

Markery funkcie endotelu vo včasných štádiách esenciálnej hypertenzie a účinok antihypertenznej terapie

A. Remková¹, M. Remko^{2,1}

¹ Centrum hemostázy a trombózy, HemoMedika Bratislava s.r.o., Bratislava, Slovenská republika, odborný garant prof. MUDr. Anna Remková, PhD., DrSc.

² Farmaceutická fakulta UK Bratislava, Slovenská republika, dekan prof. PharmDr. Ján Kyselovič, PhD.

Súhrn: Cieľ práce: Poruchy endotelu zohrávajú úlohu v patogenéze aterosklerotických/aterotrombotických komplikácií hypertenzie. Môžu prispievať k zvýšenému riziku a závažnosti poškodenia cieľových orgánov. Cieľom štúdie bolo posúdenie endotelových markerov u pacientov vo včasných štádiách neliečenej ľahkej až stredne ťažkej hypertenzie s nízkym až stredným pridaným rizikom, a účinok antihypertenznej liečby perindoprilom, telmisartanom a rilmenidínom na funkciu endotelu. **Materiál a metódy:** Vyšetřili sme 54 predtým neliečených hypertonikov pred a po mesiaci antihypertenznej liečby perindopril-arginínom (5 mg raz denne, n = 20), telmisartanom (40 mg raz denne, n = 16), rilmenidínom (1 mg raz denne, n = 18) alebo po podávaní placebo (n = 23). Vyšetřili sme aj skupinu zdravých normotonikov (n = 50) podobného pohlavia, veku a etnického pôvodu. Ako ukazovatele dysfunkcie endotelu sa použili stanovenia trombomodulínu (TM) a von Willebrandovho faktora (vWF) v plazme. **Výsledky:** U neliečených hypertonikov sa v porovnaní s kontrolnou skupinou zdravých jedincov zistilo významné zvýšenie vWF ($86,26 \pm 26,18$ IU/dl oproti $69,14 \pm 18,74$ IU/dl, $P < 0,001$) a TM ($35,98 \pm 12,98$ ng/ml oproti $29,34 \pm 9,18$ ng/ml, $P < 0,01$) v plazme. Po každej liečbe došlo k významnému zníženiu ($P < 0,001$) alebo normalizácii TK. Po podávaní placebo sa nezistili významné zmeny endotelových markerov. Hladina antigénu vWF v plazme sa významne znížila po mesiaci liečby perindoprilom (z $81,93 \pm 22,07$ na $72,88 \pm 23,26$ IU/dl, $P < 0,05$) alebo rilmenidínom (zo $100,6 \pm 26,09$ na $86,07 \pm 27,66$ IU/dl, $P < 0,05$). Liečba telmisartanom nevedla k významným zmenám hladiny vWF antigénu. Zmeny TM v plazme sme po žiadnej liečbe nezistili. **Záver:** Naše výsledky poukazujú na to, že antihypertenzná liečba perindoprilom alebo rilmenidínom priaznivo ovplyvňuje niektoré endotelové markery.

Kľúčové slová: hypertenzia – endotel – perindopril – telmisartan – rilmenidín

Markers of endothelial function in the early stages of essential hypertension and the effect of antihypertensive therapy

Summary: *Objective:* Endothelial abnormalities appear to play a role in the pathogenesis of atherosclerotic/atherothrombotic complications of hypertension. They may contribute to the increased risk and severity of target organ damage. The aim of the study was to investigate the endothelial markers in patients at the early stages of mild-to-moderate untreated hypertension with low-to-moderate added risk, and the effect of antihypertensive therapy by perindopril, telmisartan or rilmenidine on endothelial function. *Subjects and methods:* The measurements were carried out in 54 previously untreated hypertensive patients before and after one month of antihypertensive therapy by perindopril-arginine (5 mg once daily, n = 20), telmisartan (40 mg once daily, n = 16), rilmenidine (1 mg once daily, n = 18) or after placebo administration (n = 23). A population of 50 healthy normotensive subjects of similar sex, age and ethnic origin was also examined. Plasma thrombomodulin (TM) and von Willebrand factor (vWF) measurements were used as indicators of endothelial dysfunction. *Results:* In untreated hypertensive patients compared with a control group of healthy subjects a significant increase of plasma vWF (86.26 ± 26.18 IU/dl against 69.14 ± 18.74 IU/dl, $P < 0.001$) and TM (35.98 ± 12.98 ng/ml against 29.34 ± 9.18 ng/ml, $P < 0.01$) was found. BP was reduced ($P < 0.001$) or normalized due to each therapy. No significant changes of endothelial markers after placebo administration were found. A decrease of plasma vWF antigen level after 1 month of therapy by perindopril (from 81.93 ± 22.07 to 72.88 ± 23.26 IU/dl, $P < 0.05$) or rilmenidine (from 100.6 ± 26.09 to 86.07 ± 27.66 IU/dl, $P < 0.05$) was observed. No significant changes of vWF antigen levels were found after telmisartan therapy. We failed to find any changes of plasma TM due to any therapy. *Conclusion:* Our results demonstrate that antihypertensive treatment by perindopril or rilmenidine has a favourable affect on some endothelial markers.

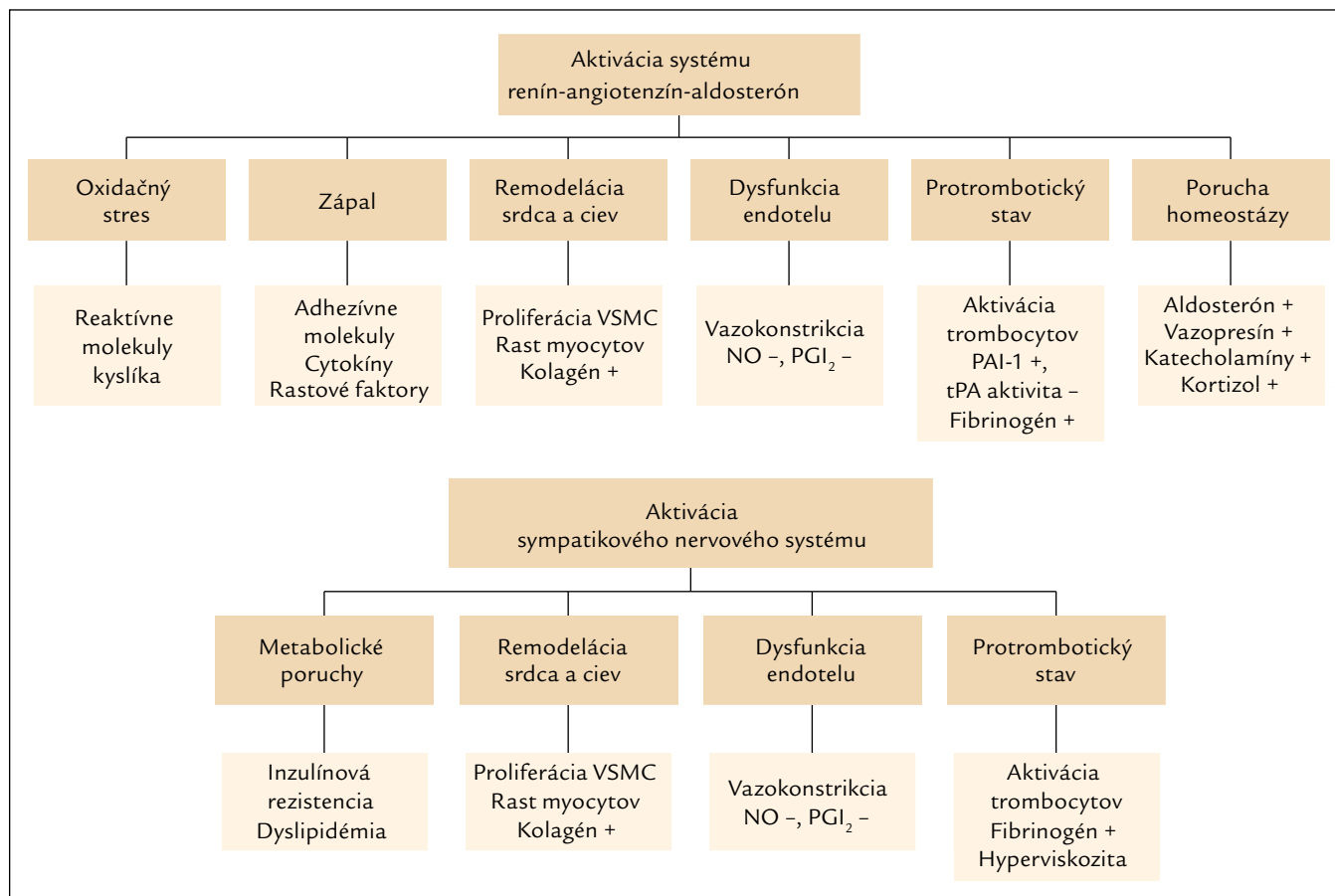
Key words: hypertension – endothelium – perindopril – telmisartan – rilmenidine

Úvod

Porušenie endotelu zohráva úlohu v patogenéze aterosklerotických komplikácií artériovej hypertenzie a prispieva k zvýšenému riziku a závažnosti poškodenia cieľových orgánov. Intaktný endotel je zdrojom dôležitých produktov, ktoré majú v cievach regu-

lačné funkcie (tab. 1). Obnovenie porušenej funkcie a integrity endotelu je popri účinnom znížení vysokého tlaku krvi (TK) jedným z cieľov modernej antihypertenznej liečby. Výber antihypertenzíva má byť pritom založený na čo najúčinnnejšej prevencii komplikácií hypertenzie, so schopnosťou zvrá-

tiť funkčné a štrukturálne zmeny kardiovaskulárneho systému a znížiť kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu. Zdá sa, že nie všetky doteraz používané antihypertenzíva majú tieto schopnosti. Účinok rôznych antihypertenzív na funkciu endotelu je predmetom klinického výskumu.



Obr. 1. Dlhodobé patofyziologické dôsledky aktivácie systému renín-angiotenzín-aldosterón a sympatikového nervového systému vedúce k ateroskleroze a trombogéze.

VSMC – bunky hladkej svaloviny ciev (vascular smooth muscle cells), NO – oxid dusnatý, PGI₂ – prostacyklín, PAI-1 – inhibitor aktivátora plazminogénu typ 1, tPA – tkanivový typ aktivátora plazminogénu

Významnú úlohu v patogeneze a rozvoji aterosklerotických komplikácií u pacientov s artériovou hypertenziou zohráva zvýšená aktivita systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) a sympatikového nervového systému (SNS) [1]. Môže ovplyvniť nielen cievny tonus, ale aj funkciu endotelu, rovnováhu v hemostatickom systéme, prípadne prispieva k metabolickým poruchám (obr. 1). Liečba nekomplikovanej hypertenzie založená na inhibícii RAAS a/alebo SNS by mohla viesť k úprave porúch endotelu a prispievať k zníženiu cievnych komplikácií.

Cieľom tejto štúdie bolo sledovanie markerov funkcie endotelu u pacientov vo včasných štádiách ľahkej až stredne ťažkej neliečenej hypertenzie s nízkym až stredným príspevkom kardiovaskulárnym rizikom, ako aj zmeny markerov funkcie endotelu účinkom

antihypertenznej liečby perindoprilom, telmisartanom alebo rilmenidínom.

Perindopril je tzv. prodrug, ktorý sa de-esterifikáciou transformuje na účinný inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) perindoprilát [2]. V súčasnosti je dostupný už vo výhodnejšej novej forme soli ako perindopril-arginín [3]. Má vysokú vaskulárnu afinitu a viaže sa na plazmatický aj tkanivový ACE – najmä v cievnom endotele a adventícii [4].

Telmisartan je vysoko lipofilný blokátor AT₁ receptora pre angiotenzín II (ARB), ktorý pôsobí aj ako parciálny agonista peroxizómového proliferátora aktivovaného receptorom-γ (PPAR-γ) [5], s možnou úlohou v regulácii glycidového a lipidového metabolizmu, hoci zatiaľ nebola jasne dokázaná.

Rilmenidín je centrálne pôsobiace antihypertenzívum druhej generácie

s obmedzenými vedľajšími účinkami, ktoré sa molekulovou štruktúrou líši od klonidínu [6]. Rilmenidín sa selektívne viaže na I₁ imidazolinový receptor v mozgovom kmeni a v obličkách [7,8]. Spolu s ostatnými centrálnymi pôsobiacimi antihypertenzívami znižuje aktivitu sympatikového nervového systému.

Materiál a metódy

Súbor pacientov pozostával z 54 hypertonikov (22 mužov a 32 žien) vo veku 20–83 rokov (priemer 52,5 ± 14,8 rokov) s neliečenou esenciálnou hypertenziou ľahkého až stredného stupňa, s nízkym až stredným príspevkom kardiovaskulárnym rizikom. Až na hypertrofiu ľavej komory (asi u 1/3 pacientov) títo hypertonici nemali prejavy poškodenia cieľových orgánov. Okrem toho sme vyšetrili 50 zdravých normotoni-

kov (nefajčiari) podobného pohlavia (25 mužov a 25 žien), veku (od 24 do 75 rokov, priemer $45,5 \pm 13,3$ rokov) a etnického pôvodu na stanovenie normálnych hodnôt laboratórnych markerov (tab. 2 a 3). Zdraví jedinci neužívali žiadne lieky. Ich systolický tlak krvi (STK) bol $116,1 \pm 8,2$ mm Hg a diastolický tlak krvi (DTK) $72,0 \pm 5,1$ mm Hg. Artériová hypertenzia bola definovaná ako STK < 140 a/alebo DTK < 90 mm Hg aspoň pri 3 meraniach. Diagnóza esenciálnej hypertenzie sa stanovila fyzikálnym vyšetrením, rutinnými a špeciálnymi laboratórnymi vyšetreniami (vrátane mikroalbuminúrie), echokardiografiou a rádiologickými vyšetreniami. Do štúdie sme zaradili len pacientov s normálnym 24-hodinovým vylučovaním albumínu močom (< 25 mg za deň), ktorí mali pri echokardiografii normálnu funkciu srdca. Ich body mass index (BMI) bol $27,9 \pm 2,5$ kg.m⁻². Pacienti s prejavmi cievnych ochorení, sekundárnou hypertenziou, obličkovou alebo srdcovou insuficienciou, cukrovkou, ochoreniami pečene, nádorovými alebo zápalovými ochoreniami ako aj všetci fajčiari boli zo štúdie vylúčení. Vplyv zápalu sa vylúčil stanovením C-reaktívneho proteínu (len hodnoty nižšie ako 5 mg/ml⁻¹). Do súboru sa nezaraďovali pacienti, ktorí prekonalí alebo mali podozrenie na artériovú alebo venóznú trombózu, alebo ktorí užívali lieky, ktoré by mohli ovplyvňovať funkciu trombocytov, ako sú statíny, aspirín a iné antidoštičkové lieky alebo perorálne antikoagulanty. V prípade inej liečby sa táto nemenila počas trvania štúdie. Hypertonici boli randomizovaní do 3 skupín: 20 pacientov (6 mužov a 14 žien, priemerný vek $56,9 \pm 14,6$ rokov), ktorí užívali perindopril-arginín 5 mg denne (Prestarium A, Servier, Neuilly-sur-Seine, France), 16 pacientov (5 mužov a 11 žien, priemerný vek $53,9 \pm 13,9$ rokov) liečených telmisartanom 40 mg denne (Micardis, Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany) a 18 pacientov (11 mužov a 7 žien, priemerný vek $46,8 \pm 14,6$ rokov) liečených rilmenidínom 1 mg denne (Tena-

Tab. 1. Dôležité produkty endotelu a ich regulačné funkcie v cievach.

Vazomotorický tonus	Trombóza	Rast buniek
vazodilatátory	inhibítory trombocytov	inhibícia rastu
NO	NO	NO
PGI ₂	PGI ₂	PGI ₂
vazokonstriktory	aktivátory trombocytov	heparan sulfát
endotelín	ADP	podpora rastu
angiotenzín II	TXA ₂	angiotenzín II
PDGF	trombín	PDGF
TXA ₂	sprostredkovanie	endotelín
	adhézie trombocytov	
	Von Willebrandov faktor	Zápal
		protizápalové faktory
	prokoagulačné látky	NO
	tkanivový faktor	
	fibronektín	prozápalové faktory
	antikoagulačné látky	E-selektín
	trombomodulín	ICAM-1
	heparan sulfát	VCAM-1
	dermatan sulfát	
	Fibrinolýza	
	profibrinolytické faktory	
	t-PA	
	antifibrinolytické faktory	
	PAI-1	

NO – oxid dusnatý, PGI₂ – prostacyklín, PDGF – rastový faktor z trombocytov, TXA₂ – tromboxan A₂, ADP – adenosíndifosfát, t-PA – tkanivový aktivátor plazminogénu, PAI-1 – inhibitor aktivátora plazminogénu typ 1, ICAM-1, VCAM-1 – adhezívne molekuly

 Tab. 2. Hodnoty systolického a diastolického tlaku krvi (STK, DTK, priemer $\pm$ SD) u zdravých jedincov, hypertonikov pred liečbou a po liečbe (s významným poklesom STK, DTK, ***P $< 0,001$) a po podávaní placeba (s nevýznamným rozdielom hodnôt STK, DTK).

	STK (mm Hg)	DTK (mm Hg)
zdraví jedinci, n = 50	116,1 $\pm$ 8,2	72,0 $\pm$ 5,1
hypertonici, placebo, n = 23		
pred podaním	153,2 $\pm$ 6,8	95,3 $\pm$ 4,8
po podávaní	150,4 $\pm$ 7,2	93,4 $\pm$ 5,2
hypertonici, perindopril, n = 20		
pred liečbou	149,0 $\pm$ 12,9	91,3 $\pm$ 7,2
po liečbe	125,0 $\pm$ 5,0***	78,1 $\pm$ 7,2***
hypertonici, telmisartan, n = 16		
pred liečbou	147,7 $\pm$ 11,7	92,7 $\pm$ 8,1
po liečbe	127,5 $\pm$ 7,5***	75,2 $\pm$ 4,6***
hypertonici, rilmenidín, n = 18		
pred liečbou	151,7 $\pm$ 6,4	96,5 $\pm$ 5,6
po liečbe	135,2 $\pm$ 5,3***	80,2 $\pm$ 4,8***

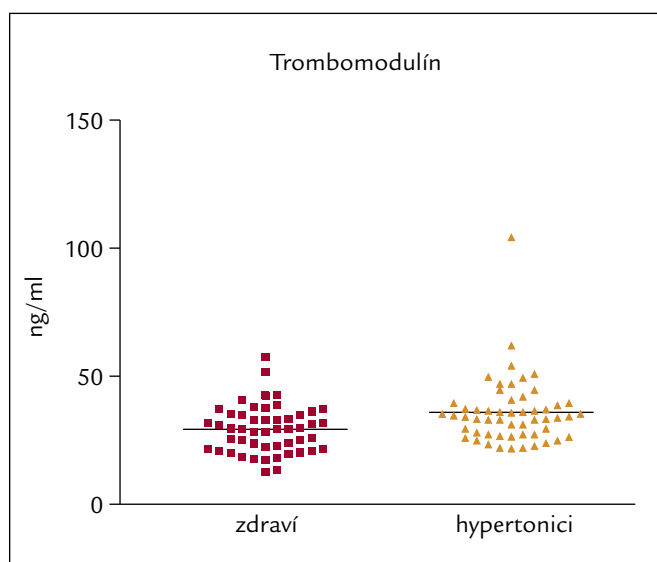
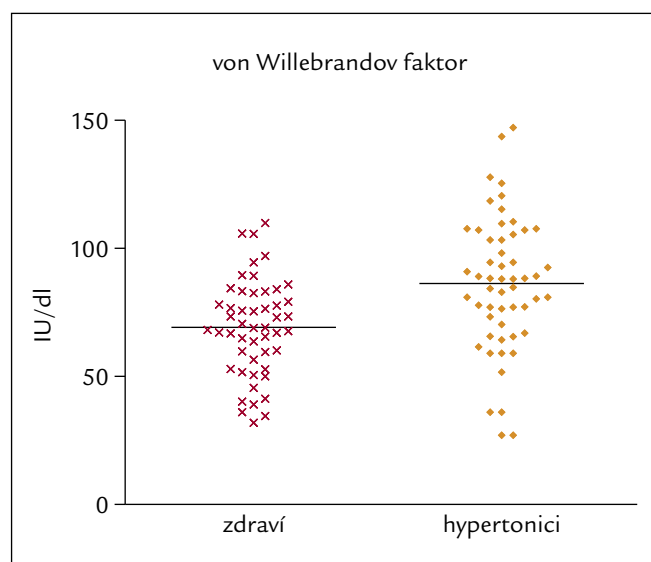
xum, Servier, Neuilly-sur-Seine, France). U 23 náhodne vybraných pacientov zo súboru 54 hypertonikov sa pod kontrolou podávalo pred liečbou po dobu

1 týždňa aj placebo. Hodnoty TK u pacientov pred liečbou, po týždni podávania placeba a po mesiaci antihypertenznej liečby sú uvedené v tab 2.

Tab. 3. Vek a hodnoty endotelových markerov u zdravých jedincov a v sledovaných skupinách hypertonikov.

	Muži/ ženy	Vek (roky)	Trombomodulín (ng/ml)	Von Willebrandov faktor (IU/dl)
zdraví, n = 50	25/25	45,5 ± 13,3	29,34 ± 9,18	69,14 ± 18,74
hypertonici, n = 54	22/32	52,5 ± 14,8	35,98 ± 12,98**	86,26 ± 26,18***
placebo, n = 23	13/10	47,0 ± 13,3	36,98 ± 10,25	96,84 ± 24,61
pred podávaním			39,58 ± 10,89	101,9 ± 28,77
po podávaní				
perindopril, n = 20	6/14	56,9 ± 14,6	37,57 ± 17,46	81,93 ± 22,07
pred liečbou			38,37 ± 10,60	72,88 ± 23,26*
po liečbe				
telmisartan, n = 16	5/11	53,9 ± 13,9	31,05 ± 6,60	75,54 ± 25,28
pred liečbou			36,40 ± 9,48	84,90 ± 14,68
po liečbe				
rilmenidín, n = 18	11/7	46,8 ± 14,6	38,00 ± 10,32	100,6 ± 26,09
pred liečbou			37,15 ± 9,24	86,07 ± 27,66*
po liečbe				

Hodnoty sú priemer ± SD, porovnanie hodnôt u hypertonikov vs zdraví jedinci nepárovým t-testom, porovnanie hodnôt u hypertonikov pred liečbou a po liečbe/po placebe párovým t-testom, štatistická významnosť P < 0,05*, P < 0,01**, P < 0,001***.


Obr. 2. Hladina trombomodulínu v plazme u zdravých jedincov a hypertonikov (jednotlivé hodnoty a priemery, hodnotenie rozdielov nepárovým t-testom, rozdiel P < 0,01).

Obr. 3. Hladina von Willebrandovho faktora v plazme u zdravých jedincov a hypertonikov (jednotlivé hodnoty a priemery, hodnotenie rozdielov nepárovým t-testom, rozdiel P < 0,001).

Vzorky krvi sa u hypertonikov odoberali pred liečbou a po mesiaci liečby perindoprilom, telmisartanom alebo rilmenidínom, resp. po podávaní placebo. Projekt štúdie bol schválený etickou komisiou FNsP a LF UK v Bratislave. Účasti v štúdiu predchádzal informovaný súhlas.

Laboratórne metódy

U každého sledovaného jedinca sa vyšetrili laboratórne markery funkcie endotelu. Ako indikátory dysfunkcie

a/alebo poškodenia endotelu sa použili stanovenia hladín trombomodulínu (TM) a von Willebrandovho faktora (vWF) v plazme. Hladina TM v plazme sa stanovovala enzýmovým imunologickým vyšetrením (ELISA) pomocou komerčne dostupnej diagnostickej súpravy Asserachrom Thrombomodulin kit (Diagnostica Stago, Asnières, Francúzsko). Koncentrácia antigénu vWF v plazme sa stanovovala ELISA vyšetrením pomocou diagnostickej súpravy Asserachrom vWF kit (Diagnostica

Stago). Krv na stanovenie TM a vWF sa odoberala do skúmaviek Monovette 9NC systému Sarstedt (Sarstedt, Nümbrecht, Nemecko). Plazma sa získala centrifugáciou pri 2 500 g počas 10 min (do 30 min po odbere krvi). Vzorky plazmy sa ihneď zmrazili pri -70 °C až do stanovenia hladiny TM a vWF.

Štatistické hodnotenie

Kedže pri testovaní normality mali všetky súbory normálne rozdelenie, výsledky sa udávajú ako priemer ± štandardná od-

chýlka (SD). Na porovnanie rozdielov hodnôt v jednotlivých súboroch sa použil Studentov t-test. Nepárovým t-testom sa porovnali rozdiely medzi zdravými jedincami a hypertonikmi. Pomocou párového t-testu (rozdiely u toho istého jedinca) sa posúdil účinok liečby perindoprilom, telmisartanom a rilmenidínom na TK a na laboratórne parametre u hypertonikov. Rozdiely v pohlaví sa testovali pomocou χ^2 testu. Za štatisticky významné sa považovali hodnoty $P < 0,05$. Všetky analýzy a grafy sa uskutočnili pomocou počítačového programu GraphPad Prism (San Diego, USA).

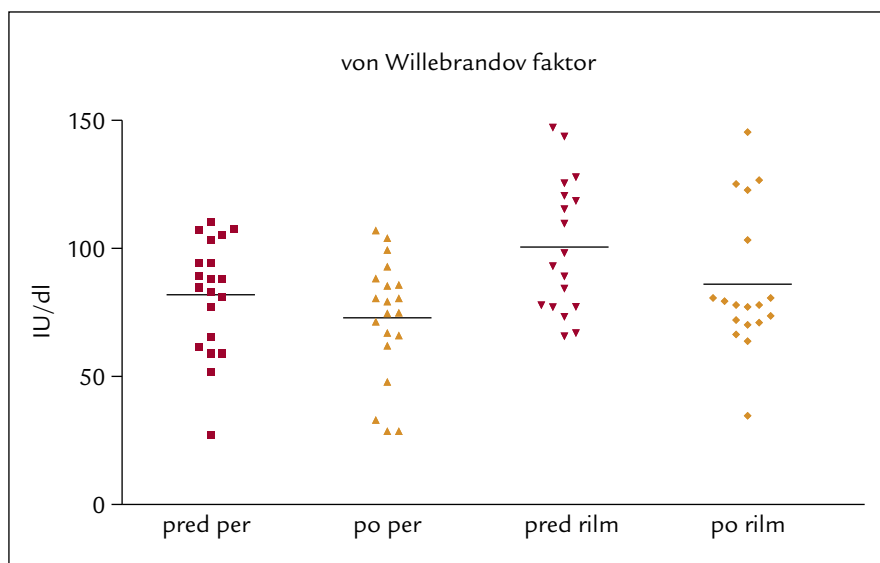
Výsledky

Medzi jednotlivými skupinami hypertonikov sa nezistili významné rozdiely v základných charakteristikách (vo veku, pohlaví, BMI a východiskových hodnotách STK a DTK). Významné rozdiely v základných charakteristikách okrem STK a DTK neboli ani medzi skupinou zdravých jedincov (normotonikov) a hypertonikov.

U neliečených hypertonikov sa v porovnaní s kontrolnou skupinou zdravých jedincov zistilo významné zvýšenie hladiny TM ($35,98 \pm 12,98$ oproti $29,34 \pm 9,18$ ng/ml, $P = 0,0035$, $P < 0,01$) a vWF ($86,26 \pm 26,18$ oproti $69,14 \pm 18,74$ IU/dl, $P = 0,0002$, $P < 0,001$). Hladina TM a vWF v plazme u zdravých jedincov a hypertonikov je graficky znázornená na obr. 2 a 3.

Všetky liečebné postupy viedli k významnému zníženiu ($P < 0,001$) až normalizácii STK a DTK (tab. 2). Po podávaní placebo sa nezistili významné rozdiely v hodnotách STK, DTK ani zmeny endotelových markerov. Hodnoty endotelových markerov u zdravých jedincov a v sledovaných skupinách hypertonikov sú uvedené v tab. 3.

Hladina vWF v plazme sa významne znížila po mesiaci liečby perindoprilom (z $81,93 \pm 22,07$ na $72,88 \pm 23,26$ IU/dl, $P = 0,0279$, $P < 0,05$) aj rilmenidínom (zo $100,6 \pm 26,09$ na $86,07 \pm 27,66$ IU/dl, $P = 0,0253$, $P < 0,05$). Zmeny hladiny vWF v plazme (jednotlivé hodnoty a priemery) u hypertonikov pred lieč-



Obr. 4. Hladina von Willebrandovho faktora v plazme (jednotlivé hodnoty a ich priemery) u hypertonikov pred liečbou a po liečbe perindoprilom (per) alebo rilmenidínom (rilm). Hodnotenie rozdielov pred liečbou a po nej párovým t-testom: významný pokles vWF po liečbe perindoprilom ($P < 0,05$) aj rilmenidínom ($P < 0,05$).

bou a po liečbe perindoprilom alebo rilmenidínom sú graficky znázornené na obr. 4. Zmeny v hladine TM sa nepodarilo zistiť ani pri jednom z liečebných postupov.

Diskusia

Dysfunkcia endotelu predstavuje prechod medzi rizikovými faktormi a klinickým ochorením, a je najvčasnejšie detekovateľným štádiom kardiovaskulárneho ochorenia. Za štandardnú metódu na jej posúdenie sa považuje neinvazívne stanovenie endotelom sprostredkovaných zmien v cievnom tonuse, t.j. kvantifikácia reaktívnej hyperemickej odpovede po prechodnej oklúzii a. brachialis (na endotele závislá prietokom sprostredkovaná dilatácia, flow mediated dilatation – FMD). Významnú úlohu v tejto vazodilatačnej odpovedi endotelu zohráva oxid dusnatý (NO).

Na posúdenie porúch endotelu pri hypertenzii však možno využiť aj iné laboratórne metódy, ako sú napr. endotelové markery typu solubilného TM a vWF v plazme.

VWF je najväčším plazmatickým proteínom, ktorý sa zúčastňuje aktivácie trombocytov na subendotele pri po-

škodení cievnej steny. Syntetizuje sa a uskladňuje sa v endotelových bunkách a po stimulácii endotelu alebo pri jeho poškodení sa uvoľňuje do krvného obehu. Z endotelu pochádza väčšina vWF v krvnom obehu [9]. V súčasnosti sa stanovenie vWF považuje za metódu tzv. zlatého štandardu a jeho zvýšenie pri hypertenzii poukazuje na dysfunkciu, poškodenie alebo aktiváciu endotelu [9–11].

TM je prirodzený inhibítor koagulácie produkovaný endotelovými bunkami a naviazaný na ich povrch. Z endotelových buniek sa môže odštiepovať a uvoľňovať v stopových množstvách do krvného obehu. Zdá sa, že TM sa uvoľňuje do plazmy až pri určitom stupni poškodenia endotelu – pri rozvoji cievnych komplikácií [10,12,13]. Môže to potvrdzovať aj terajšie zistenie, že v skupine pacientov s včasnými štádiami hypertenzie v porovnaní so zdravými jedincami bolo zvýšenie TM menej významné ($P < 0,01$) ako zvýšenie vWF v plazme ($P < 0,001$).

Markery funkcie endotelu majú u hypertonikov aj prediktívnu hodnotu [14]. Ukázalo sa, že hlavne vWF je významným prediktorom vzniku kardiovaskulárnych príhod [15–18].

Aktivácia RAAS sa u hypertonikov významne podieľa na poruche endotelu. Mnohé škodlivé účinky angiotenzínu II, ako je vazokonstrikcia, aktivácia sympatikového nervového systému, rast a proliferácia hladkej svaloviny, vaskulárny zápal, tvorba reaktívnych kyslíkových radikálov a dysfunkcia endotelu, sú sprostredkované AT₁ receptormi (obr. 1) [19]. Pribúdajú dôkazy o protektívnom účinku liečiv ovplyvňujúcich RAAS proti rozvoju aterotrombotických príhod. Presný mechanizmus tohto účinku sa intenzívne skúma. Hoci inhibítory ACE aj ARB účinne znižujú TK, pravdepodobne sú medzi nimi rozdiely v ich klinickom účinku, čo môže byť čiastočne aj vo vzťahu k ich pôsobeniu na cievny endotel.

U pacientov našej štúdie s neliečenou hypertenziou, ktorí mali významné zvýšenie bazálneho vWF v plazme, sa zistil významný pokles jeho hladiny len pri antihypertenznej liečbe inhibítormi ACE perindoprilom, ale nie pri liečbe ARB telmisartanom. Je to v korelácii s ďalším nálezom, že len antihypertenzná liečba perindoprilom (a nie telmisartanom) je schopná zlepšiť vazodilatáciu artérií sprostredkovanú endotelom [20]. Údaje zo štúdie EUROPA (podštúdia PERTINENT) poukazujú na to, že dlhodobá ACE inhibícia perindoprilom má u pacientov s ischemickou chorobou srdca priaznivý účinok na cievny endotel [18]. Naše výsledky poukázali na to, že aj krátkodobá liečba perindopril-arginínom v polovičnej dávke, ako bola v štúdiu EUROPA, má u pacientov s nižším rizikom (bez zjavného postihnutia koronárnych artérií) priaznivý účinok na funkciu endotelu.

Hoci v mnohých klinických štúdiách sa zistilo, že viaceré ACE inhibítory zlepšujú funkciu endotelu, nie je jasné, či ARB majú podobné priaznivé účinky [21]. Priaznivý účinok inhibítorov ACE na funkciu endotelu, odrážajúci sa napr. v poklese vWF pravdepodobne súvisí s mechanizmom spojeným s bradykinínom [22]. Týmto priaznivým

účinkom perindoprilu na cievnu stenu, s úpravou funkcie endotelu, sa vysvetľuje aj zníženie agregácie trombocytov [12,23]. Podporujú to tiež nálezy, že perindoprilát (ale nie kandesartan) zvyšuje inhibíciu aktivácie trombocytov augmentáciou endotelových anti-doštičkových vlastností [24]. V prítomnosti intaktných endotelových buniek môže aktiváciu trombocytov znižovať zvýšené uvoľňovanie prostacyklínu a oxidu dusnatého, indukované zvýšenými hladinami bradykinínu ako dôsledok ACE inhibície. Tento mechanizmus sa neuplatňuje u pacientov liečených ARB.

Do našej štúdie sme zaradili len hypertonikov bez mikroalbuminúrie, ktorá je markerom rozsiahlej dysfunkcie endotelu. Dokonca aj u týchto hypertonikov vo včasných štádiách ochorenia sme zistili významné zvýšenie TM v plazme, avšak pri liečbe perindoprilom ani telmisartanom k jeho zmenám nedošlo.

V našej štúdii sa po antihypertenznej liečbe rilmenidínom zistilo významné zníženie plazmatickej hladiny vWF, hoci bez významných súčasných zmien hladiny TM v plazme. Zníženie hladiny vWF v plazme odráža zlepšenie funkcie endotelu a pravdepodobne je výsledkom sympatiko-inhibičného a protektívneho účinku rilmenidínu na cievnu stenu. Tieto výsledky môžu byť odrazom priaznivých metabolických účinkov rilmenidínu, napr. na lipidy a inzulínovú senzitivitu. Na základe týchto výsledkov možno predpokladať, že lieky znižujúce aktivitu SNS môžu priaznivo ovplyvniť aj koronárne rizikové faktory.

Poznatky o vaskuloprotektívnom účinku niektorých antihypertenzív nám poskytujú prídavné vysvetlenie ich účinnosti v prevencii kardiovaskulárnych príhod. Samotné zníženie vysokého TK, ako sa ukázalo v prípade telmisartanu, nemusí viesť k zníženiu endotelových markerov, ako je TM a vWF. Niektoré antihypertenzíva (ako je perindopril-arginín a rilmenidín) popri svojej účinnosti normalizovať TK pôsobia priaznivo na funk-

ciu endotelu. Môže ísť o ich špecifické vlastnosti. Použitie týchto liečebných stratégií u hypertonikov je výhodné z hľadiska znižovania kardiovaskulárnej morbidity a mortality.

Podakovanie

Táto práca vznikla s podporou grantu Ministerstva školstva SR (grant VEGA č. 1/0084/10).

Konflikt záujmov

Táto štúdia nebola finančne podporená žiadnou farmaceutickou spoločnosťou. Autori nemajú konflikt záujmov v priamej súvislosti s obsahom rukopisu a sami zodpovedajú za napísanie práce.

Literatúra

1. Souček M, Kára T et al. Klinická patofyziologie hypertenze. Praha: Grada Publishing 2002.
2. Remko M. Acidity, lipophilicity, solubility, absorption, and polar surface area of some ACE inhibitors. Chem Pap 2007; 61: 133–141.
3. Remko M. Molecular structure and stability of perindopril erbumine and perindopril L-arginine complexes. Eur J Med Chem 2009; 44: 101–108.
4. Zhuo JL, Mendelsohn FA, Ohishi M. Perindopril alters vascular angiotensin-converting enzyme, AT1 receptor, and nitric oxide synthase expression in patients with coronary heart disease. Hypertension 2002; 39: 634–638.
5. Battershill AJ, Scott LJ. Telmisartan: a review of its use in the management of hypertension. Drugs 2006; 66: 51–83.
6. Remko M, Walsh OA, Richards WG. Molecular structure and gas-phase reactivity of clonidine and rilmenidine: two layered ONIOM calculations. Phys Chem Chem Phys 2001; 3: 901–907.
7. Bousquet P, Dontenwill M, Grenay H et al. Imidazoline receptors in cardiovascular and metabolic diseases. J Cardiovasc Pharmacol 2000; 35 (Suppl 4): S21–S25.
8. Souček M. Rilmenidin. Farmakoterapie 2007; 3: 329–337.
9. Blann AD, Naqvi T, Waite M et al. Von Willebrand factor and endothelial damage in essential hypertension. J Hum Hypertens 1993; 7: 107–111.
10. Remková A, Kovacova E, Prikazska M et al. Thrombomodulin as a marker of endothelium damage in some clinical conditions. Eur J Intern Med 2000; 11: 79–84.
11. Remková A, Kratochvířová H, Ďurina J. Impact of the therapy by renin-angiotensin system targeting antihypertensive agents perindopril versus telmisartan on pro-

thrombotic state in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2008; 22: 338–345.

12. Okrucká A, Pecháň J, Kratochvířová H. Effects of the angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor perindopril on endothelial and platelet functions in essential hypertension. *Platelets* 1998; 9: 63–67.

13. Remkova A, Kratochvilova H. Effect of the new centrally acting antihypertensive agent rilmenidine on endothelial and platelet function in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 549–555.

14. Lip GY, Blann AD, Edmunds E et al. Baseline abnormalities of endothelial function and thrombogenesis in relation to prognosis in essential hypertension. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002; 13: 35–41.

15. Spencer CG, Martin SC, Felmeden DC et al. Relationship of homocysteine to markers of platelet and endothelial activation in “high risk” hypertensives: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Int J Cardiol* 2004; 94: 293–300.

16. Lee KW, Blann AD, Lip GY. High pulse pressure and nondipping circadian blood pressure in patients with coronary artery

disease: Relationship to thrombogenesis and endothelial damage/dysfunction. *Am J Hypertens* 2005; 18: 104–115.

17. Vischer UM, Von Willebrand factor, endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1186–1193.

18. Ceconi C, Fox KM, Remme WJ et al. EUROPA and the PERTINENT Investigators. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res* 2007; 73: 237–246.

19. Weir MR. Targeting mechanisms of hypertensive vascular disease with dual calcium channel and renin-angiotensin system blockade. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 770–779.

20. Ghiadoni L, Magagna A, Versari D et al. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension* 2003; 41: 1281–1286.

21. Matsumoto T, Minai K, Horie H et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition but not angiotensin II type 1 receptor antagonism augments coronary release of tissue plasminogen activator in hyperten-

sive patients. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1373–1379.

22. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L et al. Effects of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction: clinical implications. *Drugs* 2002; 62: 265–284.

23. Remková A, Kratochvířová H. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril on haemostasis in essential hypertension. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11: 641–644.

24. Kishi Y, Ohta S, Kasuya N et al. Perindopril augments ecto-ATP diphosphohydrolase activity and enhances endothelial anti-platelet function in human umbilical vein endothelial cells. *J Hypertens* 2003; 21: 1347–1353.

prof. MUDr. Anna Remková, PhD., DrSc.

www.hemomedika.sk

e-mail: remkova@gmail.com,

aremkova@hemomedika.sk

Doručeno do redakcie: 3. 5. 2010

Přijato po recenzii: 7. 8. 2010