

## Endotheldiszfunkció és hypertonia

Kelemen Judit  
Blaskó György

### ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND HYPERTENSION

In the past two decades numerous data has been collected about the role of endothelium in the development of several cardiovascular disorders i.e. hypertension, congestive heart failure and atherosclerosis. Endothelial cells had been thought to be passive barriers only, but it turned out that through paracrine and autocrine hormone secretion they take part in modulating and regulating the vasodilator and vasoconstrictor effects being directed to vascular smooth muscle cells. The intact endothelium prevents the adhesion of platelets and monocytes, the platelet aggregation, as well as the migration and proliferation of vascular smooth muscle cells. It has been shown that both in experimental and human hypertension the endothelial function i.e. the so-called endothel-dependent vasodilatation is damaged, being the main feature of endothelial dysfunction. In spite of extensive research it is not clear whether endothelial dysfunction is a cause or a consequence of hypertension, with exact pathomechanism being also unclear. Methods, by which this important parameter could be precisely measured are under development. Researchers also examine whether recently used antihypertensive agents could improve or eliminate endothelial dysfunction and whether this effect may offer benefit to patients in terms of morbidity and mortality.

This article attempts to summarize the most up-to-date information about the endothelial dysfunction research.

**endothelial dysfunction, hypertension,  
nitric oxide, endothelin-1, haemostasis,  
antihypertensive treatment**

Érkezett: 2001. június 1.  
Elfogadva: 2001. szeptember 13.

Az utóbbi két évtizedben számos adat gyűlt össze az endothelium szerepéről a különböző cardiovascularis kórfolyamatok – elsősorban a hypertonia, a keringési elégtelenség és az atherosclerosis – létrejöttében. A sokáig csak passzív barrierként számon tartott endothel-sejtekről kiderült, hogy parakrin és autokrin hormontermelés révén részt vesznek a vascularis simaizmokra irányuló vasodilatator és vasoconstrictor hatások modulálásában és regulációjában, az ép endothel gátolja a thrombocyták és a monocyták adhaesióját, a thrombocytáaggregációt, továbbá az érfali simaizomsejtek migrációját és proliferációját. Kimutatták, hogy mind experimentális, mind humán hypertoniában gyakorlatilag minden esetben károsodik az endothel működése, az úgynevezett endotheldependens vasodilatatio. Ezt a károsodott működést nevezzük endotheldiszfunkciónak. Az intenzív kutatások ellenére ma még nem tisztázott, hogy az endotheldiszfunkció oka vagy következménye-e a hypertoniának, és pontosan mitől jön létre. Folyik azoknak a módszereknek a kidolgozása, amelyekkel pontosan és reprodukálhatóan mérhető lesz ez a fontos paraméter. Ugyancsak kiterjedt vizsgálódás tárgya, hogy a jelenleg használt antihypertenzívumok képesek-e – és milyen mértékben – enyhíteni vagy megszüntetni az endotheldiszfunkciót, és ez a hatás lefordítható-e a betegek morbiditása és mortalitása szempontjából is mérhető haszonra. Jelen cikk az endotheldiszfunkció kutatásainak legfrissebb eredményeit kísérli meg összefoglalni.

**endotheldiszfunkció, hypertonia,  
nitrogén-oxid, endothelin-1, hemosztázis,  
antihypertenzív kezelés**

KELEMEN JUDIT (levelező szerző/correspondent), BLASKÓ GYÖRGY: Sanofi-Synthelabo Rt., Orvosiigazgatóság/Sanofi-Synthelabo Ltd. Medical Director; H-1045 Budapest Tó u. 1–5.

**A**z endothelsejtek a szervezetben több kilogrammnyi egységes szervet alkotnak, amelynek számos funkciója ismert. Vasokonstrictor és vasodilatator mechanizmusok révén részt vesznek az értónus szabályozásában, szerepet játszanak a haemostasisban és az érfali proliferációs folyamatokban is.

## Az értónus szabályozása

Az endothelium az értónus fenntartásában komplex módon, vasodilatator és vasoconstrictor ágensek szintézisével és kiválasztásával vesz részt. Ezek a mechanizmusok a legkülönbözőbb ingerek hatására aktiválódnak a szervezetben, és ép viszonyok között egy rendkívül érzékenyen szabályozott rendszerben integrálódnak. Didaktikai okokból a két rendszert először különválasztva tekintjük át.

## A vasodilatator rendszer

### Az L-arginin–nitrogén-oxid út

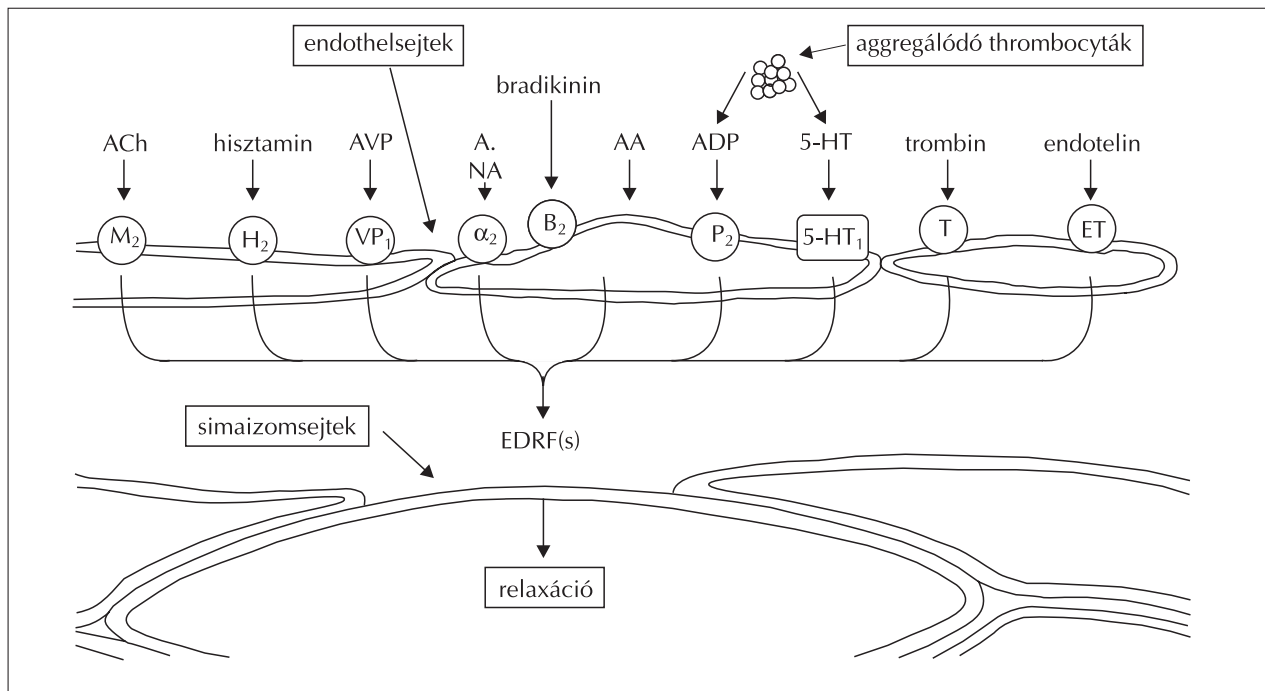
Az endothelsejtek által szintetizált legfontosabb vasodilatator anyag egy gáz, a nitrogén-oxid (NO),

amelyet sokáig EDRF-ként (endothel derived relax factor) ismertek, és *Ignarro* azonosította, 1986-ban (1). Az L-arginin–L-citrullin átalakulás során, a nitrogén-oxid-szintáz enzim hatására keletkezik (2). A nitrogén-oxid-szintáz enzimnek három izoformja létezik, közülük kettő – az endothelialis és a neuronális forma – konstitucionális, azaz állandóan aktív és kalciumdependens; a harmadik indukálható és kalciumindependens. A nitrogén-oxid-szintáz enzim kofaktorként tetrahydrobiopterint, FAD-ot (flavin adenin dinukleotid), FMN-t (flavin mononukleotid) és NADPH-t igényel (3).

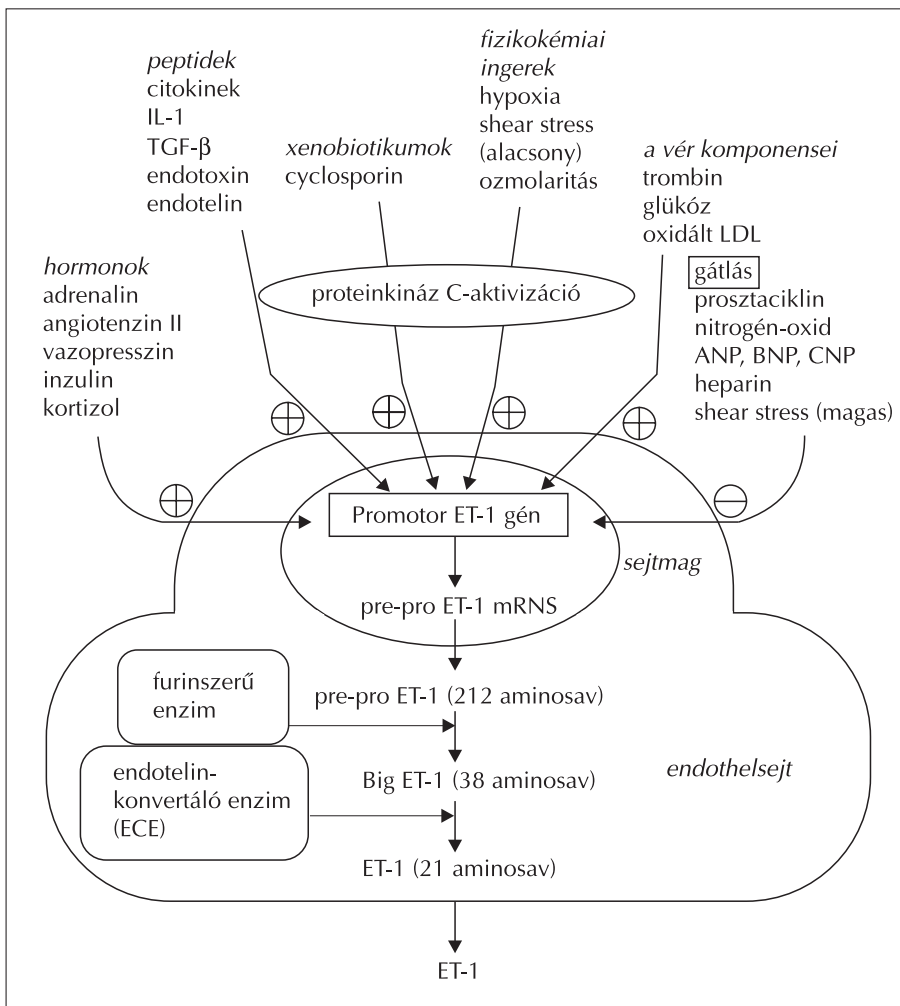
Az endothelialis nitrogén-oxid-szintázt különböző faktorok képesek aktiválni, így a thrombocytákból származó ADP, szerotonin és trombin, egyes hormonok, illetve autakoidok: bradikinin, hisztamin, noradrenalin, vazopresszin, substance P, acetil-kolin, illetve mechanikus ingerek mint a nyírőerő (shear stress) (4) (1. ábra).

A nitrogén-oxid a vascularis simaizomsejtben a guanilcikláz enzimhez kötődve stimulálja a ciklikus guanozin-monofoszfát (cGMP) szintézisét, amely az intracelluláris kalciumkoncentráció csökkenésén keresztül vezet simaizom-relaxációhoz (2). Az endothelsejtek nitrogén-oxid-kibocsátása folyamatos (tónusos), és hozzájárul a bazális értónushoz (5). Különösen fontos a szerepe a kis kaliberű re-

1. ábra. Az endotheldependens vasorelaxatiót kiváltó tényezők



EDRF – endothel eredetű relaxálófaktorok (magában foglalja a nitrogén-oxidot, a prosztaciklint és az EDHF-et); AA – arachidonsav; AVP – arginin-vasopresszin; 5-HT – szerotonin; ACh – acetil-kolin; A – adrenalin; NA – noradrenalin; M<sub>2</sub> – muszkarinerg receptor; B<sub>2</sub> – bradikininreceptor; P<sub>2</sub> – purinerg receptor



2. ábra. Az endotelinszintézis, az aktiváló- és gátlómechanizmusok

zisztenciaartériákban. Normális körülmények között a relaxálófaktorok dominálnak, a contractiót okozó faktorok rovására. A nitrogén-oxid felezési ideje igen rövid (körülbelül 6–30 másodperc) (5), mivel a különböző endogén mechanizmusok gyorsan inaktíválják. A nitrogén-oxid vasorelaxans hatása mellett thrombocyta- és monocytadhaesiót gátló, illetve antiaggregációs hatásokkal is rendelkezik, valamint gátolja a vascularis simaizomsejtek proliferációját és migrációját (3, 6). A hipertonia különböző állatkísérletes modelljeiben, a humán hipertonia esszenciális és szekunder formáiban, valamint praeclampsziában is kimutatták az endotheldependens, nitrogén-oxid mediálta vasorelaxatio károsodását (7). Ennek hátterében különböző mechanizmusokat tételeznek fel. Ezek között szerepel a nitrogén-oxid-szintáz csökkent aktivitása (8) vagy gátlása, a nitrogén-oxid-szintáz szubsztrátjának, az

L-argininnek csökkent hozzáférhetősége, az endogén nitrogén-oxid-antagonisták fokozott képződése (9), illetve a keletkezett nitrogén-oxid oxidatív szabad gyökök általi fokozott inaktíválása (10). A legtöbb szerző ez utóbbi mechanizmust vallja döntőnek a hypertoniával társult endotheldiszfunkció patogenezisében. Ugyanakkor úgy tűnik, hogy – szemben több állatkísérletes modellben tapasztalttal – a humán hipertonia kialakulásában az endotheldiszfunkció nem játszik döntő szerepet, kivéve talán a malignus hypertoniát és az eclampsiát. Valószínűleg az érben megemelkedett nyomás az a közös tényező, amely kiváltja az endothel károsodását, a vasodilatator hatások gyengülését, és így az egyensúly eltolódását.

### A prosztaciklinek

Az endothelsejtek a nitrogén-oxid mellett prosztaciklint is szintetizálnak, amely amellet, hogy erőteljes vasorelaxans, hatékonyan gátolja a thrombocytafunkciókat is. Prekurzora a sejtmembránban található arachidonsav. A prosztaciklin a simaizomsejtben az adenil-cikláz enzim aktiválása révén fokozza a ciklikus AMP képződését. A  $PGI_2$  és a nitrogén-oxid tehát szinergista hatású mind a vasodilatatio, mind a thrombocytáaggregáció-gátlás tekintetében (10, 11).

### Az EDHF

A harmadik, endothel által szintetizált vasodilatator anyag az EDHF (endothelium derived hyperpolarizing factor), amelynek még nem teljesen ismert sem mibenléte, sem fiziológiai szerepe; valószínűleg a  $K^+$ -csatorna nyitása révén vezet a vascularis simaizom hiperpolarizációjához és következményes relaxációjához (12).

## A vasoconstrictor rendszer

### Az endothelin-1

Az endothelin-1 (ET-1) 21 aminosavból álló peptid, ez a ma ismert legerősebb vasoconstrictor anyag. (Jelenleg három izopeptidjét ismerjük, ezeket három különböző gén kódolja, közülük az endothel az endothelin-1-et állítja elő.) A vérben csak pmol nagyságrendű koncentrációban van jelen, mivel főként az endothelsejt abluminalis oldalán választódik ki, parakrin módon hatva az ott lévő simaizomsejtekre. Az endothelin-1-elválásztás is tónusos, akár csak a nitrogén-oxidé, és élettanilag ugyancsak szerepet játszik a normál értónus fenntartásában. Azonban míg külső ingerekre a nitrogén-oxid kibocsátása percekben belül fokozódik, s a hatás nagyon rövid, gyorsan felfüggeszthető, addig az endothelinszintézis transzkripcionális szinten regulálódik, így az ingert csak bizonyos késleltetéssel követi, és a hatás hosszabb ideig fennmarad. Az ET-1-transzkripció fokozódását számos hatás válthatja ki (13) (2. ábra). Előidézhetik különböző hormonok, például az adrenalin, az angiotenzin II (amelynek szerepe essentialis hypertóniában különösen lényeges), a vazopresszin, az inzulin és a kortizol, egyes citokinek (gyulladásos mediátorok), fizikokémiai ingerek, például a hypoxia, a vér egyes összetevői, mint a glükóz, a trombin, az oxidált LDL-partikulumok (14). Mindezek a hatások valószínűleg a proteinkináz C aktiválódásán keresztül indukálják az endothelin-1 gén promóter régióját (15). Az endothelinszintézis első lépése a 212 aminosavból álló molekula, a pre-pro endothelin-1 képződése, amelyből egy furinszerű enzim kihalítja a proendothelint (ezt big endothelin néven is ismerjük, valamelyest aktív), majd a big endothelinből az ECE (endothelinkonvertáz enzim) hasítja le az aktív endothelin-1 molekulát. Az endothelin-1 a vasoconstrictor hatás mellett számos egyéb hatással is rendelkezik. Fokozza a szimpatikus aktivitást, stimulálja a renin, az angiotenzin II, az aldoszteron és a vazopresszin szintézisét, növeli a simaizomsejtek érzékenységét egyéb vasoconstrictor ágensek iránt, valamint – co-mitogén és növekedési faktor lévén – döntő szerepet játszik a cardialis és vascularis hypertrophiában (16).

Az endothelin-1 leírt hatásai az ET<sub>A</sub>-receptorokon keresztül valósulnak meg, amelyek döntően a vascularis simaizomsejteken találhatók. Úgynevezett ET<sub>B</sub>-receptor található viszont az endothelsejtek felületén, amely nemcsak az ET-1-re, hanem a többi izopeptidre (ET-2, ET-3) is reagál, a hatás eredménye – PGI<sub>2</sub>- és nitrogén-oxid-kibocsátáson keresztül – vasorelaxatio (14, 17) (3. ábra).

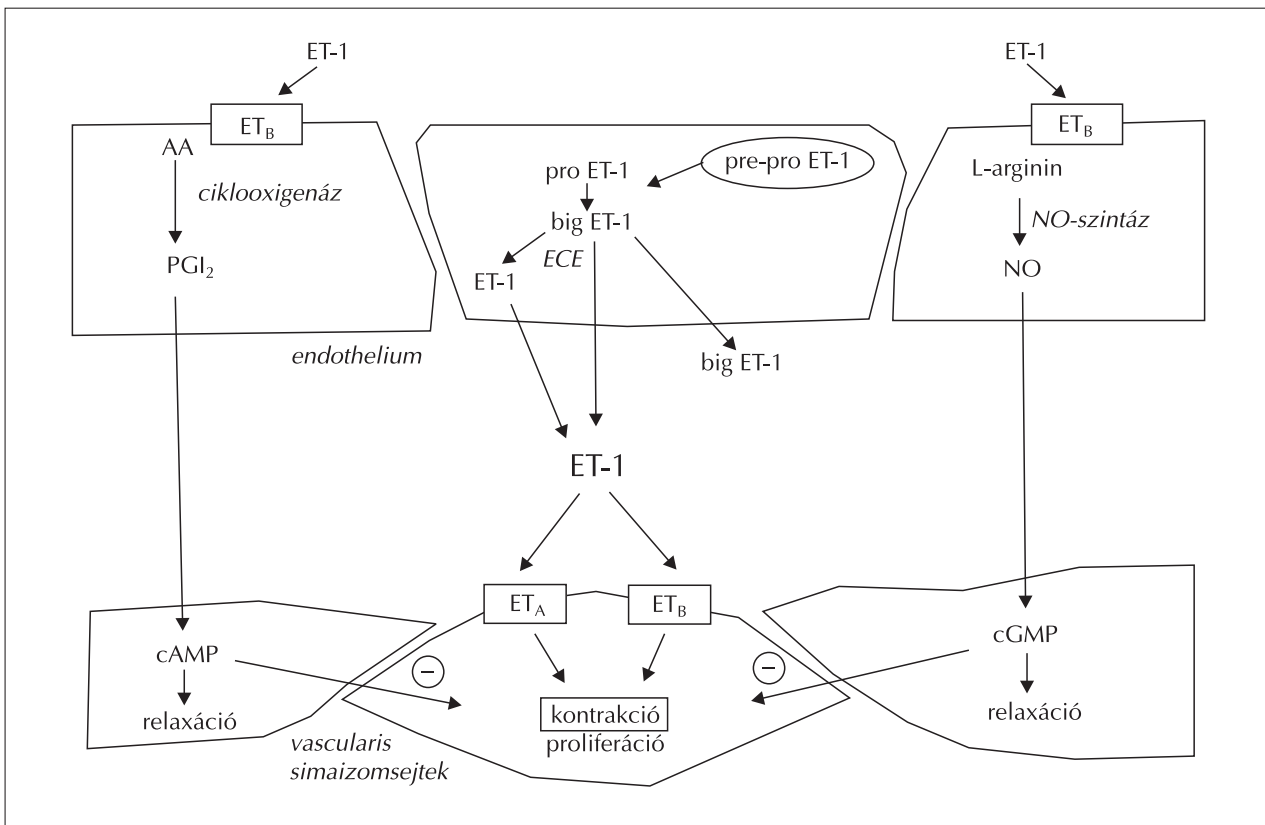
Experimentális hypertoniamodellekben és humán hypertóniában az endothelin-1-expresszió általában nem fokozott, patogenetikai szerepe ezért itt kérdéses (18). Egyéb kórképekben azonban bizonyítottan szerepet játszik, úgymint az atherosclerosis folyamatában, az akut coronaria szindrómákban, az ischaemiás-reperfúziós sérülésben és a szívelégtelenségben. Saját eredményeink szerint az igen rövid félélet-idejű PGE<sub>1</sub> intravénás adása Fontaine III. stádiumban lévő, obliteratív érbetegeknél 4–6 hét időtartamig jelentősen gátolja az endothelin-1 szintézisét (19). Ezekben az állapotokban az endothelin-1 szintje az egyik legjobb prognosztikai faktor. Jelenleg vizsgálják azokat az új vegyületeket, amelyek hypertóniában az endothelin út gátlása révén avatkoznak be a kórfolyamatba [az endothelinreceptor-antagonisták (forbolészterek, bosentan) alkalmazása a klinikai kipróbálás stádiumába került, illetve hipotetikusan az ECE-gátlók jönnek szóba (20–22)].

### Egyéb vasoconstrictorok

Az endothelsejt az endothelin-1 mellett egyéb vasoconstrictor anyagokat is szintetizál (3) a ciklooxygenáz enzim közreműködésével, ezek a PGH<sub>2</sub> és a PGF<sub>2α</sub>. Erőteljes vasoconstrictorok az oxidatív szabad gyökök is, főként a szuperoxid anion és a hidrogén-peroxid.

## Az oxidatív stressz jelentősége a hypertóniával társult endotheldiszfunkcióban

Az oxidatív stressz endotheldiszfunkcióban játszott szerepének áttekintésén keresztül betekintést nyerhetünk az endothelfunkciók – vasoconstrictio/vasodilatatio – finoman szabályozott egyensúlyába, hiszen az oxidatív szabad gyökök mindkét oldal működését befolyásolják. Az erekben az oxidatív szabad gyökök legfontosabb képviselője a szuperoxid anion (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), amely tovább alakulhat a szintén reaktív hidrogén-peroxiddá (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), hidroxilgyökké (OH·) vagy nitrogén-oxiddal reagálva peroxinitritté (OONO·). A szuperoxid számos reakcióúton jöhet létre, amelyek közül a legfontosabbak a NADH/NADPH-oxidáz, a xantinoxidáz és a ciklooxygenáz (23) (4. ábra). A szuperoxid anion és a hidrogén-peroxid direkt vasoconstrictorok (23), mivel a sarcoplasmás reticulumból mobilizálják a kalciumionokat, emellett azzal is hoz-



3. ábra. Az endotelin-1 hatásai az endothelsejtben és a vascularis simaizomsejtben

záródnak a vasoconstrictióhoz, hogy „befogják” a nitrogén-oxid-molekulákat, a már említett (szintén potens szabad gyök) peroxinitritet képezve belőlük; így hipertónia esetén – amikor a szuperoxid anion képzése fokozott – a vasodilatatio-vasoconstrictio egyensúlyát eltolják a vasoconstrictio irányába. A nitrogén-oxid szintjének csökkenésével fokozódik a vascularis adhaesiós molekulák és a monocytá kemotaktikus proteinjének a szintézise, elősegítve a monocyták és thrombocyták kitapadását, és nő a lipidperoxidáció; ezek a folyamatok köztudottan fontos szerepet játszanak az atherosclerosisban. Emellett az oxidatív szabad gyökök kulcsszerepet játszanak a sejtek jelátviteli mechanizmusaiban, aktiválva a különböző növekedési faktorokat, így stimulálják a simaizomsejtek proliferációját és hypertrophiáját, amely hozzájárul az érfa megvastagodásához és a remodelinghez (24).

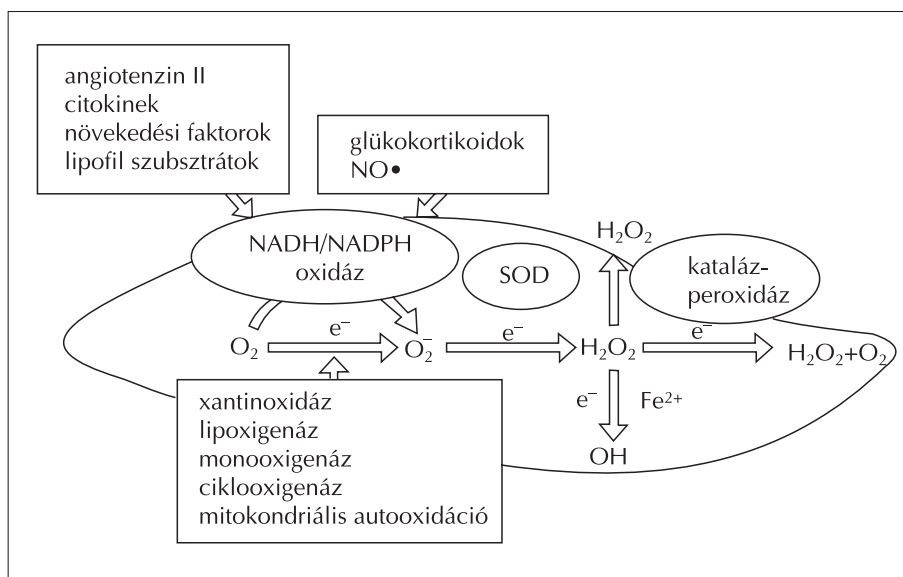
Normális körülmények között a keletkezett szabad gyököket a szervezet saját antioxidáns rendszere hatástalanítja. Ebben a legfontosabb enzim a szuperoxid-diszmutáz (SOD). Mind állatokon, mind embernél kimutatták, hogy a hipertónia egyes for-

máiban a szuperoxid-diszmutáz aktivitása csökkent, amely szintén hozzájárulhat az endotheldiszfunkcióhoz (4. ábra).

## A szöveti renin-angiotenzin rendszer

Az endothelsejt egyik legfontosabb enzime az angiotenzinkonvertáló enzim (ACE), amely a sejtmembránon helyezkedik el. Funkciója kettős: egyrészt az angiotenzin I-ből angiotenzin II-t képez, másrészt inaktív fragmentumokká bontja a bradikininint. Az angiotenzin II több szempontból is negatív hatást gyakorol az endothelfunkciókra. Stimulálja az endotelin-1 szintézisét és a vasoconstrictor prosztanoidok felszabadulását, a proteinkináz C aktiválásán keresztül gátolja a nitrogén-oxid-szintáz; fokozza az oxidatív stresszt, mivel serkenti a sejtmembránhoz kötött NADH/NADPH-oxidáz működését, amely a szuperoxid anionok egyik fontos forrása. A bradikinin az endothelsejt felszínén található B<sub>2</sub>-

4. ábra. Az oxidatív szabad gyökök képződési útja a vascularis simaizomsejtekben



SOD: szuperoxid-dizmutáz

receptorokon keresztül stimulálja a nitrogén-oxid-kibocsátást, az ACE enzim tehát – a bradikinin lebontásával – a nitrogén-oxid egyik fontos forrását szünteti meg. E hatások eredőjeként a vasodilatatio-vasoconstrictio egyensúlya eltolódik a vasoconstrictio irányába.

## Kapcsolat a hipertonia és az atherothrombosis között – az endothel és a haemostasis

Az endothelsejtek fiziológiai funkciói közé tartozik a haemostasis regulálása (25), hiszen ép viszonyok mellett a vér fluiditásának fenntartása a feladat, sérüléskor pedig a minél gyorsabb és hatékonyabb véralvadás elősegítése. Normális körülmények között az endothelsejtek antikoaguláns és fibrinolitikus hatásúak, érsérülés vagy tartós mechanikai inger (shear stress) fennállásakor viszont a prokoaguláns hatások kerülnek előtérbe. Az ép endothelsejtek felületén található a trombint megkötő és aktivitását gátló trombomodulin. A trombin-trombomodulin komplex a protein C aktiválásán keresztül az Va és VIIa alvadási faktort is inaktíválja. További, endothelfüggő protektív hatást jelent az antitrombin III, amely a plazmában található, de kötődve az endothelsejtek felületén lévő heparán-szulfáthoz, aktivitása többszörösére fokozódik, gátolva a IXa, VIIa és Xa alvadási faktorokat. Ezenkívül az endothelsejtek konstitutív módon választanak ki TFPI-t (szövetifaktor-inhibitor), amely ne-

vének megfelelően a szöveti faktort gátolja. Endotheldiszfunkció fennállásakor túlsúlyba kerülnek a prokoaguláns hatások: az endothel – aktiválódását követően – szöveti faktort, V faktort, von Willebrand-faktort, thrombospondint, thrombocytaktiváló faktort (PAF) választ ki, és megkötö a IXa és Xa faktorokat. (A nyugvó endotheliumban egyáltalán nem mutatható ki sem szöveti faktor, sem PAF-szintézis; a többi említett faktor szintézise is jóval alacsonyabb szinten folyik.) Az endothelsejtek szerepe a fibrinolízisben kettős: kimutatható mind a tPA (szöveti plazminogénaktivátor), mind a PAI-1 (plazminogénaktivátor-inhibitor) szintézise. A plazminogénaktivátor a plazminogént plazminná hasítja, amely a továbbiakban a fibrint bontja fibrin-degradációs termékekké. A PAI-1 inaktíválja a tPA-t, valamint a XIa faktort és a protein C-t. Endotheldiszfunkció esetén – hasonlóan a vasodilatatio-contractio mechanizmusokhoz – az egyensúly eltolódik a prokoaguláns hatások felé, amely szerepet játszik az atherothrombosis (például az akut coronaria szindróma) kialakulásában.

## Az endotheldiszfunkció mérési lehetőségei

A jelenleg rendelkezésre álló vizsgálati módszerek (26) a következők:

*Intracoronariás vizsgálatok:* A coronariaerek funkciója mérhető kvantitatív koronarográfiával, intracoronariás Doppler-technikával, illetve arra alkalmas laboratóriumokban termodilúciós módszerrel is. A különböző agonisták intracoronariás infúziójára adott válasz (az érlumenátmérő vagy az

áramlás növekedésének mértéke) endotheldiszzfunkcióra diagnosztikus (27, 28).

*Impedanciapletizmográfia:* Az alkar véráramlását mérik különböző agonisták (rendszerint acetilkolin vagy metakolin) intraartériás infúzióját követően. Előnye, hogy olcsó; hátránya viszont, hogy különböző időpontokban viszonylag nagy variabilitást mutat, ami nehezíti az értékelést.

*Az arteria brachialis ultrahangvizsgálata – flow mediált dilatáció (FMD):* A felkar ötperces leszorítása reaktív hyperaemiát eredményez (a véráramlás öt-hétszeresére nő), ami a fokozott shear stress miatt nitrogén-oxid-mediált vasodilatációt okoz, ez regisztrálható ultrahanggal. A vizsgálat variabilitása mindössze 2%; további előnye, hogy nem invazív, bármikor ismételhető, akár nagyszámú betegnél is, ezért hosszú távú nyomon követésre különösen alkalmas.

### Az antihipertenzív kezelés hatása az endotheldiszzfunkcióra

Az endotheldiszzfunkció és az atherosclerosis folyamata között fennálló szoros kapcsolat vezetett arra a felismerésre, hogy az antihipertenzív kezelés egyik fontos célkitűzésévé válhat a károsodott, endotheldependens vasodilatatio helyreállítása. Essentialis hypertoniában pusztán a vérnyomáscsökkentés nem elégséges az acetil-kolinra vagy metakolinra adott válaszreakció (vasodilatatio) normalizálásához. Ezért valószínűleg az egyes gyógyszerek specifikus hatásának tudható be az endothelfunkció javulása. Némi megszorítást jelent, hogy ugyanakkor a hypertoniában kimutatott endothelkárosodás alapja a nitrogén-oxid csökkent hozzáférhetősége, ezért a specifikus agonistákra (acetilkolin, bradikinin) adott válaszreakció nem biztos, hogy jól jellemzi az adott szer képességét az endothelfunkciók helyreállítását illetően.

*Béta-receptor-blokkolók:* Csak kevés vizsgálat ismeretes, amely a  $\beta$ -receptor-blokkolók endotheldiszzfunkcióra kifejtett hatását értékelte (29). Atenolol nem javította sem az acetil-kolinra, sem a bradikininre adott válaszreakciót (30). Ezzel szemben az újabb generációs szerek közül a nebivololról mind experimentális, mind humán vizsgálatok során sikerült kimutatni, hogy – valószínűleg nitrogén-oxid-mediált mechanizmus révén – vasodilatációt okoz a perifériás erekben (31). Antioxidáns és endotheldiszzfunkciót javító hatású a carvedilol is (nem szelektív  $\beta$ -receptor-blokkoló, de  $\alpha$ -receptor-blokkoló hatása is van).

*Kalciumantagonisták:* A legtöbb adat talán a kalciumantagonistákkal kapcsolatosan gyűlt össze. Az

állatkísérletes modellek mellett különböző vizsgálati protokollok mellett több humán vizsgálat is bizonyítja pozitív hatásukat az endotheldependens vasorelaxációra mind a glutealis régió subcutan rezisztenciaereiben, mind az arteria brachialisban, mind pedig a coronariaerekben. A vizsgált ágensek között szerepel a nifedipin, nicardipin, diltiazem, amlodipin és a lacidipin (10, 32). Mivel az endothelsejteknek nincsenek feszültségfüggő kalciumcsatornái, ezért valószínűtlen, hogy a kalciumantagonisták jótékony hatását a kalcium mediálná (29). Experimentális adatok szerint a kalciumantagonistáknál – bár nem egyenlő mértékben – antioxidáns hatás is kimutatható. Egy vizsgálatban a lacidipin javította az acetil-kolinra, illetve bradikininre adott vasodilatációs választ, míg az atenolol hatástalannak bizonyult (33). Ugyanakkor a lacidipin jelentősen csökkentette az oxidatív stresszre jellemző plazmaparamétereket, például a plazmaperoxidázok, illetve az oxidált LDL szintjét.

*ACE-gátlók:* Habár több nagy vizsgálat igazolta az ACE-gátlók endotheldiszzfunkciót javító hatását coronariabetegségben, dyslipidaemiában vagy IgA-nephropathiás betegcsoportokban, a hypertoniában szenvedő betegpopulációban végzett vizsgálatok eredményei inkonzisztensnek bizonyultak. Egyes speciális érterületeken, például a vese ereiben javították a szisztémás L-arginin vasodilatator hatását, és helyreállították a cGMP-excretiót (34), ami a nitrogén-oxid-szintézis regenerálódását mutatja. A vizsgálok feltételezték, hogy ez a hatás nem specifikus, hanem inkább a vérnyomás normalizálódásához köthető. Az ACE-gátlók specifikusan képesek növelni a bradikininre adott vasodilatációs választ, mivel gátolják a bradikinin lebomlását; elősegítve ezzel az endotheldependens vasodilatatio egy másik útját (35–38). Meglepő módon az ACE-gátlók általában nem javították az acetil-kolinra adott választ a perifériás rezisztenciaerekben.

Egyes vizsgálatok szerint az ACE-gátlók csoportján belül a nagy szöveti specificitású vegyületek (quinapril, ramipril) hatékonyan csökkentik az endotheldiszzfunkciót (TREND, BANFF vizsgálatok; megjegyzendő azonban, hogy ezeket a vizsgálatokat nem hypertoniás betegekkel végezték), ugyanakkor a szöveti specificitással nem rendelkező ACE-gátlóknál nem sikerült ilyen hatást kimutatni (captopril, enalapril). Definitív következtetés egyelőre nem vonható le, ehhez a jövőben megfelelően tervezett és kivitelezett vizsgálatok szükségesek.

*Angiotenzinreceptor-blokkolók:* Az angiotenzinreceptor-blokkolók specifikusan gátolják az AT-1-receptorokat, amelyek az angiotenzin II imént részletezett valamennyi hatásáért felelősek. Ugyanakkor elméletileg az AT-1-receptor-blokkolók jelen-

létében az angiotenzin II a szabadon maradt AT-2-receptorokhoz kötődve stimulálja az endothelsejtek nitrogén-oxid-szintézisét, és párhuzamosan gátolja a ciklooxigenáz-függő kontrakciós faktorok (prosztanoidok) képződését (29). Valóban, a gyakorlatban essentialis hypertoniás betegeknél egyéves losartankezeléssel helyreállt az acetil-kolinra adott vasodilatatio. Új és érdekes megfigyelés, hogy a candesartan csökkentette egy nem szelektív endothelin-1-receptor-antagonista, a TAK-044 vasodilatációs hatását. Megfigyelték ugyanis, hogy essentialis hypertoniában az endothelinreceptor-antagonistára adott vasodilatatio kifejezettebb, mint egészségeseknél, ami azt jelenti, hogy hypertoniás betegeknél fokozott az endothelin-1 szintézise és az általa okozott vasoconstrictio (39). A candesartan hatása pedig annak tudható be, hogy ez az ágens csökkenti az angiotenzin II által stimulált endothelin-1-szintézist is, ami valószínűleg releváns hatás az endotheldiszfunkció csökkentésében.

### Egyéb lehetőségek az endotheldiszfunkció javítására

Tekintettel az oxidatív stressz központi szerepére az endotheldiszfunkció patomechanizmusában, logikusnak tűnt, hogy befolyásolásával kedvező hatás érhető el. Elméleti lehetőségként felmerült, hogy az antioxidánsok [C-vitamin (40), E-vitamin (41)], a szuperoxid-képződés gátlói, például xantinoxidázgátlók (42) (oxypurinol), illetve a szuperoxid-lebontást elősegítő vegyületek (szuperoxid-diszmutáz-analógok) hatékonyak lehetnek az en-

dothelműködés helyreállításában, s így közvetve a hypertonia kezelésében. Valóban, ezek mindegyikéről több-kevesebb experimentális, illetve humán kísérleti bizonyíték gyűlt össze, valódi terápiás hasznuk még megállapításra vár.

Az endothelinreceptor-antagonistákról, illetve az ECE-gátlókról már esett szó.

### Összefoglalás

A számos kísérleti adat összegzése alapján úgy tűnik, hogy a humán hypertonia gyakorlatilag minden esetben endotheldiszfunkcióhoz vezet, amelyet elsősorban az oxidatív szabad gyökök fokozott termelése vált ki. Természetesen ez a hipotézis még további megerősítést kíván (43). Kevésbé tudunk állást foglalni abban a kérdésben, hogy az endothel-diszfunkció vajon okozója-e a hypertoniának. Nem hanyagolható el azonban az endotheldiszfunkció fontos szerepe az egyéb – és igen gyakran a hypertoniával szorosan összefüggő – kórfolyamatokban, az atherosclerosisban, a szívelégtelenségben, az ischaemiás szívbetegségekben. Szintén nagy a jelentősége annak a ténynek, hogy nemcsak a hypertonia okozhat endotheldiszfunkciót, hanem számos más cardiovascularis rizikófaktor is, nevezetesen a hypercholesterinaemia (44), a dohányzás, a diabetes mellitus (45), amelyeknek együttes fennállása esetén az atherogen rizikó a többszörösére emelkedik. Az endotheldependens vasodilatatio károsodása a közös út, amelyen keresztül a rizikófaktorok a cardiovascularis rendszer károsodását okozzák, így ennek terápiás befolyásolása rendkívül fontos feladat.

### IRODALOM

1. Ignarro LJ, Byrns RE, Wood KS. Pharmacological and biochemical properties of endothelium-derived relaxing factor (EDRF): evidence that it is closely related to nitric oxide (NO) radical (abstract). *Circulation* 1986;74(Suppl II):287.
2. Vallance P, Moncada S. Nitric oxide in hypertension: physiology and pathophysiology. In: Endothelial function in hypertension. Webb and Vallance (eds). Berlin: Springer, 1997. p. 1-11.
3. Arnal J-F, Dinh-Xuan A-T, Pueyo M, et al. Endothelium-derived nitric oxide and vascular physiology and pathology. *Cell Mol Life Sci* 1999;55:1078-87.
4. Kiowski W. Endothelial dysfunction in hypertension. *Clin and Exper Hypertension* 1999;21(5&6):635-46.
5. Cannon RO. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium. *Clinical Chemistry* 1998;44(8B):1809-19.
6. Cooke JP, Tsao PS. Endothelial alterations in atherosclerosis: the role of nitric oxide. In: Endothelial function in hypertension. Webb and Vallance (eds). Berlin: Springer; 1997. p. 29-38.
7. Nava E, Salazar FJ, Lüscher TF. Endothelial function in hypertension: role of nitric oxide. In: Endothelial function in hypertension. Webb and Vallance (eds). Berlin: Springer; 1997. p. 13-27.
8. Cardillo C, Kilcoyne CM, Quyyumi AA, et al. Selective defect in nitric oxide synthesis may explain the impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with essential. *Circulation* 1998;97:851-6.
9. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor. A novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999;99:1141-6.
10. Lind L, Granstam S, Millgard J. Endothelium-dependent vasodilation in hypertension: a review. *Blood Pressure* 2000;9:4-15.
11. Cohen RA, Pagano PJ. Other factors in endothelial cell dysfunction in hypertension and diabetes. In: Endothelial function in hypertension. Webb and Vallance (eds). Berlin: Springer; 1997. p. 39-51.
12. Edwards G, Weston AH. Endothelium-derived hyperpolarizing factor – a critical appraisal. In: Jucker E (ed). Progress in Drug Research, Vol. 50. Basel (Switzerland): Birkhauser Verlag; 1998. p. 109-3.
13. Artinano AA de, Gonzalez VL-M. Endothelial dysfunction and hypertensive vasoconstriction. *Pharm Res* 1999;40(2):113-24.
14. Webb DJ, Gray GA. Vascular biology of the endothelin system. In:

- Endothelial function in hypertension. *Webb and Vallance* (eds). Berlin: Springer; 1997. p. 71-90.
15. Yamada Y, Okata M. Effects of protein kinase C activation and inhibition on endothelin-1 release from human aortic and pulmonary artery endothelial cells. *AJH* 1997;10:32-42.
  16. Schiffrin EL. Endothelin in hypertension: a role in vascular hypertrophy? In: *Webb, Vallance* (eds). Endothelial function in hypertension. Berlin: Springer; 1997. p. 109-21.
  17. Schiffrin EL. Role of endothelin-1 in hypertension. *Hypertension* 1999;34(part 2):876-81.
  18. Benigni A, Remuzzi G. Endothelin antagonists. *Lancet* 1999;353:133-8.
  19. Horváth P, Blaskó Gy, Farsang Cs. The possible role of endothelin in the long-lasting clinical effect of PGE<sub>1</sub> (Prostin VR). 16<sup>th</sup> World Congress of International Union of Angiol. Paris 1982. p. 109-0674.
  20. Krum MB, Viskoper RJ, et al. The effect of an endothelin-receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:784-90.
  21. Lüscher TF, Barton M. Endotelins and endothelin receptor antagonists. Therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs. *Circulation* 2000;102:2434-40.
  22. Moreau P. Endothelin in hypertension: a role for receptor antagonists? *Cardiovasc Res* 1998;39:534-42.
  23. Touyz RM. Oxidative stress and vascular damage in hypertension. *Current Hypertension Reports* 2000;2:98-105.
  24. McIntyre M, Bohr DF, Dominiczak AF. Endothelial function in hypertension. The role of superoxide anion. *Hypertension* 1999;34:539-45.
  25. Gerritsen ME. Physiologic functions of normal endothelial cells. In: *Biology of the Vasculature* 1996. p. 3-38.
  26. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *JACC* 1999;34(3):631-8.
  27. Antony I, Lerebours G, Nitenberg A. Angiotensin-converting enzyme inhibition restores flow-dependent and cold-pressor test-induced dilatations in coronary arteries of hypertensive patients. *Circulation* 1996;94:3115-22.
  28. Mancini G, Henry GC, Macaya C. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996;94:258-65.
  29. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L. Antihypertensive drugs and reversing of endothelial dysfunction in hypertension. *Current Hypertension Reports* 2000;2:64-70.
  30. Schiffrin LE, Deng LY. Structure and function of resistance arteries of hypertensive patients treated with a beta-blocker or a calcium channel antagonist. *J Hypertens* 1996;14:1247-55.
  31. Dawes M, Brett SE, et al. The vasodilator action of nebivolol in forearm vasculature of subjects with essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:460-3.
  32. Taddei S, Virdis A, et al. Lacidipine restores endothelium-dependent vasodilation in essential hypertensive patients. *Hypertension* 1997;30:1606-12.
  33. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Different effect of a calcium-antagonist and a beta-blocker on nitric oxide availability in essential hypertensive patients. *J Hypertens* 1999;17:s129 (abs).
  34. Mimran A, Ribstein J, DuCailar G. Contrasting effect of antihypertensive treatment on the renal response to L-arginine. *Hypertension* 1995;26:937-41.
  35. Mancini GBJ. Long-term use of angiotensin-converting enzyme inhibitors to modify endothelial dysfunction: a review of clinical investigations. *Clin Invest Med* 2000;23(2):144-61.
  36. Pepine CJ. Improved endothelial function with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Cardiol* 1997;79(5A):29-32.
  37. Schiffrin E, Deng LY. Comparison of effects of angiotensin I-converting enzyme inhibition and  $\beta$ -blockade for 2 years on function of small arteries from hypertensive patients. *Hypertension* 1995;25:699-703.
  38. Taddei S, Ghiadoni L, Virdis A. Vasodilation to bradykinin is mediated by an ouabain-sensitive pathway as a compensatory mechanism for impaired nitric oxide availability in essential hypertensive patients. *Circulation* 1999;100:1400-05.
  39. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Vasoconstriction to endogenous endothelin-1 is increased in the peripheral circulation of patients with essential hypertension. *Circulation* 1999;100:1680-3.
  40. Solzbach U, Hornig B, Jeserich M, et al. Vitamin C improves endothelial dysfunction of epicardial coronary arteries in hypertensive patients. *Circulation* 1997;96:1513-19.
  41. The GISSI investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447-55.
  42. Cardillo C, Kilcoyne CM, et al. Xanthine oxidase inhibition with oxypurinol improves endothelial vasodilator function in hypercholesterolemic but not in hypertensive patients. *Hypertension* 1997;30:57-63.
  43. Van Zwieten PA. Endothelial dysfunction in hypertension. A critical evaluation. *Blood Pressure* 1997;6(Suppl 2):67-70.
  44. Hayakawa H, Raji L. Relationship between hypercholesterolaemia, endothelial dysfunction and hypertension. *J Hypertens* 1999;17:611-9.
  45. Cosentino F, Lüscher TF. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32(Suppl3):S54-S61.