

A renin–angiotenzin–aldoszteron-rendszer gyógyszeres gátlása és a hemosztázis

Pfliegler György dr.

Debreceni Egyetem OEC, Belgyógyászati Intézet,
II. Belklinika, Ritka Betegségek Tanszéke, Debrecen

Az angiotenzin konvertáló enzim (ACE) gátló kezelés a kardiovaszkuláris megbetegedésekben egyre nagyobb szerephez jut. Vérnyomáscsökkentő hatásukon kívül, előnyös tulajdonságaikért más mechanizmusok is feltételezhetők, így az ezen betegekben többnyire kórosan aktiválódott hemosztázis gátlása. Szerző az irodalom alapján áttekinti az ACE-gátlóknak a hemosztázis egyes alkotóira gyakorolt hatásait. Az ACE-gátlók legfontosabb hatásai: az endogén fibrinolízis elősegítése a PAI-1 csökkentése, a t-PA fokozása révén, illetve a vérlemezke gátlás. A hatások további klinikai megfontolásaira röviden utal.

Szomorú közhely már, hogy hazánkban a szív- és érrendszeri megbetegedések szövődményei (stroke, tüdőembólia, szívinfarktus) vezető halálózási tényezők – összes egyéni és nemzeti vonzattal. Különösen veszélyeztetettek a magasvérnyomás-betegségben, a cukorbetegségben szenvedők, azaz olyan betegcsoportok, akikben a renin–angiotenzin–aldoszteron-rendszer (RAAS) fokozott aktivitása patogenetikai jelentőségű.

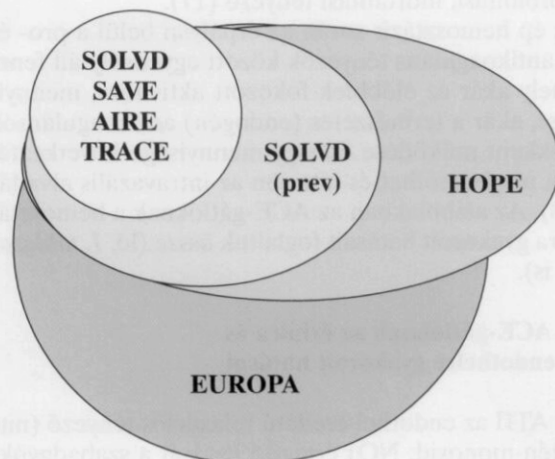
A klasszikus, endokrin RAAS szerepe a hipertónia kialakulásában tankönyvi adat, a helyi, „szöveti típusú” RAAS felismerése azonban új szempontokra hívta fel a figyelmet. Míg az előbbi a gyorsabb (átmeneti) hatásokért, az utóbbi a hosszabb (tartósabb) sejtszintű következményekért felelős és jelentős része van az ateroszklerotikus plakk megrepedésében. A sérült érszakaszhoz (ateroszklerotikus plakkhoz) kitapadt monocytákból származó angiotenzin-II (ATII) elősegíti a vaszkuláris növekedési faktor, a kemoattraktív fehérjék, a citokinek, a mátrix metalloproteináz képződését, amelyek együttes hatásának eredményeként a plakk ruptúrája következik be (1, 2).

Az utóbbi évek számos, randomizált, nagy betegcsoportokat felölelő tanulmánya (SAVE, SOLVD, AIRE, TRACE, stb.) igazolta, hogy az angiotenzin konvertáló enzim (ACE) gátló gyógyszerek (3–6), illetve újabban az angiotenzin-I (ATI) receptorgátlók (7–9) beépítése a terápiába mind a morbiditást, mind a mortalitást csökkenti a kardiovaszkuláris kórképekben, így balkamra-elégtelenségben, szívinfarktus követően, magasvérnyomás-betegségben, diabéteszes nephropathiában. Az előnyös hatás nem függ attól, hogy a betegek az ún. nagy kockázati csoportba (HOPE-tanulmány) vagy „átlagos” kockázatúak

(EUROPA-tanulmány) közé tartoznak (10, 11). A HOPE-tanulmányba kiemelten magas kockázatú, magas kardiovaszkuláris rizikójú, halmozott rizikofaktorokkal, így gyakran cukorbetegséggel is terhelt betegeket választottak be. Ezzel szemben az EUROPA-vizsgálat a koronáriabetegek széles körében igazolta az ACE-gátló perindopril előnyös hatásait (1. ábra).

A PROGRESS-tanulmányban 6105, korábban stroke-on vagy tranzitórius iszkémiás attackon (TIA) átesett betegben perindopril alapú kezeléssel, mind cukorbetegségben, mind normális cukorháztartással rendelkezőkben szignifikánsan csökkenthető volt a stroke ismétlődése a közel négy éves követés folyamán (12). A 2003-ban bemutatott EUROPA-vizsgálatban a perindopril az elsődleges kombinált végpont

1. ábra: Az ACE-gátló vizsgálatok



1. táblázat: Az ACE-gátlóknak a hemosztázisra gyakorolt hatásai

Érfal/endothel	Vazodilatáció Simaizomsejt proliferáció gátlása
Prokoagulációs tényezők	A szöveti faktor expresszió gátlása A monocita kemoattraktáns tényezők gátlása A fibrinogénszint csökkentése
Fibrinolitikus rendszer	PAI-1 gátlás t-PA képzés fokozása sTM aktivitás növelése
Trombociták	Aggregációgátlás (kollagén, ADP, trombinindukció)
Hemoreológia	Csökkenti a plazma viszkozitását Csökken a vörösvérsejt aggregabilitás

(kardiovaszkuláris halálozás, nemhalálos miokardiális infarktus és sikeres újraélesztéssel végződő szív-megállás) szignifikáns 20%-os ($p=0,0003$) relatív kockázat csökkenését eredményezte stabil koronáriabetegek széles körében.

A közelmúltban publikált PERSUADE-vizsgálat – az EUROPA-tanulmány egyik alvizsgálata – megerősítette az EUROPA-vizsgálat eredményeit, vagyis, hogy napi 8 mg perindopril jótékony hatású a koronáriabetegek körében azoknál is, akiknek emellett még cukorbetegségük is van. Az idézett tanulmányokról, illetve az ACE-gátlóknak és az ATI-blokkolóknak a cukorbetegséghez társuló hipertónia kezelésében betöltött előnyös szerepéről a közelmúltban jelentek meg kitűnő magyar nyelvű összefoglaló munkák (13–16).

Mi magyarázza a kedvező eredményeket? A választ a vérnyomáscsökkentés mellett az antiateroszklerotikus hatásban találjuk, amely nem kis részben a kórosan aktivált hemosztázis gátlásán keresztül valósul meg, hiszen éppen az ACE-gátlók (és/vagy ATI-receptorgátlók) által megcélzott betegcsoportokban jelentős annak kóroktani szerepe. Az érfalkárosodás, a trombocitaaktiváció, a korai érlemezésedés, a makro- és mikroangiopátia (beleértve a nagyerek vasa vasorumát is), a fokozott trombózishajlam a magasvérnyomás-betegekben, a cukorbetegben jelentős morbiditási, mortalitási tényező (17).

Az ép hemosztázis során az érpályán belül a pro- és az antikoaguláns tényezők között egyensúly áll fenn, amely akár az előbbieket fokozott aktivitása, mennyisége, akár a természetes (endogén) antikoagulánsok csökkent működése és/vagy mennyisége következtében megbomolhat és létrejön az intravazális alvadás (18). Az alábbiakban az ACE-gátlóknak a hemosztázisra gyakorolt hatásait foglaltuk össze (ld. 1. táblázatot is).

Az ACE-gátlóknak az érfalra és az endothelre gyakorolt hatásai

Az ATII az endothel eredetű relaxációs tényező (nitrogén-monoxid; NO) értágító hatását a szabadgyök-

felszabadulás révén gátolja (19). Az ACE-gátlók fokozzák a bradikinintermelést (20, 21), amely elősegíti az NO képződését. A perindopril hipertóniás betegekben helyreállította a koszorúerek vazodilatációs képességét (22). A hatás az NO-nak (a fokozott képzésen túl) az oxidatív inaktiválásától való védelmén, illetve az érfalnak az NO iránti fokozott érzékenységén keresztül valósulhat meg (23). Mind az ACE (perindopril 4 mg), mind az AT1 (losartan 50 mg) gátlás elősegítette a bradikinin indukálta koronária dilatációt iszkémiás szívbetegekben (24).

Apolipoprotein-E hiányos egerekben, amelyeket előszeretettel alkalmaznak az ateroszklerózis kutatásban, ACE-gátlással (napi 4 mg/kg perindopril 20 hétig), a kötőszöveti növekedési faktor (CTGF), az ACE-gén és a vaszkuláris sejt adhéziós molekula (VCAM) kóros expressziója mérsékelhető volt, amely az aorta simaizomsejt-proliferációjának gátlását is eredményezte (25). Cukorbetegben a feltételezett patogenitású vaszkuláris endotheliális növekedési faktor nem bizonyult jelentős mikroangiopátiás tényezőnek, az ACE előnyös hatása nem ezen keresztül valósult meg (26).

A véralvadás plazmatikus tényezőire gyakorolt hatások

Az ACE-gátlóknak kezdetben, néhány esetben inkább trombogenitást tulajdonítottak, mint pl. két, captopril bevitelét követő akut vesetrombózis kapcsán (27). *Wichmann és Zahringer* azonban már 1989-ben, részletes vizsgálatuk során sem talált erre utaló adatot (28). A trombogenitástól való félelem kiváltotta vizsgálatok, de még inkább a klinikai megfigyelések szerencsére éppen ellenkező irányba mutattak.

ACE-gátlók és a prokoaguláns tényezők

A véralvadási kaskád kezdeti lépése a keringésben, kis mennyiségben állandóan jelenlevő aktivált FVIII (FVIIa) kapcsolódása a szövetsérüléskor felszabaduló szöveti faktorról (TF). Az így keletkezett FVIIa/TF komplexben a FVIIa aktivitása sokszorosára nő és létrejön az egymást követő szerin proteázok aktiválódása révén az alvadás. Kóros körülmények között, pl. diabéteszes ketoacidózisban, malignus betegségekben, szepszisben az érpályán belül is képződik TF vagy hasonló aktivitású molekula. Így, pl. promyelocita leukémiában a gyakori disszeminált intravazális alvadás (DIC) oka a kóros sejtek fokozott TF-expressziója. Egészséges egyének monocytáit endotoxinnal aktiválva ugyancsak fokozott TF-expressziót észleltek, amelyet ACE-gátló (captopril) jelenléte 60%-kal visszaszorított. A hatás dóziszfüggő volt és egyéb ACE-gátlók, így az idrapril, a fosinopril, illetve az ATII-receptorgátló losartan esetén is észlelhető volt. A TF mRNS-képződés, és a TF-ért felelős gén szuppressziója is bekövetkezett (29). Hasonló eredményt értek el szívinfarktuszban is, ahol mind a monocytáknak a fokozott adhézióban szerepet játszó kemokinjének az ún. „kemoattraktáns” fehérjé-

nek a mennyisége és vele együtt a TF-nek expressziója csökkent a kezelés hatására (30). A fenti megfigyelések alapul szolgálhatnak az ACE-gátlók számára olyan új indikációkhoz is, amikor a monocyták aktiválódása a kórfolyamatok része.

A 13 (illetve ténylegesen csak 10) véralvadási faktor utolsó előtti tagja a fibrinogén (ha beszámítjuk a fibrin stabilizáló, XIII-as, ún. Laki-Lóránd faktort is). Ennek, mint szubsztrátnak, fokozott kínálata trombogén tényező, ezért csökkentése mérsékelheti mind az artériás, mind a vénás trombózis, az ateroszklerózis kockázatát. Ismert, hogy cukorbetegségben, akut és krónikus gyulladásokban, hipertenzióban általában magasabb plazmaszinteket lehet észlelni. *Fogari és mtsai.* 85, nemdohányzó, magasvérnyomásbetegségben és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegekben napi 4 mg perindopril, illetve 50 mg losartan kezelés összehasonlításakor, egy hónap „wash-out” időszakot követően 12 hét után az ACE-gátló perindopril mellett a fibrinogénszint csökkenését figyelték meg, a különbség azonban nem volt szignifikáns (31). Ugyanezen szerzők, szintén losartannal egybevetve a perindopril előnyös hatását észlelték túlsúlyos hipertenziós betegekben is (32). Mások ezt a megfigyelést temocaprillal nem tapasztalták (33). Az a félelem, hogy az ACE-gátlás a bradikinin-kallikrein-rendszeren keresztül kardiopulmonális bypass során a véralvadás aktiválódását okozhatja (tekintve, hogy a kallikrein-gátló aprotinin előnyös hatású) nem igazolódott (34).

Endogén antikoagulánsok

A természetes (endogén) antikoagulánsokat vizsgálva, nem volt érdemi változás az antitrombin (AT) és a protein-C aktivitásban és a szabad protein-S antigénszintben 23 beteg egy havi ACE-gátló (napi 4 mg perindopril) kezelését követően (35). Hosszabb távú, pl. éves követés és nagyobb esetszámon történő felmérés azonban célszerűnek látszik, hiszen éppen a vizsgált paraméterekre vonatkozóan meglehetősen nagy az időszakos ingadozás is, tehát valamilyen tendenciaszerű változás megítéléséhez, kimondásához a vizsgálat (betegszám, követési idő) statisztikailag nem volt elégséges.

A fibrinolitikus rendszer

Az érpályán belül folyamatosan képződő kis mennyiségű thrombus eltávolítását, s ezáltal a kritikus méret fölé történő növekedés megakadályozását a fibrinolitikus rendszer végzi. A plazminogénből a plazminogén aktivátor által képződő plazmin hivatott a fibrin (thrombus) bontására. A fibrinolitikus rendszer elégtelen működését okozhatja a természetes gátló molekula, a plazminogén aktivátor inhibitor-1 (PAI-1) fokozott, a plazminogén aktivátor (t-PA) csökkent aktivitása, plazminogén csökkenés/hiány, illetve esetenként a thrombus fokozott rezisztenciája a plazminhatással szemben. A RAAS jelentős (gátló) szerepet játszik a fibrinolitikus rendszer szabályozásában: elsősorban az angiotenzin-II hatására létrejövő PAI-1 expresszió fokozása révén (36), mint azt in vivo angi-

otenzin-II infúzió adását követően közvetlenül is megfigyelhető (37). A csökkent fibrinolitikus aktivitás számos érbetegségben jelent kockázati tényezőt, így magas vérnyomásban nemtől független összefüggést találtak a vérnyomásértékek és a PAI-1 aktivitása között (38–40). 2-es típusú cukorbetegségben pedig az emelkedett proinzulinszint és az inzulinrezisztencia hatására az artériák endotheljében fokozódik a PAI-1 gén expressziója (41).

Az ACE-gátlókról már korán igazolták, hogy a kórosan csökkent fibrinolízist javítják. A hatás nagyrészt a bradikininlebonthatás gátlásán keresztül valósul meg, de egyéb mechanizmusok is szóba jönnek (42). A bradikininnek, mint az endothelműködés egyik legfontosabb szabályozójának szerepét *Gryglewski és mtsai.* elemezték a közelmúltban (43). A bradikinin felszabadulása a plazminogén aktivátor inhibitor-1 (PAI-1) gátlás mellett, bár kisebb mértékben, de a szöveti plazminogén aktivátor (t-PA) fokozott képződését is eredményezi (44).

Az angiotenzin-II-gátlás és nem a lokális kininfelszabadulás szerepét emelik ki *Erdem és mtsai.* adataik szerint perindopril és losartan kezelés csökkentette a vizsgált magasvérnyomásos populációban a PAI-1 antigénszintjét, a t-PA és a szolubilis trombomodulin (sTM) aktivitását, az AT₁-receptorgátló esetén a hatás kifejezettebb volt. A t-PA, illetve a hemosztázis kezdeti lépésében jelentős szöveti faktor út gátló (TFPI) aktivitásában nem találtak különbséget (45). Az ACE-gátlók és az AT₁-receptorgátlóknak fibrinolízist elősegítő hatását további klinikai vizsgálatok is alátámasztják. Miokardiális infarktust követően az emelkedett plazma PAI-1 és ACE aktivitás, captoprillal kivédhető volt (46). Ugyancsak szívinfarktuson átesett betegekben imidapril kezelést követően a 3. napon már kimutatható volt az ACE-gátlás, amelyet a 7. és a 28. napon már jelentős PAI-1 csökkenése is kísért (47).

Tartós (12 hónapos) ACE-gátlás (trandolapril) szignifikáns tPA-növekedést eredményezett posztinfarktuszos, mérsékelt balkamra-elégtelenségben szenvedő azon betegekben, akik az ACE ID genotípusba tartoztak. A többi beteg esetén a hatás nem volt jelentős, amely megfigyelés az ACE-genotípus jelentőségére hívja fel a figyelmet és egy újabb adat lehet az „egyévre szabott” kezelés érve mellett (48).

Perindopril (4 mg/nap) és losartan (50 mg/nap) hatását vetették egybe 2-es típusú cukorbetegségben szenvedőkön *Fogari és mtsai.* a plazma PAI-1 az ACE-gátló kezelés hatására szignifikánsan csökkent, míg az AT₁-receptorgátlás nem volt rá hatással. Bár nem szignifikáns mértékben, de a fibrinogénkoncentráció is csökkent az ACE-gátlás hatására, mint fentebb utaltunk rá (31). Hasonlóan, az AT₁-gátló losartan és az ACE-gátló quinapril hatását vizsgálta *Brown* (49). A PAI-1 antigén mindkét szer esetén csökkent, szignifikáns mértékben azonban csak a quinapril esetén, amely utóbbi a tPA-felszabadulást is fokozta, míg az AT₁-receptorgátló inkább csökkentette. Perindopril (4 mg) és losartan (50 mg) egy másik vizsgálatban azonos mértékben növelte a koro-

náriaátáramlást, a perindopril viszont tPA-felszabadulást is eredményezett (50).

Labinjoh és mtsai. egészséges férfiak alkarjába bradikint, illetve endothelfüggő és független vazodilatort infundáltak quinapril, vagy losartan jelenlétében. A bradikininre adott t-PA-válasz több mint kétszeres volt az ACE-gátló, mint az ATI-receptorblokkoló adása után (51). Azt, hogy a tPA felszabadulásáért az ACE-gátló (enalaprilat) kiváltotta endogén bradikinin a felelős, bradikinin-receptor-antagonista alkalmazásával elegánsan igazolta *Pretorius*: perindopril és losartant összehasonlítva, azt találták, hogy míg mindkét készítmény szignifikánsan csökkentette mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomást, az ACE-gátló a PAI-1 antigénszintjét is, különösen azokban a betegekben, akikben a kiindulási érték, mint kétszeres volt az ACE-gátló jelenlétében (52). Az ACE-gátlók, AT₁-receptorgátlók eltérő hatásmechanizmusára hívja fel a figyelmet *Fogari*. 2-es típusú cukorbetegségben perindopril csökkentette, míg losartan nem a PAI-1 szintet. Magyarázat lehet, hogy az angiotenzin-II PAI-1 növelő hatása egy metabolitján keresztül történik, amelynek más a receptora (AT₄). A PAI-1 szintjét kevesebb, mint a felére lehetett 12 heti perindopril (4 mg) kezeléssel csökkenteni, míg ugyanebben a tanulmányban a béta-blokkoló atenolol hasonló hatása csak 20% volt, ugyanolyan kedvező antitenzív hatás mellett (53).

Egy másik AT₁-receptorgátlót, a candesartant vetette össze, ugyancsak a perindoprilal *Derosa* enyhe 2-es típusú cukorbeteg, magasvérnyomás-betegekben. 12 heti, napi 4 mg perindopril szignifikánsan csökkentette a lipoprotein (a); Lp (a) szintet. Az Lp (a) magasabb értékei a hipofibrinolízis irányában hatnak, mivel kompetitíve vetélkedik a plazminogén receptorral (54).

Trombocitákra gyakorolt hatás

A kardiovaszkuláris megbetegedésekben, különösen az artériás oldalon kitértetett patogenetikai szerepe van a vérlemezkék fokozott aktiváltsági állapotának, amely állapot csökkentése az elméleti alapja a szelés körben bevezetett vérlemezke-gátló (pl. aszpirin, clopidogrel) kezelésnek. Érdekes megfigyelés, hogy az ACE-gátló kezelés önmagában is trombocitagátló hatással rendelkezhet. *Bauriedel és mtsai.* 303, szív- és érrendszeri beteg trombocitáinak kollagén indukálta aggregabilitását vizsgálták teljesvér aggregométerben. ACE-gátlókkal 16, aszpirinnel 23, aszpirin/clopidogrel kombinációval 35%-os csökkenést értek el, a kezeletlen kontrollcsoporthoz képest (55), tehát az ACE-gátló önmagában is, bár a klasszikus „antiplatelet” szereknél kisebb, de még mindig szignifikáns ($p=0,028$) mértékben bizonyult trombocitagátlónak. A hatás ADP-induktor esetén is észlelhető volt.

Skowasch és mtsai. (56) 204 kardiovaszkuláris betegben, ugyancsak teljesvér aggregométer segítségével igazolták, hogy az aktivációt jelző impedancia ACE-kezeltekben 18%-kal (kollagén indukció), illetve

39%-kal (ADP-indukció) csökken. Aszpirin egyidejű szedése 26%-ra növelte a kollagén indukálta aggregáció esetében a gátlás mértékét. A tartós antitrombocita kezelés hatékonyságát nagymértékben csökkentti, hogy a népesség mintegy 20%-ának trombocitái eleve érzéketlenek az aszpirinkezelésre („non-reszponderek”), más részük pedig néhány hónapi kezelés után válik azzá (aszpirinrezisztencia). A fenti vizsgálatok adatainak fényében nem lenne érdektelen megnézni, hogy ezen betegekben ACE-gátlók révén el lehet-e érni trombocita-gátlást, illetve, hogy a kezelés csökkenti-e a fenti két jelenség előfordulását? Ugyancsak megválaszolandó kérdésként merül fel az is, hogy van-e szignifikáns hatása az ACE-gátló kezelésnek, pl. a vérzésidőre vagy lehet-e valamilyen szerepe az idős emberek gyakoribb (pl. gasztrointesztinális) vérzéses szövődményeiben akár önmagukban vagy egyidejű nemszteroid gyulladáscsökkentő szedés kapcsán?

NYHA IV. stádiumú szívelégtelenségben szenvedő betegekben a trombocita alfa₂-adrenerg-receptorok száma jelentősen csökkent, számuk néhány hetes captopril kezelést követően emelkedett. Az adat arra utal, hogy szívelégtelenségben a keringő catecholaminok, mintegy kimerítik az alfa₂-adrenoreceptorokat; az ACE-gátló kezelés hatására bekövetkező szimpatotónus-csökkenés hozzájárulhat a vérnyomáscsökkenésen kívül a vérlemezkék nyugalmi állapotba való visszatéréhez is (57).

Állatkísérletben mind a szelektív AT₁-receptor-blokkoló eplerenon, mind az ACE-gátló trandolapril csökkentette az in vivo trombocitaaktiválódást jelző, áramlási citometriával mérhető P-szelektin expressziót. A trombociták által megkötött fibrinogén mennyiségét (mely ugyancsak aktív voltukat jelzi) az utóbbi nem befolyásolta, ha azonban a két szert együtt adták, a fokozott aktiváció teljes mértékben az alapszintre állt vissza (58). Quinapril és a (AT₁-receptorgátló) losartan, patkánykísérletben hatékonyan csökkentette a trombocitaaggregációt, az előbbi a szabadgyök-képződést is, amely hatás az artériás trombogenezis csökkentésében további mechanizmusra utal (59).

Majmokon nyert adatok alapján az ACE-gátló fosinopril, a lipidcsökkentő pravastatinnal együtt gátolta a thrombinreceptorok aktiválásával kiváltott aggregációt (60). Hasonló aggregáció-gátló hatást figyelt meg emberen *Keidar*. Magas vérnyomásban szenvedőkben 4 hetes, napi 10 mg-os fosinopril kezelés 31%-kal csökkentette az ADP-re adott aggregációs választ, amely hatás még kifejezettebben érvényesült az egészséges kontrollokban (61).

Reológiai hatások

A véralvadás sejtes és plazmatikus tényezőin túlmenően a reológiai viszonyok is meghatározóak egy-egy adott érszakasz keringésében. Az ACE-gátló ramiprilnek a plazmaviszkozitásra, a hematokritre és a vörösvérsejt aggregációra kifejtett hatását vizsgálva, mindhárom jellemző értékben csökkenést észleltek,

amely kedvező hemoreológiai paraméterek révén ugyancsak hozzájárulhat keringésjavító hatásukhoz (62).

Perspektívák

Jelenleg folyamatban van a PERTINENT-vizsgálat (Perindopril-Thrombosis, Inflammation, Endothelial dysfunction and Neurohormonal activation Trial), amely az EUROPA-tanulmány egyik alvizsgálata. Ebben 1300 beteg adatait dolgozzák fel. A PERTINENT számos plazma- és szérumerővizsgálattal foglalkozik, amelyek kapcsolatban vannak az ateroszklerózis megjelenésével. Vizsgálják a perindopril hatását a fibrinogén, a C-reaktív protein, a D-dimer, a von Willebrand-faktor, tumor nekrosis faktor-alfa, a chromagranin A és a NOS szintre. A vizsgálatvezetők az alvizsgálat eredményeinek közzétételét az Európai Kardiológusok Kongresszusán, Münchenben tervezik. Az eredmények várhatóan – hasonlóan az EUROPA-vizsgálathoz – jelentős mértékben hozzájárulnak majd az iszkémiás szívbetegek modern kezeléséhez (11).

Következtetések

Összegezve a rendelkezésre álló adatokat, azt lehet leszűrni, hogy az ACE-gátlóknak a kardiovaszkuláris megbetegedésben igazolt és számos vizsgálatban megerősített előnyös hatásaihoz a hemosztázisra gyakorolt hatások is hozzájárulnak. Ezek sokrétűek és bár nem tűnnek mindig jelentősnek, bizonyosan figyelembe veendőek.

A leginkább kikristályosodottnak az endogén fibrinolízis elősegítése, a fokozott trombotikaaktiváció gátlása tekinthető, amelyhez egyéb, pl. hemoreológiai tényezők is hozzájárulhatnak. Ugyanakkor a megfigyelések több, izgalmas és megválaszolendő kérdést is felvetnek, így a hagyományos trombotika-gátlókkal való kombinált kezelések vagy esetenként azok részleges kiváltását; a nemkívánatos (vérzéses) mellékhatásokhoz való esetleges hozzájárulást; az ACE-gátlók és az AT₁ együttes alkalmazásával létrejövő hemosztázis változások mértékét, stb. Ezeket a kérdéseket, jelentőségüket vagy jelentéktelenségüket a jövő prospektív tanulmányai válaszolhatják meg.

Irodalom: 1. Scholkens BA, Landgraf W. ACE inhibition and atherogenesis. *Can J Physiol Pharmacol* 2002; 80: 354–359. – 2. Diet F, Pratt RE, Berry GJ, et al. Increased accumulation of tissue ACE in human atherosclerotic coronary artery disease. *Circulation* 1996; 94: 2756–67. – 3. Pfeffer MA, Braunwald E, Maye LA, et al. On behalf of the SAVE investigators: effects of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 1992; 327: 669–677. – 4. The SOLVD investigators. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293–302. – 5. The Acute Infarc-

tion Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. Lancet 1993; 342: 821–8. – 6. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandilopril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Trandilopril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. N Engl J Med* 1995; 333: 1670–6. – 7. Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw D de, et al. For the RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–9. – 8. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. For the LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004–1010. – 9. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. For The Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851–860. – 10. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–153. – 11. EUROPA 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. – 12. Berthet K, Neal BC, Chalmers JP, et al. Reductions in the risks of recurrent stroke in patients with and without diabetes: the PROGRESS trial. *Blood Press* 2004; 13: 7–13. – 13. Papp E, Szabados E, Tóth K. Az EUROPA vizsgálat menete és eredményei. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2003; 8: 798–801. – 14. Jermendy Gy. A renin-angiotenzin rendszer gátlás jelentősége diabéteshez társuló hipertónia kezelésében. *Metabolizmus* 2003; 1: 212–9. – 15. Winkler G, Jermendy Gy, Matos L. Az angiotensin-II receptorgátlás elméleti háttere és klinikofarmakológiai sajátosságai. *Orv Hetil* 2003; 144: 1763–8. – 16. Barna I. ACE-gátló és angiotenzin-receptor-bénítő alkalmazása diabéteszben. *Nephrologia* 2001; 5: 219–224. – 17. Udvardy M, Káplár M, Pfliegler G. Diabéteses angiopathia és haemostasis. In: Leövey András, editor. *A klinikai endokrinológia és anyagcsere betegségek kézikönyve*. Budapest: Medicina; 2001. p. 923–5. – 18. Pfliegler G. Vénás thromboembolia. Budapest: B+V Kiadó; 2001. – 19. Linz W, Wiemer G, Gohlke P, et al. Contribution of kinins to the cardiovascular actions of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pharmacol Rev* 1995; 47: 25–49. – 20. Tschope T, Gohlke P, Zhu YZ, et al. Antihypertensive and cardioprotective effects after angiotensin-converting enzyme inhibition: role of kinins. *J Cardiac Failure* 1997; 3: 133–148. – 21. Campbell D, Kladis A, Duncan AM. Effects of converting enzyme inhibitors on angiotensin and bradykinin peptides. *Hypertension* 1994; 23: 439–449. – 22. Antony I, Lerebours G, Nitengerg A.

- Angiotensin-converting enzyme inhibition restores flow-dependent and cold-pressor test induced dilatations in coronary arteries of hypertensive patients. *Circulation* 1996; 94: 3115-3122. – 23. Koh KK, Bui MN, Hathaway L, et al. Mechanism by which quinapril improves vascular function in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999; 83: 327-331. – 24. Minai K, Matsumoto T, Horie H, et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin II type I receptor antagonism on coronary endothelial vasomotion and fibrinolysis. *Circulation* 2001; 104 (Suppl 17): 1370. – 25. Candido R, Jandeleit-Dahm KA, Cao Z, et al. Prevention of accelerated atherosclerosis by angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2002; 106: 246-253. – 26. Chaturvedi N, Fuller JH, Pokras F, et al. Circulating plasma vascular endothelial growth factor and microvascular complications of type 1 diabetes mellitus: the influence of ACE inhibition. *Diabet Med* 2001; 18: 288-294. – 27. Hannedouche T, Godin M, Fries D, et al. Acute renal thrombosis induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors with renovascular hypertension. *Nephron* 1991; 57: 230-1. – 28. Wichmann C, Zahringer J. Modification of blood coagulation by anti-hypertensive therapy. Effect of enalapril and hydrochlorothiazide on blood coagulation parameters in patients with essential hypertension. *Fortschr Med* 1989; 107: 521-4. – 29. Napoleone E, DiSanto A, Camera M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors downregulate tissue factor synthesis in monocytes. *Circ Res* 2000; 86: 139-143. – 30. Soejima H, Ogawa H, Yasue H, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition reduces monocyte chemoattractant protein-1 and tissue factor levels in patients with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 983-988. – 31. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, et al. Losartan and perindopril effects on plasma plasminogen activator inhibitor-1 and fibrinogen in hypertensive type 2 diabetic patients. *Am J Hypert* 2002; 15: 316-320. – 32. Fogari R, Zoppi A, Malamani GD, et al. Effects of different antihypertensive drugs on plasma fibrinogen in hypertensive patients. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39: 471-476. – 33. Lerch M, Weidmann P, Ho MP, et al. Metabolic effects of temocapril in hypertensive patients with diabetes mellitus type 2. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33: 527-533. – 34. Walter T, Helber U, Bail D, et al. Influence of ACE inhibition on myocardial damage, the kallikrein-kinin system and hemostasis during cardiopulmonary bypass surgery. *Throac Cardiovasc Rurg* 2002; 50: 150-154. – 35. Remkova A, Kratochvilova H. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril on haemostasis in essential hypertension. *Blood Coagul Fibrinolys* 2000; 11: 641-644. – 36. Vaughan DE. The renin-angiotensin system and fibrinolysis. *Am J Cardiol* 1997; 79: 12-16. – 37. Ridker PM, Gaboury CL, Conlin PR, et al. Stimulation of plasminogen activator inhibitor in vivo by infusion of angiotensin II. *Circulation* 1993; 87: 1969-1973. – 38. Poli KA, Tofler GH, Larson MG, et al. Association of blood pressure with fibrinolytic potential in the Framingham off-spring population. *Circulation* 2000; 101: 264-269. – 39. Eliasson M, Janson JH, Nilsson P, et al. Increased level of tissue plasminogen activator inhibitor antigen in essential hypertension: a population based study in Sweden. *J Hypertens* 1997; 15: 349-356. – 40. Jeng JR, Shey WHH, Jeng CY, et al. Impaired fibrinolysis and insulin resistance in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 1996; 9: 484-90. – 41. Nordt TK, Sawa H, Fujii S, et al. Augmentation of arterial endothelial cell expression of the plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) gene by proinsulin and insulin in vivo. *J Mol Cell Cardiol* 1998; 30: 1535-43. – 42. Brown NJ, Vaughan DE. Role of angiotensin II in coagulation and fibrinolysis. *Heart Failure Rev* 1999; 3: 193-9. – 43. Gryglewski RJ, Uraz W, Chlopicki S, et al. Bradykinin as a major endogenous regulator of endothelial function. *Pediatr Pathol Mol Med* 2002; 21: 279-90. – 44. Erdem Erdem Y, Usalan C, Haznedaroglu IC, et al. Effects of angiotensin converting enzyme and angiotensin II receptor inhibition on impaired fibrinolysis in systemic hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12: 1071-6. – 45. Felmeden DC, Lip GY. The renin-angiotensin-aldosterone system and fibrinolysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2000; 1: 240. – 46. Moriyama Y, Ogawa H, Oshima S, et al. Relationship between serum angiotensin-converting enzyme activity and plasma plasminogen activator inhibitor activity in patients with recent myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 1998; 9: 691-6. – 47. Soejima H, Ogawa H, Yasue H, et al. Effects of imidapril therapy on endogenous fibrinolysis in patients with recent myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1997; 20: 441-5. – 48. Pedersen OD, Gram J, Jeunemaitre X, et al. Does long-term angiotensin converting enzyme inhibition affect the concentration of tissue-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in the blood of patients with previous myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 1997; 8: 283-291. – 49. Brown NJ, Agirbasli M, Vaughan DE. Comparative effect of angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin II type I receptor antagonism on plasma fibrinolytic balance in humans. *Hypertension* 1999; 34: 285-290. – 50. Matsumoto T, Minai K, Horie H, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition but not angiotensin type I receptor antagonism augments coronary release of tissue plasminogen activator in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1373-9. – 51. Labinjoh C, Newby DE, Pellegrini MP, et al. Potentiation of bradykinin-induced tissue plasminogen activator release by angiotensin-converting enzyme inhibition. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1402-8. – 52. Pretorius M, Rosenbaum D, Vaughan DE, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition increases human vascular tissue-type plasminogen activator release through endogenous bradykinin. *Circulation* 2003; 107 (4): 579-585. – 53. Fogari R, Pasotti C, Zoppi A, et al. Effect of perindopril and atenolol on plasma PAI-1 in hypertensive patients with acute ischemic stroke. *J Hypertension* 2002; 20 (Suppl 4): S145. – 54. Derosa G, Cicero AF, Ciccarelli L, et al. A randomized, double-blind, controlled, parallel-group comparison of perindopril and candesartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin*

Ther 2003; 25 (7): 2006–21. – 55. Bauriedel G, Skowasch D, Schneider M, et al. Antiplatelet effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors compared with aspirin and clopidogrel: a pilot study with whole blood aggregometer. *Am Heart J* 2003; 145: 343–8. – 56. Skowasch D, Lentini S, Andrie R, et al. Decreased platelet aggregation during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. Results of a pilot study. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126: 707–711. – 57. Radaelli A, Caporotondi A, Bongarzone A, et al. Blood platelet alpha adrenergic receptor in congestive heart failure. Effects of ACE inhibition. *Recenti Prog Med* 1990; 81: 564–7. – 58. Schafer A, Fraccarollo D, Hildemann S, et al. Inhibition of platelet activation in congestive heart failure by aldosterone receptor antagonism and ACE

inhibition. *Thromb Haemost* 2003; 89: 1024–30. – 59. Bavry AA, Li D, Zander DS, et al. Inhibition of arterial thrombogenesis by quinapril but not losartan. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2000; 5: 121–7. – 60. Hale LP, Craver KT, Berrier AM, et al. Combination of fosinopril and pravastatin decreases platelet response to thrombin receptor agonist in monkeys. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1643–6. – 61. Keidar S, Oiknine J, Leiba A, et al. Fosinopril reduces ADP-induced platelet aggregation in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 27: 183–6. – 62. Muravyov AV, Zaitsev LG, Muravyov AA, et al. Effects of ramipril and israpidin on hemorheological profile patients with arterial hypertension. *Clin Hemorheol Microcirc* 1998; 18: 185–190.

Ian Donald Inter-University School of Medical Ultrasound Hungarian Branch – Second Course

„New Developments in Obstetrical and Gynecological Ultrasound”

Budapest, November 21-22, 2004

Organized by:

I. Department of Obstetrics and Gynecology
Semmelweis University, Budapest

Language:

The official language of the Course will be English, without simultaneous translation.

Further information:

Mailing Address: H-1442 Budapest, P.O.Box 104, Hungary
Telephone: (36 1) 267 1007, (36 1) 317 6315
Fax: (36 1) 317 6174
E-mail: pz@noil.sote.hu
Web: <http://www.noil.hu>