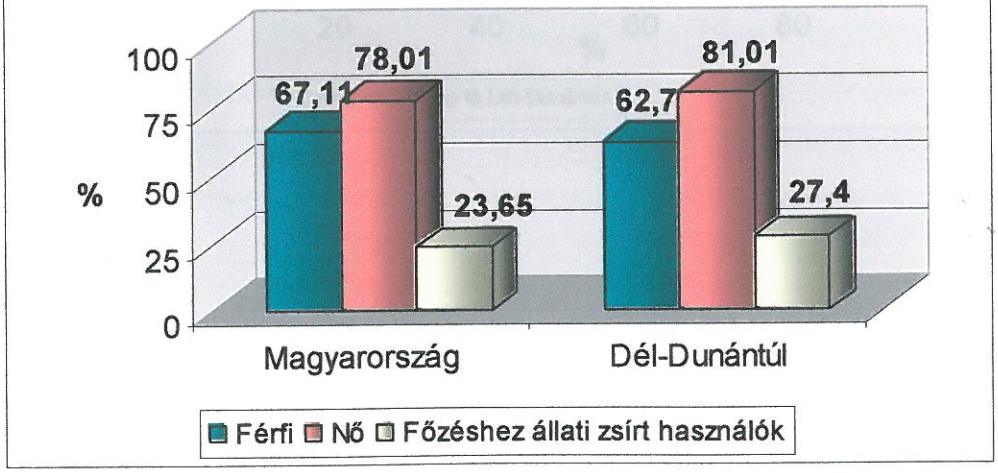


TÁPLÁLKOZÁSI SZOKÁSOK / TÉNYEZŐK

A táplálkozással legjobban befolyásolható rizikótényezők közül kiemelendő a vérzsírok szintje. A keringő vér lipidtartalma (low density lipoprotein koleszterin, triglicerid) részben öröklött tényezőktől, részben a táplálkozási szokásoktól függ. A magyar lakosság átlagosan 2-3-szor több zsiradékot fogyaszt, mint amennyire a szervezetnek élettani szempontból okvetlenül szüksége lenne. A magyar konyhában leginkább használt húsféleség a sertéshús, melynek közismerten a legmagasabb a koleszterin tartalma. Változatlan népegészségügyi feladat az elhízás megelőzésének, az egészséges táplálkozás fontosságának hatékonyabb propagandája mind egyéni, mind társadalmi szinten évek óta.

A Lyon Diet Heart tanulmány adatai szerint a mediterrán étrend (sok zöldség- és halfogyasztás, az olívaolaj gyakori használata, alfa-linolénsav fogyasztás stb) a nyugati típusú étrenddel összehasonlítva 6 év alatt jelentősen (50-70%-kal) csökkentette a kardiovaszkuláris komplikációk előfordulási gyakoriságát[23]. Az OLEF szerint a megkérdezettek ¾-e olajjal, ¼-e zsírral főz vagy süt Magyarországon. A kérdezést megelőző négy hétben a nők több mint háromnegyede és a férfiak kétharmada naponta fogyasztott friss gyümölcsöt, vagy zöldséget. Az országos adatokhoz viszonyítva a Dél-Dunántúli régióban naponta gyümölcsöt, zöldséget fogyasztó nők esetében magasabb, a férfiaknál alacsonyabb érték látható, a főzéshez állati zsírt használók aránya az országos átlaghoz képest magasabb értéket mutat (7. sz. ábra).

7. sz. ábra Naponta gyümölcsöt/zöldséget fogyasztók aránya %
(18. évüket betöltöttek között)
Főzéshez állati zsírt használó felnőttek aránya %
n=5503

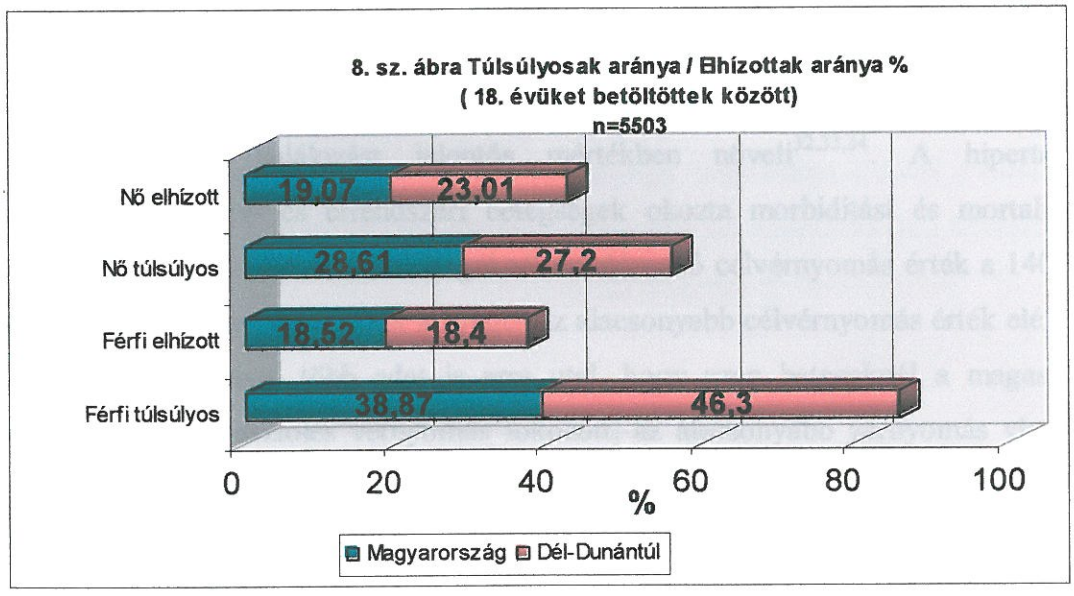


Elhízás

A túlsúly és az elhízás számos betegség kockázati tényezője. Magyarországon is első számú népegészségügyi probléma az elhízás, több mint 1,5 millió embert érint, további 2,7 millió ember pedig túlsúlyos.

Az elhízás mértékének meghatározásához szükséges a testtömeg-index (BMI) meghatározása, amely a testtömeg és a méterben mért testmagasság négyzetének hányadosa, mértékegysége kg/m^2. WHO szerint a fiatal felnőttek normális testömeg-indexe 20- 25 között van. Túlsúlyról beszélünk, ha a BMI 25-30 közötti értéket mutat, 30 felett pedig elhízásról. Az elhízás vonatkozásában a BMI meghatározása mellett a has körfogatmérése is ajánlott.

Az obezitás hipertóniával, csökkent glükóz toleranciával, diabétesszel, hiperkoleszterinémiával járhat, emellett a kardiovaszkuláris események tekintetében önmagában is független rizikófaktor[24]. OLEF szerint túlsúlyos ill. elhízott volt a magyar felnőttek fele 2000-ben. A Dél-Dunántúli régióban a nők körében az elhízás, a férfiak körében a túlsúly előfurdulása meghaladja az országos átlagot (8. sz. ábra).



Mozgásszegény életmód

Jelenleg már több utánkövetéses vizsgálat is egyértelműen igazolja, hogy a rendszeres fizikai aktivitás hiánya növeli a szív- és érrendszeri betegség előfordulási arányát[25].

Egyes vizsgálatok szerint a rendszeres testmozgás hiánya fokozza az infarktus kockázatát[26,27,28,29]. Ennek oka lehet többek között az, hogy a rendszeres testmozgás (hetente 5-7 alkalommal 30-60 perc gyors séta, úszás, kerti munka, stb) csökkenti a vérnyomást, a szérumkoleszterin-szintet, a plazma fibrinogén-szintet. A testsúly jelentős mértékű növekedése szoros összefüggésben áll a testmozgás hiányával. A fizikai inaktivitás a magyar lakosságra jellemző, a szabadidős fizikai aktivitása átlagosan nem haladja meg a napi tíz percet. Az aktív keresők mozognak hazánkban a legkevesebbet, passzivitásuk szoros kapcsolatban lehet munkájukkal és ezzel összefüggésben szabadidőhiányukkal.

Több metaanalízis adatai is azt mutatják, hogy a rehabilitációs tréning a szívinfarktus után 20-25%-kal csökkenti a mortalitást [30,31].

Hipertónia

Nemzetközi vizsgálatok igazolták, hogy a magas vérnyomás a kardiovaszkuláris halálozást jelentős mértékben növeli[32,33,34]. A hipertónia csökkentése a szív- és érrendszeri betegségek okozta morbiditást és mortalitást egyaránt csökkenti. Koszorúér betegeknél az elérendő célvérnyomás érték a 140/90 Hgmm, a diabeteses betegeknél lényeges az alacsonyabb célvérnyomás érték elérése (RR =130/80), mivel több adat is arra utal, hogy ezen betegeknél a magasabb szisztolés vagy diasztolés vérnyomás fokozott, az alacsonyabb vérnyomás viszont jelentősen csökkent rizikót jelent[15,35,36]. Hazánkban a Hipertónia Társaság és a Népegészségügyi Program kiemelt célja és feladata a magasvérnyomás kiszűrése.

A *HOT tanulmányban* a diabéteszes, hipertóniás betegek között a 85 Hgmm alatti diasztolés vérnyomáscsoportban a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás 50%-kal kevesebb volt, mint a 90 Hgmm feletti diasztolés csoportban [37].

Diabétesz mellitusz

A cukorbetegség olyan anyagcserezavar, amikor a szervezetben nem vagy nem kellő mennyiségben termelődik inzulin. A cukorbetegségben szenvedő betegek száma világszerte emelkedik. Hazánkban félmillió diabeteszes egyénnel számolhatunk, a szakemberek véleménye szerint a megbetegedések száma növekvő tendenciát mutat.

A diabétesz mindkét formája (I. és II. típusú) jelentősen emelkedett kardiovaszkuláris veszélyeztetettséggel jár, hiszen a cukorbetegek többségét kardiovaszkuláris betegségben veszítjük el[38]. A *Diabetes Control and Complication Trial* adatai szerint a diabéteszes koronária betegeknél a jól beállított vércukorszint hatása kedvező[39]. A diabétesz mellitusz más rizikófaktorokkal való kombinációban hatványozottan növeli a kardiovaszkuláris eseményeket, szövődményeket.

Hiperlipidémia

Ma már bizonyíték van arra, hogy a betegek emelkedett szérum-lipid szintjét agresszíven csökkenteni kell. Több szekunder prevenciós lipidcsökkentő tanulmány egyértelműen igazolta, hogy a gyógyszeres lipidcsökkentő kezelés a kardiovaszkuláris morbiditást és mortalitást jelentősen csökkenti[40]. Legújabban oxfordi kutatók 20536 fő nagy rizikójú betegek (koszorúér- vagy egyéb érbetegség, diabétesz) bevonásával végeztek nagy jelentőségű tanulmányt (*Heart Protection Study*), melyben a betegek 40 mg simvastatinnal történő lipidcsökkentő kezelése a szívinfarktus és a stroke kockázatát több mint egyharmadával csökkentette[41,42].

Plazma fibrinogén

A plazma fibrinogén emelkedett szintje és a kardiovaszkuláris betegségek előfordulása között határozott összefüggést találtak[43]. Az viszont még kérdés, hogy független rizikófaktorról van-e szó, vagy pedig a dohányzás, az életkor, a hipertónia, a hiperlipidémia és egyéb tényezők együttes hatásáról[44].

Homocisztein felszaporodása

A 90-es évek során egyre több adat gyűlt össze arra vonatkozólag, hogy magasabb plazmahomocisztein-szint mellett az ateroszklerozis folyamata gyorsabb, és így a következményes kardio-, illetve cerebrovaszkuláris megbetegedések kockázata is nő. Az adatok sajnos nem nélkülöznek minden ellentmondást. E téma szakértői között körvonalazódik egy olyan egyetértés, mely szerint diétás módszerekkel, illetve megfelelő vitaminpótlással a homociszteinszint, s ezáltal az aterotrombotikus komplikációk veszélye csökkenthető[45]. Az alacsony plazma B-vitamin/folsav szint, illetve a homociszteinszint emelkedése között kapcsolat áll fönn, és ez a konstelláció növeli az érrendszeri megbetegedés kockázatát.

Több tanulmány bizonyítja, hogy a homociszteinszint magasabb férfiakban, illetve idősebb korban az évek múlásával arányosan emelkedik: e két tényező együttesen magasabb érrendszeri kockázattal jár. Feltehetőleg direkt homocisztеinnövelő tulajdonsággal bír az erős dohányzás, az elhízás, a cukorbetegség, illetve a kezeletlen magasvérnyomás-betegség is. Számítások alapján a homociszteinszint emelkedése felelős a szívinfarktusok 15-20%-áért, az agyi érkatasztrófák 40%-áért, sőt egyes vélemények szerint az alsó végtagi tromboembóliás események mintegy 60%-áért [46].

C- reaktív protein szint emelkedés

Az utóbbi években számos nagy prospektiv epidemiológiai tanulmány igazolta, hogy a CRP szint emelkedése összefüggést mutat a jövőbeli kardiovaszkuláris eseményekkel látszólag egészséges egyénekben is. Gyulladás hiányában a CRP vérszintje stabil, abszolút szintje függ a testtömegindextől, dohányzástól, az alkoholfogyasztástól, fizikai aktivitástól. A CRP szív- és érrendszeri eseményekre utaló kórjósló értéke nagyobb, mint az egyéb rizikófaktoroké, magasabb vérszintje előre jelezheti a szívinfarktus kialakulását[47]. A CRP emelkedett szintje stabil angina pectorisban az esetek 13%-ban, az instabil anginában már 65%-ban, míg akut miokardiális infarktusban 76%-ában mutatható ki[48]. A CRP vizsgálat nem specifikus, de hasznos prognosztikus előrejelző szereppel bír.

Baktériumok és vírusok szerepe

Bizonyos infekciók szintén szerepet játszhatnak az ateroszklerózis kialakulásában. A heveny fertőzéseknek inkább csak kiváltó szerepük van, igazán fontosaknak az idült fertőzések tűnnek.

A Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, periodontális baktériumok bakteriális, valamint a Cytomegalovirus, Hepatitis A, a Herpes Simplex vírusfertőzések összefüggésbe hozhatók a kardiovaszkuláris események előfordulásával [49]. Feltehetőleg nem egyetlen, hanem több kórokozó együtt felelős az érelmeszesedéses folyamat beindulásáért.

National Institutes of Health négy csoportja is alátámasztotta, hogy azok az idősebb felnőtteknél, akiknek a szájában nagyobb arányban vannak jelen a periodontális megbetegedést okozó baktériumok, a szívrohamnak és az agyvérzés esélye fokozódhat, de ennek bizonyítására még további vizsgálatokra lenne szükség [50].

A vér viszkozitásának növekedése

A vér viszkozitásának növekedését tapasztaljuk bizonyos belgyógyászati betegségek esetén, például policitémiában gyakoriak az arteriás és a vénás trombózisok. Ekkor megváltozik a sejtek, szövetek oxigén ellátása, a szervek működése zavart szenved. Ebben az esetben vérlebocsátás a megfelelő terápia, amely helyreállítja és javítja a vér viszkozitást. A vérhígítás eredményeként csökken a szívinfarktus előfordulási gyakorisága[51].

Az ACS kórképei napjainkban is a morbiditási és mortalitási adatok vezető helyein állnak, ezáltal a hemoreológiai kutatásoknak is egyre fontosabb szerepük van. Az irodalmak áttekintése során összefüggés található az ISZB-ben és AMI-ban a kóros hemoreológiai viszonyok súlyosságával[52,53]. A vér viszkozitásának fokozódása a hajnalban illetve kora reggeli időpontban észlelhető.

Profilaktikus gyógyszeres kezelés alkalmazása

Trombocita aggregáció gátló kezelés

Trombocitagátló kezelés legelterjedtebb gyógyszerei az acetilszalicilsav (aszpirin), tienopiridinek (ticlopidin, clopidogrel). Az eddigi multicentrikus randomizált prevenciós klinikai tanulmányokból származó bizonyítékon alapuló adatok alapján a rizikófaktor intervenció mellett az alábbi profilaktikusan adott gyógyszerek javítják a koszorúér betegek rövid- és hosszú távú prognózisát:

Acetilszalicilsav (aszpirin)

Aszpirin egy évszázada ismert gyulladás- és fájdalomcsökkentő szer, viszont csak néhány évtizede alkalmazzuk antitrombotikumként.. Az ASA kardiovaszkuláris hatását azáltal fejti ki, hogy a trombociták aggregációját gátolva csökkenti a trombotikus vaszkuláris események előfordulásának rizikóját. ASA-val kezelt betegek esetében az akut koronária szindrómában végzett klinikai vizsgálatok megegyeznek annak egyértelmű előnyeiről, függetlenül a terápia kezdetének és utánkövetésének időpontjától vagy alkalmazott dózisától[54,55,56,57,58,59].

Számos vizsgálat szól amellett, hogy az aszpirint valamennyi kardiovaszkuláris betegségben érdemes alkalmazni. A Physicians Health Study, a British Doctors' Trial, a Thrombosis Prevention Trial, a Hypertension Optimal Treatment study és a Primary Prevention Project (n=55 580 beteg) adatait elemezve, az ASA az első AMI-t 32%-kal, az összes jelentős kardiovaszkuláris eseményt pedig 15%-kal szignifikánsan csökkentette. A vérzéssel kapcsolatos aggodalmak túlzónak bizonyultak, sőt a colon karcinóma incidenciáját is kedvezően befolyásolta [60].

Az acetilszalicilsav ajánlott napi dózisa vitatott. Általánosan elfogadott, hogy hatásos a napi 75–325 mg acetilszalicilsavval végzett kezelés. Az acetilszalicilsav sikeres alkalmazását a mellékhatásain kívül a gyógyszerrel szemben előforduló intolerancia, allergia és rezisztencia korlátozhatja, ebben az esetben választandó szer a clopidogrel a Magyar Terápiás Konszenzus ajánlása szerint[15].

Az aterotrombotikus betegségek profilaxisára az élethosszig tartó (life long) kis dózisú ASA kezelés jelenti a legígéretesebb stratégiát[61,62]. Az aszpirin az egyik legelterjedtebb trombocita aggregáció gátló szer, ráadásul olcsó.

Acetilszalicilsav hatásmechanizmusa

Az acetilszalicilsav trombocita funkció gátló hatását először Weiss és Aledort fedezte fel 1967-ben [63]. Az ASA antitrombotikus hatása a trombocitákban zajló arahidonáz ciklo-oxigenáz tevékenység visszafordíthatatlan gátlásán alapul, mely során csökken a tromboxán A_2 (TXA_2) kialakulás mértéke és így a trombociták adhéziós képessége. Több szív- és érrendszeri trombotikus megbetegedést a prosztaciklin – TXA_2 rendszer stabilitáshiányának tulajdonítanak. Az artériás és mélyvénás trombózisos betegekből vett trombociták a normálisnál magasabb TXA_2 szintet mutatnak és élettartalmuk is rövidebb. A miokardiális infarktust vagy iszkémiás rohamot átélt betegek rendkívüli módon érzékenyek az adhéziót fokozó szerekre és több TXA_2 -t termelnek, mint a kontroll alanyok[64] . Patorno és kutató csoportja kimutatta a tromboxán B_2 (a TXA_2 hidrolízisének stabil terméke) idő-, és dózis-függő trombocitagátló hatását 100 mg aspirin beadásával[65].

A trombociták igen érzékenyek az ASA-ra[65,66,67]. Az ASA által nyújtott trombocita gátló hatás a bevételt követően körülbelül 60 percen belül jelentkezik, a trombocitákra gyakorolt hatása visszafordíthatatlan és a trombocita élettartamának végéig tart (~ 10 nap)[68,69].

Acetilszalicilsav rezisztencia

Aszpirinrezisztencia azt az állapotot jelöli, amikor az ASA kardiovaszkuláris történések kialakulását megelőző hatása nem érvényesül. Ez a szindróma magában foglalja az ASA terápia ellenére elégtelen trombocitaaggregáció-gátlást, azonban ennek az állapotnak nincsenek általánosan elfogadott kritériumai. Az ASA kezelés ellenére fokozott trombocitaaggregáció készség lehet genetikailag determinált, azonban ebben átmeneti tényezőknek, illetve fokozott trombocitaaktivációval járó kórállapotoknak is jelentős szerepük van[70,71] .

A trombocita aggregáció vizsgálatát aggregométerek segítségével végzik. A trombocita aggregométerek széles körű elterjedésével az ASA hatásossága mérhető. Alexy és szerzőtársak[72] eredményei alapján a napi 100 mg ASA-t szedő betegcsoportban 35%-ban, míg a 300-325 mg-ot szedők esetében 22%-ban hatástalan volt a kezelés. Papp és mtsai[73] azt feltételezik, hogy a $P1^{A2}$ allél jelenléte és az ACS kialakulása, valamint az allél és az ASA-rezisztencia között lehet összefüggés.

Az acetilszalicilsav jelentősége

A vérlemezkék működésének gátlásával az éren belüli trombózist meg lehet akadályozni. Lehetőség van arra, hogy a trombocita aggregométerek segítségével mérjék a trombocita aggregáció gátlók hatékonyságát, ezáltal azt, hogy valóban védve van-e a beteg a trombózistól. Így egyénre szabottan lehet beállítani a megfelelő készítményt, illetve meghatározni a hatékony dózist[74,75]. Az ASA alkalmazása részben megelőzi a további érrendszeri eseményeket azoknál a betegeknél, akiknél átmeneti miokardiális iszkémia vagy iszkémiás roham fordult elő. 31 véletlenszerű nyomonkövetés áttekintő elemzése során, napi 300-500 mg ASA alkalmazásával 22%-al csökkent a miokardiális infarktus vagy keringési eredetű elhalálozás kockázata[76,77]. Később ezeket a hatásokat ismét igazolták alacsonyabb adagokkal. A *SALT tanulmány* során az ASA alkalmazása (75 mg/nap adagban) 18%-al csökkentette az újabb roham vagy halál kockázatát[78].

Ticlopidin

A ticlopidin alkalmazását az esetenként jelentkező mellékhatások korlátozták: hasmenés vagy bőrkiütések, illetve a gyógyszert szedők mintegy 1-2%-ánál fenyegető leukopenia. Az európai ajánlásokban e szert nagyrészt kiszorította a clopidogrel kedvező mellékhatásprofilja és nagyobb hatékonysága. Azoknál a betegeknél, akiknél a gyógyszer mellékhatásai nem jelentkeznek, folytatható a kezelés[79].

Clopidogrel

A vaszkularis események megelőzésében a ticlopidinhez hasonló, de később kifejlesztett molekula hatásosabb az acetilszalicilsavnál, alkalmazása esetén kevesebb vaszkularis esemény következett be. A clopidogrel a választandó készítmény azoknál, akiknél az acetilszalicilsav szedése ellenjavallt, vagy mellékhatásokat okozott. A clopidogrel alternatív kezelési lehetőséget jelenthet azon ACS-ás betegeknek, akik az aszpirint nem tolerálják. Különösen magas rizikójú betegek esetében akut koronária szindróma után vagy katéteres koronária intervenciót követően előnyös az acetilszalicilsav és clopidogrel kombinációjával történő aggregáció gátlás[80,81,82].

Glikoprotein IIb/IIIa blokkolók

A trombocitafunkciót befolyásoló szerek új típusával, a Glikoprotein IIb/IIIa receptorantagonistákkal jelenleg folynak a klinikai vizsgálatok[83]. Boersma és mtsainak eredményei alapján a szívinfarktus kismértékű csökkenése figyelhető meg a Glikoprotein IIb/IIIa blokkolóval kezelt betegeknél[84] .

Bétareceptor-blokkolók

Beta-adrenerg blokkoló hatására csökken a szívfrekvencia, a vérnyomás, a perctérfogat és ezáltal a szív O_2 igénye. Több mint két évtizede ismert, hogy az infarktuson átesett betegek halálozását, illetve az újabb infarktus előfordulását a bétareceptor-blokkoló kezelés jelentősen csökkenti.

Egy norvég multicentrikus tanulmány adatai szerint e terápia kezelés az újabb infarktusok előfordulását 28%-kal csökkentette[85]. Szívelégtelenség miatt kezelt posztinfarktusos betegek estében is jelentős pozitív hatása van a béta-blokkoló kezelésnek[86].

ACE-gátlók

Az ACE-gátlók az akut miokardiális infarktus után mind a korai (első 24 órán belül), mind a késleltetett (napokkal vagy hetekkel az AMI után) kezelés esetén, egyaránt bizonyítottan javítja a betegek életkilátásait[87] .

Kedvező hatását több nagy esetszámú vizsgálat igazolta mint például a HOPE tanulmányban az ACE-gátlóval történő kezeléssel a miokardiális infarktus relatíve kockázata 20-23%-kal csökkent[88].

EUROPA tanulmányban (Magyarország is részt vett ebben) azon betegeknél akiket perindoprillal kezeltek, már egyéves kezelés során 10 %-kal, a négyéves kezelés után pedig 20%-kal javult az új szívinfarktusok kialakulása és a szív- és érrendszeri halálozás aránya[89,90,91].

Antikoaguláns kezelés

Az antikoaguláns kezelés jelentősége a postinfarktusos szekunder prevencióban az, hogy csökkentse a reinfarktust, a fali trombus kialakulásának

rizikóját és a vénás, illetve a pulmonális embólia kialakulásának kockázatát. Ha a szisztémás embolizáció rizikója megszűnt, akkor az antikoaguláns kezelés abbahagyható és tartós ASA-kezelés folytatása javasolt. Az orális antikoaguláns kezelést alkalmazni célszerű legalább 3 hónapig, vagy akár a páciens élete végéig is, akiknél fokozott a tromboembólia veszélye[92]. Több randomizált tanulmány egyértelműen igazolta a postinfarktusos betegek szekunder prevenciójában a hosszú távú antikoaguláns kezelés előnyét, megfelelő indikáció esetén[93,94].

Sztatinok

A koleszterin kóros szintemelkedése az egyik rizikófaktorként szerepel a szív- és érrendszeri megbetegedéseknél. Bizonyos mennyiségben nélkülözhetetlen a szervezet számára, mivel a sejtek, hormonok, vitaminok alkotórésze.

A high density lipoprotein koleszterin az infarktus elleni védőfaktornak tartják, ha elegendő koncentrációban van jelen, képes a koleszterin lerakódását megakadályozni, sőt az érfalból felvenni, elszállítani.

A *triglicerid* a szívinfarktus egyik önálló rizikófaktorának tekinthető, különösen elhízásban, cukorbetegségben vagy alkohol fogyasztás esetén emelkedik meg vérszintje.

A lipidcsökkentő gyógyszerek közül a statinok a kardiovaszkuláris betegségekben a primer és a szekunder prevenció területén igen eredményesen alkalmazhatók.

A *Pravastatin Pooling Project* eredményei azt mutatták, hogy a koszorúér betegség okozta halálozást 24%-kal csökkentette, a postinfarktusos betegek esetében a kezelés a halálos kimenetelű miokardiális reinfarktus rizikóját 50%-ban csökkentette[95].

Polypill

2003-ban Wald és mtsai[96] fogalmazták meg, hogy minden kardiovaszkuláris betegnek Polypill tablettát érdemes lenne szednie, amely 75 mg aszpirint, statint, antihipertenzív szereket és folsavat tartalmaz. Kimutatták, hogy ezek együttes hatására kardivaszkuláris események 88%-os, a stroke 80%-os redukciója következhetne be.

Hormonális faktorok

Orális kontraceptívumok

Fogamzásgátló szerek trombogén effektusa, mind az artériás, mind pedig a vénás trombotikus események (szinus trombózis) vonatkozásában köztudott. A kockázat növekszik 35 év feletti nők esetében, valamint egyéb vaszkuláris rizikófaktorok (dohányzás, hipertónia) együttes meglétekor. Mindezek figyelembe vételével ezen készítmények csak indokolt esetben és nagy körültekintéssel és mindig egyedi elbírálás után alkalmazhatók. OC szedése és primer intracerebrális vérzések megjelenése között összefüggés nincs, ugyanakkor a *Royal General Practitioners' tanulmány* pozitív korrelációt igazolt kontraceptívumok szedése és szubarachnoidális vérzések között[97].

Posztmenopauzális ösztrogén

Menopauzát követően alkalmazott hormonpótló kezelés kardiovaszkuláris szempontból a várakozásokkal ellentétben nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket. Mind a kardio-, mind a cerebrovaszkuláris események gyakoriságát inkább növeli[98]. Hormonpótló kezelés indikációjának felállítása esetén egyénre szabottan kell mérlegelni az esetleges vaszkuláris kockázat és emlő karcinóma kockázat lehetőségét is.

A fiatal szív- és érrendszeri betegségben szenvedők rokonainak vizsgálata

A komplex szekunder prevenciós stratégia fontos részét képezné a fiatalabb (férfiak esetén <55 év, nők esetén <65 év) korú koszorúér betegek közeli hozzátartozóinak szűrése, mely a szülők, testvérek és gyermekek vizsgálatra terjedne ki a rizikófaktorok felmérésével. Sajnos a jelenlegi egészségügyi ellátás általában erre még nem fektet kellő hangsúlyt[11].

3. 3. Kardiovaszkularis betegségek megjelenésének ritmusa

3. 3. 1. A miokardiális infarktus előfordulásának napi, heti, évszaki ritmusa

Az emberi szervezet biológiai működése számos tekintetben cirkadián ritmust követ. A betegségek ciklikus ritmusa ma már ismert, így a gyógyszeres kezelés megfelelő időzítésével javítható bizonyos kórképek kimenetele[99,100,101]. Több tanulmány arra enged következtetni, hogy a kardiovaszkuláris megbetegedés nem általános periodikussággal fordul elő, hanem egy előre valószínűsíthető kritikus idejű napi, heti, havi, évszaki ismétlődést mutat. Jelentős emelkedés létezik a nap, a hét és az év egy-egy meghatározott időpontjában az akut miokardiális infarktus, a hirtelen szívhalál, az agyvérzés kialakulásában[102,103]. A csúcsidőszakokhoz az adott időjárási körülmények is hozzájárulhatnak[104,105,106].

3. 3. 2. Meteorológiai változások hatása a kardiovaszkuláris betegségekre

Számos közlemény bizonyítja, hogy az AMI előfordulása szezonálisan változik, a legmagasabb számban a téli évszakban fordul elő és a morbiditási érték nyáron a legalacsonyabb[102,103,107]. Felvetették, hogy ez azért van így, mert a téli hónapokban hideg van, mely hatással van a trombociták számára, az artériás nyomásra, a fibrinogénre és egyéb tényezőkre[108]. Az időjárási tényezőknek az emberi szervezetre gyakorolt hatásaira már több mint ötven éve felfigyeltek[109]. Az AMI halálesetek számát mind a hidegebb, mind a melegebb hőmérséklettel is összefüggésbe hozták[110,111,112]. Egyes szerzők azt tapasztalták, hogy a szívinfarktus incidenciájára az átlag légköri nyomás változása és a fronthatások is hatással lehetnek[113,114].

Meteorológiai elemek

Hőmérséklet

A hőmérséklet periodikus változásai közül a napi és az évi járás a domináns, de vannak aperiodikus összetevők is, hosszabb-rövidebb megfigyelési időszakban egyaránt. A meteorológiában a légkör hőmérsékletét a felszín felett 1,0-2,0 m-es magasságban mérik a megfigyelőállomásokon, helyi középidőben 1, 7, 13, 19 órakor (terminusok). Ezek számtani középértéke a napi középhőmérséklet. Magyarországon az elmólt 5 évben az évi középhőmérséklet országos átlagban 10,4 C^{o} volt. Leghidegebb hónapunk a január, a legmelegebb hónapunk a július. Az AMI

előfordulását vagy következtében beálló halált a hidegebb és melegebb hőmérséklettel hozták összefüggésbe[111].

Légköri nyomás

Az időjárás megváltozása több pusztán a hőmérséklet csökkenésénél vagy emelkedésénél. Változik ilyenkor a légnyomás, a levegő páratartalma, a széljárás is. A légköri nyomás csökkenése a legfontosabb tényező a AMI-s tünetek kiváltásában. Az emberi szervezet a levegő molekuláinak súlyát barométerként érzékeli. Érdekes, hogy a nyomás növekedésére kevésbé érzékenyen reagálunk, a csökkenés viszont sokaknál panaszokat okozhat. A légnyomás csökkenésekor ugyanis az addig összenyomott szövetek valamelyest kitágulnak. Az eddigi vizsgálatok a légnyomás változás és a szív- és érrendszeri betegségek közötti összefüggést egyértelműen még nem támasztották alá[115,116,117].

Fronthatás

A légkörben a különböző hőmérsékletű légtömegek találkozásánál alakul ki front, amely megváltoztatja az időjárást. A meteorológiai frontok igen összetett jelenségek. Az időjárás-változás alkalmával több meteorológiai tényező egyszerre változik meg, mégpedig viszonylag rövid idő alatt. A különböző eredetű légtömegek csak igen kis mértékben keverednek egymással, azaz egy keskeny zónában ugrásszerűen változnak a meteorológiai elemek,ezeket a keskeny zónákat nevezzük időjárási frontoknak[118].

A frontok a különböző légtömegek hullámzási határterületén alakulnak ki, s a légtömegek hatására vándorolnak. Ezekben a zónákban az időjárási jelenségek hirtelen és sűrűbben változnak – megváltozik például a levegő hőmérséklete, páratartalma, nyomása –, így sokkal jobban terhelik a szervezetünket, mint a frontmentes időszakokban.

Megkülönböztetünk meleg, hideg és okklúziós frontot. A hidegfrontra a hőmérséklet és a páratartalom gyors csökkenése és az emelkedő légnyomás jellemző. A melegfront betörésekor az emelkedő hőmérséklettel párhuzamosan növekszik a levegő páratartalma, ugyanekkor csökken a légnyomás. Okklúziós frontok akkor jönnek létre, ha gyorsabban mozgó hidegfront utoléri az előtte haladó melegfrontot és a két frontrendszer egybeolvad, záródik.

3. 3. 3. Trombociták szerepe a kardiovaszkuláris betegségekben

A trombociták adhézió nélkül szabadon keringenek az érrendszerben. Ha egy ér megsérül, akkor a trombociták meggátolják a vérveszteséget. Az érfal sérülésekor az endoteliális sejtek változásaira, valamint a szubendoteliális struktúrák szabaddá válására gyorsan reagálva szorosan hozzátapadnak a sérülés helyéhez, és összecsapódásukkal egy trombocitadugót, trombust hoznak létre[119,120].

A trombociták fontos szerepet játszanak a hemosztázis fenntartásában. Normál reakciójuk azonban megváltozhat akár tapadást elősegítő stimulus (pl. szklerozis), vagy a trombocita aggregáció gátló szerek (ASA) alkalmazása esetén. Szklerotikus erekben gyorsabban keletkeznek vérrögök, melyek csökkenthetik a szövet vérellátását, így lokális iszkémiát és/vagy a trombus növekedése révén az ér elzáródását okozhatják[121]. A trombocita aggregáció fokozódása a kora reggeli időpontban észlelhető.

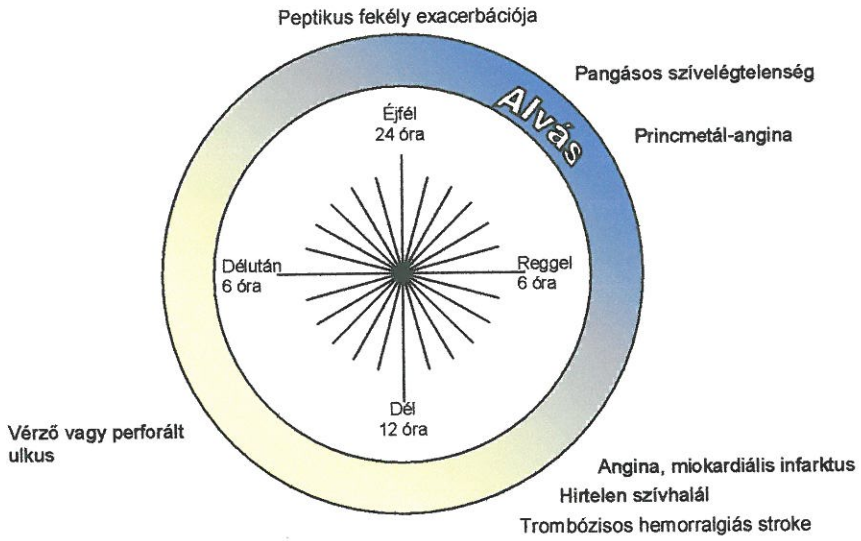
Az érrendszerben keringő trombociták száma napi ritmikus eltérést mutat. [122]. A trombociták fokozott aktívitását a legtöbb kutató reggel 5 és 9 óra között mérte, ugyanezen idő alatt a tromboembóliás esetek kockázata is megnő a megfigyelések szerint[123,124].

A trombociták aktivációját a katekolaminok megnövekedett kiválasztódása idézi elő, melyet a szimpatikus idegrendszer aktiválódása indít be éjszaka az alvás REM fázisa (rapid eye movements) során. Ezek alapján a katekolamin koncentráció megnövekedése az alvási periódus végén kezdődik, majd tovább emelkedik a reggeli órákban, melyet a fekvő helyzetből álló helyzetbe történő átállás okoz ébredéskor, majd a fizikai tevékenység megkezdésekor, illetve az érzelmi stressz hatásokra [125,126].

3. 3. 4. Cirkadián ritmusok és a kronoterápia jelentősége

Bár az emberi szervezet biológiai működése számos tekintetben cirkadián ritmust követ, a kutatók csak újabban fedezték fel több betegség ciklikus ritmusát, valamint azt, hogy a gyógyszeres kezelés megfelelő időzítésével javítható bizonyos kórképek kimenetele (9. sz. ábra).

9. sz. ábra Kardiovaszkuláris betegségek, szövődmények megjeleníthető cirkadián ritmusai típusos alvási-ébrenléti ciklus alatt



Kronobiológia a biológiai ritmusokkal és létrejöttük mechanizmusával foglalkozik[127]. A *kronoterápia* célja, hogy a kezelést a betegség intrinszic ritmusához igazítsa. Elméletileg a kezelés akkor optimális, ha a megfelelő mennyiségű gyógyszer a legalkalmasabb időpontban jut a célszervbe. Ezzel szemben sok mellékhatás veszélyét úgy lehet minimálisra csökkenteni, ha a beteg nem kap gyógyszert akkor, amikor nincs rá szüksége.

Számos gyógyszer terápiás szintje, reprodukálható napi farmakokinetikai és farmakodinamikai változást mutat. Lemmer[128] több mint száz olyan gyógyszert sorol fel, amelynek koncentrációjában és /vagy hatásában jelentős 24 órán belüli ingadozás figyelhető meg. Sok kardiovaszkuláris eseményről kimutatták, hogy nagyfokú cirkadián változást mutat.

Több tanulmány eredményei azt mutatják, hogy a miokardiális infarktus kockázata reggel 6 óra és dél között 30- 40%-kal nagyobb, mint más napszakban[129,130].

A cirkadián ritmusok felismerése mind a normál emberi biológiai működések, mind egyes kórképek tekintetében ráirányította a figyelmet arra, hogy a gyógyszeres kezelés időzítése jelentősen befolyásolhatja a kezelés hatékonyságát.

A *CONVINCE vizsgálat* eredményei bizonyítékkal szolgálhatnak arra, hogy a hipertónia és az angina pectoris kronoterápiája eredményesebb lehet, mint a hagyományos homeosztatikus kezelés[131].

4. MÓDSZEREK

4. 1. Vizsgált populáció

Magyarországon 2000. január 1. és 2004. december 31. között kórházi osztályokon AMI diagnózissal felvett és kezelt betegek adatait elemeztük az OEP adatbázis BNO adatai alapján (BNO I21, I22). Ha ugyanazon beteg többször szerepelt az adatbázisban, azt újabb esetként kezeltük. A vizsgált időszakban 81.956 AMI miatt kórházi felvételre került eset adatait elemeztük. Ugyanazon beteg ismételt felvétele miatt a ténylegesen érintett lakosságszám (betegszám) ennél alacsonyabb.

Az AMI eseteket a felvétel napja, hónapja és éve, valamint a 2002. évre vonatkozóan a betegek neme és életkora (9145 férfi, 7273 nő) szerint csoportosítottuk. A felvétel időpontját tekintettük az eset bekövetkezésének időpontjaként.

4. 2. Meteorológiai adatok forrása

Ugyanezen öt éves időszakra megkértük az országos napi középhőmérséklet, a légköri nyomásérték és a fronthatás változás értékeket a Magyarországi Országos Meteorológiai Szolgálattól. Magyarországon 34 meteorológiai állomás adataiból számított napi középhőmérséklet és a légköri nyomásértékek 6 óránként mért eredményeit vizsgáltuk, mely lehetővé tette az átlagos légnyomásérték meghatározását. A hideg, meleg és a kettős fronthatás változás értékeit 2001. január 1. és 2004. december 31. között vizsgáltuk.

4. 3. Acetilszalicilsav készítmények eladási adatai

Hazánkban 2000. január 1. és 2004. december 31. között az ASA készítmények (legkisebb hatóanyagú) eladási forgalmát elemeztük az IMS HEALTH Inc.Gyógyszeripari Piackutató Intézettől kapott adatok alapján. A 2004-re vonatkozó acetilszalicilsav megyénkénti eladási forgalom adatait összevetettük a magyarországi ESKI adatbázis népességi adataival és a keringési rendszer betegség-eseteinek számával. Az acetilszalicilsav legkisebb hatóanyagú kiszerelése az Astrix caps. (100 mg), Aspirin tabl. (100 mg), Aspirin protect tabl. (100 mg). A kiszerelést (UNIT) átszámították tablettára, összesen: 134. 181. 440 tbl. volt az eladott évi mennyiség.

4. 4. Statisztikai adatok elemzése és feldolgozása

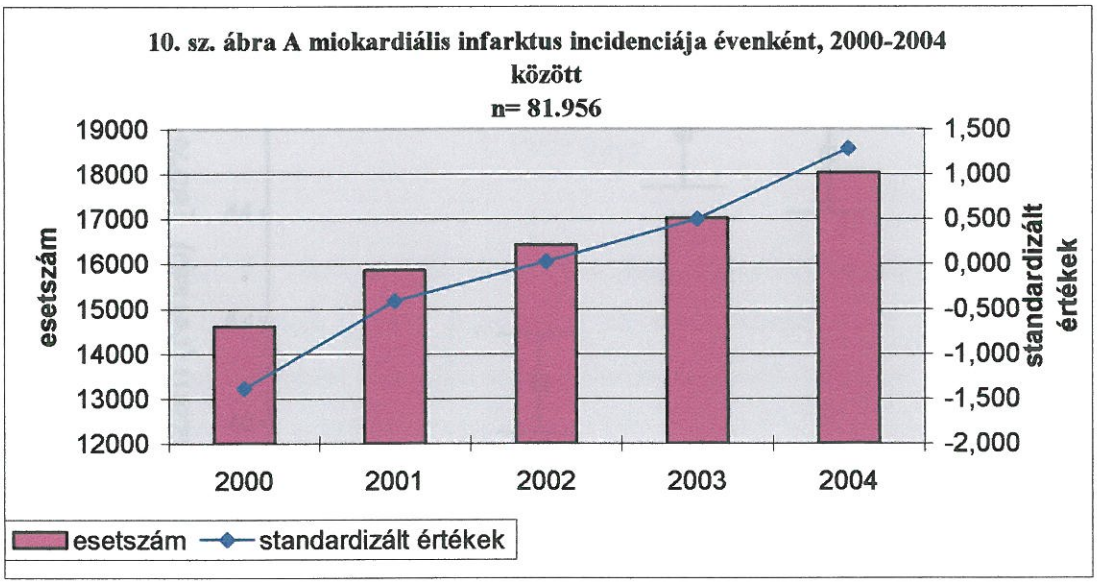
A statisztikai adatok elemzése variancia analízissel (ANOVA), Pearson és Spearman korrelációs együttható vizsgálatával, χ^2–próbával és a kétmintás t-próbával történt. Az adatok feldolgozását SPSS 11.0 Windows statisztikai és Microsoft Excel programmal végeztük.

A retrospektív elemzés során összefüggést kerestünk az AMI diagnózissal kezelt betegek adatai, valamint az OMSZ-tól kapott napi átlag középhőmérséklet, az átlag atmoszféra nyomásmérték és a fronthatás között. Az AMI bekövetkeztének gyakoriságát a hét napjaira, hónapjaira lebontva évenként tanulmányoztuk és összefüggést kerestünk az évszakok vonatkozásában is. A szezonalitás szempontjából a tavasz március 01-től május 31-ig, a nyár június 01-től augusztus 31-ig, az ősz szeptember 01-től november 30-ig, illetve a tél december 01-től február 28-ig tartott. Ezen túlmenően a 2003-as évben összevetettük a keringési rendszer betegség megyénkénti esetszámát az aszpirin megyei szintű eladás forgalmi adataival, melyet a IMS HEALTH Inc.Gyógyszeripari Piackutató Intézettől kaptunk.

5. EREDMÉNYEK

5. 1. A szívinfarktus előfordulásának szezonalitása Magyarországon

Magyarországi kórházakban és klinikákon az áttekintett 5 évben összesen 81.956 ismert AMI diagnózissal felvett esetet kezeltek és ápoltak. Az egészségügyi ellátó intézményekben az AMI miatt kezelt páciensek száma az 5 éves megfigyelési időszak adatai alapján folyamatos emelkedést mutatott (10. sz. ábra). A 2000 és 2004-es évekhez tartozó esetszámok között szignifikáns különbség van ($F=36,068$; $p<0.001$; $N=81,956$).



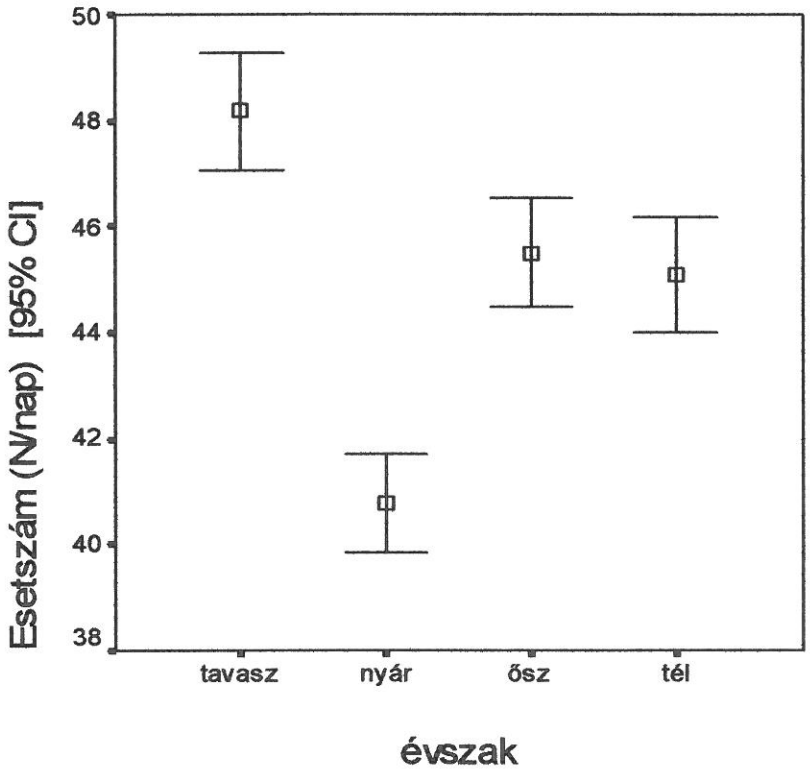
Nem és korcsoport szerinti megoszlás a 2002. évben

Az AMI-sal kezelt betegek száma 2002-ben 16418 volt. A férfiak aránya (55,7%) némileg meghaladta a nőkét (44,3%). Az 50 év feletti korcsoport adta a betegek 87,9%-át. Ebben a korcsoportban a férfiak aránya 46,7 %, míg a nőké 41,2 % volt. Az AMI 12,1%-ban érintette az 50 év alatti korosztályt.

Az AMI incidenciájának megoszlása évszakok szerint

A vizsgált időszakban az évszakonkénti eloszlás tekintetében a csúcsidőszak tavaszra esett, majd az AMI-k száma fokozatosan csökkent, míg a nyári időszakban a legalacsonyabb mutatót eredményezett. Ezt követően hirtelen emelkedés figyelhető meg ősszel, majd kisebb csökkenés következett be a téli időszakban (11. sz. ábra). Az egyes évszakok közötti eltérés szignifikáns volt (F=34.741; p<0.001; N=81,956).

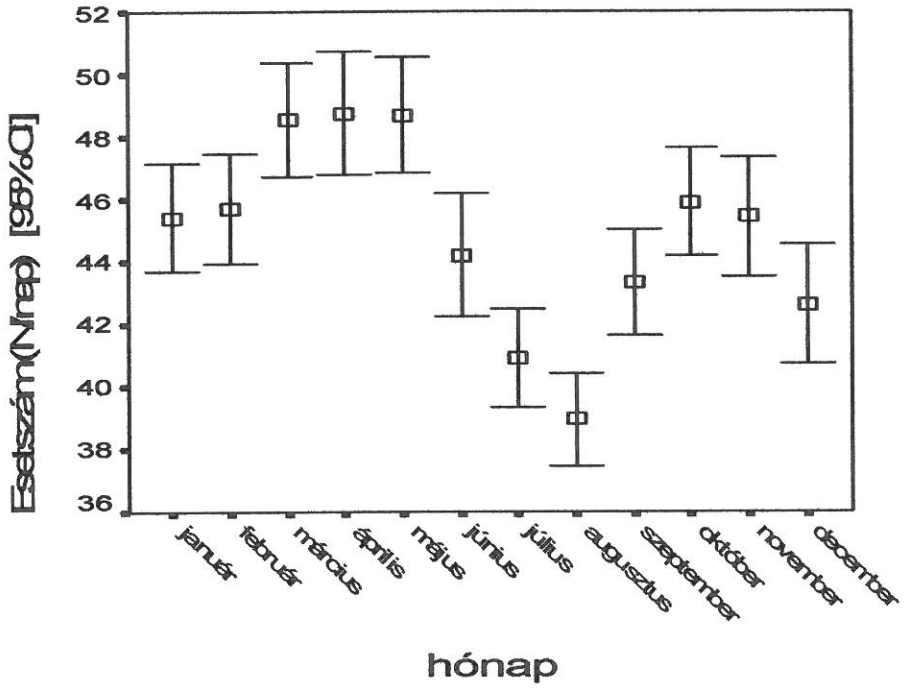
11. sz. ábra A miokardiális infarktus szezonalitása 2000-2004 között
n= 81.956



AMI esetszám havi bontásban

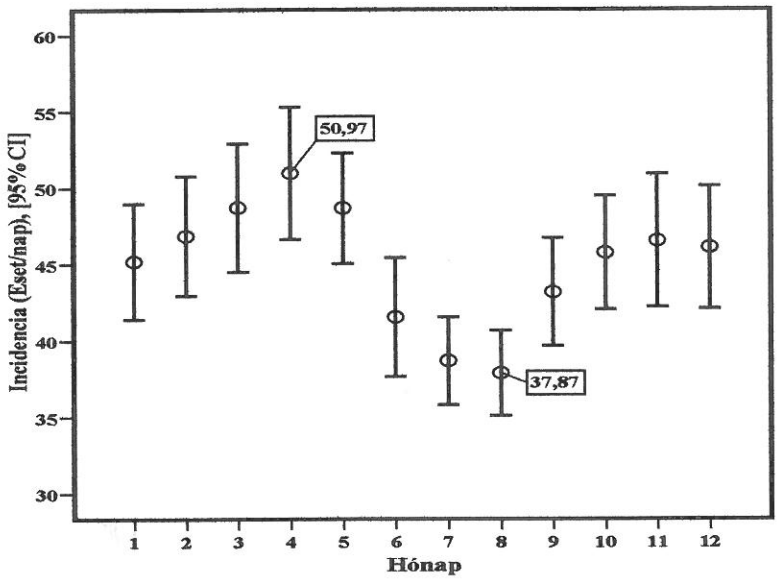
Az AMI bekövetkeztének időpontja a márciusi és májusi hónapban volt a legmagasabb, ettől kezdve fokozatosan csökkent, míg az augusztusi hónapban a legalacsonyabb mutatót eredményezte. Ezt követően egy hirtelen emelkedés októberi csúcsponttal, aztán egy újabb folyamatos csökkenés következett be a téli hónapokban a vizsgált időszak alatt (F=11.658; p<0.001; N=81.956), (12. sz. ábra).

12. sz. ábra A miokardiális infarktus havonkénti megoszlása, 2000-2004 között n=81.956



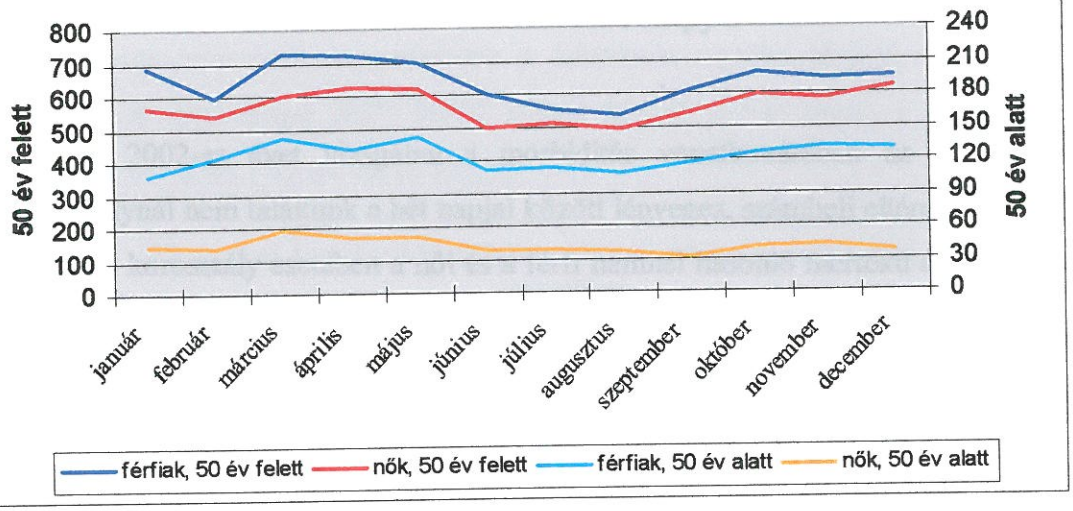
A vizsgált 5 év közül a 2002. év adatait elemeztük részletesebb bontásban. A 13. sz. ábra szemlélteti a havi ingadozást az AMI átlagos napi esetszámában Magyarországon 2002-ben. Az egytényezős variancia analízis szerint az ingadozás szignifikáns (F=4.744; p<0.001; N=16,418).

13. sz. ábra A havi ingadozás a miokardiális infarktus átlagos napi esetszámában Magyarországon 2002-ben



A 2002. év adatai alapján a nemek közti megoszlás szerint 50 év felett a férfiaknál az AMI csúcspontja márciusban, a legalacsonyabb incidencia pedig az augusztusi hónapban volt. Az 50 év feletti nők esetében májusi csúcspontot és a augusztusi hónapokban gyakorlatilag megegyező alacsony incidenciát mutatott. 50 év alatti korosztály szerint a férfiaknál márciusi és májusi csúcspont, a nők esetében a márciusi hónapban volt. Mindkét nemnél 50 év alatt a nyári hónapokban volt a legalacsonyabb incidencia. Októberben mindkét nem esetében újabb csúcspont volt megfigyelhető. Az adataink és χ^2–próba eredményei azt mutatják, hogy az esetszámok az 50 év feletti és az 50 év alatti korcsoportokban a férfi és női nem közti különbségek tekintetében nem meghatározóak (14 .sz. ábra).

14. sz. ábra A miokardiális infarktus kórházi esetek száma havonként, nemek és korcsoportok szerinti bontásban, 2002-ben n=16418

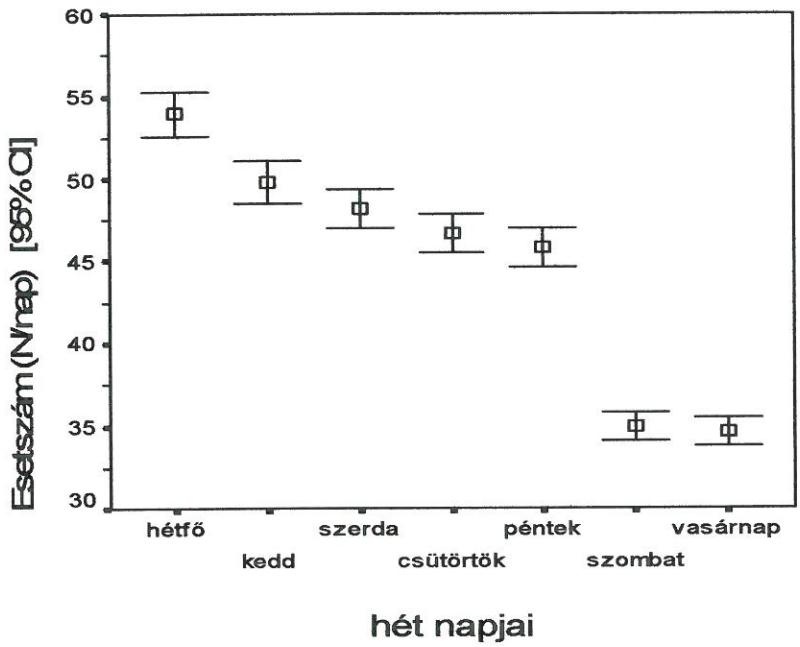


Az AMI megoszlása a hét napjai szerint

Az AMI esetek heti eloszlásának csúcspontja a hét első napjára, hétfőre esik, majd folyamatosan csökkenő tendenciát mutat szombat-vasárnapi legalacsonyabb értékkel bezárólag. Hétfőtől péntekig egyenletesen kb.15%-kal csökken, a péntek és szombat között egy erős 23,7%-os csökkenés látható az esetek számában (15. sz. ábra). A hét első öt napjaihoz és a hétvégéhez tartozó esetszámok között variancia analízis szerint szignifikáns különbség tapasztalható ($F=4.162,101$; $p<0.001$; $N=81956$).

15. sz. ábra A miokardiális infarktus esetszámok heti megoszlása, 2000-2004 között

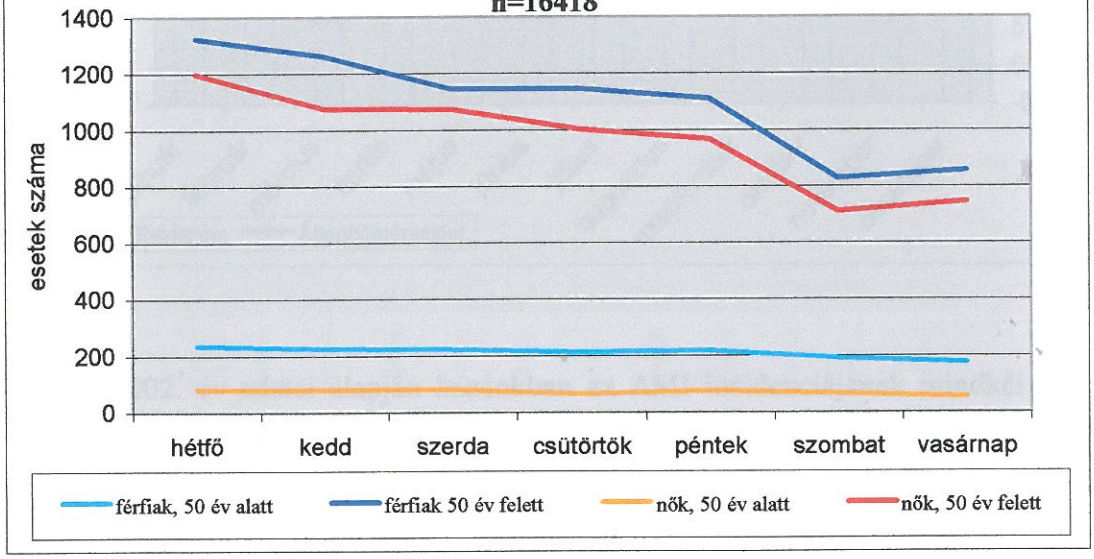
n=81.956



A 2002-es évet vizsgálva a morbiditás vonatkozásában az 50 év alatti korosztálynál nem találtunk a hét napjai között lényeges, számbeli eltérést, míg az 50 év feletti korosztály esetében a női és a férfi nemnél hasonló mértékű a csökkenés a hét első napjától a hét végéig (16. sz. ábra).

16. sz. ábra A miokardiális infarktus kórházi esetek száma naponként, nemek és korcsoportok szerinti bontásban, 2002-ben

n=16418



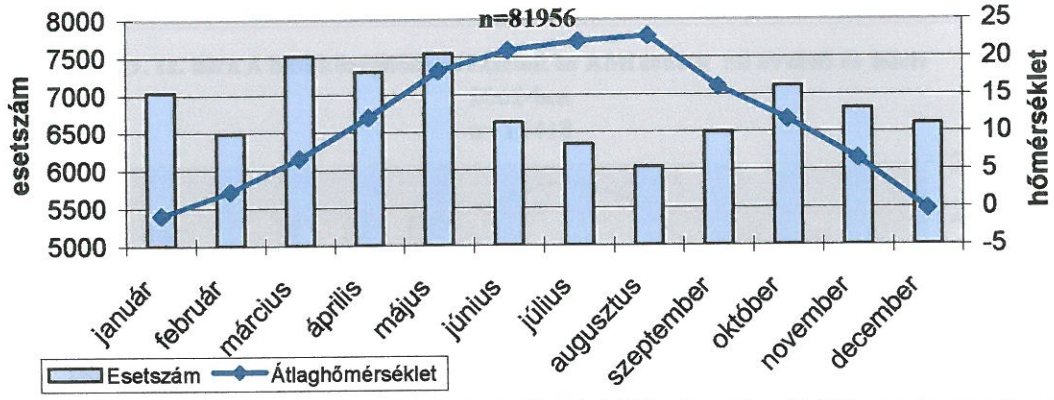
5. 2. Az akut miokardiális infarktus incidenciájának és a meteorológiai elemek összefüggésének vizsgálata

HŐMÉRSÉKLET

AMI esetszámok és a napi középhőmérséklet változás

A vizsgált időszak alatt az évszakos és havi AMI esetszám között szignifikáns különbség tapasztalható ($p<0,05$). A tavaszi évszakban a napi átlaghőmérséklet emelkedésével nő az esetszám, a nyári hónapokban a magasabb átlaghőmérséklet (20 C° felett) ellenére csökken, majd a őszi évszakban a hőmérséklet csökkenésével emelkedik az AMI esetek száma (17. sz. ábra). A nyári hónapokat vizsgálva a napi átlag középhőmérséklet 20C° feletti (298 nap, 11932 eset) és az ez alatti (172 nap, 7231 eset) napi esetszámok és a megelőző három nap átlaghőmérséklete között szignifikáns különbség tapasztalható a kétmintás t-próba alapján ($p<0,05$). Az esetszámok napi átlaga 20C° feletti értéket követő három napon (40.04, 39.62, 39.77,) 20C° alatt (42.04, 42.8, 42.53).

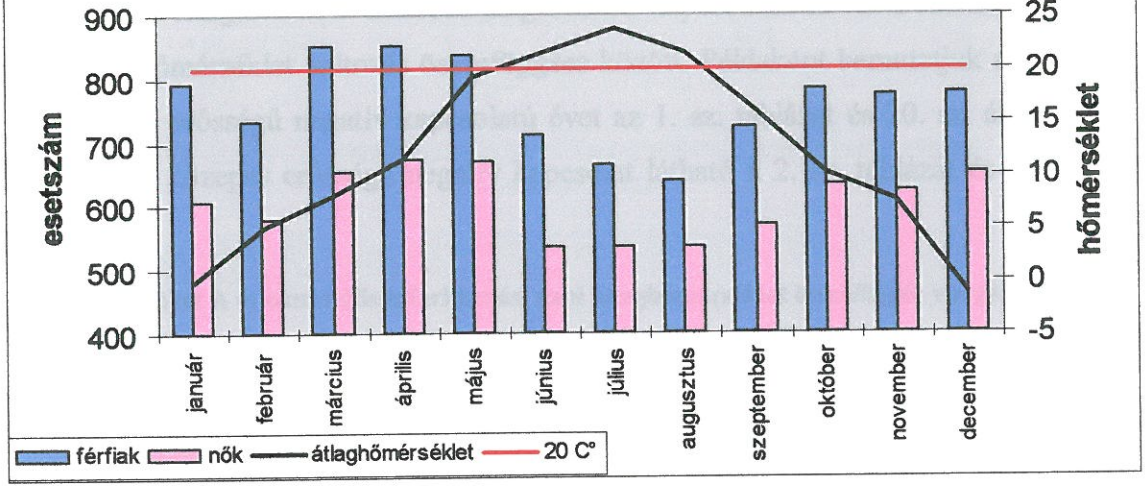
17. sz. ábra A miokardiális infarktus esetszámok és átlaghőmérséklet havi megoszlása 2000-2004 n=81956



A 2002. év adatai alapján hazánkban az AMI incidenciájának mindkét nem esetében az egyik csúcspontja a tavaszi, a másik az őszi hónapokban van, a legalacsonyabb érték pedig a nyári hónapokra esett. A havi középhőmérséklet emelkedésével mindkét nemnél az AMI esetszáma tavasszal nő és nyáron csökken,

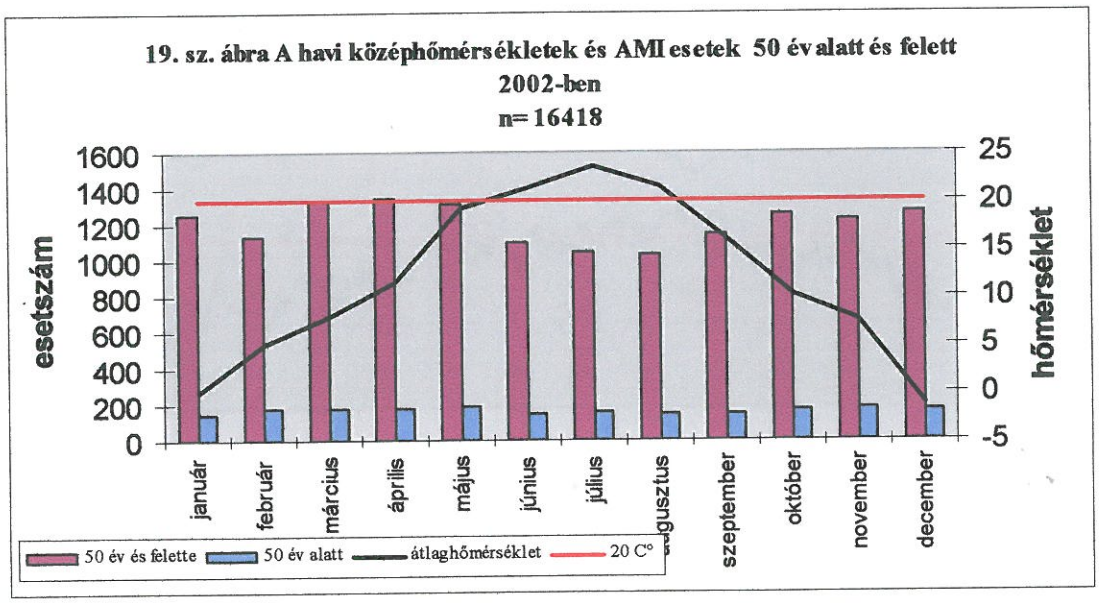
majd ezt követően a havi középhőmérséklet csökkenéssel szintén emelkedés látható az őszi évszakban (18. sz. ábra).

18. sz. ábra A havi középhőmérsékletek és AMI esetek nemenkénti megoszlása 2002-ben n=16418



A 2002-es évet vizsgálva korcsoportonként az 50 év feletti és alatti korosztály esetében a havi hőmérséklet emelkedésével az AMI esetek száma tavasszal nő, nyáron csökken, majd ezt követően a havi középhőmérséklet csökkenéssel, emelkedik az esetek száma őszi évszakban (19. sz. ábra).

19. sz. ábra A havi középhőmérsékletek és AMI esetek 50 év alatt és felett 2002-ben n= 16418



Az AMI esetszámok és a havi középhőmérséklet

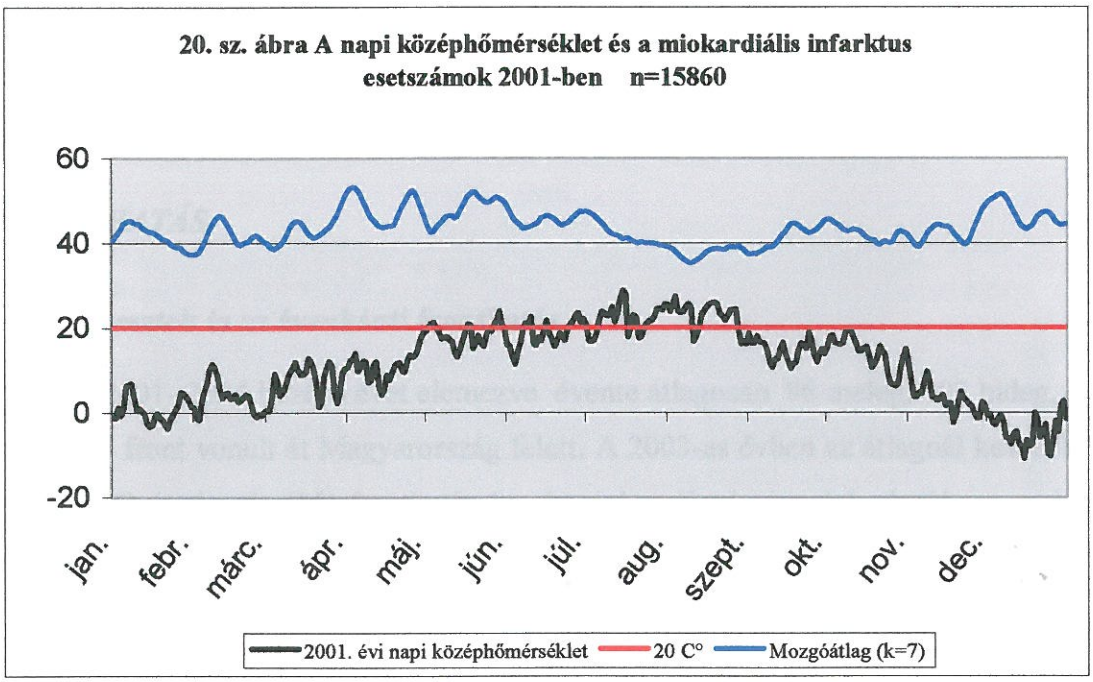
AMI esetszám mozgóátlagát (k=7) az aznapi és az azt megelőző első, második és harmadik nap átlaghőmérsékletét vizsgáltuk. A Pearson féle korrelációs együtthatók értéke a 2001-es évben gyenge ($r \cong -0,12$), míg a 2000-es, a 2002-es és a 2003-as évet vizsgálva közepes ($r \cong -0,42$) erősségű negatív kapcsolatot mutatott. A 2004-es évet vizsgálva nem találtunk szignifikáns kapcsolatot az AMI esetszám és a havi középhőmérséklet változás összefüggése között. Példaként bemutatjuk a 2001-es gyengébb erősségű negatív kapcsolatú évet az 1. sz. táblázat és 20. sz. ábrán és egy 2002-es közepes erősségű negatív kapcsolat látható a 2. sz. táblázat és 21. sz. ábrán.

1. sz. táblázat A miokardiális infarktus és napi átlaghőmérséklet összefüggés vizsgálata 2001-ben

n= 15860

2001	Szignifikancia (p<0,05)
Átlaghőmérséklet vizsgálati ideje	**Pearson Corr.**
vizsgálati nap	-0,116
előző nap	-0,120
2 nappal előtte	-0,129
3 nappal előtte	-0,141

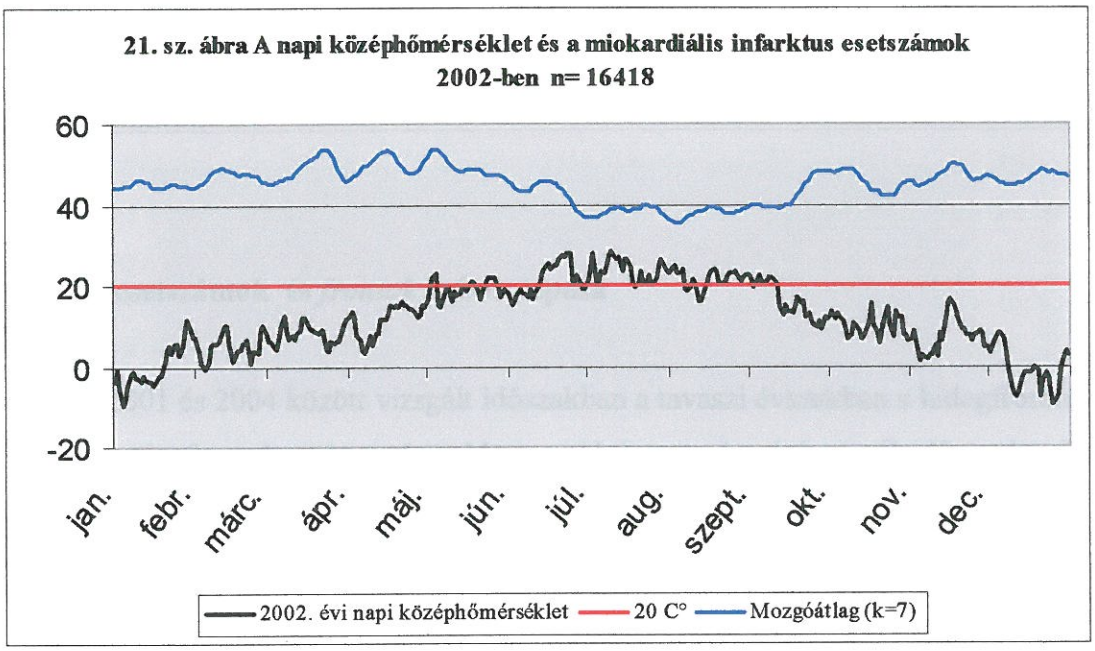
20. sz. ábra A napi középhőmérséklet és a miokardiális infarktus esetszámok 2001-ben n=15860



2. sz. táblázat A miokardiális infarktus és napi átlaghőmérséklet összefüggés vizsgálata 2002-ben

n= 16418

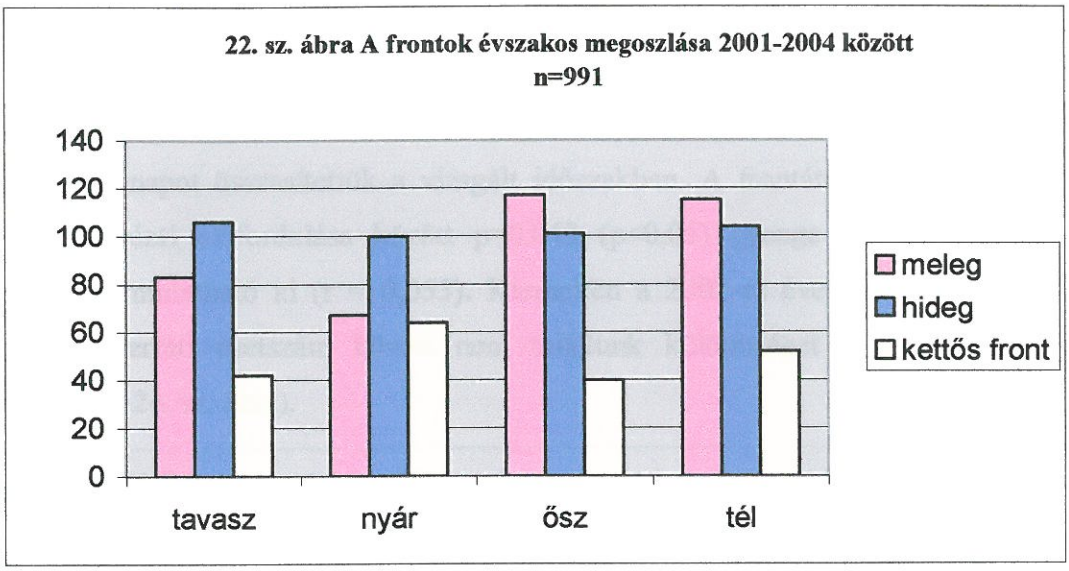
2002	Szignifikancia (p<0,05)
Átlaghőmérsékletek ideje	**Pearson Corr.**
vizsgálati nap	-0,461
előző nap	-0,470
2 nappal előtte	-0,481
3 nappal előtte	-0,493



FRONTHATÁS

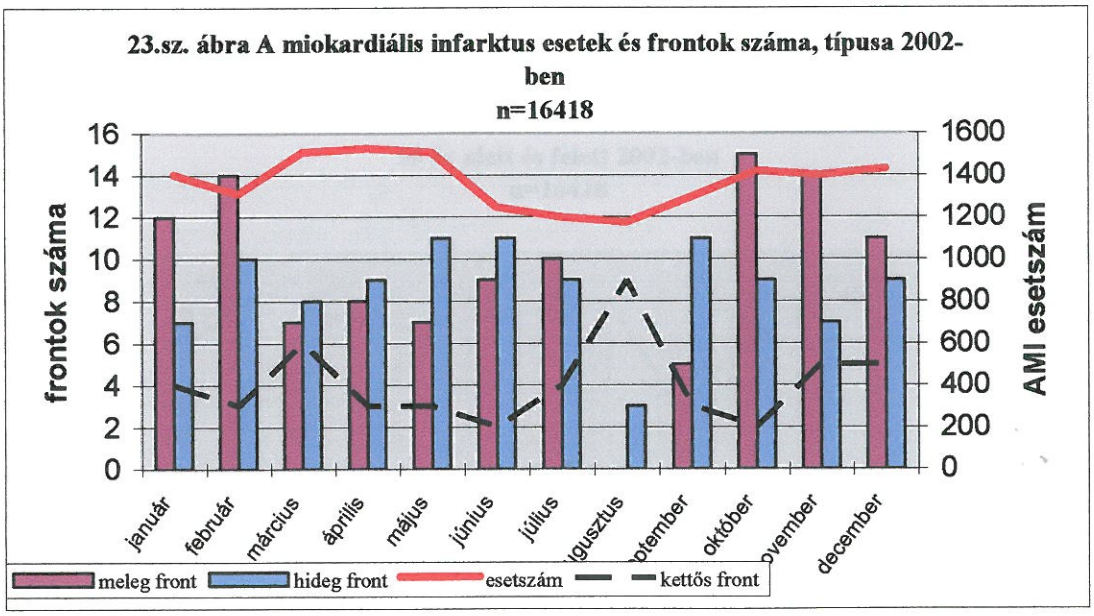
Az AMI esetek és az évenkénti fronthatás

A 2001- 2004 közötti évet elemezve évente átlagosan 96 meleg, 103 hideg, és 50 kettős front vonult át Magyarország felett. A 2003-as évben az átlagnál kevesebb meleg (64) és kettős (35) fronthatás érte hazánkat. Eredményeink alapján a meleg frontok számának csúcsa az őszi, a hideg a tavaszi, míg a kettős front a nyári évszakra esett. Hazánkban a legtöbb front a téli hónapokban volt (22. sz. ábra).



Az AMI esetszámok és *frontok száma*, típusa

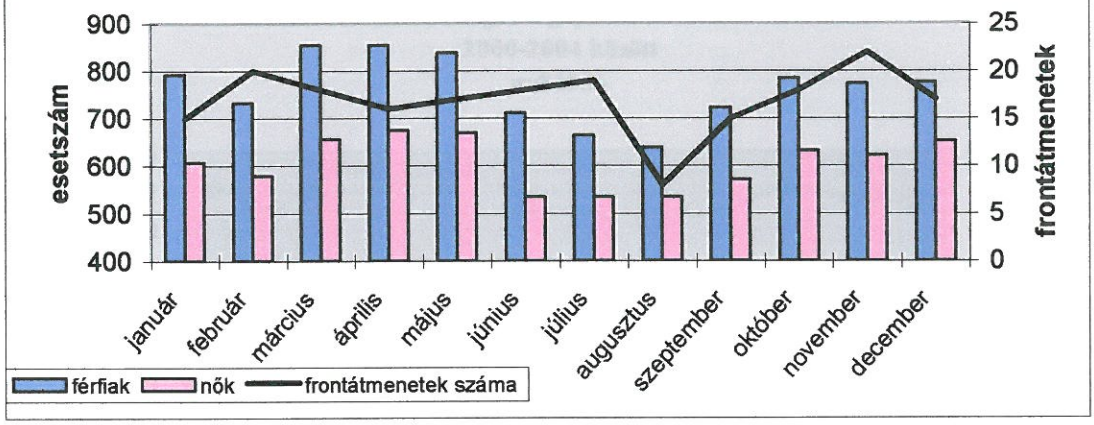
A 2001 és 2004 között vizsgált időszakban a tavaszi évszakban a hidegfrontok, ősszel a melegfrontok száma nőtt, ekkor az AMI esetszámok is emelkedő tendenciát mutatnak. Az AMI esetek száma és az eseteket megelőző frontok száma, típusa között nem tudtunk statisztikai összefüggést kimutatni a vizsgált időszakban. A 2002-es év adatait a 23. sz. ábra mutatja.



Az AMI esetszámok és a *frontátmenetek*

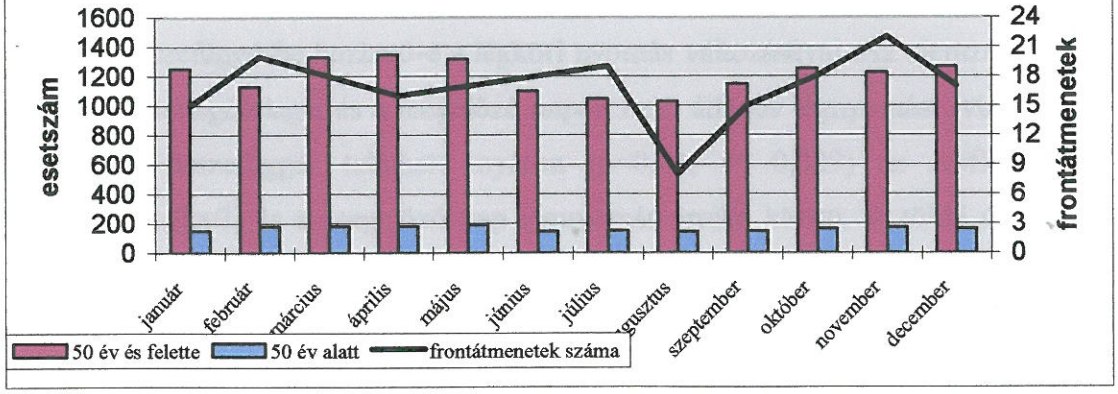
A frontátmenetek (hideg, meleg és kettős frontok) változásainak elemzéséhez az AMI esetszám bekövetkeztének megelőző napját, illetve azt megelőző második és harmadik napot összesítettük a vizsgált időszakban. A frontátmenetek és az AMI évszakonkénti előfordulása között p=0,043 (p<0,05) gyenge pozitív korrelációs kapcsolat mutatható ki (r = 0,053). Kiemelten a 2002-es évet vizsgálva az AMI nemek szerinti esetszám között nem találtunk különbséget a frontátmenetek számával (24. sz. ábra).

24. Frontátmenetek és AMI esetek száma nemek szerinti bontásban 2002-ben
n=16418



Az 50 év feletti és alatti AMI esetek száma és a frontátmenetek száma között nem találtunk különbséget a 2002-es adatokat vizsgálva (25. sz. ábra).

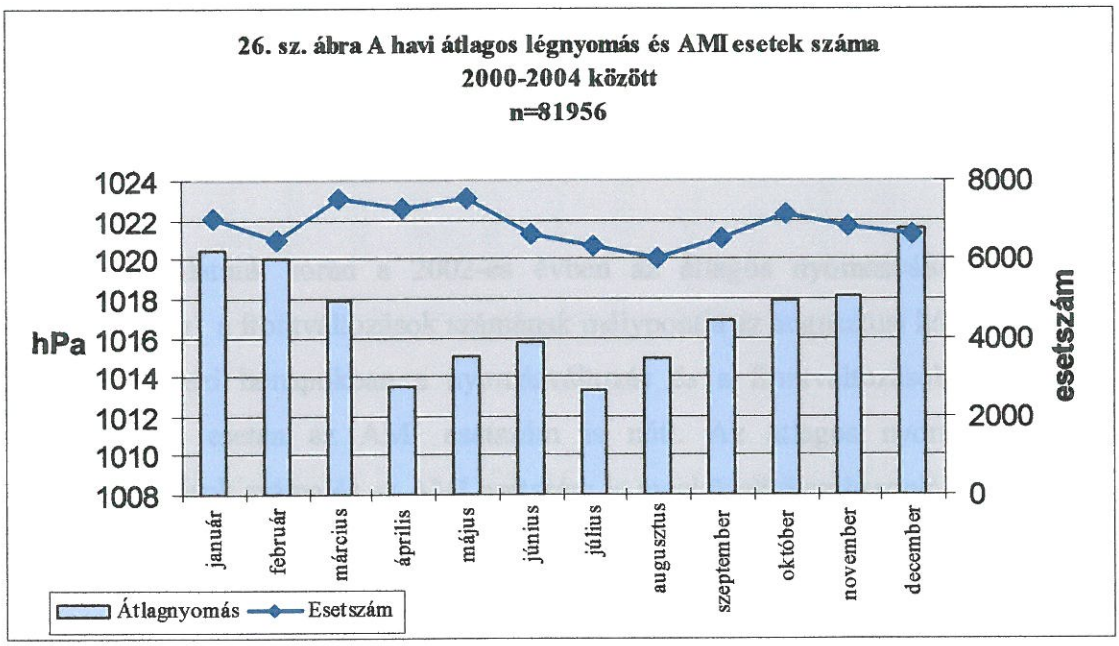
25. sz. ábra A frontátmenetek és a miokardiális infarktus esetek 50 év alatt és felett 2002-ben
n=16418



LÉGKÖRI NYOMÁS

Az AMI esetek száma és a havi átlagos nyomás

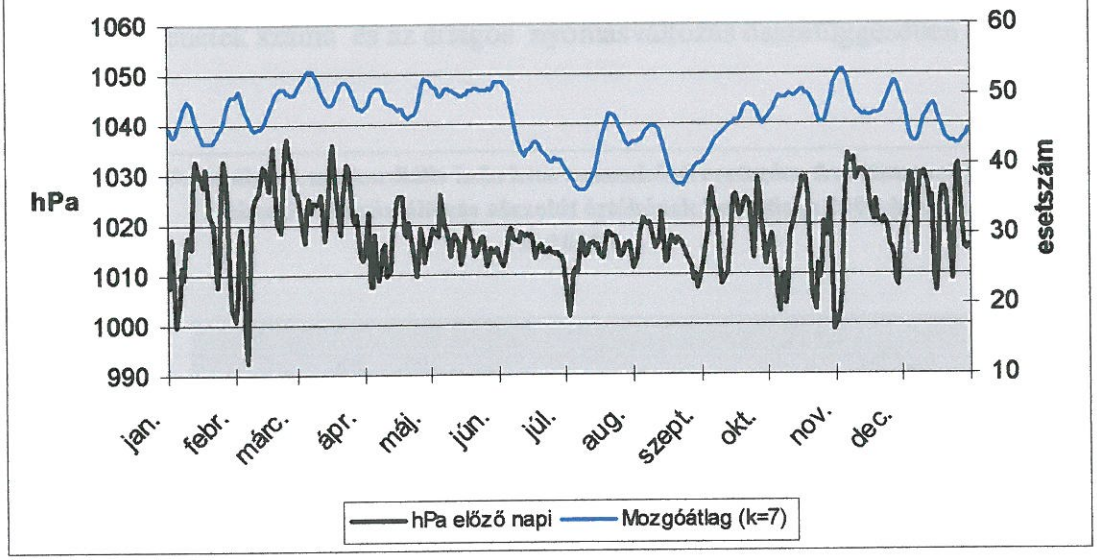
A vizsgált 5 évben a havi átlagos nyomás és az AMI esetek száma között összefüggést csak a nyári hónapokban találtunk. A havi átlagos légnyomás növekedésével nyáron enyhén nőtt az AMI esetszáma, gyenge pozitív korrelációs kapcsolatot találtunk $p<0,01$ esetén $r = 0,12$ és $0,15$ közötti értékeket vett fel az eseteket megelőző első, második és harmadik napon (26. sz. ábra) .



Az AMI esetszámok és a megelőző nap átlagnyomás a vizsgált 5 évben

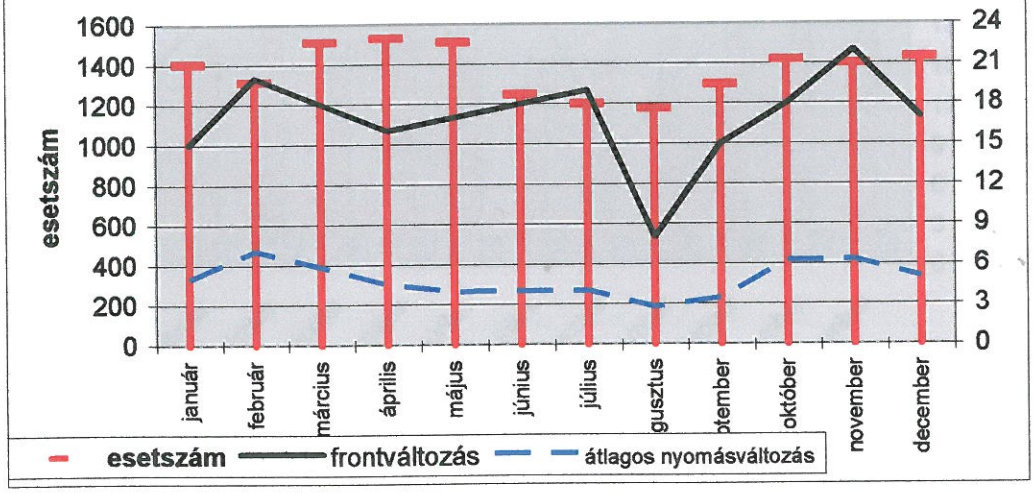
Az elemzés során évenként is vizsgáltuk, hogy az AMI évszakonkénti esetszám összefüggésbe hozható-e a légköri nyomás változásával. Az elemzéshez az esetszámok mozgóátlagát és a megelőző napon mért átlagos légnyomást vizsgáltuk és jelentős összefüggés található nyáron ($p<0,01$, $r= 0,329$) az AMI esetek mozgóátlaga ($k=7$) és a megelőző nap légnyomás értéke között. A többi évszakra nem találtunk kimutatható kapcsolatot. A 2003-es év eredményeit mutatja a 27. sz. ábra.

27. sz. ábra A miokardiális infarktus esetszámok és a megelőző nap átlagnyomásai 2003-ban n= 17023



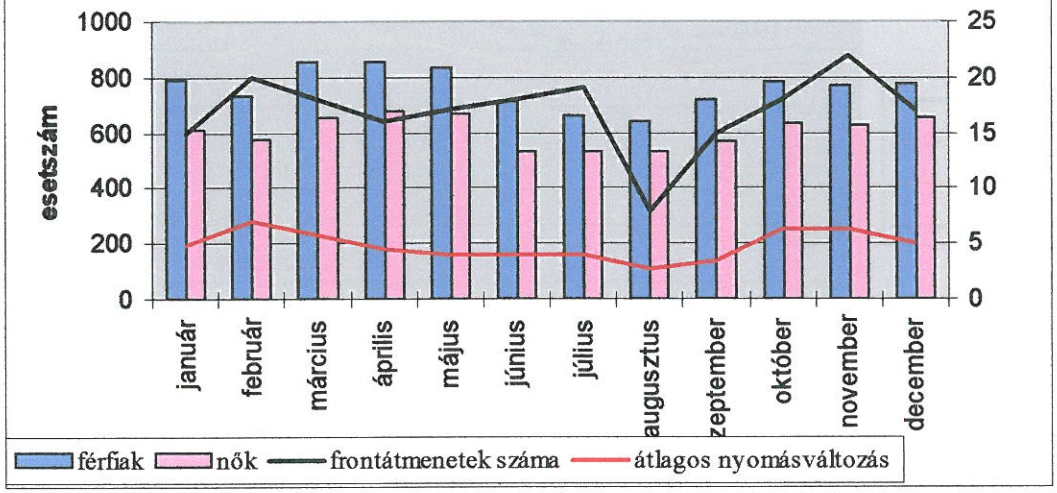
Vizsgálatunk során a 2002-es évben az átlagos nyomásváltozás havi átlagának és a frontváltozások számának mélypontja az augusztusi hónapra esett, míg az őszi hónapokban a nyomásváltozás és a frontváltozások számának növekedése esetén az AMI esetszám is nőtt. Az átlagos nyomásváltozás, frontváltozások száma és az AMI esetszám is megközelítőleg hasonló szezonális lefutást mutat (28. sz. ábra).

28. sz. ábra A miokardiális infarktus esetszám, frontváltozások száma és nyomásváltozás abszolút értékének havi átlaga 2002-ben n= 16418



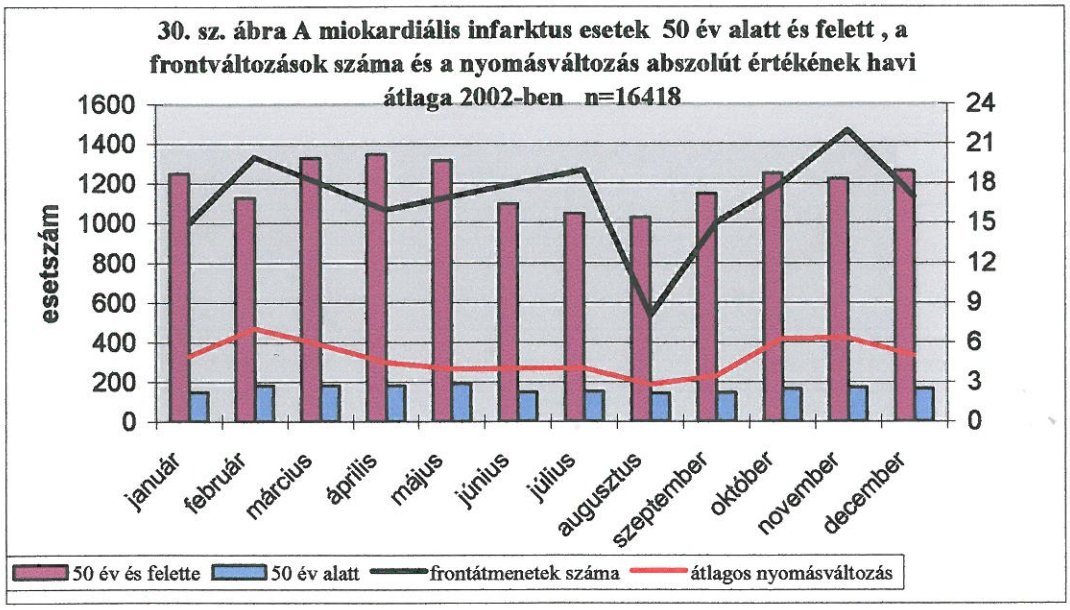
A 2002-es évet vizsgálva az AMI esetszám nemek közti eltérést nem találtunk a frontátmenetek száma és az átlagos nyomásváltozás összefüggésében (29. sz. ábra).

29. sz. ábra A miokardiális infarktus nemenkénti esetszám, frontátmenetek száma és nyomásváltozás abszolút értékének havi átlaga 2002-ben n=16418



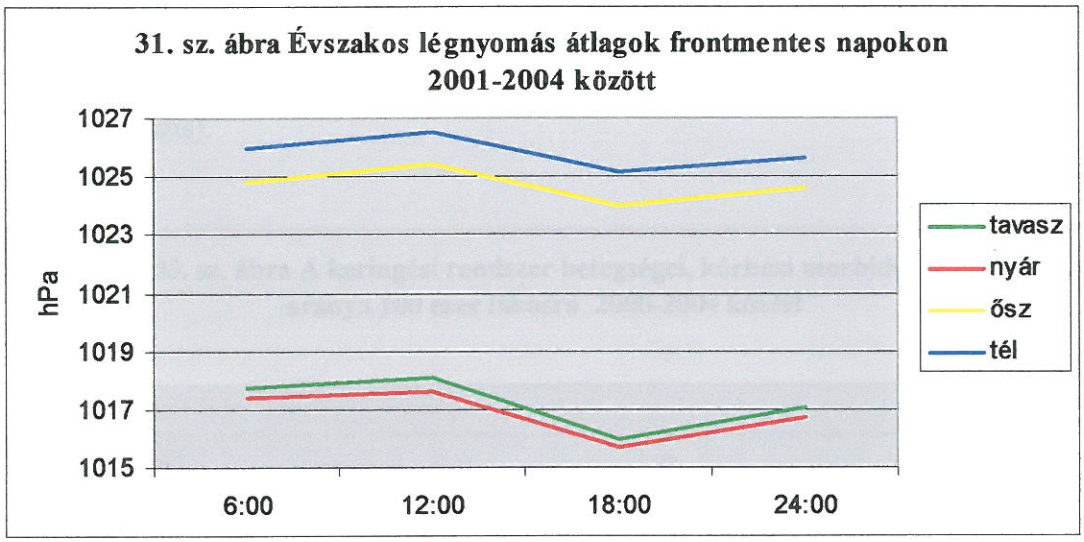
Az AMI esetszám az 50 év alatti és feletti korcsoportok között nem találtunk eltérést a frontátmenetek száma és az átlagos nyomásváltozás összefüggésében a 2002-es évet vizsgálva (30. sz. ábra).

30. sz. ábra A miokardiális infarktus esetek 50 év alatt és felett , a frontváltozások száma és a nyomásváltozás abszolút értékének havi átlaga 2002-ben n=16418



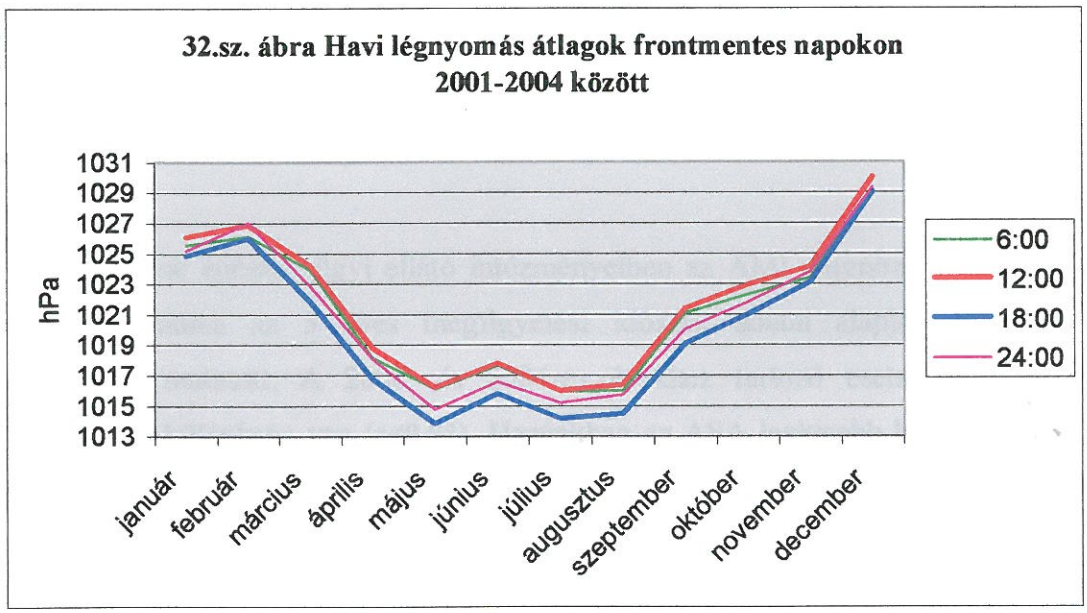
Légnyomás évszakos megoszlása frontmentes napokon

Az elemzett évek adatai alapján a frontmentes napokon az évszakos légnyomás átlagok csúcspontja délben és éjfél körül éri el a legmagasabb értéket. A légnyomás mélypontja délután 6 órakor van. (31. sz. ábra).



Légnyomás havi megoszlása frontmentes napokon

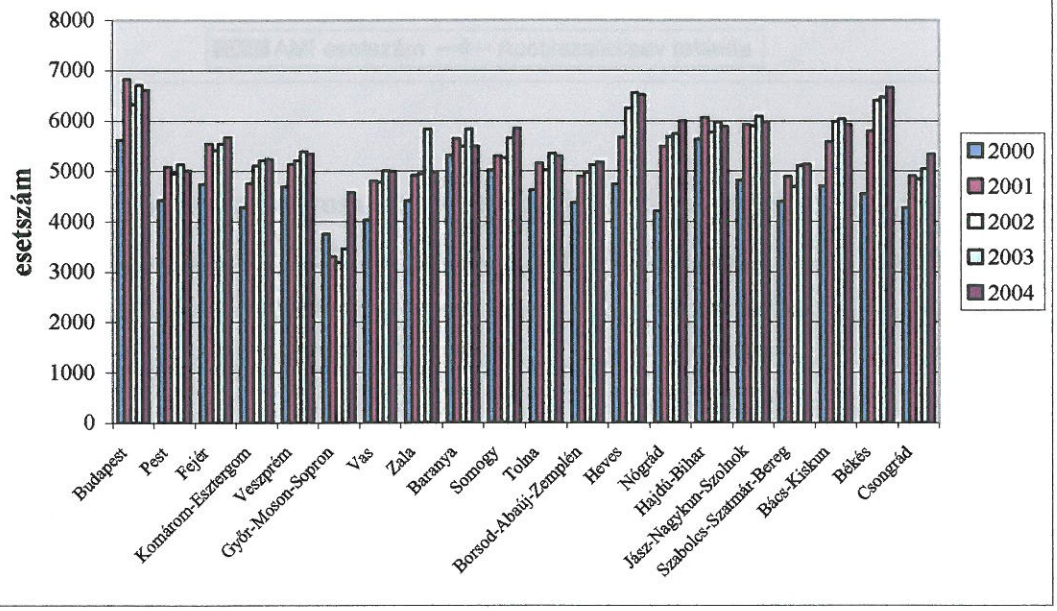
Az adataink alapján a havi légnyomás átlagok a frontmentes napokat vizsgálva csúcspontja a téli időszakban, mélypontja május, július és augusztus hónapokban van. (31. sz. ábra).



5. 3. A acetilszalicilsav profilaxis helyzete az országos gyógyszerforgalmi adatok tükrében

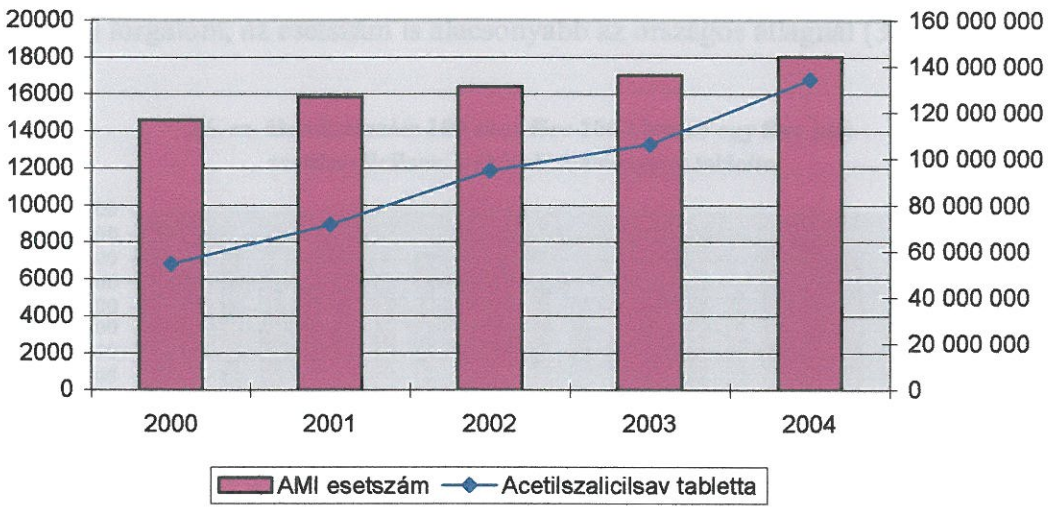
Magyarország valamennyi megyéjében 2000-2004 között a keringési rendszer betegségei egy folyamatosan emelkedő tendenciát mutattak (33. sz. ábra Forrás: ESKI adatbázis).

33. sz. ábra A keringési rendszer betegségei, kórházi morbiditás aránya 100 ezer lakosra 2000-2004 között



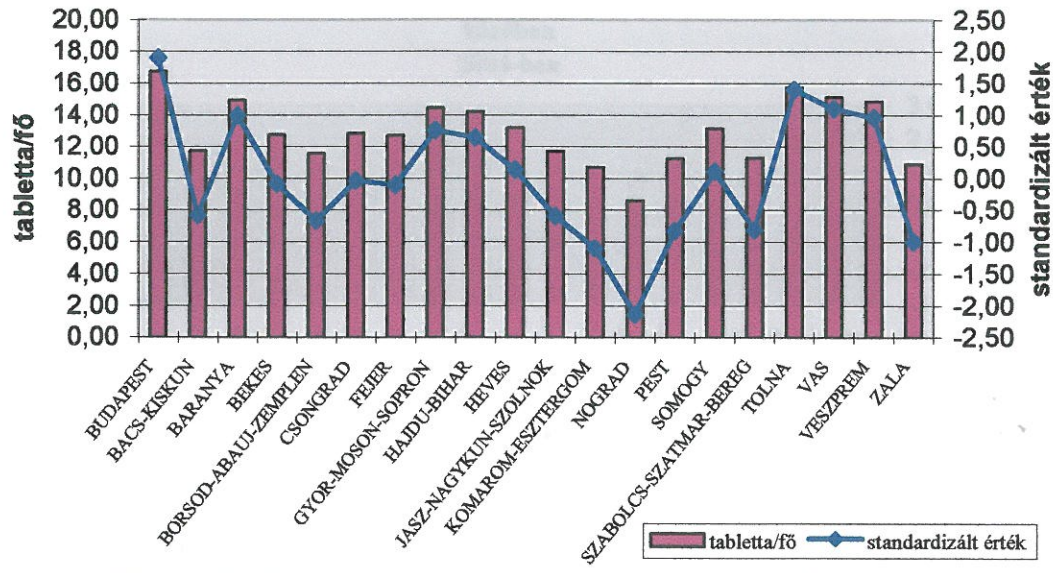
Hazánk egészségügyi ellátó intézményeiben az AMI diagnózis miatt kezelt páciensek száma az 5 éves megfigyelési időszak adatai alapján folyamatos emelkedést mutatott. A 2000. és 2004-es évekhez tartozó esetszámok között szignifikáns különbség van ($p<0,05$). Hazánkban az ASA legkisebb hatóanyagú tbl. eladási forgalma ezen időszak alatt hasonló emelkedést mutat az AMI esetszámok növekedésével (34. sz. ábra).

34. sz. ábra Az Acetilszalicilsav legkisebb hatóanyagú tabletta eladási forgalma és a miokardiális infarktus esetszám 2000-2004-között n= 81956

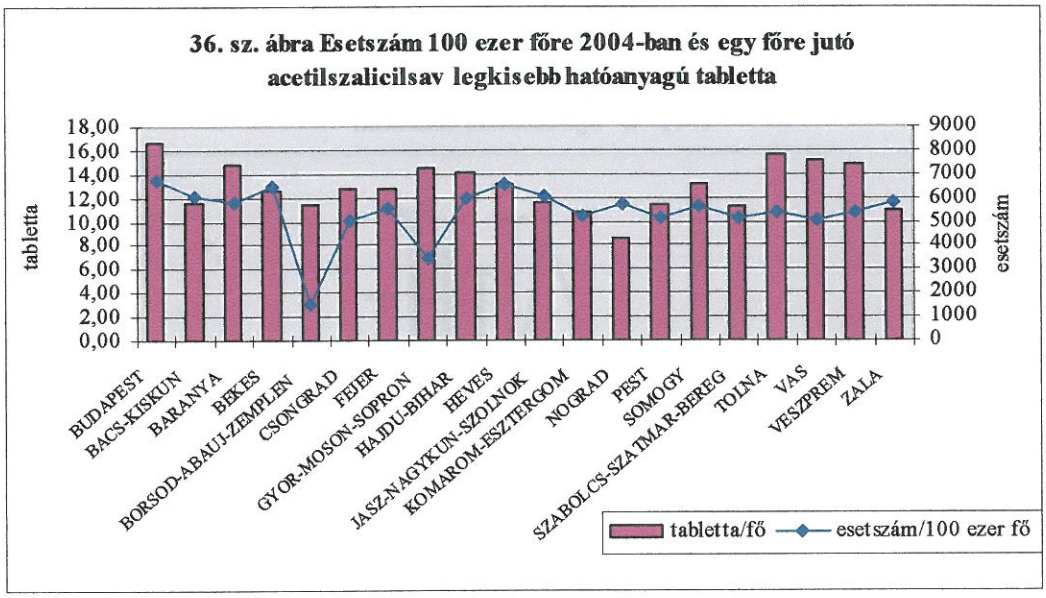


Magyarország fővárosa és a 19 megyéjéből 6 megye elérte vagy meghaladta az országos átlag (13,23 tbl./fő) legkisebb hatóanyagú ASA tabletta eladási forgalmát. A legmagasabb forgalom Budapesten (16,61 tbl./fő), a legalacsonyabb Nógrád megyében (8,56/fő) volt (35. sz. ábra).

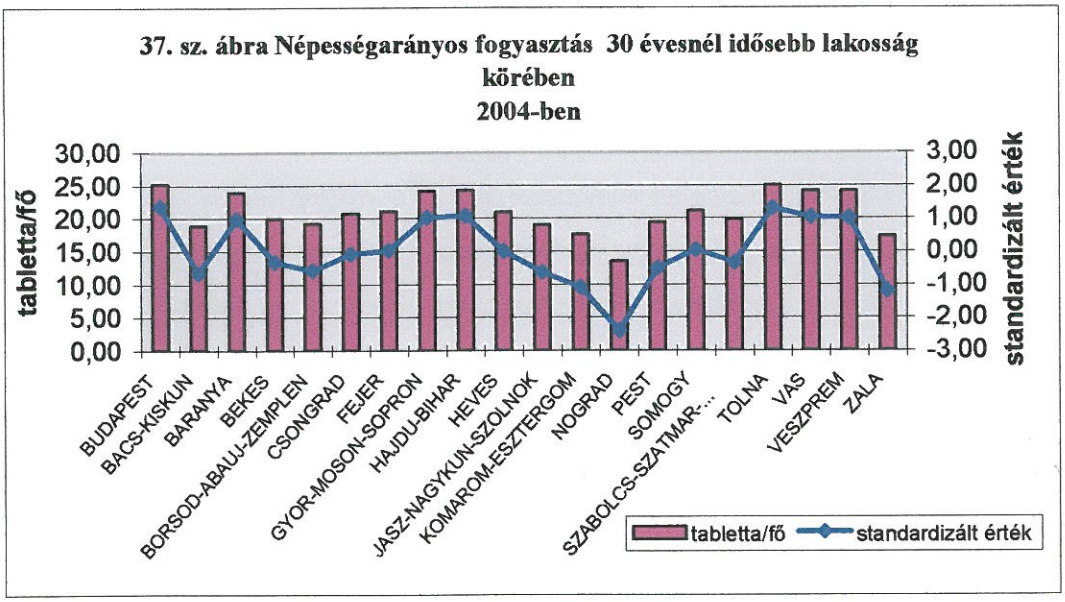
35. sz. ábra Az Acetilszalicilsav legkisebb hatóanyagú gyógyszerek eladási forgalma Magyarország megyéiben 2004-ben



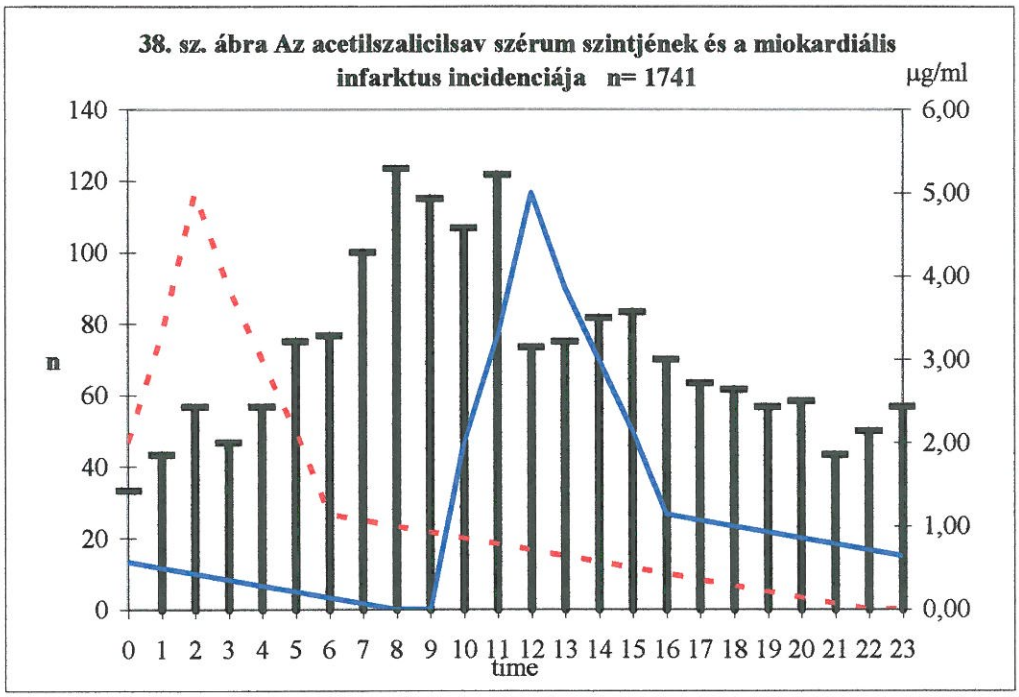
Hazánk 7 megyéjében a keringési rendszer-betegség, kórházi morbiditás meghaladták az országos átlag esetszámot 2004-ben (5697 fő/100 ezer lakosra), ebből 5 megyében alacsonyabb az egy főre jutó országos átlag ASA tbl. eladási forgalma. Egy megyében alacsonyabb az egy főre jutó országos átlag gyógyszer eladási forgalom, az esetszám is alacsonyabb az országos átlagnál (36. sz. ábra).



2004-ben Magyarországon a 30 év feletti lakosra (6 238477 fő) számított ASA készítmény eladási forgalma az egy főre jutó országos átlag 21 tbl. 13 megyében az eladási forgalom az országos átlag alatt volt (37. sz. ábra).



A miokardiális infarktus előfordulásának napi gyakoriságát mutatják a függőleges oszlopok. A acetilszalicilsav szérum szintje követhető (µg/ml egységben) este 22 órakor a szaggatott (- -) vonal és reggel 8 órakor az egyenes (——) vonal mutatja. A acetilszalicilsav maximális szérum koncentrációja 3,5-4,0 órával a bevétel után jelentkezik (38. sz. ábra).



5. DISZKUSSZIÓ

Eredményeink alapján Magyarországon a szívinfarktusos esetek száma folyamatosan emelkedő tendenciát mutat 2000 és 2004 között, melyben fellelhetők szezonális és heti jellegzetességek, valamint nemek és korcsoportok közötti különbségek.

Gonzales és mtsai[132] által Spanyolországban végzett elemzés szerint az AMI legmagasabb incidenciája januárban, a legalacsonyabb pedig augusztusban volt. Arntz és mtsai[97] Németországban a legmagasabb incidenciát decemberben és januárban, legalacsonyabbat pedig júliusban találták. Halberg és mtsai[133] eredményei azt mutatták, hogy az AMI incidenciája márciusban és decemberben a legmagasabb, míg júniusban és júliusban a legalacsonyabb. A mi eredményeink az idézett adatoktól némileg eltérnek, mely különbség az eltérő földrajzi helyzettel és az időjárási viszonyokkal is magyarázható. Az évszakokat a természet törvényei szabályozzák és az ezzel kapcsolatos AMI esetszám ingadozásban a természeti környezet biztosan jelentős mértékű, de nem kizárólagos szerepet játszik. Az is egyértelmű, hogy a szívinfarktus szezonalitásával kapcsolatos irodalmi adatokat csak olyan adatokkal szabad összehasonlítani, amelyek megközelítőleg azonos földrajzi elhelyezkedésű országok lakosaira vonatkoznak.

Eredményeink szerint hazánkban az AMI incidenciájának egyik csúcspontja a tavaszi, a másik pedig az őszi hónapokban van, a legalacsonyabb érték pedig a nyári hónapokra esik. A 2002-es évet nemenként és korcsoport szerint is vizsgálva az 50 év feletti nők esetében májusi, a férfiak esetében a márciusi csúcspontot és a június, a július, valamint az augusztusi hónapokban gyakorlatilag megegyező alacsony incidenciát észleltünk. Az 50 év alatti korosztály esetében a csúcspont a férfiaknál március és május, a nők esetében március hónapban volt. Mindkét nemnél 50 év alatt a nyári hónapokban a legalacsonyabb az AMI incidenciája. A havi morbiditás az 50 év feletti és az 50 év alatti korcsoportokban a férfi és női nem között meghatározó módon nem különbözött. A nyári hónapokban az AMI alacsony esetszáma valószínűleg összefüggésbe hozható a nyári szabadságolásokkal.

A szívinfarktus heti ingadozásának vizsgálata során azt találtuk, hogy az AMI keletkezése szempontjából az 50 év feletti korosztály esetében a munkanapok,

különösen a hét első napjai erőteljesebb kockázati tényezőt jelentenek, mint a munkaszüneti napok. Az 50 év alatti korcsoport esetében ilyen jellegű eltérés nem mutatkozott. Ennek okát a későbbiekben érdemes tovább vizsgálni. Nemek közti eltérést a hét napjai viszonylatában nem tapasztaltunk. Ez magyarázható azzal, hogy ma már a női és férfi nem között egyre kevésbé érvényesül a társadalmi különbség a munkavállalás szempontjából. A hétfői legmagasabb esetszámnak oka lehet, hogy a hét első munkanapján a munkával kapcsolatos pszichés és fizikai tényezők által kiváltott stressz fokozott megterhelést jelent (a magasabb életkorú, a korábbi életszakasz terheit is viselő korosztály esetében) a keringési rendszerre és az idegrendszerre. Mindezt megerősítik azon szerzők megfigyelései, mely szerint a hétfői csúcspont csak a munkában állóknál észlelhető[110,134]. Molnár és munkatársa[112] eredményei azt mutatták hogy nők esetében a szerdai és a pénteki napokon, míg a férfiak esetében a hétfői napon volt a legmagasabb az AMI esetszáma a Vas megyei térségben. A kereső foglalkozás szempontjából aktív és inaktív eseteket a jelen adatbázisunkban nem lehetett különválasztani. A hét napjain megfigyelt ingadozásnak feltehetően nem környezeti okai vannak, hanem minden valószínűség szerint a biológiai folyamatokat befolyásoló társadalmi és gazdasági okokra vezethető vissza.

Tanulmányunk eredményei arra engedtek következtetni, hogy bizonyos időjárási tényezők az esetszámok változását befolyásolják. A tavaszi évszak markáns hőmérséklet emelkedése, valamint az őszi évszakban bekövetkező ugyancsak erőteljes hőmérséklet csökkenése az AMI esetszámokat egyaránt megemeli, de feltehetően más tényezőkkel is számolnunk kell. Magyarországon 2000-től 2004-ig a 20C° alatti és feletti napi átlag középhőmérséklethez tartozó AMI esetszámok között szignifikáns különbség volt tapasztalható. Amennyiben a napi átlaghőmérséklet a megelőző egy, kettő, három napban meghaladta a napi 20C° -t, az AMI esetszám csökkent. A 2001-es évben gyenge, a 2000, 2002, 2003-as évben közepes erősségű negatív kapcsolatot mutatnak eredményeink, mely azt jelenti, hogy a hőmérséklet csökkenéssel nő az esetek száma, viszont a 2004-es év tekintetében nem találtunk ilyen jellegű kapcsolatot. A 2002-es év adatait külön elemezve nem sikerült érdemi összefüggést kimutatni a korcsoportok és nemek között az átlag középhőmérséklet változással.

Évente több mint 200 front vonul át felettünk, nagyon sokan nem csak a hőmérséklet ingadozására érzékenyek, hanem a frontátvonulásokat is megérzik. A vizsgált időszakban az AMI esetek száma és az eseteket megelőző frontok száma és típusa között nem tudtunk összefüggést kimutatni. Tavasszal a hidegfront, ősszel a melegfront magas száma hatással lehet az AMI esetszámok emelkedésére. A frontátmenetek és az AMI évszakonkénti előfordulása között gyenge pozitív korrelációs kapcsolat volt kimutatható, a legkevesebb frontátmenet az augusztusi hónapra esett, amikor az esetszám is a legkevesebb.

Hazánkban a tavaszi és őszi hónapokban a legnagyobb a légnyomás ingadozás, ekkor a legmagasabb az évszaki AMI esetszám is. Eredményeink azt mutatják, hogy légnyomás is mutat napi ritmust a frontmentes napokon, csúcspontja délben és éjfél körül éri el a legmagasabb értéket. A légnyomás értékek mélypontja reggel 6 óra és délután 18 óra körüli időpontra esett, amikor az AMI esetek száma kezd emelkedő tendenciát mutatni. Az AMI eseteket megelőző első, második és harmadik napon a havi átlagos légnyomás növekedésével nyáron enyhén nőtt az esetszám. A kiemelt 2002-es évben az átlagos nyomásváltozás értékének havi átlaga, a frontváltozások száma megközelítőleg hasonló szezonalitást mutatott az AMI esetszámmal.

Irodalmi adatok alapján azt feltételezhetjük, hogy a légnyomás változásai hozzájárulhatnak a plakk ruptúrák kialakulásához[116,117]. A csökkenő külső nyomás időszakában az ateroszklerotikus plakkon megnövekszik a mechanikai nyomás, így ezzel magyarázható az említett összefüggés. A légnyomás-változás nem ad magyarázatot minden AMI-ra, és előfordulhat az is, hogy a légnyomás változása csak egyes plakkokra van hatással. Az AMI patogenezisében a fokozott trombogenezis kulcsszerepet játszik. A mindennapi gyakorlatban régóta tapasztalható, hogy a a különböző környezeti tényezők hatása és a trombogenezis kóros fokozódása közötti összefüggés bizonyos halmozódást mutat a trombózisok és embóliák előfurdulásában.

Eredményeink részben eltérnek a korábbi külföldi tanulmányokban kimutatott eredményektől. Ez magyarázható egyrészt a klíma és a kockázati tényezők eltéréseivel, hiszen a konkrét földrajzi fekvésből, az éghajlati viszonyból fakadóan, sokszor teljesen más időjárási szabályszerűségekkel és jelenségekkel találhatjuk szemben magunkat. Magyarország éghajlata mérsékelt, földajzi elhelyezkedése miatt mentes a túlzott éghajlati szélsőségektől. Az országon belüli kis szélességkülönbség

illetve az elhanyagolható magasság különbségek miatt éghajlata meglehetősen egyöntetű, természetesen a hegyrajzi tényezők befolyásoló hatással lehetnek. Csak országosan összesített adataink voltak az infarktusokra és az időjárási adatokra nézve, ezért az infarktusok területi megoszlását nem tudtuk vizsgálni, az országos kiterjedéséből fakadó hibák kiküszöbölésére nem volt lehetőségünk. Másrészt különbségek adódhatnak a népesség összetétele és általános egészségi állapota miatt is.

Jelen tanulmányunkban összefüggést találtunk az AMI esetszámok növekedése és bizonyos időjárási tényezők, az átlag napi hőmérséklet, a frontváltozások száma, a nyomásváltozás havi átlagaközött.

Az olyan meteorológiai változások, mint a hőmérséklet ingadozás, a változó légnyomás és a frontátvonulás szervezetünkre hatással lehet. Hogy elkerüljük, vagy legalábbis enyhítsük az időjárási tényezők kellemetlen hatásait, a legfontosabb, hogy tudatosan figyeljünk szervezetünk jelzéseire, s tudjuk, hogy egyes időjárási változásokra hogyan reagálunk. Az egészséges szervezet észrevétlenül alkalmazkodik, de a fáradt, vagy a beteg ember nehezebben bírja a változásokat. Hajszoltan élünk, a nagyvárosi lakos már nem követi a természet ritmusát, immunrendszerünket környezeti ártalmak gyengítik. Ezért fontos, hogy mindenki ismerje a saját szervezetét, a saját reakcióit.

A kardiovaszkuláris betegségek prevenciájában egyik legszélesebb körben alkalmazott gyógyszere az aszpirin. Nagy multicentrikus tanulmányok már bizonyították az ASA profilaktikus hatását a kardiovaszkulkáris betegségek vonatkozásában[54,55,56,57,58]. Érdekes, hogy eredményeink alapján Magyarországon mind az ASA készítmények eladási forgalma, mind az AMI esetek száma folyamatosan emelkedő tendenciát mutat a vizsgált évek alatt. Ennek alapján megkérdőjelezhető lenne az ASA profilaktikus hatása, de ha elfogadjuk a már idézett tanulmányok meggyőző eredményeit, akkor az ellentmonás feloldására más megoldásokat kell keresnünk. Jelentős tanulmányok foglalkoznak az ASA dózisának kérdésével[76,77,78], de senki nem vetette fel az alkalmazás időpontjának kérdését.

A legkisebb hatóanyagú ASA gyógyszereket megelőzésként alkalmazzák primer vagy az ACS kialakulásának szekunder prevenciójaként. Az ASA gyógyszer profilaktikus hatása kevésbé érzékelhető, mert a kardiovaszkuláris morbiditás nem csökkent Magyarországon, bár az ASA készítmények eladási forgalma folyamatosan

emelkedő tendenciát mutatott. 2004-ben hazánk 7 megyéje közül, amelyekben a keringési rendszer betegségei meghaladták az országos átlag esetszámot, 5 megyében alacsonyabb az egy főre jutó legkisebb hatóanyagú ASA készítmény eladási forgalma. Az ASA kezelés megkezdésekor számításba kell venni azonban a már kialakult kóros állapotokat és a preventív kezelés során továbbra is fennálló kockázati tényezőket.

Az emberi szervezet biológiai működése számos tekintetben eltérő napi ritmust követ. A betegségek ciklikus ritmusa ma már ismert, így a gyógyszeres kezelés megfelelő időzítésével javítható bizonyos kórképek kimenetele[127]. Nemzetközi vizsgálatok szerint az AMI általában váratlanul jelentkezik, 24 órás ciklust figyelembe véve leggyakrabban 6 és 12 óra között, reggeli csúcsponttal[135,136]. A megelőzéshez a betegek a kezelési előírás szerint reggeli előtt 30 perccel veszik be elrágás nélkül az aszpirint[137]. A gyógyszer reggeli bevétele esetén annak profilaktikus szérum szintje a tromboembóliás esetek leggyakoribb reggeli előfordulási gyakoriságával nem esik egybe. Az aszpirin a legmagasabb terápiás szintjét 3,5-4 órával a bevételét követően éri el, mely ezután csökkenő tendenciát mutat a nap folyamán[138].

Az aszpirin reggeli szedésével éjjel és kora reggel alakul ki a legalacsonyabb védő hatás. Ugyanekkor a fizikai tevékenység hiánya tovább fokozza a trombociták növekvő adhéziós képességét, mely kedvez a tromboembóliás szövődmények kialakulásának. A legjobb prevenciós hatás egybeesik a normál fizikai tevékenységek idejével, ami már önmagában is nagyobb védelmet nyújt a szövődmények ellen. Az aszpirin este 22 órakor történő adásakor bár már lezajlik a csúcshatása, de aggregációs hatásának irreverzibilis volta miatt még mindig jobban érvényesülhet profilaktikus hatása, mint az AMI csúcsot követő reggeli bevételekor[139].

Összefoglalva

Tanulmányunk eredményei azt mutatták, hogy az AMI incidenciája jellegzetes változásokat mutat az évszakok és a hét napjai szerint. A legtöbb eset szezonális ingadozást is bizonyítva a tavaszi és őszi hónapokban fordul elő. Környezeti stressz hatások lehetséges szerepére utal a kórkép kialakulásának a hét első napjaira eső magas száma.

A kardiovaszkuláris betegségek kialakulásának időpontjait az időjárási körülmények változásai is befolyásolják. A változáshoz való adaptáció észrevehető reakciót vált ki az élő szervezetekből. Biometeorológiai szempontból nézve az egyes meteorológiai tényezők együttes hatása, a hőmérséklet változás, a frontok típusa, a frontátmenetek száma és a napi légnyomás ritmusa összefüggésbe hozható az AMI előfordulásával. Ha figyelembe vesszük az AMI kialakulását elősegítő rizikó- és az őket befolyásoló tényezőket, mindezek elősegíthetik a patogenezis jobb megértését.

Hazánkban a szívinfarktus bekövetkeztének legkritikusabb időszaka a tavaszi hónapok, a hét első napjai, a reggeli napszak, melyet befolyásolhat a hőmérséklet változás, a meleg és hidegfront, a légnyomás napi ritmusa is. A fizikai tevékenységen kívül még valószínűleg a stressz hatások és a trombociták számának napi ritmusa is hozzájárulhat az AMI délelőtti és késő délutáni nagyobb esetszámú kialakulásához.

A kockázati tényezők erősíthetik egymás hatását. Minél több kockázati tényezővel rendelkezik valaki, annál nagyobb a szív- és érrendszeri betegségek bekövetkezésének az esélye. Az együttes hatás gyakorta nem egyszerű összegződés, ugyanis a kockázati tényezők egymást erősítő hatása is érvényesülhet.

A hazai szakmaspecifikus diagnosztikai és terápiás intézményekre fokozatosan növekvő terhet jelent az AMI esetszámainak növekedése. Az elmúlt évtizedben igen nagy hangsúlyt fektettek a regionális szívcentrumok kiépítésére, a kardiovaszkuláris betegségek ellátásához szükséges eszközök, illetve centrumok fejlesztésére. A morbiditási adatok kedvezőtlen alakulása egyértelműen felhívja a figyelmet arra, hogy az AMI esetek számának csökkentése érdekében szükséges egy még hatékonyabb prevenciós stratégia kidolgozása.

Tanulmányunk eredményeit ezért egy a mainál árnyaltabb és eredményesebb profilaxis stratégiájának kidolgozásához kívánjuk felhasználni. Ennek érdekében egy randomizált, multicentrikus tanulmány lefolytatását tervezzük a későbbiekben.

Ajánlások

- Az AMI prevenciójában vegyünk figyelembe a betegség szezonalitását, heti és napi ritmusát.
- A legkritikusabb időszakokban, tavasszal és ősszel, a hét első napjaiban, délelőtti és délutáni órákban a terápia optimális időben való alkalmazásával és a kezelések kombinációjával hatékonyabbá lehetne tenni a primer és szekunder prevenciót.
- A kardiovaszkuláris komplikációk kockázatának kitett páciensek számára jelentős segítség lenne egy megfelelően időzített és személyre szabott kezelési mód, melynek során a meteorológiai tényezők is figyelembe veendők. Az aszpirin bevételét az esti órákban javasoljuk, mellyel a kritikus időpontban növelhető a gyógyszer trombocita gátló hatása.
- A háziorvosoknak javasoljuk egy kardiovaszkuláris kockázatfelmérőlap alkalmazását minden 40 év feletti páciensnél.

Mit tehetnek az egészségügyi dolgozók a napi tevékenységük során a helyzet javítása érdekében?

Az elsődleges feladat nem lehet más, mint erőteljes, rendszeres felvilágosítással eredményeket elérni. Ebben a munkában a megelőzés gyógyszeres lehetőségei (antihipertenzív-, antilipidémiás- és thrombocita aggregáció gátló kezelés) mellett hangsúlyozni kell a lakosság részéről egy felelősségteljesebb, egészségesebb életmód kialakításait, melynek része a káros szenvedélyek kerülése, az ésszerű táplálkozás és rendszeres testmozgás. Ennek fontosságáról a meggyőzés módszerével élni, ezirányban a szemléletváltás elérése a cél. A tájékoztatásban fel kell hívni a figyelmet a fokozott kockázatot jelentő időpontokban a megelőzés módszereinek teljeskörű, hangsúlyos használatára.

Bízunk abban, hogy a tanulmányunk eredményei beépíthetők lesznek az egészségügyi program megelőzést szolgáló rendszerébe.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek Dr. Bódis József professzor úrnak, a PTE Egészségtudományi Kar egyetemi tanárának, tudományos dékánhelyettesének, hogy lehetőséget teremtett számomra, hogy a tudományos ambícióimat valóra válthassam. Köszönöm szakmai és emberi támogatását, mellyel segítséget nyújtott kutatómunkámban és az értekezés elkészítésében.

Köszönetet szeretnék mondani a Dr. Illei Györgynek a PTE Egészségtudományi Kar emeritus professzorának, aki mindvégig támogatta és figyelemmel kisérte a tudományos tevékenységemet.

Szeretném megköszönni Dr. Nagy Judit professzor asszonynak, a PTE II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum vezetőjének, aki támogatta ápolói pályafutásomat és szakmai előmenetelemet.

Köszönet illeti az Országos Egészségbiztosítási Pénztár, Országos Meteorológiai Intézet és az IMS Health Inc. Gyógyszeripari Piackutató Intézet munkatársait, akik az adatszolgáltatást biztosítottak és az adatok feldolgozásában segítettek: Dr. Boncz Imre, Bötkös Tamás, Gyulai Márta, Csoboth Ildikó.

Szeretném külön megköszönni Vígh Teréziának, Nagy Dezsőnének, Oletics Károlynénak a baráti támogatásukat és biztatásukat.

Végül köszönöm szüleimnek és gyermekeimnek, akik támogatták tudományos tevékenységemet.

IRODALOMJEGYZÉK

1. Hancock T. A New Perspective on the Health of Canadians. Health Promot. 1986;1:93-100.

2. Egészségügyi Stratégiai Kutatóintézet adatbázis www.eski.hu

3. Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, Boden-Albala B, Jacobs DR Jr, Sacco RL, Papapanou PN. Periodontal microbiota and carotid intima-media thickness: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study. Circulation. 2005;111:576-82.

4. Czuriga I. VI. Debreceni Kadiológiai Napok LAM. 2001;11: 240-241.

5. Hulthe J, McPheat W, Samnegard A, Tornvall P, Hamsten A, Eriksson P. Plasma interleukin (IL)-18 concentrations is elevated in patients with previous myocardial infarction and related to severity of coronary atherosclerosis independently of C-reactive protein and IL-6. Atherosclerosis. 2006;4.

6. Lonn E, The Hope-2 Investigators T. Rationale, design and baseline characteristics of a large, simple, randomized trial of combined folic acid and vitamins B6 and B12 in high-risk patients: The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)-2 trial. Can J Cardiol. 2006;22:47-53.

7. Czuriga I. Szívinfarctus utáni szekunder prevenció Bp. Medicina, 2003; pp. 161.

8. Óváry Cs. A stroke rizikofaktorai és a prevenió speciális szempontjai. Hypocrates. 2003;5:4.

9. Oláh I. A háziorvos általános prevenciós munkája Hypocrates 1999;1: 212.

10. Káli A, Ofner P, Tonelli M, Vértes A. Cardiovascularis prevenció, Orvosi Evidencia Kft Bp. 2004.

11. Wood D. De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyorala K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Summary of recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. Eur Heart J 1998; 19:1434-1503.

12. Framingham Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. Circulation. 1983;67:968-77.

13. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003;24:987-1003.

14. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Manger Cats V, Orth-Gomer K, Perk J, Pyorala K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D; Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J. 2003;24:1601-10.

15. Pados Gy. Magyar Terápiás Konszenzus ajánlás a kardióvaszkuláris betegségek megelőzéséről és preventív kezeléséről. Háziorvos Továbbképző Szemle. 2006; 11:131-136.

16. Bentzon JF, Skovenborg E, Hansen C, Moller J, de Gaulejac NS, Proch J, Falk E. Red wine does not reduce mature atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. Circulation. 2001;103:1681-7.

17. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. Circulation. 2001;104:365-72.

18. Aberg A, Bergstrad R, Johansson S és mtsai.: Cessation of smoking after myocardial infarction. Effects on mortality after 10 years. Br Heart J. 1983; 49:416-22.

19. Dobson AJ, Alexander HM, Heller RF és mtsai.: How soon after quitting smoking does risk of heart attack decline. J Clin Epidemiol. 1991;44, 1247-53.

20. Országos Lakossági Egészségfelmérés az Egészségfejlesztési Kutatóintézet honlapja www.gallup.hu

21. Keil U, Chambless LE, Döring A, Filipiak B, Stieber J. The relation of alcohol intake to coronary heart disease and allcause mortality in a beer-drinking population. Epidemiology. 1997;8:150-6.

22. Rehm JT, Bondy SJ, Sempos CT, Vuong CV. Alcohol consumption and coronary heart disease morbidity an mortality. Am J Epidemiol. 1997;146:495-501.

23. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. Circulation. 1999;16;99:779-85.

24. Burchfiel CM, Curb JD, Arakaki R, Abbott RD, Sharp DS, Rodriguez BL, Yano K. Cardiovascular risk factors and hyperinsulinemia in elderly men: the Honolulu Heart Program. Ann Epidemiol. 1996;6:490-7.

25. Abete P, Ferrara N, Cacciatore F, Sagnelli E, Manzi M, Carnovale V, Calabrese C, de Santis D, Testa G, Longobardi G, Napoli C, Rengo F. High level of physical activity preserves the cardioprotective effect of preinfarction angina in elderly patients. J Am Coll Cardiol. 2001;38:1357-65.

26. Lindenstrom E, Boysen G, Nyboe J. Lifestyle factors and risk of cerebrovascular disease in women. The Copenhagen City Heart Study. Stroke. 1993;24:1468-72.

27. Briffa TG, Maiorana A, Sheerin NJ, Stubbs AG, Oldenburg BF, Sammel NL, Allan RM. Physical activity for people with cardiovascular disease: recommendations of the National Heart Foundation of Australia. Med J Aust. 2006;184:71-5.

28. Hambrecht R. Sports as therapy. Herz. 2004;29:381-90.

29. Estabrooks PA, Glasgow RE, Dzewaltowski DA. Physical activity promotion through primary care. JAMA. 2003;289:2913-6.

30. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S et al. An overview of randomized trials of rehabilition with ecercise after myocardial infarction. Circulation. 1989;80:234-44.

31. Berlin JA. Coldits GA. A metaanalysis of physical activitiy in the prevention of coronary heart disease. Am J Epidemiol. 1990;132:612-28.

32. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. ASCOT investigators. J Hypertens. 2001;19:1139-47.

33. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol EJ; CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. JAMA. 2004;292:2217-25.

34. Weber M, Basile J, Izzo J Jr, Oparil S. Roundtable discussion: blood pressure goal attainment: meeting the challenge of the JNC 7's blood pressure goals and the role of renin-angiotensin-aldosterone system blockade. J Clin Hypertens (Greenwich). 2004;6:699-705.

35. Zanchetti A, Hansson L, Clement D, Elmfeldt D, Julius S, Rosenthal T, Waeber B, Wedel H; HOT Study Group. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? J Hypertens. 2003;21:797-804.

36. A Magyar Hypertonia Társaság állásfoglalása. A hypertoniabetegség kezelésének szakmai irányelvei. Hypertonia és Nephrologia 2005;(S5):185-256.

37. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG és mtsai.: for the HOT Study Group. Effects of intensive blood pressure lowering results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet. 1998;351: 1755-62.

38. Zeymer U. Cardiovascular benefits of acarbose in impaired glucose tolerance and type 2 diabetes.Int J Cardiol. 2006;107:11-20.

39. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetics on the development and progress of the long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329:977-86.

40. Schwartz GG, Olsson AG. The case for intensive statin therapy after acute coronary syndromes. Am J Cardiol. 2005;96:45F-53F.

41. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial.Lancet. 2002;360:7-22.

42. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleigh P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial.Lancet. 2003;361:2005-16.

43. Grassi M, Assanelli D, Mozzini C, Albertini F, Salvadori G, Archetti S, Negrini R, Galeazzi G, Pezzini A. Modeling premature occurrence of acute coronary syndrome with atherogenic and thrombogenic risk factors and gene markers in extended families. J Thromb Haemost. 2005;3:2238-44.

44. von Eyben FE, Mouritsen E, Holm J, Montvilas P, Dimcevski G, Helleberg I, Kristensen L, Suciu G, von Eyben R. Smoking, low density lipoprotein cholesterol, fibrinogen and myocardial infarction before 41 years of age: a Danish case-control study. J Cardiovasc Risk. 2002;9:171-8.

45. Omenn GS, Beresford SA, Motulsky AG. Preventing coronary heart disease: B vitamins and homocysteine. Circulation. 1998;97:421-4.

46. Evans RW, Shaten BJ, Hempel JD, Cutler JA, Kuller LH. Homocyst(e)ine and risk of cardiovascular disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997;17:1947-53.

47. Miller DT, Zee RY, Suk Danik J, Kozlowski P, Chasman DI, Lazarus R, Cook NR, Ridker PM, Kwiatkowski DJ. Association of common CRP gene variants with CRP levels and cardiovascular events. Ann Hum Genet. 2005;69:623-38.

48. Giovanna L, Luigi M. The Prognostic Value of C-Reactive Protein and Serum Amyloid -A Protein in Severe Unstable Angina. N Engl J Med. 1994;331:417-24.

49. Leinonen M, Saikku P. Evidence for infectious agents in cardiovascular disease and atherosclerosis. Lancet Infect Dis. 2002;2:11-7.

50. Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, Boden-Albala B, Jacobs DR Jr, Sacco RL, Papapanou PN. Periodontal microbiota and carotid intima-media thickness: the

Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). Circulation. 2005;111:576-82.

51. Kwaan HC, Wang J. Hyperviscosity in polycythemia vera and other red cell abnormalities. Semin Thromb Hemost. 2003 ;29:451-8.

52. Tóth K. A reológiai tényezők szerepe ischaemiás szívbetegségben Háziorvos Továbbképző Szemle. 1997;2: 5:357-359.

53. Marton Z, Horvath B, Alexy T, Kesmarky G, Gyevnar Z, Czopf L, Habon T, Kovacs L, Papp E, Mezey B, Roth E, Juricskay I, Toth K. Follow-up of hemorheological parameters and platelet aggregation in patients with acute coronary syndromes. Clin Hemorheol Microcirc. 2003;29:81-94.

54. Ridker PM, Manson JE, Gaziano JM, Buring JE, Hennekens CH. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina. A randomized, placebo-controlled clinical trial. Ann Intern Med. 1991;114:835-9.

55. Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K, Warlow C, Hafner B, Thompson E, Norton S, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. Br Med J. 1988;296:313-6.

56. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Lancet. 1998;35:233-41.

57. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet. 1998;351:1755-62.

58. de Gaetano G; Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Lancet. 2001;357:89-95.

59. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 2006;295:306-13.

60. Eidelman RS, Hebert PR, Weisman SM, Hennekens CH.An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease.Arch Intern Med. 2003 ;163:2006-10.

61. Kriszbacher I, Koppan M, Bodis J. Aspirin for stroke prevention taken in the evening? Stroke. 2004;35:2760-1.

62. Kriszbacher I. Ajtay Z, Koppan M. Bodis J. Can the Time of Taking Aspirin Influence the Frequency of Cardiovascular Events? Am J Cardiol. 2005;96:608-10.

63. Weiss HJ, Aledort LM, Kochwa S. The effect of salicylates in the hemostatic properties of platelets in man. J.Clin.Invest. 1968;47:2169-80.

64. Pawar D, Shahani S, Maroli S. Aspirin the novel antiplatelet drug. HKMJ. 1998 4:415-8.

65. C. Patrono, G. Ciabattoni, E. Pinca et al., Low dose aspirin and inhibition of thromboxane B2 production in healthy subjects. Thromb Res. 1980;17:317–327.

66. O'Brien J. Effects of salicylates on human platelets. Lancet. 1968;1:779-83.

67. Roth GJ, Stanford N, Majerus PW. The mechanism of the effect of aspirin on human platelets. I. Acetylation of a particulate fraction protein. J Clin Invest. 1975; 56: 624-32.

68. Eric H. Awtry, MD; Joseph Loscalzo, MD, PhD. Cardiovascular Drugs. Circulation. 2000;101:1206-18.

69. Smith WL, Marnett LJ, DeWitt DL. Prostaglandin and thromboxane biosynthesis. Pharmacol Ther. 1991;49:153-79.

70. Bornstein NM, Karepov VG, Aronovich BD, Gorbulev AY, Treves TA, Korczyn AD. Failure of aspirin treatment after stroke. Stroke. 1994;25:275-7.

71. Kawasaki T, Ozeki Y, Igawa T, Kambayashi J. Increased platelet sensitivity to collagen in individuals resistant to low-dose aspirin. Stroke. 2000;31:591-5.

72. Alexy T, Stef Gy, Márton Zs, Horváth B, Koltai K, Pálfi A, Fehér G, Bócsa Z, Pusch G, Szapáry L, Késmárky G, Veress G, Tóth K. A rutinszerűen alkalmazott trombocita aggregáció gátló kezelés hatékonyságának felmérése érbetegekben. Kardiológus. 2003;2:24-5.

73. Papp E, Havasi V, Bene J, Komlosi K, Czopf L, Magyar E, Feher C, Feher G, Horvath B, Marton Z, Alexy T, Habon T, Szabo L, Toth K, Melegh B. Glycoprotein IIIA gene (PlA) polymorphism and aspirin resistance: is there any correlation? Ann Pharmacother. 2005;39:1013-8.

74. Kiss RG. Multicentrikus nemzeti adatbázis a thrombocyta aggregometria standardizálására, az aggregációgátló kezelés hatékonyságának megítélésére. Cardiologia Hungarica. 2002/1 Suppl.: 20.

75. Alexy T, Márton Zs, Horváth B, Trompos K, Babossy E, Késmárky G, Tóth K: Rutinszerűen alkalmazott trombocita aggregáció gátló gyógyszerek hatásvizsgálata. Cardiologia Hungarica. 2002/1 Suppl.: 77.

76. Antiplatelet Trialists' Collaboration, Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. Br Med J. 1988 ;296:320-31.

77. Komocsi A, Tahin T, Pintér T, Kónya A, Habon L, Jáksó K, Horváth I, Papp L. Koronária intervención átesett betegek trombocitaaggregáció-gátló kezelése aggregometriás vizsgálatok fényében. Magyar Kardiológusok Társasága. 2005;34:1.

78. The SALT Collaborative Group, Swedish Aspirin Low-Dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. Lancet. 1991;338:1345-9.

79. Hankey GJ, Sudlow CL, Dunbabin DW. Thienopyridine derivatives (ticlopidine, clopidogrel) versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. Cochrane Database Syst Rev. 2000;2:CD001246.

80. Jneid H, Bhatt DL, Corti R, Badimon JJ, Fuster V, Francis GS. Aspirin and clopidogrel in acute coronary syndromes: therapeutic insights from the CURE study. Arch Intern Med. 2003;163:1145-53.

81. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. Lancet. 1996;348:1329-39.

82. Harker LA, Boissel JP, Pilgrim AJ, Gent M. Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin: results from CAPRIE. CAPRIE Steering Committee and Investigators. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. Drug Saf. 1999;21:325-35.

83. Antoniou AP, Marketou ME, Hatzizacharias A, Fotiadis I, Kolovou G, Simeonidou E; Working Group on Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy. Registration of antithrombotic policy for the management of acute coronary syndromes in the Greek population. Hellenic J Cardiol. 2005;46:387-93.

84. Boersma E, Westerhout CM. Intravenous glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: lessons from recently conducted randomized clinical trials. Curr Opin Investig Drugs. 2004;3:313-9.

85. Pedersen TR. Six-year follow-up of the Norwegian Multicenter Study on Timolol after Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med. 1985;313:1055-8.

86 Janosi A, Ghali JK, Herlitz J, Czuriga I, Klibaner M, Wikstrand J, Hjalmarson A; MERIT-HF Study Group. Metoprolol CR/XL in postmyocardial infarction patients with chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. Am Heart J. 2003;146:721-8.

87. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction. Systematic overview of individual data from 100.000 patients in randomized trials. Circulation. 1998;97, 2202-2212.

88. Bosch J, Lonn E, Pogue J, Arnold JM, Dagenais GR, Yusuf S; HOPE/HOPE-TOO Study Investigators. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes: results of the HOPE study extension. Circulation. 2005;112:1339-46.

89. Fox KM; EURopean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet. 2003;362:782-8.

90. Keltai M. Preventív ACE-gátló kezelés szívbetegeknek. Orvosi Hetilap. 2004;145:461-465.

91. Papp E. Szabados E. Tóth K. EUROPA vizsgálat menete és eredményei. Háziorvos továbbképző szemle. 2003; 8: 798-801.

92. Verheugt FW. New anticoagulants in ischemic heart disease. Presse Med. 2005;34:1325-9.

93. Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research Group. Lancet. 1994;343:499-503.

94. Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. JAMA. 1999;28:2058-67.

95. Byington RP, Sacks FM. Lessons learned from the prospective pravastatin pooling project.
Curr Atheroscler Rep. 2004;6:366-74.

96. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. BMJ. 2003;326:1419.

97. Hannaford P, Elliott A. Use of exogenous hormones by women and colorectal cancer: evidence from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. Contraception. 2005;71:95-8.

98. Baumer AT, Nickenig G, Bohm M. Protection of the cardiovascular system by estrogens. Role of the renin-angiotensin system Dtsch Med Wochenschr. 2000;125:1444-9.

99. Smolensky MH, D'Alonzo GE. Medical chronobiology: concepts and applications. Am Rev Respir Dis. 1993;147:S2-19.

100. Natali G, Colantonio D, Casale R, Pasqualetti P. Epidemiologic chronorisk of acute cardio-cerebrovascular diseases Recenti Prog Med. 1991;82:181-8.

101. Elliott WJ. Timing treatment to the rhythm of disease. A short course in chronotherapeutics.
Postgrad Med. 2001;110:119-22, 125-6.

102. Manfredini R, Boari B, Bressan S, Gallerani M, Salmi R, Portaluppi F, Mehta RH. Influence of circadian rhythm on mortality after myocardial infarction: data from a prospective cohort of emergency calls. Am J Emerg Med. 2004;22:555-9.

103. Arntz HR, Willich SN, Schreiber C, Bruggemann T, Stern R, Schultheiss HP. Diurnal, weekly and seasonal variation of sudden death. Population-based analysis of 24,061 consecutive cases.Eur Heart J. 2000;21:315-20.

104. Vrbova L, Crighton EJ, Mamdani M, Moineddin R, Upshur RE.Temporal analysis of acute myocardial infarction in Ontario, Canada. Can J Cardiol. 2005;21:841-5.

105. Ku CS, Yang CY, Lee WJ, Chiang HT, Liu CP, Lin SL. Absence of a seasonal variation in myocardial infarction onset in a region without temperature extremes. Cardiology. 1998;89:277-82.

106. Sayer JW, Wilkinson P, Ranjadayalan K, Ray S, Marchant B, Timmis AD. Attenuation or absence of circadian and seasonal rhythms of acute myocardial infarction. Heart. 1997;77:325-9.

107. Spencer FA, Goldberg RJ, Becker RC, Gore JM. Seasonal distribution of acute myocardial infarction in the second National Registry of Myocardial Infarction.J Am Coll Cardiol. 1998;31:1226-33.

108. Kawahara J, Sano H, Fukuzaki H, Saito K, Hirouchi H. Acute effects of exposure to cold on blood pressure, platelet function and sympathetic nervous activity in humans. Am J Hypertens. 1989;2: 724-6.

109. Mestan JF, Kral V, Horni J. Meteorological effects on myocardial infarct. Cas Lek Cesk. 1956;95:581-5.

110. Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Pitsavos C, Nastos P, Anadiotis A, Tentolouris C, Stefanadis C, Toutouzas P, Paliatsos A. Climatological variations in daily hospital admissions for acute coronary syndromes. Int J Cardiol. 2004;94:229-33.

111. Danet S, Richard F, Montaye M, Beauchant S, Lemaire B, Graux C, Cottel D, Marecaux N, Amouyel P. Unhealthy effects of atmospheric temperature and pressure on the occurrence of myocardial infarction and coronary deaths. A 10-year survey: the Lille-World Health Organization MONICA project (Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease). Circulation. 1999;100:1-7.

112. Molnár L, Tarján J. A szívinfarktus előfordulásának szezonális változása Vas megyében. Egészségtudomány. 2002; 46, 44-59.

113. Houck PD, Lethen JE, Riggs MW, Gantt DS, Dehmer GJ. Relation of atmospheric pressure changes and the occurrences of acute myocardial infarction and stroke. Am J Cardiol. 2005 ;96:45-51.

114. Kveton V. Weather fronts and acute myocardial infarction. Int J Biometeorol. 1991;35:10-7.

115. Sheth T, Nair C, Muller J, Yusuf S. Increased winter mortality from acute myocardial infarction and stroke: the effect of age. J Am Coll Cardiol. 1999;33:1916-9.

116. Ornato JP, Peberdy MA, Chandra NC, Bush DE. Seasonal pattern of acute myocardial infarction in the National Registry of Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 1996;28:1684-8.

117. Spencer FA, Goldberg RJ, Becker RC, Gore JM. Seasonal distribution of acute myocardial infarction in the second National Registry of Myocardial Infarction.J Am Coll Cardiol. 1998;31:1226-33.

118. Péczely Gy. Éghajlattan Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest 1979.

119. Frishman WH, Burns E, Atac B, Alturk N, Altajar B, Lerrick K. Novel antiplatelet therapies for treatment of patients with ischemic heart disease: inhibitors of the platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin receptor. Am Heart J 1995;130:877-92.

120. Body SC. Platelet activation and interactions with the microvasculature. J Cardiovasc Pharmacol. 1996;27 Suppl 1:S13-25.

121. Schrader BJ. Berk SI. Antiplatelet agents in coronary artery disease. Clin Pharm. 1990;9: pp. 118–124.

122. Haus E. Chronobiology of circulating blood cells and platelets. Biologic Rhytms in Clinical and Laboratory Medicine. Heidenlberg: Springer Verla. 1992;pp 504-526.

123. Jovicic A. Ivanisevic V. Nikolajevic R. Circadian variations of platelet aggregability and fibrinolytic activity in patients with ischemic stroke. Thromb. Res. 1991;64:487-491.

124. Yip H.K. Chen S.S.Liu J.S. Chang H.W. Kao Y.F. Lan M.Y.Chang Y.Y. Lai S.L. Chen W.H. Chen M.C. Serial changes in platelet activation in patients after iscemic stroke. Stroke. 2004;35:1683-1687.

125. Brezinski D.A. Tofler D.H. Muller J.E. Pohjola-Sintonen S. Willich S.N. Schafer A.I. Czeisler C.A. Williams G.H. Morning increase in platelet aggregability. Association with assumption of the upright posture. Circulation. 1988;78:35-40.

126. Tofler G.H. Donnan G.A. McNeill J.J. Epidemiology of intracerebral hemorrhage. Epidemiol. Rev. 1995;17:361-381.

127. Smolensky MH, D'Alonzo GE. Medical chronobiology: concepts and applications. Am Rev Respir Dis. 1993 ;147:S2-19.

128. Lemmer B. Chronopharmacology: time, a key in drug treatment. Ann Biol Clin. 1994;52:1.

129. Cohen MC, Rohtla KM, Lavery CE, Muller JE, Mittleman MA. Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. Am J Cardiol. 1997;79:1512-6.

130. Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. Stroke. 1998;29:992-6.

131. Elliott WJ. A short course in chronotherapeutics. Postgrad Med. 2001;110:119-22, 125-6.

132. Gonzalez Hernandez E, Cabades O'Callaghan A, Cebrian Domenech J, Lopez Merino V, Sanjuan Manez R, Echanove Errazti I, Valencia Martin J, Bertomeu Martinez V; Investigadores del estudio PRIMVAC. [Seasonal variations in admissions for acute myocardial infarction. The PRIMVAC study] Rev Esp Cardiol. 2004;57:12-9.

133. Halberg F, Cornélissen G, Otsuka K, Fiser B, Mitsutake G, Wendt HW, Johnson P, Gigolashvili M, Breus T, Sonkowsky R, Chibisov SM, Katinas G, Siegelova J, Dusek J, Singh RB, Berri BL, Schwartzkopff O. Incidence of sudden cardiac death, myocardial infarction and far- and near-transyears. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2005;59:S239-S261.

134. Gruska M, Gaul GB, Winkler M, Levnaic S, Reiter C, Voracek M, Kaff A. Increased occurrence of out-of-hospital cardiac arrest on Mondays in a community-based study. Chronobiol Int. 2005;22:107-20.

135. Cohen MC, Rohtla KM, Lavery CE, Muller JE, Mittleman MA. Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. Am J Cardiol. 1997;79:1512-6.

136. Willich SN, Linderer T, Wegschneider K, et al. Increased Morning Incidence of Myocardial Infarction in the ISAM Study: Absence With Prior b-Adrenergic Blockade. Circulation. 1989; 80: 853-8.

137. Swedish Aspirin Low-dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. Lancet. 1991;338:1345-49.

138. Bayer AG: Pharmacokinetics. Absorption. In: Aspirin enteric coated. Antiplatelet therapy with acetylsalicylic acid. Bayer AG. 1999; 39.

139. Kriszbacher I, Ajtay Z, Koppan M, Bodis J. Can the time of taking aspirin influence the frequency of cardiovascular events? Am J Cardiol. 2005;96:608-10.

SAJÁT KÖZLEMÉNYEK ÉS KÖNYVFEJEZET

1. **Kriszbacher I.** Ápolási folyamat a hipertóniás betegek ambuláns gondozásában. NŐVÉR 1999;12: 15-17.

2. **Kriszbacher I.** Az egyetemi ápolók jövőképe. Nővér Praxis, 2002;5:34-39

3. **Kriszbacher I,** Koppan M, Bodis J. Aspirin for stroke prevention taken in the evening? Stroke. 2004; 35:2760-1.
IF: 5, 748

4. **Kriszbacher I.** Ajtay Z, Koppan M. Bodis J. Can the Time of Taking Aspirin Influence the Frequency of Cardiovascular Events? Am J Cardiol. 2005;96:608-10.
IF: 3,140 (2004)

5. Bódis J, Koppán M, Garai J, **Kriszbacher I,** Zámbó K. New aspects of cardiovascular risk for women after menopause. In: Genazzani AR., Schenker PG., Simoncini AT. (Eds).Human Reproduction. CIC Edizioni Internazionali, Roma, 2005. pp275-278

6. Gyurkovics Zs, **Kriszbacher I,** Melczer L. Dióhéjban a pacemakerről. Praxis 2005;14:39-44.

7. **Kriszbacher I,** Koppan M, Bodis J. Would it be more beneficial to take aspirin in the evening for prevention of cardiovascular diseases? J Vasc Surg. 2005;41:375.
IF:3,507 (2004)

8. **Kriszbacher I,** Ajtay Z, Bódis J. Az Aspirin - szedés időpontja befolyásolhatja-e a vascularis események előfordulásának gyakoriságát? Praxis 2006;15: (in press)

9. **Kriszbacher I,** Boncz I, Takács E, Csobóth I, Belicza É, Bódis J. A szívinfarktus előfordulásának szezonalitása Magyarországon. Praxis 2006;15:(in press)