

Endothelvédelem hypertoniás betegeknél

Kékes Ede

A szerző ismerteti az endothelium működésének alapelveit, a keringésszabályozó mechanizmus funkciójában bekövetkező változások – az endotheldiszfunkció – kialakulásának okait, a befolyásoló és triggerelő tényezőket. Magasvérnyomás-betegségben elsősorban az endotheldiszfunkció okozza az érfalban kialakuló strukturális elváltozásokat, a hypertoniás microangiopathia és a kialakuló szervkárosodások alapját képező vascularis remodellinget. Hypertonia fennállásakor éppen az endothelium kóros működése miatt más az ér reagálóképessége. A főbb gyógyszer-családok tagjai különbözően hatnak az endotheliumra, illetve az ott termelődő vasoaktív anyagokra. A hatás különbözősége adja az eltérően kedvező hatásokat. Az antihipertenzív szerek közül elsősorban az ACE-gátlóknak és a kalciumcsatorna-blokkolóknak (különösen a dihidropiridinek) ismert az endotheliumvédő hatása, de bizonyos β -receptor-blokkolók, az α -1-adrenerg-blokkolók, valamint más megközelítésben a statinok is képesek az endothelkárosodás befolyásolására.

**endothelium, vascularis remodelling,
endotheldiszfunkció, angiotenzin II,
nitrogén-monoxid, endotelin, hypertonia,
microvasculopathy**

ENDOTHELIUM PROTECTION IN HYPERTENSIVE PATIENTS

The author presents a review about the fundamental principles of normal endothelial function and the main causes for the development of endothelial dysfunction. First of all, endothelial dysfunction results in structural alterations in the wall of the vessel – the „vascular remodelling” in hypertension – and that is the base of hypertensive microangiopathy and target organ damage. In patients with high blood pressure the reactivity of vessels is impaired by the endothelial dysfunction. The members of the main drug groups can influence the vasoactive factors produced in endothelium differently. This different effects of drugs create different clinical benefits. Especially, the ACE inhibitors, the calcium antagonists (mostly the new generation of dihydropyridines) have endothelial protective effects, but some β -blockers, α -1 adrenergic blockers and – in a totally different way of action – the statins are capable of influencing the endothelial dysfunction.

**endothelium, vascular remodelling,
endothel dysfunction, angiotensine II,
nitric oxide, endothelin, hypertension,
microvasculopathy**

dr. Kékes Ede (levelezési cím/correspondence): IMS Egészségközpont, Kardiológia,
Budapest/International Medical Services; H-1035 Budapest, Vihar u. 29.

Érkezett: 2004. április 15.

Elfogadva: 2004. július 5.

Az endothelium az érlumen és az ér simaizomzata között elhelyezkedő egysejtes réteg; számtalan stimulus hatására olyan anyagok – hormonok, vasoaktív anyagok – termelődnek itt, amelyek segítségével egy érrendszeren belüli szabályozóközpont érvényesíti a keringés egyensúlyi állapotát. Ez a bonyolult rendszer sajátos szabályozómechanizmust alkot: elemei modulálják többek között a vascularis tónust – a vasoconstrictiót, vasorelaxatiót –, a thrombocyta funkcióit – adhézióját, aktivációját, aggregációját –, az alvadási mechanizmust, a fibrinolízist, a gyulladási kompo-

nenseket, az intimaproliferációt, a simaizom-proliferációt és -migrációt, a fibrotikus elemek kialakulását. Összetett szerepe révén igen érzékenyen reagál az érrendszert érintő betegségekre, úgymint: hypertonia, diabetes mellitus és ischaemiás szívbetegség. Az endothelium károsodása – az endotheldiszfunkció – kiható betegségek progressziójára; így ma már az alapbetegség kezeléséhez az endotheldiszfunkció terápiája is hozzátartozik. E közleményben csak a magasvérnyomás-betegséggel összefüggő legfontosabb adatokat elemzem, elsősorban a terápia szempontjából.

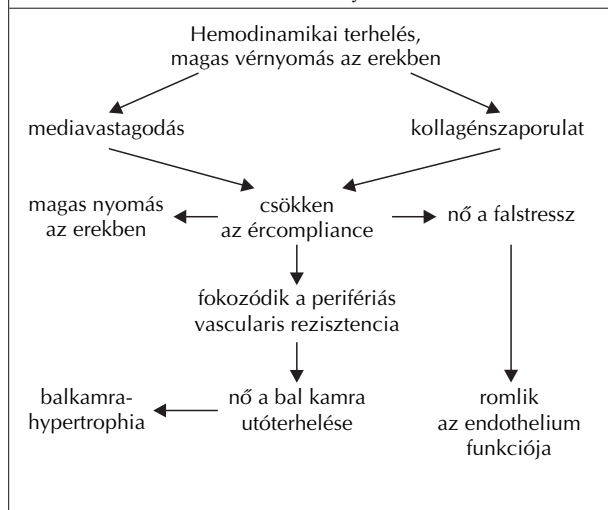
Az endotheldiszfunkció kialakulási mechanizmusa

Hypertonia fennállásakor mechanikai szempontból döntő tényező a *nyomásterhelésre adott vascularis válasz*: a media – a simaizomsejtek hypertrophiája (a sejt-méret növekedése) és hyperplasiája (a sejtszám növekedése) miatt – megvastagodik. Ennek eredményeképpen szűkül az erek lumene. Az elváltozás nemcsak a simaizomsejteket érinti, hanem a kötőszövetet is. A kollagénszaporulat miatt csökken az erek compliance-a: merevebbé válnak, nehezen tágulnak. Az előbbi folyamatot pozitív, az utóbbit negatív vascularis remodellingnek nevezik. Mindkét esetben az erekben belüli nyomásemelkedés miatt növekszik az artériás fal feszülése (a falstressz). A *vascularis remodelling* változásában az erek strukturális átalakulását jelzi. Ez a struktúraátalakulás megemeli a perifériás vascularis rezisztenciát, s ennek következtében nagyobb lesz a szívből kiáramló vérrel szembeni ellenállás, vagyis a szív utóterhelése növekedik. A bal kamra tartós nyomásterhelése, az ellenállás-növekedés a legnagyobb inger a balkamra-hypertrophia kialakulására, még akkor is, ha ebben más – nem hemodinamikai – tényezők is szerepet játszanak (1–3). Az összefüggések az 1. ábrán láthatók.

A tartós magas vérnyomás másik következménye az érfa legbelső rétegére, az endotheliumra nehezedő nyomás, feszülés. Anatómiai helyzetéből adódóan az endothelium igen érzékeny a mechanikai hatásokra, hiszen az erekben belüli nyomásemelkedés elsősorban és elsőnek az erek legbelső, vékony egysejtes rétegét érinti. Egy sajátos nyíróeffektus érvényesül, s ez társul a belső falra nehezedő erős feszüléssel; ez a kettő tényező az endothelréteg károsodásához, részleges pusztulásához vezet. A mechanikai ingeren túl más – a hypertonia keletkezésére jellemző – stimulusok (angiotenzin II, catecholaminok, más vasoaktív anyagok stb.) érvényesülése is az endothelium keringésszabályozó mechanizmusának felbomlását eredményezi. Megbomlik az egyensúlyi helyzet a *vasodilatatív faktorok* – nitrogén-monoxid (NO), prosztaciklin (PGI₂), hiperpolarizáló faktor (EDHF) – és a *vasoconstrictív faktorok* – endotelin-1 (ET), tromboxán A₂ (TXA₂), prosztaglandin H₂ (PGH₂), angiotenzin II (AII), szerotonin (5-HT) – között. Ennek oka elsősorban az, hogy a folyamatos értágulatot fenntartó vasodilatatív elemek károsodnak az aortában, az agyban, a carotisrendszerben, a mesenterialis régióban, valamint a coronariarendszerben. A helyzetet rontja, hogy a vasodilatatív faktorok gátolják, a vasoconstrictív faktorok pedig elősegítik a trombocytáaggregációt. A coronariarendszerben a hypertonia miatt – de más okból is – kialakuló atherosclerosis ugyancsak gátolja a nitrogén-monoxid-kiáramlást, mert az atheromás plakk sérülése (fissura, ruptura stb.) triggerelést jelent. Így a hypertoniás betegek esetében kettős hatás érvényesül, és organikus szűkületek esetén hamar spasmus alakulhat ki (4, 5). A helyzetet bonyolítja, hogy a hypertoniára jellemző érstruktúra-átalakulás kiterjed a

1. ÁBRA

A *vascularis remodelling*től a *balkamra-hypertrophiáig*. A *magasvérnyomás-betegségben kialakuló érfastruktúra-átalakulás (vascularis remodelling)* az elsődleges oka a bal kamrai nyomásterhelés, a *kamra-hypertrophia* kialakulásának, valamint az érfa további károsodásának, az endotheldiszfunkciónak



coronaria-kiserek szintjére is (6). Az endothelium főbb vasoconstrictív és vasodilatatív faktorait a 2. ábrán mutatom be.

A coronariamikrocirkuláció zavara

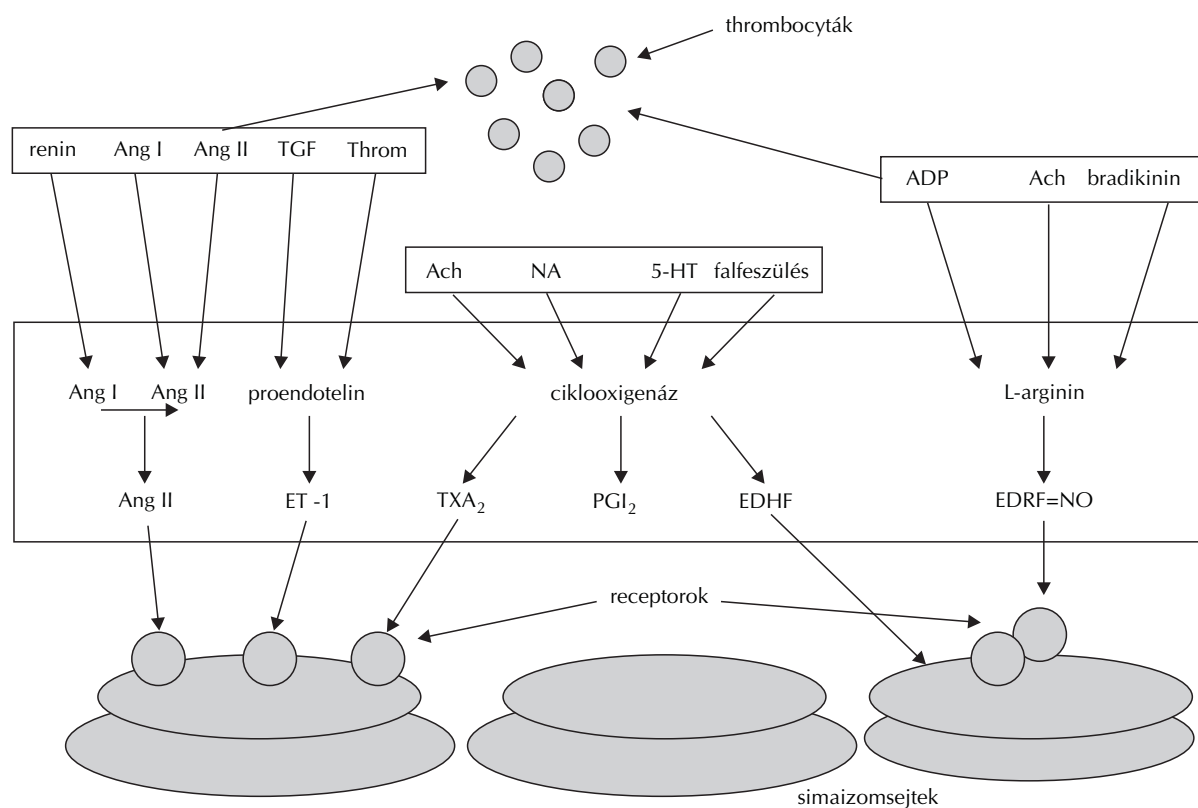
Hypertoniabetegségben gyakran találkozunk angina pectorissal és pozitív ergometriás vizsgálatokkal. Mégis, az elvégzett koronarográfia során az epicardialis artériákban ép anatómiai viszonyokat találunk (7, 8). A coronariaáramlási rezerv meghatározása lehetővé tette a coronariaszabályozási kapacitás funkcionális zavarának bizonyítását és ez vezetett a *microvascularis angina* diagnózis bevezetéséhez (9). Hypertoniában a coronaria vasodilatator rezervje gyakran komoly mértékben károsodik. Ennek oka csak részben a balkamra-hypertrophia (8), ugyanis a kis coronariarezisztencia-erekben következik be a hypertoniára jellemző vascularis remodelling (10), endotheldiszfunkció (11), amely együtt jár az EDRF – endothelialis relaxáns faktor – csökkenésével és a presszormediátorok – catecholaminok, angiotenzin II – irányában kialakuló érzékenység fokozódásával. Ez a súlyos vascularis remodellingre és endothelfunkció-zavarra épült hypertoniás mikroangiopathia (12) (3. ábra).

Az endotheldiszfunkció kiteljesedése

Egészséges egyénben hyperaemia (például felkarleszorítás utáni felengedés), nitroglicerin és acetil-kolin hatására – feltehetően nitrogén-monoxid-felszabadulás révén – vasodilatatio alakul ki. Korán bizonyították, hogy hypertoniabetegségben elmarad a vasodilatatív

2. ÁBRA

Az endothelium főbb vasoconstrictív és vasodilatatív faktorai. A felső rész az ér lumene, ahol számtalan vasoaktív anyag, hormon és más sejttes elemek (például thrombocyták) keringenek. A középső bekeretezett rész az endothelium egysejtes rétege. Az alsó rész az érfa simaizomzatát reprezentálja. A felső sorban a stimulálófaktorok, a középső sorban az endothelium vasoaktív anyagai közül a legfontosabbak, alul a simaizomzat a receptorokkal



Ach: acetil-kolin, ADP: adenzin-difoszfát, Ang: angiotenzin, EDHF: endothelialis hiperpolarizáló faktor, EDRF: endothelialis relaxáns faktor, ET: endotelin, NA: noradrenalin, NO: nitrogén-monoxid, PGI₂: prosztaciklin, TGF: thrombocytanövekedési faktor, Throm: trombin, TXA₂: tromboxán A₂, 5-HT: szerotonin

válasz, sőt, súlyos endotheldiszfunkció esetén megfordul a reakció, és vasoconstrictio alakul ki (13). Hypertoniás betegek esetén minél kisebb az acetil-kolinra megjelenő áramlásnövekedés, annál gyakoribb a cardiovascularis események előfordulása (14). A reakció hátterében emelkedett endotelinszintet, fokozott szimpatikus aktivációt, magas angiotenzin II-szintet, magas szöveti RAAS-aktivitást (RAAS: renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer) találtak. Mindezek a jelenségek már előrevetítik hypertoniában az atheroscleroticus jelenségek kialakulásának lehetőségét (15, 16). Hypertoniásokban kiemelten magasabb az endotelinkoncentráció, másrészt a koncentráció mértéke és a beteg érszakaszok száma között szoros összefüggés igazolható (2). Egyre erősebb az a feltételezés, hogy a hypertoniához társuló hypercholesterinaemia (hypertriglyceridaemia is) és az atherosclerosis erősen gátolja az endothelialis eredetű vasodilatációt, de ebben az inzulinrezisztencia kialakulása is jelentőséget kaphat.

Kétségtelen, hogy az angiotenzinkonvertáló enzim (ACE) – valamint elsősorban a szöveti angiotenzin II – döntő szerepet játszik az endotheldiszfunkció kiteljesedésében. A jól ismert vasoconstrictív hatáson túl be-

folyásolja a gyulladós folyamatokat [MCP-1 (monocytá-kemoattraktív molekula), VCAM (vascularis sejt-adhéziós molekula)], fokozza az atheromás plakkok instabilitását. Kevésbé ismert szerepe a thromboticus és fibrinolitikus aktivitás egyensúlyi állapotának fenntartásában. Az ép endothel felszínén található a trombin megkötő és az aktivációt gátló trombomodulin. A trombin-trombomodulin komplex a protein C-aktiváláson keresztül inaktíválja az Va és VIIa alvadási faktorokat is. Másrészt az antitrombin III az endothelsejtek felszínén heparinszulfáthoz kötődik, erősen fokozódik aktivitása és ez gátolja a IXa, VIIa és Xa alvadási faktorokat. Endotheldiszfunkciónál túlsúlyba kerülnek a prokoaguláns faktorok. Az angiotenzin II a fibrinolízisben is szerepet játszik, mert az endotheliumban termelődik a szöveti plazminogénaktivátor (tPA) és plazminogénaktivátor-inhibitor (PAI-1). A PAI-1 inaktíválja a tPA-t, a XIa faktort és a protein C-t.

Az endotheldiszfunkció kiteljesedését mutatja az 1. táblázat. Előrehaladott hypertoniabetegségben, ha más cardiovascularis rizikófaktor – dohányzás, glükózzintolerancia, dyslipidaemia – is ismert, vizsgálat nélkül is tisztában vagyunk az endothelium működésének sú-

1. TÁBLÁZAT

<i>A normális és kóros endothelfunkció közötti különbség</i>	
Normális endothelfunkció	Endotheldiszfunkció
Az értónus szabályozása	Csökkent vasodilatatio
A koagulációs folyamatok regulációja	Fokozott sejtadhéziós tevékenység
A fibrinolízist elősegítő folyamat	Fibrinolízisgátlás, a prokoagulációs faktorok túlsúlya
Thrombocytaktiváció, adhézió- és aggregációgátlás	Thrombocytaktiváció, az adhézió és az aggregáció érvényesülése
Leukocyt-, monocytadhezió-gátlás	Monocyt-, macrophagakkumuláció
Oxidatív stressz elleni hatás	Az oxidált LDL-koleszterin szaporulata
Proliferációgátlás	Simaizom-proliferáció és -migráció
A gyulladáshoz vezető elemek gátlása	A gyulladáshoz vezető elemek érvényesülése

lyos zavarával. Az erek strukturális károsodása – az endotheldiszfunkció – maga után vonja a szervkárosodások megjelenését, a korai atheroscleroticus folyamatok kialakulását, ezért indokolt az antihipertenzív kezelésben erre külön figyelni.

Az endotheldiszfunkció kezelési stratégiája

Az endothelium sérülése, funkciójának romlása olyan komplex kóros folyamatot indít el, amelynek összetevői ellen kiemelten kell küzdenünk a magasvérnyomásbetegség kezelése közben. Nem véletlen, hogy azok az antihipertenzív szerek kerülnek előtérbe, amelyek bizonyítottan képesek befolyásolni az endotheldiszfunkciót, a vascularis remodellinget, hiszen így előzhető meg a szervkárosodások kialakulása.

Az erekben belüli strukturális elváltozások figyelembevételével azok a gyógyszeres kezelések kerülnek előtérbe, amelyek az alább felsorolt hatásokat létre tudják hozni (adott esetben több szer együttes adásának lehetősége is felmerül):

- gátolja a simaizom-proliferációt (hypertrophiát, hyperplasiát),
- blokkolja a macrophagok, leukocyták, thrombocyták endotheliumhoz kötődését, az aggregációs hatást,
- akadályozza a fibrotikus elemek lerakódását,
- gátolja a lipidakkumulációt,
- érvényesül az antioxidatív hatás.

A továbbiakban az egyes gyógyszeres kezelések oldaláról közelítem meg az endotheldiszfunkció kezelési lehetőségeit és az eddigi eredményeket.

Antioxidánsok

Hypertoniás betegnél jogosan merül föl az antioxidánsok adása, mert egyrészt a kamrahypertrophia relatív és valódi myocardialis ischaemiát okoz, másrészt előrehaladt stádiumban, valamint metabolikus szindrómában a coronaria-microangiopathia elősegíti a szabad oxigén-keletkezését. Coronariabetegségben és diabetes mellitusban a nagy dózisu C-vitamin növeli a brachialis

artériában az endotheliumfüggő vasodilatációt (17). Az E-vitamin a CHAOS tanulmányban gátolta az atherosclerosis progresszióját (18); a HOPE vizsgálatban az E-vitamin-adagolás nem hozott kedvező klinikai eredményt, ugyanakkor a ramipril hatását kifejezetten találták (19). Az ACE-inhibitorok gátolják az angiotenzin II által indukált oxidatív stresszt, valamint a lipidperoxidációt. Újabban kiterjedten adják a trimetazidint (hypertoniabetegségben is); ez kedvezően befolyásolja az oxidatív stressz okozta anyagcsere-elváltozásokat, módosítja a fokozott zsírsav-oxidációt – gátolja a β -oxidációt –, növeli a szívizom energiaellátását (ATP-termelés révén) (20). Hypertoniabetegségben különösen akkor hasznos, ha az EKG-n már jelentős szekunder repolarizációs eltéréseket – strainjeleket – látunk. A β -receptor-blokkolók közül a β - és α_1 -adrenerg-blokkoló carvedilolmolekula karbazolrésze erős antioxidáns hatást hordoz, ennek révén a szer gátolja a szabad oxigén-keletkezését, illetve azok hatását (21). Idesoroljuk a nitrogén-monoxid-termelést serkentő β_1 -szelektív adrenergblokkoló nebivololt is.

Ösztrogénkezelés a posztmenopauzás időszakban lévő nőknél

Taddei és munkatársai klasszikus vizsgálatai (22) alapján tudjuk, hogy az életkor előrehaladásával párhuzamosan – normotoniás és hypertoniás egyéneknél egyaránt – fokozatosan endotheldiszfunkció alakul ki; nőknél ez a progresszív csökkenés az ötvenes éveikig (a menopauzáig) sokkal lassúbb ütemű. Essentialis hypertoniában már korai életkorban erősen csökken az acetyl-kolinra adott vasodilatációs válasz, azonban itt is határozott különbség figyelhető meg a nők javára. Az ezt követő időszakban azonban nőknél rohamosan romlik az endothelfunkció. Kísérletes és humán vizsgálatok igazolták, hogy az ösztrogén kedvezően befolyásolja az endothelfunkciót, illetve direkt hatással fokozza az acetyl-kolin okozta vasodilatációt (23, 24). Ösztrogénadagolással visszafordítható az endotheldiszfunkció. Az ösztrogéntapaszt javítja az acetyl-kolin okozta vazoreaktivitást (25, 26). A hatásmechanizmussal kapcsolatban több elméletet közöltek [NOS- (nitrogén-oxid-szintáz) aktivitás-fokozás, antioxidáns hatás stb.],

ezek azonban még bizonyításra várnak (22, 27). Kétségtelen, hogy a menopauzában adott korai hormonpótló kezelés javítja a lipidprofilot (28), csökkenti a sejtmembránban a lipidperoxidációt, valamint a neointimalis sejtproliferációt (29, 30). Újabb erős kételyek merültek fel azzal kapcsolatban, hogy a szekunder prevenció formájában adott hormonpótlás eredményesen befolyásolná a coronariaesemények előfordulási rátáját (HERS, ERA vizsgálat) (31–33). A primer prevencióval kapcsolatban még további adatok szükségesek (34).

ACE-inhibitorok és AT₁-receptor-antagonisták

Az angiotenzin II több ponton támadja az endothelium normális működését, hiszen

- gátolja a nitrogén-monoxid-termelést,
- saját receptorain keresztül – az erek simaizomzatára gyakorolt hatással – direkt vasoconstrictiót okoz,
- fokozza a szuperoxid-anion (szabad oxigéngyök) produkcióját az NADH/NADPH (nikotinamid-de-nukleotida) oxidázrendszer stimulálása révén (35).

Az ACE-inhibitorok vagy az angiotenzin-receptor AT₁-blokkolók az endothelfunkciót kedvezően befolyásolják (36). Mivel az ACE-inhibitor tartósítja a bradikinineffektust (és ennek révén elősegíti a nitrogén-monoxid-kiáramlást), felmerülhet, hogy e szer adása kedvezőbb, mint a receptorblokkolóké (37). Az AT₁-receptorok védelmében az szól, hogy az AT₁-receptor blokkolása – feed-back mechanizmus által – emeli az angiotenzin II-szintet, az stimulálja az AT₂-receptort, a receptor izgalma pedig vasodilatációt, nitrogén-monoxid-kiáramlást vált ki és antiproliferatív hatású.

Azok mögött a kedvező klinikai eredmények mögött, amelyeket a nagy szöveti affinitású ACE-inhi-

bitorok hoznak létre – HOPE, AIRE, TRACE vizsgálatok –, többek között az áll, hogy kedvezően befolyásolják a betegségekben kialakult endotheldiszfunkciót. Ezt támasztotta alá több tanulmány (TREND, BANFF, HEART, SECURE, QUIET, PART-2): ezek a vizsgálatok bizonyítékot szolgáltatottak arra, hogy a szöveti ACE-gátlók képesek az endothelfunkció javítására, sőt, befolyásolni tudják a coronariákban kialakult atheroscleroticus folyamatokat is. A legerősebb bizonyítékok a *quinalapril* és a *ramipril* esetében találhatók az irodalomban (38), bár a *perindopril* is szolgáltat pozitív hatásokat ischaemiás szívbetegségben (39). Az ACE-inhibitorok gátolják az angiotenzin II által kiváltott oxidatív stresszt, a lipidperoxidációs folyamatokat, illetve részben ezek révén érvényesül az antiproliferatív és antiapoptotikus effektus (40). A hatásmechanizmus sémáját a 4. ábra mutatja.

Elsőként a TREND vizsgálat során (41) igazolták, hogy egy ACE-inhibitor (quinalapril) hat hónapos kezelés után javítja az acetil-kolinra adott vasodilatatív választ; a coronariadiameter változását mérték. Néhány évvel később a BANFF vizsgálatban (42) hypertoniás betegekben hasonlították össze a quinalapril, enalapril, amlodipin és losartan hatását ultrahangtechnikával, a brachialis artérián létrehozott hyperaemia okozta vasodilatatio mértékére; nyolchetes kezelés után egyedül a quinalapril javította az endotheldiszfunkciót.

A HEART vizsgálatban (43) a ramipril szignifikánsan csökkentette a PAI-1-aktivitást akut myocardialis infarctusban szenvedő betegeknek; így igazolták, hogy az ACE-inhibitor a fibrinolitikus egyensúly helyreállítására is képes. A QUIET vizsgálatban (44) az angiográfiás vizsgálat bizonyította, hogy a quinalapril lassítja a coronariák atheroscleroticus progresszióját; a SECURE tanulmányban (45) a ramipril kedvező hatását írták le a coronariaelváltozás progressziójában.

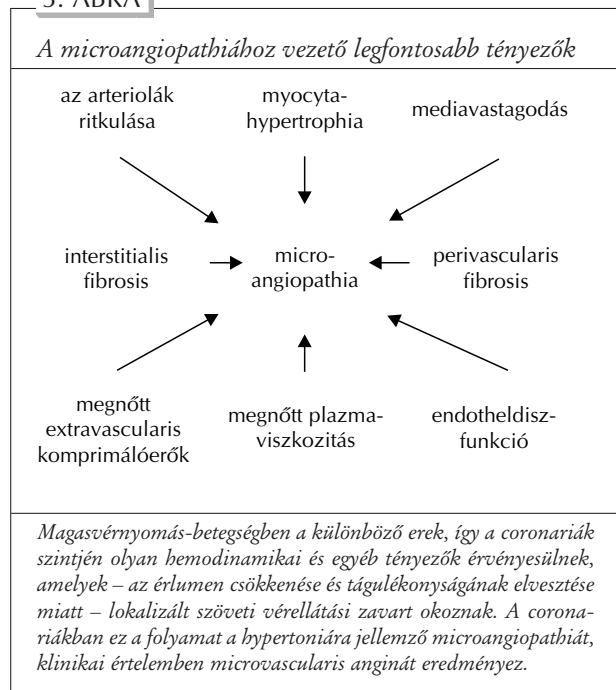
Az egyes ACE-inhibitorok közötti különbséget a QUO VADIS vizsgálatban (46) igazolták: a quinalapril szemben a captopril nem befolyásolta szignifikánsan a szöveti ACE-aktivitást. *Hornig* és munkatársai (47) a quinalapril szemben az enalaprilterápiánál nem tapasztaltak áramlásfüggő vasodilatatív hatást. Kétségtelen, hogy a nagy szöveti affinitású szerek előnybe kerültek az endotheldiszfunkció kedvező befolyásolása terén.

Egyre több tapasztalat gyűlik az AT₁-receptor-blokkolókról is. Egyéves losartankezelésre helyreállt az acetil-kolinra adott vasodilatatio. A losartan az ACE-inhibitor ramiprillel egyenértékű, endothelium eredetű vasodilatációt tud előidézni a brachialis rendszerben (48). A candesartan csökkenti az angiotenzin II által stimulált endotelin-1-szintézist (49). A telmisartan simaizom-proliferációt csökkentő effektusa is ismert (50).

Béta-receptor-blokkoló kezelés

Elméleti megközelítéssel az α - és β -adrenerg receptorokon keresztül érvényesülő szimpatikus aktivitás fokozódása szerepet játszik abban, hogy csökkenjen az

3. ÁBRA



Lipidszintcsökkentő kezelés

A modern statinkészítményekkel – simvastatin, pravastatin, atorvastatin – végzett vizsgálatok arra utalnak, hogy ezek a szerek ma már képesek a coronaria atherosclerosisának befolyásolására, a már kialakult szűkületek mérséklésére. Ez csak úgy lehetséges, ha javítják az endothelfunkciót. Kimutatták, hogy a statinoknál nem a koleszterincsökkentő mechanizmus idézi elő az endothelfunkció javulását; gátolják a sejtmigrációt és -proliferációt, sőt, az oxidált LDL visszaszorításával elősegítik a nitrogén-monoxid-szintáz-aktivitás növekedését. A lovastatin, pravastatin és simvastatin egyaránt fokozza az endothelfüggő, nitrogén-monoxid által kialakuló vasodilatációt (73, 74). Újabban hasznosnak találják az ACE-inhibitor és statin együttes adását az endotheldiszfunkció befolyásolására (75). A REGRESS vizsgálatból (76) arra következtethetünk, hogy az együttes statin-kalciumantagonista kezelés ugyancsak kedvező hatást gyakorol a vascularis integritásra.

Endotelinreceptor-antagonisták

Mivel állatkísérleteket követően, humán vizsgálat során is emelkedett endotelinszintet találtak essentialis

hypertoniában, ezért magasvérnyomás-betegségben elkezdődtek a vizsgálatok szelektív (ETA) és nem szelektív endotelinreceptor-antagonistákkal. Különösen sikeresnek bizonyult az antihipertenzív hatás az afroamerikaiknál, akiknél igen magas az ETA-szint hypertoniában, míg az ETB-szint alacsonyabb a normálisnál (elmarad a vasodilatatív hatás). Az endotelinreceptor-blokád gátolja az atherosclerosis kifejlődését és javítja az endotheldiszfunkciót (77).

Összegzés

A hypertonia kezelése ma már nemcsak abból áll, hogy a vérnyomásértékeket az optimális szintre csökkentjük (elérjük a célvérnyomást), hanem törekednünk kell:

- a szervi szövődmények kialakulásának megakadályozására,
- a kialakult szervkárosodások befolyásolására,
- az érstruktúrában kialakuló elváltozások javítására,
- az antiatherogen hatás érvényesülésére.

Ebben az összetett célkitűzésben kiemelt szerepet tulajdonítunk a hypertoniabetegségben szinte törvényszerűen megjelenő endotheldiszfunkció befolyásolásának.

IRODALOM

1. Sica DA. Endothel cell function: new considerations. *Eur Heart J* 2000;(SupplB):3-21.
2. Hürlimann D, Ruschitzka F, Lüscher TF. The relationship between the endothelium and the vessel wall. *Eur Heart J* 2002;4(Suppl/A):1-8.
3. Vogt M, Motz WH, Schwartzkopf B, Strauer BE. Pathophysiology and clinical aspect of hypertensive hypertrophy. *Eur Heart J* 1993;14(Suppl/D):2-7.
4. Lüscher TF. Heterogeneity of endothelial dysfunction in hypertension. *Eur Heart J* 1992;13(Suppl/D):50-5.
5. Radomsky MW, Murad F. The antiaggregating properties of vascular endothelium. *Brit J Pharmacol* 1987;92:639-46.
6. Zeiher AM. Endothelial vasodilator dysfunction: pathogenetic link to myocardial ischemia or epiphenomenon. *Lancet* 1996;348(Suppl):10-3.
7. Strauer BE. Ventricular function and coronary hemodynamics in hypertensive heart disease. *Am J Cardiol* 1979;44:999-1006.
8. Brush JE, Cannon NO, Schenke WH, et al. Angina due to microvascular disease in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy. *New Eng J Med* 1988;319:1302-6.
9. Cannon NO, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE. Angina caused by reduced vasodilator reserve of the small coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1989;1:1359-73.
10. James TN. Morphologic characteristics and functional significance of focal fibro-muscular dysplasia of small coronary arteries. *Am J Cardiol* 1990;65:126-56.
11. Motz W, Vogt M, Rabenau O, et al. Evidence of endothelial dysfunction in coronary resistance vessels in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Am J Cardiol* 1991;68:996-1003.
12. Strauer BE. Ventricular function and coronary hemodynamics in hypertensive heart disease. *Am J Cardiol* 1979;44:999-1006.
13. Linder L, Kiowski W, Bühler FR, Lüscher TF. Indirect evidence for release of EDRF in human forearm circulation in vivo. *Circulation* 1990;81:1762-7.
14. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001;104:191-6.
15. Schiffrin EL. Role of endothelin-1 in hypertension. *Hypertension* 1999;34(part2):876-81.
16. Farkas K, Farsang Cs. Endothel diszfunkció és hypertonia. *MOTESZ Magazin* 2001;2:9-18.
17. Levine GN, Frei B, Koulouris SN, Gerhard MD, et al. Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1996;93:1107-13.
18. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, et al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease. CHAOS. *Lancet* 1996;347:781-6.
19. The HOPE study investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor ramipril on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
20. Kékes E. Új utak az angina pectoris kezelésében. A szívizom-anyagcsere jelentősége. *Med Univ* 2002;35:63-6.
21. Donetti E, Soma MR, Barberi L, et al. Dual effects of the antioxidant agents probucol and carvedilol on proliferative and fatty lesions in hypercholesterolemic rabbits. *Atherosclerosis* 1998;141:45-51.
22. Taddei S, Virdis A, Ghiardoni L, et al. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women. *Hypertension* 1996;28:576-82.
23. Giscard V, Millet VM, Vanhoutte PM. Effect of 17-oestradiol on endothelium-dependent responses in rabbit. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;244:19-22.
24. Hayashi T, Fukuto JM, Ignarro LJ, Chaudhuri G. Basal release of nitric oxide from aortic rings is greater in female rabbits than in male rabbits: implications for atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:11259-63.
25. Roque M, Heras M, Roig E, et al. Short term effects of transdermal estrogen replacement on coronary artery reactivity in postmenopausal women with angina pectoris and normal results on coronary angiogram. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:139-43.
26. Wellman GC, Brayden JE, Nelson MT. A proposed mechanism for the cardioprotective effect of estrogen in women: enhanced endothelial nitric oxide release decreases coronary artery reactivity. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996;23:260-6.
27. Bongard V, Ferrieres J, Ruidavets JB, et al. Transdermal oestrogen replacement therapy and plasma lipids in 693 french women. *Maturitas* 1998;30:265-72.
28. Clemente C, Caruso MC, Berloco P, et al. Antioxidant effect of short term hormonal treatment in postmenopausal women. *Maturitas* 1999;31:137-42.
29. Chen SJ, Li H, Durand J, et al. Oestrogen reduces myointimal proliferation after balloon injury of rat carotid artery. *Circulation* 1996;93:577-84.

30. *Sitges M, Hears M, Roig E, et al.* Acute and mid-term combined hormone replacement therapy improves endothelin function in postmenopausal women with angina and angiographically normal coronary arteries. *Eur Heart J* 2001;22:2116-24.
31. *Guetta Y, Quyyumi AA, Prasad AQ, et al.* The role of nitric oxide in coronary vascular effects of estrogen in postmenopausal women. *Circulation* 1997;96:2795-801.
32. *Hulley S, Grady D, Bush T, et al.* Randomised trial of oestrogen plus progesterin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. HERS. *JAMA* 1998;280:605-13.
33. *Harrington DM, Reboussin DM, Brosnikan KB, et al.* Effects of oestrogen replacement on the progression of coronaria atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:533-49.
34. *Mitka M.* New advice for women patients about hormone therapy and the heart. *JAMA* 2001;283:907-9.
35. *Ferrari R, Guardigli G, Cicchitelli G, et al.* Angiotensin II overproduction: enemy of vessel wall. *Eur Heart J* 2002;4(SupplA):26-30.
36. *O'Driscoll G, Green D, Rankin J, et al.* Improvement in endothelial function by angiotensin converting enzyme inhibition in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1997;100:678-84.
37. *Wilimink HW, Banga JD, Hijmering M, et al.* Effect of angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin II type I receptor antagonism on postprandial endothelial function. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:140-5.
38. *Dzau VJ, Bernstein K, Celermajer D, et al.* The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol* 2001;88(Suppl):1-20.
39. *Zhuo JL, Frooms P, Casley D, et al.* Perindopril chronically inhibits angiotensin converting enzyme in both endothelium and adventitia of internal mammaria artery in patients with ischemic heart disease. *Circulation* 1997;96:174-82.
40. *Münzel T, Keaney JF.* Are ACE inhibitors a magic Bullet against oxidative stress? *Circulation* 2001;104:1571-4.
41. *Mancini GB, Henry G, Macaya C, et al.* 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;94:238-65.
42. *Anderson TJ, Elstein E, Haber H, et al.* Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow mediated vasodilation in patients with coronary disease. BANFF study. *JACC* 2000;35:60-6.
43. *Vangham DE, Rouleau JL, Ridker PM, et al.* Effect of ramipril on plasma fibrinolytic balance in patients with AMI. HEART study. *Circulation* 1997;96:442-7.
44. *Cashin-Hemphill L, Holmvang G, Chan RC, et al.* ACE inhibitor as antiatherosclerotic therapy: no answer yet. QUIET study. *Am J Cardiol* 1999;83:43-7.
45. *Lonn E, Dzavik V, Yusuf S.* Results of the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 1999;100:1-185.
46. *Oosterga M, Voors AA, Buikema H, et al.* Angiotensin II formation in human vasculature after chronic ACE inhibition: a prospective, randomised, placebo-controlled study. QUO-VADIS. *Cardiovasc Drugs Ther* 2000;14:55-60.
47. *Hornig B, Arakawa N, Haussmann D, Drexler H.* Differential effects of quinapril and enalapril on endothelial function on conduit arteries in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998;98:2842-8.
48. *Chiadoni L, Virdis A, Magagna A, et al.* Effect of angiotensin II type-1 receptor blocker candesartan on endothelial function in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2000;35:501-6.
49. *Mancini GB.* Long-term use of angiotensin-converting enzyme inhibitors to modify endothelial dysfunction: a review of clinical investigations. *Clin Invest Med* 2000;23(G):144-???
50. *Stoll M, Steckelings Um, Paul M, et al.* The angiotensin AT2 receptor mediates inhibition of cell proliferation in coronary endothelial cells. *J Clin Invest* 1995;95:651-7.
51. *Ludmer PI, Selwyn AP, Shook TL, et al.* Paradoxical constriction induces by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986;315:1046-51.
52. *Zeiher AM, Schachlinger V, Hohnloser SH, et al.* Coronary atherosclerotic wall thickening and vascular reactivity in humans. *Circulation* 1994;89:2525-32.
53. *Alexander JJ, Miguel R, Piotrowski JJ.* The effect of nifedipine on lipid and monocyte infiltration on the subendothelial space. *J Vasc Surg* 1993;17:841-7.
54. *Haller H, Cosentino F, Lüscher TF.* Endothel dysfunction, hypertension, and atherosclerosis. *Drugs* 2002;3:311-23.
55. *Alföldi S.* A kalciumantagonisták antiatheroscleroticus hatásai az újabb klinikai vizsgálatok tükrében. *LAM* 2001;11:559-62.
56. *Taddei S, Virdis A, Ghadoni L, et al.* Lacidipine restores endothelium-dependent vasodilation in essential hypertensive patients. *Hypertension* 1997;30:1606-12.
57. *Verhaar M, Honing LH, van DAM T, et al.* Nifedipine improves NO mediated vasodilation in hypercholesterinemia, independent of an effect on blood pressure or plasma lipids. *Circulation* 1998;98(Suppl):1-243.
58. *Bracht C, Yan XW, Sütsch G, et al.* Israpidine improves endothelium-mediated vasodilation in patients with hyperlipidemia independent of changes in cholesterol. *JACC* 1997;29(Suppl):45.
59. *Lichtlein PR, Hugenholz PG, Rafflenbeul W, et al.* Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine. INTACT. *Lancet* 1990;335:1109-13.
60. *Brown M, Palmer C, Castaigne A, et al.* Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with long acting calcium channel blocker or diuretic in the International nifedipine GITS study: Intervention as a goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;356:366-72.
61. *Simon A, Gariépy J, Moysé D, Levenson J.* Differential effects of nifedipine and co-amiloride on the progression of early carotid wall changes. *Circulation* 2001;103:2949-54.
62. *Zanchetti A, Rosei EA, Dal Palu C, et al.* The verapamil in hypertension and atherosclerosis Study (VHAS). Results of long term randomised treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998;16:1667-76.
63. *Kramsch DM.* Limits of lipid-lowering therapy: the potential benefits of amlodipine as an antiatherosclerotic agent. *Int J Cardiol* 1997;62(Suppl2):119-24.
64. *Tulenko TN, Sumner AE, Chen M, Huang Y, Laury-Kleintop L, Ferdinand FD.* The smooth muscle cell membrane during atherogenesis: a potential target for amlodipine in atheroprotection. *Am Heart J* 2001;141(S2):1-11.
65. *Chen L, Hught WH, Yang B, et al.* Preservation of endogenous antioxidant activity and inhibition of lipid peroxidation as common mechanisms of antiatherosclerotic effects of vitamin E, lovastatin and amlodipine. *JACC* 1997;30:569-75.
66. *Cominacini I, Pasini AF, Pastorino AM, et al.* Comparative effects of different dihydropyridines on expression of adhesion molecules induced by TNF α on endothelial cells. *J Hypertens* 1999;17:1837-41.
67. *Gaviraghi G, Trist DG.* Calcium antagonists as anti-atherosclerotic agents emerging. *Drugs* 1998;3:135-45.
68. *Bertram P, Byington RP, Furner CD, et al.* Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT. *Circulation* 2000;102:1503-10.
69. *Zanchetti A, Bond MG, Mancia G, et al.* European Lacidipine Study on atherosclerosis. ELSA. *Circulation* 2002;106:2422-7.
70. *Pool JL.* Effects of doxazosin on serum lipids: a review of the clinical data and molecular basis for altered lipid metabolism. *Am Heart J* 1991;121:251-60.
71. *Hu ZW, Sai XY, Hoffman BB.* Doxazosin inhibits proliferation and migration of human vascular smooth muscle cell independent of α -1 adrenergic receptor antagonism. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;31:833-8.
72. *Kintscher V, Kon D, Wakino S, et al.* Doxazosin inhibits monocyte chemotactic protein 1 directed migration of human monocyte. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;37:532-9.
73. *Hernandez-Perera MA, Perez-Sala D, Navarro-Antolin J, et al.* Effects of the HMG-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin on expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1998;101:2711-9.
74. *Rosenson RS, Tangney CC.* Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998;279:1643-50.
75. *Nazzaro P, Manzari M, Merlo M, et al.* Distinct and combined vascular effects of ACE blockade and HMG-COA reductase inhibition in hypertensive subjects. *Hypertension* 1999;33:719-25.
76. *Jukema JW, Zwinderman AH, van Boven AJ, et al.* Evidence for a synergistic effect of calcium channel blockers with lipid-lowering therapy in retarding progression of coronary atherosclerosis in symptomatic patients with normal to moderately raised cholesterol levels. REGRESS. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:425-30.
77. *Benigni A, Remuzzi G.* Endothelin antagonists. *Lancet* 1999;353:133-8.