

Az endotheldiszfunkció jelentősége és kezelésének lehetőségei krónikus szívelégtelenségben

Mohácsi Attila, Lizanecz Erzsébet

Az autokrin- és parakrinnkontroll alatt álló endothel központi szerepet játszik az értónus szabályozásában. Szívelégtelenségben már a betegség korai stádiumában kialakul az endothel diszfunkciója. Létrejöttében a neurohormonális ellenreguláció, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitásának fokozódása, a következményes magas szöveti és keringő angiotenzin II áll. A magas angiotenzin II-szint hozzájárul a bazális értónus fenntartásában szerepet játszó vasodilatator (nitrogén-monoxid, prosztaglandin I₂) és vasoconstrictor (tromboxán A₂, endothelin-1, catecholaminok) tényezők egyensúlyának felborulásához. Mindez az értónus növekedéséhez vezet, ami a vázizomban atrophit, izomdegenerációt, a szívizomban pedig ischaemiás károsodást idéz elő. Mivel a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer egyes elemei genetikai szabályozás alatt állnak, a kialakuló angiotenzin II-koncentrációt és a vele együtt létrejövő szövetkárosodást a genetikai összetétel nagymértékben meghatározza. Az endotheldiszfunkció korrekciójára számos terápiás lehetőség kínálkozik, ezek közül az angiotenzinkonvertáz enzim inhibíciója tűnik a legígéretesebbnek. Ezért az endothelfunkció egyszerű, nem invazív mérése fontos elem a szívelégtelenségben szenvedő betegek kivizsgálásában és kezelésében, azonban klinikai jelentőségének megerősítéséhez további vizsgálatok szükségesek.

**szívelégtelenség, endotheldiszfunkció,
ACE-gén-polimorfizmus,
ACE-inhibitor terápia**

THE IMPORTANCE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND POSSIBILITIES OF ITS TREATMENT IN CHRONIC HEART FAILURE

Endothelial cells – under autocrine and paracrine control – may have a central role in the regulation of vascular tone. Endothelial dysfunction is a very early sign of heart failure but the clinical consequence is not well understood. Recent evidence suggests that up-regulation of the neuro-endocrine-, and the renin-angiotensin-aldosterone system would lead to increased tissue- and circulating angiotensin-II levels. Elevated concentration of angiotensin-II provides a mechanism by which vasomotor responses to nitric oxide, prostaglandins are blunted, while the effects of vasoconstrictors such as thromboxans, endothelin and catecholamins are enhanced. The higher basal vascular tone leads to the degeneration and atrophy of skeletal muscle, moreover to the the ischaemic damage of myocardial cells. Because renin-angiotensin-aldosterone system is under genetic control, the deleterious effects of angiotensin-II depends on the angiotensin-converting enzyme gene. Pharmacological attempts to counteract endothelial dysfunction in heart failure may include the angiotensin-converting enzyme inhibitor, which can potentially improve the endothel dependent vasodilatation response. The importance of measuring endothelial function by non-invasive techniques is yet unknown, thus, before we introduce the widespread testing of patients for endothelial function, more research has to be done.

**heart failure, endothelial dysfunction,
ACE-gene polymorphism,
ACE-inhibitor therapy**

dr. Mohácsi Attila (levelező szerző/correspondence), dr. Lizanecz Erzsébet:
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Kardiológiai Klinika/
Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Debrecen University;
H-4004 Debrecen, Pf. 1. E-mail: mohacsi@jaguar.dote.hu

Érkezett: 2002. július 15. Elfogadva: 2002. szeptember 11.

A szívélgtelenségben észlelt fokozott perifériás vascularis rezisztencia okai között a szimpatikus tónus emelkedése és a renin-angiotenzin-aldoszteron (RAA) rendszer aktiválódása mellett számos lokális faktor is szerepet játszik. Ezek közül a legjelentősebb az értónus koordinálásában központi szerepet betöltő endothelium diszfunkciója (1, 2). Szívélgtelenségben az értónus szabályozása mellett zavart szenved a legtöbb, ép endothelhez kötött funkció is (1. táblázat). Pletizmográfiás vizsgálattal a szívélgtelenségben szenvedőknél az alkar rezisztenciaereinek vasodilatációja – acetyl-kolin adása után – elmarad az egészséges önkéntesekhez képest (3), ez endothel-diszfunkcióra utal. A csökkent vasodilatatorkapacitás azonban nem általános – minden vasodilatatoranyagra kiterjedő – jelenség, mivel például a P-anyag és a kalciumionofor (A_{23187}) adása után nem mutatható ki. A vasoconstrictív tényezők fokozódására utal, hogy az L-arginin/nitrogén-monoxid átalakulást gátló N^ω-monomethyl-L-arginin (L-NMME) nagyobb mértékű vasoconstrictiót idéz elő, mint ahogyan az a bazális értónust fenntartó nitrogén-monoxid (NO) csökkenéséből következne (4).

Patofiziológia

A csökkent vasodilatatív képesség hátterében – a korábbi feltételezésekkel ellentétben – nem a nitrogén-monoxid-termelés csökkenése, hanem annak fokozott inaktivációja áll (2. táblázat). Erre utal, hogy szívélgtelenségben szenvedő betegek vázizomsejtjeiben fokozódik az indukálható NO-szintáz (iNOS) expressziója, nő a keringő nitrit/nitrát metabolitok mennyisége, ugyanakkor csökken az endothelialis eredetű

1. TÁBLÁZAT

Az egészséges endothelium funkciója	
Funkció	Mediátor
Vazoreguláció	NO, EDHF, PGI ₂ , ET-1, Ang II, TxA ₂
Koaguláció	PGI ₂ , TxA ₂ , vWF, fibrinogén, thrombomodulin, TF
Fibrinolysis	t-PA, PAI-1
Inflammatio	P- és E-szelektin, VCAM és ICAM, NF-κβ
Erythrocyta-adhézió	Integrin
Permeabilitás	RAGE
Vasculogenesis/angiogenesis	VEGF, PDGF, TGF-β

Rövidítések: Ang II = angiotenzin II, EDHF = endothelialis hiperpolarizáló faktor, ET-1 = endothelin, ICAM = intracelluláris adhéziós molekula, NO = nitrogén-monoxid, PAI-1 = plazminogénaktivátor-inhibitor, PDGF = thrombocytá eredetű növekedési faktor, PGI₂ = prosztaciklin, RAGE = a glikolizált végtermékek receptora, TF = szöveti faktor, TGF-β = transzformáló növekedési faktor-β, t-PA = szöveti plazminogén aktivátor, TxA₂ = tromboxán, VCAM = vascularis celluláris adhéziós molekula, VEGF = vascularis endothelialis növekedési faktor, vWF = von Willebrand-faktor, NF-κβ: nukleáris faktor κβ

2. TÁBLÁZAT

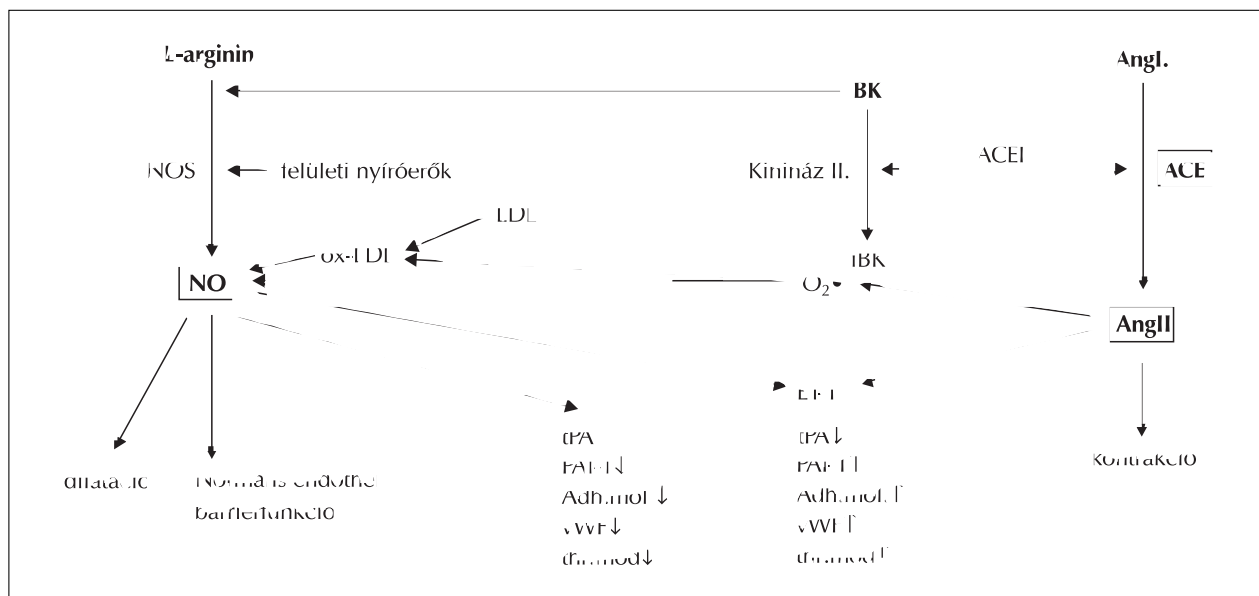
Az endothel-diszfunkció okai szívélgtelenségben
Emelkedett citokinszintek, például TNF-α.
Az endothelialis NO-szintáz csökkent működése.
Megnövekedett ACE-aktivitás, amely a bradikinin fokozott lebomlásához és/vagy a szabadgyök-termelődés fokozódásához vezet.
A tartós áramláscsökkenés mérsékli az endothelialis NO-szintáz expresszióját.
Fokozódik az endothelfüggő vasoconstrictoranyagok termelődése (például a nitrogén-monoxid vasodilatator hatását közömbösítő ciklooxygenáz-dependens faktoroké).
Károsodott az endotheliumreceptor által közvetített jelátvitel (például a muscarinreceptor diszfunkciója).

NO-szintáz (eNOS) mennyisége (5). Míg az eNOS – az endothelialis eredetű relaxálófaktorral (EDRF) azonosított nitrogén-monoxid termelése révén – vasodilatator, vérlemezke- és simaizomproliferáció-gátló, addig az iNOS igen reaktív szabad gyököket, például peroxinitriteket, peroxinitrátokat állít elő. Éppen ezért a nitrogén-monoxid – valószínűleg a kóros mértékű oxidatív stressz és az egyidejűleg fennálló „scavenger” kapacitás csökkenése miatt – gyorsan inaktíválódik. A szabad oxigéngyökök forrása a nitrit/nitrát vegyületek mellett az endothelialis eredetű NADPH-oxidáz fokozott expressziója, amit az angiotenzin-II stimulál (6). Az angiotenzin II az angiotenzin-1 (AT-1-R) receptorokon keresztül maga is potens vasoconstrictor, másrészt elősegíti az endotelin-1 (ET-1) felszabadulását (1. ábra). Az ET-1 egy 21 aminosavból álló peptid, a szérumban a betegség súlyosságával arányosan emelkedik a koncentrációja. Az endotelin-1 nagy affinitással kötődik a simaizomsejtek felszínén lévő ET_A-receptorhoz, amelynek aktiválásával tartós vasoconstrictiót és a simaizomsejtek proliferációját idézi elő (7). A szívizomban lévő ET_A-receptorok stimulálása szívizom-hypertrophia és fibrosis kialakulásához vezet. Az endotelin-1 direkt vascularis hatásán kívül felerősíti a szívélgtelenségben törvényszerűen kialakuló neuroendokrin ellenregulációt is, így például elősegíti az angiotenzin I átalakulását angiotenzin II-vé, fokozza az aldoszterontermelést és emeli a plazmareninszintet (7). Az értónus zavarát tovább fokozza, hogy az angiotenzin I és II átalakulásának kulczenzime, az angiotenzinkonvertáz enzim (ACE) elősegíti a bradikinin bontását, amely vasodilatator tulajdonságú.

A csökkent perifériás perfúzió a vázizom elégtelen vérátáramlásához vezet; szívélgtelenségben ez az izomgyengeség egyik lehetséges oka; a coronaria-erekben a fokozott értónus az ischaemiás szívizom-károsodás progresszióját idézi elő. A kóros endothelműködés a perifériás és coronariaperfúzióon kívül érinti a szervezet egészét, így a vese és az agyi erek működésének szabályozását is.

1. ÁBRA

A nitrogén-monoxid, az angiotenzin II és az endothelfunkció kapcsolata



ACE: angiotenzinkonvertáló enzim; ACEI: ACE-inhibitor; Adb.mol.: adhéziós molekula; AngII.: angiotenzin II.; BK: bradikinin; ET-1: endotelin-1; iBK: inaktívált BK; LDL: Low-Density Lipoprotein; NO: nitrogén-monoxid; NOS: NO-szintetáz; ox-LDL: oxidált LDL; PAI-1: plazminogén aktivátor inhibitor-1; thr.mod.: thrombomodulin; t-PA: szöveti plazminogén aktivátor; vWF: von Willebrand-faktor; -: gátlóhatás

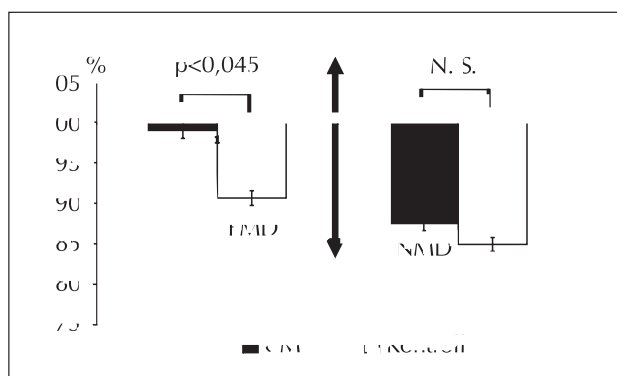
Az endotheldiszfunkció kimutatása

Az endothelfunkció acetylcholin adása előtt és után kvantitatív coronariaangiográfiával tanulmányozható. Az eljárás azonban invazív, számos szövődmény léphet fel, és a vizsgálat nem ismételhető tetszőlegesen. A pletizmográfia kevésbé megbízható eljárás, ezért a klinikai gyakorlatban az a. brachialis és az a. femoralis endothelfunkciójának vizsgálata terjedt el, amit Celemayer és munkatársai alkalmaztak először (8). A vizsgálat lényege, hogy nagy felbontású vascularis Doppler-készülékkel (7,5–10 MHz), az alkaron létesített leszorítás felengedése után, a hyperaemia indukál-

ta érátmérő-változást mérjük, ami az endothelfüggő vasodilatációval arányos. A vizsgálatra a reggeli órákban, lehetőleg 24 órás gyógyszereszünetet követően kerül sor. A mért értékek alapján számítjuk az úgynevezett áramlás kiváltotta dilatációt (flow-mediated dilatation), az FMD-értéket (%) (2. ábra). Az FMD értéke nem változik lényegesen az életkorral (< 10%), és nem tekinthető a koszorúér-betegség önálló rizikófaktorának sem; viszont hypercholesterinaemia, hypertonia, dohányzás, férfi nem, pozitív családi anamnézis jelenlétekor a mért FMD-értékek alacsonyabbak az egészségesekhez képest (8–10). Bár az FMD-érték csökkenésének nagysága és a coronariabetegség súlyossága között nincs korreláció, a vizsgálat pozitív prediktív értéke megközelíti a koszorúér-betegségben alkalmazott nem invazív vizsgálatokét (szenzitivitás 71%, specificitás 81%) (10). Feltétlen előnye, hogy a beteg számára nem jelent megterhelést, a vizsgálat többször ismételhető, ezért különösen alkalmas például diéta vagy gyógyszerhatás lemerésére. A sorozatvizsgálat eredményeinek összehasonlíthatóságát csökkenti, hogy nehezen biztosítható az azonos mintavételi hely, valamint az endothel-lumen határ megítélése is szubjektív. A vizsgálat reprodukálhatóságát nagymértékben javította az automata kiértékelőfunkcióval rendelkező készülékek megjelenése (3. ábra).

2. ÁBRA

Az áramlás mediálta dilatáció (FMD) és a nitroglicerinnal mediálta dilatáció (NMD) változása cardiomyopathiás (CM) és egészséges egyedeken (kontroll) az a. brachialisban mérve, a leszorítás felengedése után



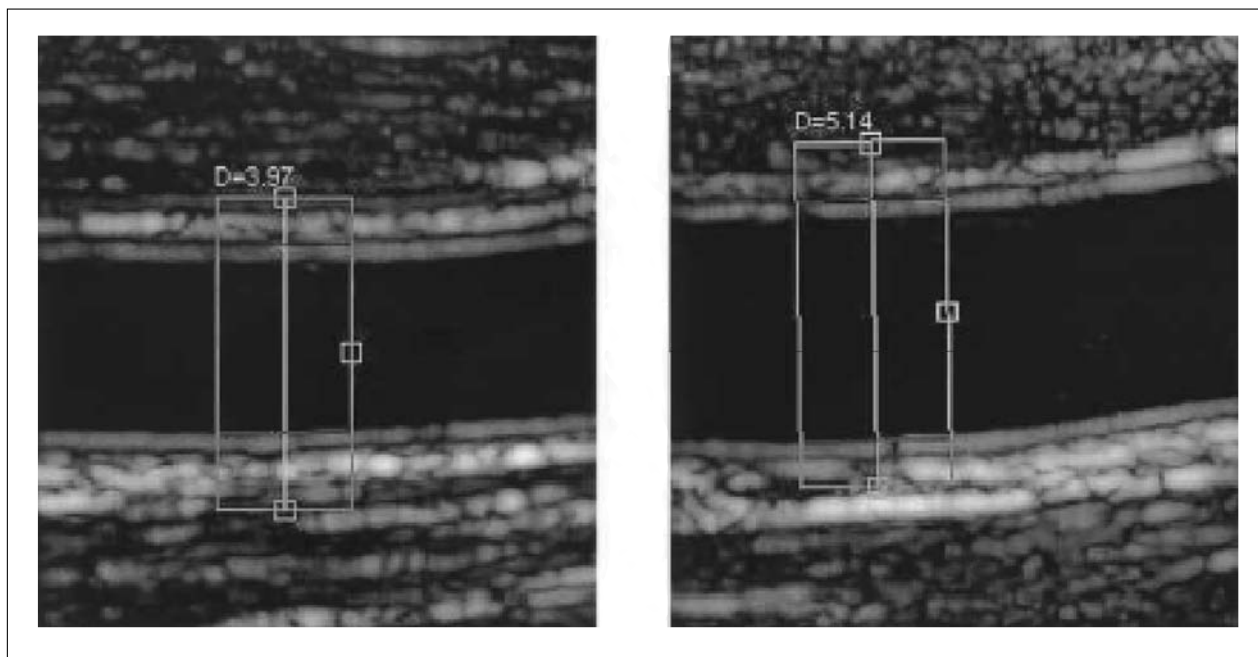
N. S. = Nem szignifikáns

Terápiás lehetőségek

Az endothelfunkció helyreállításának terápiás lehetőségeit a 3. táblázat tartalmazza.

3. ÁBRA

Az a. brachialis reaktivitásának mérése automatikus kiértékelőszoftver segítségével



Nem gyógyszeres kezelés

Mind a szív-, mind a vázizom szempontjából fontos a csökkent szöveti perfúzió korrekciója. Szívelégtelenségben az endotheldiszfunkció korai jel, de funkcionális jelentősége – különösen a csökkent terheléses kapacitás kialakításában – kevésbé ismert. Szívelégtelenségben szenvedőknél a maximális oxigénfelvétel és az endothelfüggő vasodilatorkapacitás közötti pozitív korreláció alapján valószínű, hogy a csökkent ter-

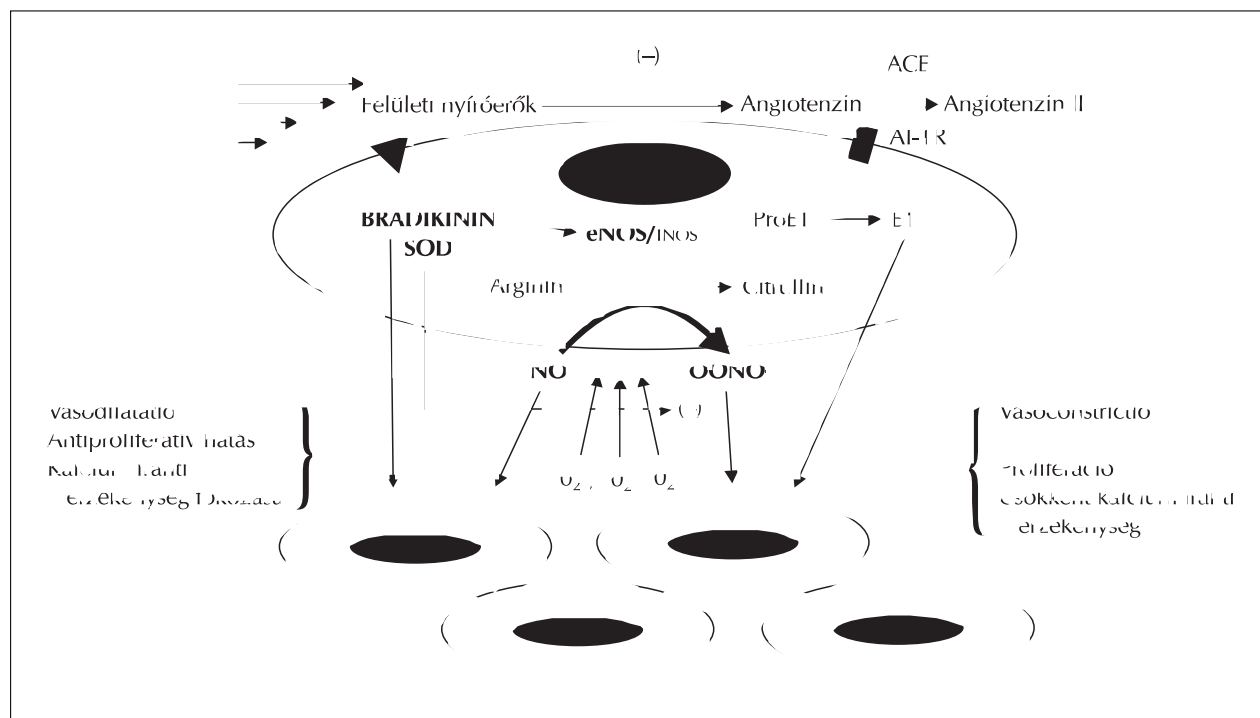
helhetőség egyik lehetséges oka a kóros endothelműködés (11). Szívelégtelenségben a rossz szöveti perfúzió miatt csökken az eNOS koncentrációja, így kevesebb nitrogén-monoxid szabadul fel, és túlsúlyba kerülnek a vasoconstrictiót előidéző tényezők (ET-1, ciklooxigenáz termékek). A vázizomzatban nő az iNOS-expresszió, a felszabaduló reaktív nitrit/nitrát intermedierek mérséklék a myofilamentum érzékenységet a kalcium iránt, a kontrakciók erejét, fokozzák a vázizom oxigénfelhasználását, s ez összességében a vázizom teljesítményének romlásához vezet. Ezzel szemben a rendszeres fizikai tréning (4. ábra) javítja a perifériás vérátáramlást, fokozza az eNOS expresszióját, ami ellenkező előjelű hatást fejt ki (11, 12). A keringő térfogat növekedése a felületi nyíróerők (shear-stress) fokozása révén a szuperoxid dizmutáz koncentrációjának emelkedéséhez vezet; ez – a reaktív szabad gyökök közömbösítésével – hozzájárul ahhoz, hogy kevesebb nitrogén-monoxid inaktiválódik (13). A rendszeres fizikai tréning további következménye, hogy csökken a szöveti ACE-koncentráció, ez a bradikinin metabolizmusában betöltött szerepe miatt jelentős. Az ACE identikus a kinináz II-vel, amelynek hatására a bradikinin inaktív metabolitokra bomlik. A bradikinin stimulálja a nitrogén-monoxid felszabadulását az endothelből. Hatására csökken a szöveti O₂-felhasználás a vázizomban. Mindebből az következik, hogy a nitrogén-monoxid központi szerepet játszik a vázizom kontraktilitásának szabályozásában, ezért a rendszeres fizikai aktivitás – a nitrogén-monoxid anyagcserére gyakorolt kedvező hatása révén – jelentősen képes javítani a szívelégtelenségben szenvedő betegek kondícióját.

3. TÁBLÁZAT

Az endotheldiszfunkció korrekciójának lehetőségei	
Akut (gyors)	Krónikus (tartós)
Az LDL-szint csökkentése pheresissel	Az LDL-szint csökkentése statinokkal, gyantákkal
ACE-gátló adása	ACE-gátló adása
Antioxidáns (C- és E-vitamin)	Antioxidáns (probucol+lovastatin)
Ösztrogén	Ösztrogén
L-arginin, D-arginin	Ösztrogén + progeszteron
Tetrahydrobiopterin, methyltetrahydrofolat	L-arginin Fizikai tréning
Deferoxamin	Endotelinreceptor-antagonista
Gluthathion	
Ca ⁺⁺ -csatorna-blokkoló	
Endotelinreceptor-antagonista	
Dőlttel szedve azok a tényezők, amelyeknek klinikai haszna már bizonyított	

4. ÁBRA

A fizikai tréning hatása a nitrogén-monoxid-anyagcserére. A megnőtt lamináris áramlás növeli az endotheliális eredetű NO-szintézist, a szuperoxid-dizmutáz és a bradikinin mennyiségét, amelyek az izom kontraktilitásának növekedéséhez vezetnek



NOS = nitrogén-monoxid-szintáz, ET = endothelin, AT-1-R = angiotenzin-1-receptor, NO = nitrogén-monoxid, SOD = szuperoxid dizmutáz

Gyógyszeres kezelés

Angiotenzinkonvertáenzim-inhibitorok

Számos vizsgálat igazolta az endothelfunkció és a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer szoros kapcsolatát, valamint az angiotenzinkonvertáenzim-inhibitorok (ACEI) endothelfunkcióra gyakorolt kedvező hatását (14, 15); azonban szívelégtelenségben viszonylag kevés adat áll rendelkezésre. Állatkísérletes adatok szerint experimentálisan létrehozott szívelégtelenségben a perindopril tartós alkalmazása javítja az acetil-kolinra adott választ (14). Akut kísérletben az enalaprilát intraarterialisan adva javította a kolinerg ingerre kialakuló értágulatot (14). Drexler és munkatársai az ACE-gátlók hatására a szívelégtelenségben szenvedő betegek 60%-ánál a klinikai javulással párhuzamosan a rezisztenciaerek endothelfunkciójának javulását észlelték (16). Stephenson és munkatársai ezzel szemben 6–43 hónapos ACE-gátló kezelésre a kis rezisztenciaerekben az endotheldiszfunkció némi rosszabbodását tapasztalták (17). Bridges és munkatársai tartósan adott ACE-gátló kezelést követően nem találtak különbséget a szöveti plazminogén aktivátor (t-PA) és plazminogén-aktivátor-inhibitor-1 (PAI-1) koncentrációjában (18). A nagyszámú mortalitási vizsgálat ellenére nem tisztázott, hogy az ACE-gátló mortalitásra gyakorolt kedvező hatása érvényesül-e az endotheldiszfunkció tartós fennállása esetén is. A jövőben nagy esetszámú, prospektív vizsgálat végzése

szükséges annak eldöntésére, hogy az endotheldiszfunkció tartós jelenléte módosítja-e az ACE-gátló kezelésre kialakuló mortalitáscsökkenést.

Az ACE-gátló kezelés hatását befolyásoló tényezők

Az ACE-gén-polimorfizmus. Az ACE-t kódoló gént meghatározták és klónozták. Megállapították, hogy a 21 Kb nagyságú, 26 exonból és 25 intronból álló gén a humán genom 17q23 locusán található. Két alléját különböztetjük meg, attól függően, hogy a 16. intronban van-e vagy sem egy 287 bázispárnyi DNS-fragmentum. Amennyiben ez a fragmentum jelen van, úgy (I)-insertió, hiánya esetén (D)-deletió allélról beszélünk, amelyek homozigóta II-, DD- és heterozigóta ID-genotípust eredményeznek (19, 20). Az ACE-t kódoló gén insertió/deletió (I/D) polimorfizmusának következtében a szérumszint ACE-koncentráció széles határok között ingadozik, ennek megfelelően a szérumszint és szöveti angiotenzin II-szint is eltérő. Mivel az allélok additív hatásúak a plazma- és a szöveti ACE-szintekre, ezért a homozigóta II-genotípusban a legalacsonyabb és a DD-genotípusban a legmagasabb az ACE-, ezáltal az angiotenzin II-(AngII-) szint. Az II homozigótákkal összehasonlítva, az ID heterozigótákban átlagosan 31%-kal, DD homozigótákban 58%-kal nagyobb az ACE-aktivitás. A D-

A csökkent vasodilatatív képesség hátterében a nitrogén-monoxid fokozott inaktivációja áll.

A rendszeres fizikai aktivitás – a nitrogén-monoxid anyagcserére gyakorolt kedvező hatása révén – jelentősen képes javítani a szívelégtelenségben szenvedő betegek kondícióját.

allél jelenléte az ischaemiás szívbetegség, az akut myocardialis infarctus előfordulásának kockázatát körülbelül 10-15%-kal növeli, szerepe azonban valószínűleg kisebb a betegség kialakulásában, mint azt korábban gondolták. DD-genotípussal rendelkező fiatal, egészséges, cardiovascularis rizikófaktor nélküli egyéneknél csökkent az endothelfüggő relaxáció, míg a simaizom relaxációja változatlan maradt (21). Hasonló megfigyeléseket tettek kezeletlen hypertóniások esetében is (22). Az ACE-gátló helyreállítja az endothel funkcióját, mértéke azonban függ az ACE-gén összetételétől, az úgynevezett ACE-gén-polimorfizmustól (23). Akut kísérletben az ACE-gátló hatására bekövetkező javulást az epicardialis coronariaerekben és a

microvasculaturában nagyobb mértékűnek találták DD- vagy ID-genotípus esetén, mint II-genotípus jelenlétében (24, 25). Mivel a genetikai szabályozás nemcsak a keringő, hanem a szöveti angiotenzin-II-szintre is kiterjed, ezért feltételezik, hogy DD- vagy ID-genotípus esetén az ACE-gátló alkalmazása arányosan nagyobb gátlóhatással párosul. Pillanatnyilag nem eldöntött kérdés, hogy az ACE-gátló kezelésre nem reagáló esetek mortalitása magasabb-e, mint a reverzibilis eseteké, ezért ennek tisztázásához további prospektív vizsgálatok szükségesek.

ACE-gátló versus AT-1-receptorantagonista. Mivel az angiotenzin II hatása döntően az AT1R közvetítette szuperoxid-anion-produkció következtében alakul ki, az AT1R-blokkolók kedvezően befolyásolják az endotheldiszfunkciót. Atherosclerosisban akut kísérletben az intraarteriálisan adott losartan – a tartós kezeléshez hasonlóan – megszüntette a kóros endothelműködést (26).

A szöveti affinitás szerepe. Az ACE-fehérje két katalitikusan aktív, úgynevezett N- és C-terminálisból áll. A plazmamembránhoz a hidrofil tulajdonságú C-terminális láncon keresztül kapcsolódik, amit egy karboxipeptidáz enzim, a 663-Arg és 664-Ser helyen az N-terminálishoz közel két fragmentumra hasít. A „szöveti”, vagyis plazmamembránhoz kötött fragmentum nagyobb szerepet játszik a vasoconstrictor válasz kialakításában, mint a szolúbilis vagy „keringő”, a membránról leváló N-terminális rész, ugyanis knock out egerekben, ha az ACE-fehérje csak N-terminális részből áll, az állatok képtelenek a normális vérnyomás fenntartására és hipotóniásokká válnak. A különböző ACE-gátlókat aszerint is csoportosíthatjuk, hogy milyen az affinitásuk a hidrofil tulajdonságú C-terminálishoz. Feltételezik, hogy azok az ACE-gátlók – például a quinaprilát vagy a ramipril –, amelyek több oldallánccal kötődnek a C-terminálishoz, magasabb szöveti affinitással és fokozott gátlóhatással rendelkeznek (27). *Hornig* és munkatársai quinaprilát intraarterialis infúziójával az endothelfunkció nagyobb

mértékű javulását tapasztalták, mint enalapril adása után, amit a magasabb szöveti affinitással és nagyobb gátlóhatással magyaráztak (28). Ennek ellentmondani látszik, hogy a nagy klinikai vizsgálatokban az enalaprilát nagyobb mértékű mortalitásredukciót okozott annál, mint az a gyógyszer vérnyomáscsökkentő hatásából következett volna; ezt egyesek az endothelfunkció korrekciójával magyarázzák.

Egyéb lehetőségek

Statin, hormon, antioxidáns, L-arginin

A statinoknak a lipidcsökkentő tulajdonságtól független kardioprotektív hatásuk is van (29, 30). Fokozzák a nitrogén-monoxid szekrécióját; antioxidánsok; a plazminogénaktivátor-inhibitor-1 (PAI-1) csökkentése és a szöveti plazminogénaktivátor (t-PA) szintjének emelésén keresztül csökkentik a prokoagulánsaktivitást; thrombocytáaggregációt gátló és gyulladáscsökkentő hatásuk is ismert. Helyreállítják a kóros endothelműködést, ezért alkalmazásuk különösen azokban a kórképekben előnyös, ahol endotheldiszfunkció is kimutatható. Egy skandináv vizsgálatban (45) a diabeteses betegek körében 42%-kal kevesebb coronariaesemény és 43%-kal kevesebb coronaria eredetű halálozás fordult elő. Szívelégtelenségben, ha csak nem ischaemiás szívbetegség áll a háttérben, a statinok alkalmazásáról eltérő klinikai adatok láttak napvilágot.

A szívelégtelenségben szenvedő betegek izolált myocytái fokozott mennyiségben termelnek O_2^- -t. A fokozott mennyiségű oxigéngyök szerepére utal, hogy szívelégtelenségben az antioxidáns tulajdonságú C-vitamin képes korrigálni az endothelfunkciót (31).

Ösztrogén és L-arginin tartós adása experimentális körülmények között javította az endothel funkcióját, de klinikai megerősítése még folyik (31).

Endotelinantagonisták

Az első endotelinreceptor-antagonista (ETRA) bosentan akut hemodinamikai állatkísérletekben javította a bal kamra funkcióját, a myocytafunkciót, a pulmonalis és szisztémás hemodinamikai paramétereiket; csökkent a szívizom átépülése, javultak a coronarialekötéssel létrehozott szívelégtelenségben szenvedő állatok életkilátásai. A bosentan a REACH-1 vizsgálatban 41%-kal csökkentette a kórházi felvételek számát, de adását hepatotoxikus hatása miatt fel kellett függeszteni. Ezt követően egy nyitott vizsgálatban 86 beteget kezeltek csökkentett dózisu bosentánnal további hat hónapig. Mind a kórházi felvételek száma, mind a szívelégtelenség tünetei szignifikánsan jobbnak bizonyultak a napi 2×125 mg bosentánnal kezelt csoportban a placebo-csoportéhoz képest. A kezdeti ígéretes eredmények alapján jelenleg két nagyobb klinikai vizsgálat folyik, eredményük még nem áll rendelkezésre (ENABLE I és II.). A bosentan úgynevezett nem szelektív ET_A/ET_B receptorantagonista, adásakor emelkedik a szérumban keringő endotelin-1 szintje, mivel az

ET_B-receptor felelős az endotelin szérumból való eliminálásáért, és stimulálásakor nő a nitrogén-monoxid és a prosztaglandin koncentrációja is. Ezzel szemben a szelektív ET_A-receptor-antagonisták (BQ-123, sitaxsentan, LU135252 kevésbé) anélkül csökkentik a keringő endotelin-1 szérumszintjét, hogy megszűnne a kedvező hemodinamikai hatásuk. A BQ123 infúziójakor szisztémás vasodilatatio alakul ki a pulmonalis

vascularis rezisztencia egyidejű csökkenésével. A sitaxsentan elsősorban a pulmonalis vascularis rezisztenciaerekre hat, a LU135252 hatása a BQ123-mal megegyező. Valószínű, hogy a szelektív ET_A-receptor-antagonista alkalmazása hosszú távon előnyösebb, mint a nem szelektív ET_A/ET_B receptorantagonistáké, mivel a kialakuló endotelin-1-szint-emelkedés kioltja a kedvező hemodinamikai hatást.

IRODALOM

- Drexler H, Hornig B. Endothelial dysfunction in human disease. *J Mol Cell Cardiol* 1999;31:51-60.
- Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Eur Heart J* 1997;18(Suppl):19-29.
- Boulangier CMC. Secondary endothelial dysfunction: hypertension and heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 1999;31:39-49.
- Negrao CE, Hamilton MA, Fonarow GC, Hage A, Moriguchi JD, Middlekauff HR. Impaired endothelium-mediated vasodilatation is not the principal cause of vasoconstriction in heart failure. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)* 2000;278:168-74.
- Ribeiro M, Brunini TMC, Ellory SC, Mann GE. Abnormalities in L-arginine transport and nitric-oxide biosynthesis in chronic renal and heart failure. *Cardiovasc Res* 2001;49:697-712.
- Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Eur Heart J* 1997;18(Suppl.E):19-29.
- Cowburn PJ, Cleland JGF. Endothelin antagonists for chronic heart failure: do they have a role? *Eur Heart J* 2001;22:1772-84.
- Celermayer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-5.
- Asmar RG, Topouchian JA, Benetos A, Sayegh FA, Mourad JJ, Safar ME. Non-invasive evaluation of arterial abnormalities in hypertensive patients. *J Hypertension* 1997;15(Suppl2):99-107.
- Fathi R, Marwick TH. Noninvasive tests of vascular function and structure: Why and how to perform them? *Am Heart J* 2001;141:694-703.
- Hornig B, Maier V, Drexler H. Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1996;93:210-214.
- Sessa WC, Pritchard K, Seyedi N, Wang J, Hintze TH. Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circ Res* 1994;74:349-53.
- Inoue N, Ramasamy S, Fukai T, Nerem RM, Harrison DG. Shear stress modulates expression of Cu/Zn superoxide dismutase in human aortic endothelial cells. *Circ Res* 1996;79:32-7.
- Mancini GBJ. Long-term use of angiotensin-converting enzyme inhibitors to modify endothelial dysfunction: a review of clinical investigations. *Clin Invest Med* 2000;23:144-61.
- Varin R, Mulder P, Tamion F, Richard V, Henry JP, Lallemand F, et al. Improvement of endothelial function by chronic angiotensin-converting enzyme inhibition in heart failure. Role of nitric oxide, prostanoids, oxidant stress, and bradykinin. *Circulation* 2000;102:351-6.
- Drexler H, Kurtz S, Jeserich M, Münzel T, Hornig B. Effect of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial function in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1995;76:13-8.
- Stephens N, Drinkhill MJ, Hall AS, Ball SG, Hegarty AM. Structure and in vitro function of human subcutaneous small arteries in mild heart failure. *Am J Physiol* 1998;274:C1298-305.
- Bridges AB, McLaren M, Belch JJ. A comparative study of captopril and enalapril on endothelial cell function in congestive heart failure patients. *Angiology* 1995;46:811-7.
- Malik FS, Lavie CJ, Mehra MR, Milani RV, Re RN. Renin-angiotensin system: genes to bedside. *Am Heart J* 1997;134:514-26.
- Staessen JA, Wang JG, Ginocchio G, Petrov V, Saavedra AP, Suobrier F, et al. The deletion-insertion polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk. *J Hypertension* 1997;15:1579-92.
- Butler R, Morris AD, Burchell B, Sruthers AD. DD Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with endothelial dysfunction in normal humans. *Hypertension* 1999;33:1164-8.
- Perticone F, Ceravolo R, Maio R, Ventura G, Zingone A, Perrotti N, et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with endothelium-dependent vasodilation in never treated hypertensive patients. *Hypertension* 1998;31:900-905.
- Prasad A, Narayanan S, Husain S, Padder F, Waclawiw MA, Epstein N, et al. Insertion-deletion polymorphism of the ACE-gene modulates reversibility of endothelial dysfunction with ACE-inhibition. *Circulation* 2000;102:35-4.
- Prasad A, Narayanan S, Waclawiw MA, Epstein N, Quyyumi AA. The insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene determines coronary vascular tone and nitric oxide activity. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1579-86.
- Vanèura V, Hubáček J, Málek I, Gebauerová M, Pít'ha J, Dorazilová Z, et al. Does angiotensin-converting enzyme polymorphism influence the clinical manifestation and progression of heart failure in patients with dilated cardiomyopathy? *Am J Cardiol* 1999;83:461-2.
- Prasad A, Tupas-Habib T, Schenke WH, Mincemoyer R, Panza JA, Waclawiw MA, et al. Acute and chronic angiotensin-1 receptor antagonist reverses endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2000;101:2349-54.
- Drexler H. Endothelium as a therapeutic target in heart failure. *Circulation* 1998;98:2652-5.
- Hornig B, Arakawa N, Haussmann D, Drexler H. Differential effects of quinaprilat and enalaprilat on endothelial function of conduit arteries in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998;98:2824-28.
- Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999;35:67-70.
- Celermayer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol* 1997;30:325-33.
- Deedwania PC. Endothelium: A new target for cardiovascular therapeutics. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:67-70.



„MÉLTÁNYOSSÁG AZ EGÉSZSÉGÜGYBEN”

ELTE, Budapest, Pázmány Péter sétány 1/A., Időpontja: 2002. november 9.

A rendezvény védnöke: dr. Göncz Kinga, államtitkár.

9.30: Megnyitó és plenáris előadások.

13.00: Műhelyszekciók

(Az egészségi állapot egyenlőtlenségei és a lehetséges válaszok; Méltányosság az egészségügyi ellátásban; Méltányosság és költséghatékonyság a gyógyszerterápiában).

15.15: Plenáris megbeszélés

Szervezők: Astra Zeneca Kft. és az ELTE Szociálpolitikai Tanszékének Egészség-gazdaságtani Központja

Információ: Muszbek Noémi; telefon: (06-1) 457-7834. Jelentkezés: Szegvári Boglárka; telefon: (06-1) 457-7823.