

## ENDOTELOVÉ CHOROBY A ENDOTELOVO-PROTEKTÍVNE LÁTKY

KRISTOVÁ V., KRIŠKA M.

### ENDOTHELIAL DISEASES AND ENDOTHELIUM PROTECTIVE SUBSTANCES

Endothelial dysfunction plays the key role in the development of cardiovascular system disorders. Using certain markers it is possible to evaluate the endothelial function alterations and in this way to propose the disease prognosis. Recently the number of information concerning possible reversibility of these changes and the pharmacological intervention increases. Partial data about endothelium protective properties of ACE inhibitors, hypolipidemics, pentoxifyllin, Ca<sup>2+</sup> channel blockers, lazaroids, glycosaminoglycans exist. In experimental conditions it is possible to evoke endothelial dysfunction and evaluate the effects of these substances. Glycosaminoglycan sulodexide reduced endothelial losses at in vitro conditions of vessel perfusion on the model of endothelium damage by vasoconstrictive stimuli. Further evidence of these substances efficacy is required for the clinical evaluation of their endothelium protective properties. The research direction in this field will certainly provide such information concerning the endothelial function moderation which may be able to change the strategy of vascular diseases pharmacotherapy. (Tab. 5, Ref. 66.)

**Key words:** endothelial dysfunction, vascular diseases, endothelium protective substances, sulodexide.

*Bratisl Lek Listy 1998; 99: 511–517*

Endotelová výstelka tvorí jeden z najväčších exokrinných a endokrinných orgánov nielen plochou, ktorá u človeka s hmotnosťou 70 kg, presahuje 720 m<sup>2</sup>, ale aj hmotnosťou, ktorá dosahuje priemerne 1,8 kg (Ryan, 1989). V organizme má endotel mnoho funkcií, na prvom mieste je to kľúčová úloha v kardiovaskulárnej regulácii. Okrem vytvorenia dynamickej bariéry medzi krvným prúdom a extravazálnym priestorom, endotelové bunky syntetizujú a uvoľňujú biologicky vysokoaktívne látky, ktoré kontrolujú angiogénézu, regulujú vaskulárny tonus a ovplyvňujú imunologické reakcie (Thiemermann, 1991). Na týchto aktivitách sa zúčastňuje endotel aj biotransformáciou vasoaktívnych látok, ako je angiotenzín, bradykinín, catecholamíny a via-

Dysfunkcia endotelu má kľúčovú úlohu v rozvoji ochorenia kardiovaskulárneho systému. Pomocou vytypovaných markerov možno hodnotiť poruchu funkcie endotelu, a tým sa vysloví k prognóze ochorenia. V súčasnosti pribúdajú správy o možnej reverzibilnosti týchto zmien a o farmakologickom ovplyvnení dysfunkčných stavov. Existujú parciálne údaje o endotelovo-protektívnych vlastnostiach ACE-inhibítorov, hypolipidémik, pentoxifylínu, blokátorov Ca<sup>2+</sup>-kanálov, lazaroidov, glykozaminoglykánov. V experimentálnych podmienkach možno navodiť dysfunkciu endotelu a hodnotiť účinky týchto látok. Sulodexid, ktorý patrí medzi glykozaminoglykány, zniží straty endotelu v podmienkach perfúzie ciev in vitro na modeli poškodenia endotelu vazokonstrikčnými stimulmi. Pre klinické hodnotenie endotelovo-protektívnych vlastností látok sú potrebné ďalšie dôkazy o ich účinnosti. Smerovanie výskumu v tejto oblasti určite prinesie také poznatky o ovplyvnení funkcie endotelu, ktoré môžu zmeniť stratégiu farmakoterapie cievnych ochorení. (Tab. 5, lit. 66.)

**Kľúčové slová:** dysfunkcia endotelu, cievne ochorenia, endotelovo-protektívne látky, sulodexid.

*Bratisl. lek. Listy, 99, 1998, č. 10, s. 511–517*

ceré látky peptidovej povahy, tiež na metabolizme lipoproteínov (Said, 1982; Blann a Taberner, 1995).

Medzi najdôležitejšie látky produkované endotelom patria oxid dusnatý (NO) a prostacyklín (PGI<sub>2</sub>) s mohutnými antiagregačnými a vazodilatačnými vlastnosťami. Možno k nim zaradiť aj nedávno objavený adrenomedulín, peptid so zaujímavými účinkami (Jougasaki a spol., 1995). Okrem uvedených vlastností negatívne ovplyvňujú tieto látky aj angiogénézu prostredníctvom faktorov inhibujúcich rast (Haller, 1997). Účinky vazodilatačných faktorov vyrovnáva ďalšia endotelom produkovaná látka endotelín (ET-1 ako najznámejší z 3 endotelínov, produkovaný v ľudských a cicavčích endotelových bunkách), ktorý patrí medzi najsilnejšie vazokonstrikčné látky (Yanagisawa a spol., 1988). Endotelín sa vylučuje za určitých patofyziologických podmienok, ako je hypoxia, zvýšenie strihového napätia. Táto látka je zároveň stimulatorom uvoľňovania NO, prostacyklínu a rastových faktorov (Warner a spol., 1989; Takayanagi a spol., 1991; Ohlstein a Douglas, 1993). Rovnováha produkcie vazodilatačných a vazokonstrikčných faktorov spolu s antiagregačnými, resp. proagregačnými účinkami zaručuje optimálnu funkciu cirkulá-

cie. Pri poruchách funkcie endotelu dochádza k závažným následkom, ktoré sa prejavujú ako ochorenia kardiovaskulárneho systému.

Cieľom stručného prehľadu je poukázať na dôsledky tohto poškodenia a zároveň upozorniť na niektoré látky schopné v niektorých smeroch reštaurovať zmenený endotel. Pre podrobnejšie informácie o funkciách endotelu je dnes k dispozícii niekoľko publikácií a prehľadných článkov aj v domácej literatúre (Babál a Smieško, 1987; Bauer a Gergeľ, 1994; Kuželová a spol., 1994; Horváthová, 1996) (tab. 1).

### Endotel a cievne choroby

Endotelová dysfunkcia môže vyústiť do závažných porúch homeostázy vaskulárnych funkcií, ako je schopnosť adekvátne reagovať pri hemokoagulácii, fibrinolýze, modulácii cievnej reaktivity, pri regulácii krvného prietoku v myokarde, CNS, obličke, končatinách a iných orgánoch (Luscher a Vanhoutte, 1990; Luscher, 1993; Haller, 1997).

Najviac študovanou oblasťou je koronárna cirkulácia, kde endotel má kľúčovú úlohu v modulácii koronárneho prietoku (Luscher a Noll, 1994; Angus, 1996; Burnett, 1997). V stručnosti možno charakterizovať dysfunkciu endotelu koronárnych ciev ako zmeny týkajúce sa regulácie prietoku, trombogenézy a angiogenézy. Ak klesá vazodilatačná funkcia endotelu znížením produkcie NO, C-typu nátriuretického faktora a prostacyklínu a stúpa uvoľňovanie jednej z najsilnejších vazokonstriktčných látok endotelínu, klesá perfúzia myokardu. Nepriťomnosť dilatácie koronárnych ciev a ich paradoxná kontrakcia je spojená so zvýšenými hladinami endotelínu, čo podporuje úlohu endotelínu ako včasného markera dysfunkcie koronárnej cirkulácie u ľudí (Lerman a spol., 1995).

Hypercholesterolémia, zvýšená adhezivnosť leukocytov pri zvýšenej priepustnosti endotelu sa zúčastňujú na remodelovaní ciev v celom rozsahu s prvotnými zmenami na endoteli (Blum a Miller, 1996). V dôsledku dysfunkcie endotelu súčasne nadobúdajú prevahu proagregačné faktory, ako je tromboxán, endotelín, pri zvýšenej produkcii adhezívnych molekúl, ako je E-selektín, VCAM-1, ďalej von Willebrandov faktor, dochádza po vytvorení trombogénneho povrchu k trombogenéze so všetkými dôsledkami (Jang a spol., 1994; Blann, 1993). Na proliferácii cievnej steny sa zúčastňujú adherované granulocyty, lymfocyty, ktoré prenikajú do subendotelového priestoru (Ross, 1993).

K zvýšenej produkcii reaktívnych radikálov kyslíka dochádza napr. pri zápalových reakciách alebo pri ischemicko-reperúznom poškodení tkanív v endotelových bunkách a následne v polymorfonukleárných leukocytoch, ktoré adherujú na endotel a vyúsťia do akútneho poškodenia endotelu (Lefer a Ma, 1993). Akútny oxidačný stres je spojený s porušením početných funkcií endotelu označovaných ako dysfunkcia endotelu (Rubanyi, 1993). Dlhodobá expozícia cievy reaktívnym radikálom kyslíka vedie k rozsiahlejšiemu poškodeniu nielen endotelu, ale aj hladkého svalstva, ktoré sú začiatkom procesu aterogenézy. Za poškodenie endotelu zodpovedá hlavne hydroxylový radikál, ktorý sa tvorí zo superoxidového aniónu alebo z peroxidu vodíka (Thies a Autor, 1991). NO môže zabrániť oxidačnému poškodeniu endotelu tým, že znižuje produkciu superoxidu (Clancy a spol., 1992). Na rozvoji aterosklerózy sa zúčastňujú viaceré uvedené faktory, ako je zmena permeability endotelu, zvýšená produkcia

**Tab. 1. Prehľad funkcií endotelu.**  
**Tab. 1. Overview of endothelial functions.**

Funkcia	Function
sekrečná	- NO, prostacyklín, endotelín, tromboplastín, trombomodulín
secretory	- NO, prostacycline, endothelin, thromboplastin, thrombomodulin
metabolická	- angiotenzín, catecholamíny, lipoproteíny
metabolic	- angiotensin, catecholamines, lipoproteins
imunomodulačná	- adhezívne molekuly - VCAM-1, ICAM-1, E-selektín
immunomodulatory	- adhesion molecules - VCAM-1, ICAM-1, E-selectin
VCAM-1 - cievna bunková adhezívna molekula vascular cell adhesion molecule	
ICAM-1 - medzibunková adhezívna molekula intercellular adhesion molecule	

adhezívnych molekúl, voľných radikálov pri prevahe prooxidačných faktorov, keď je veľmi dôležitým dejom interakcia endotelu s leukocytmi, hlavne s monocytmi (Bevilaqua, 1993; Cybulsky a Gimbrone, 1991). Zvýšená adhezivnosť monocytov na endotel sa pozorovala v prítomnosti nízkodenzných lipoproteínov (Frostedgard a spol., 1991).

Hromadením proteínov, kolagénu a ďalších látok dochádza k hypertrofii cievneho hladkého svalstva (Folkow, 1982), čo spolu s dysfunkciou endotelu sa zúčastňuje na patogenéze hypertenznej choroby. Existujú mnohé dôkazy, že pri hypertenzii klesá produkcia vazodilatačných faktorov endotelu, ako je NO a prostacyklín so sklonom k vazokonstrikcii. Na úrovni experimentu, ale aj v klinických podmienkach existujú dôkazy, že sa mení aktivita NO syntázy (NOS) v cievach a zvyšuje sa produkcia vazokonstriktčne pôsobiaceho endotelínu (Tschudi a spol., 1991; Angus a Lew, 1992).

Zlyhanie obličiek je často spojené s terminálnym štádiom hypertenzie a diabetes mellitus. Endotelová dysfunkcia je dôležitým faktorom vo včasnom štádiu vývoja akútneho a chronického obličkového ochorenia (Rabelink a Koomans, 1997). Akútne poškodenie obličky po podaní aminoglykozidov, röntgenokontrastných látok počas šoku je spojené so zvýšenou produkciou renálneho endotelínu (Rabelink a Koomans, 1997). Diabetická nefroskleróza a angiopatia sú charakterizované zhrubnutím bazálnej membrány endotelu, proliferáciou endotelu, odchlípením endotelových buniek. Na remodelácii cievnej steny podobne ako pri ostatných cievach, sa môže prejaviť účinok zvýšenej produkcie voľných radikálov, pretože glukóza za určitých okolností okrem antioxidačného účinku môže pôsobiť ako látka s prooxidačnými vlastnosťami (Hunt a spol., 1990). Okrem morfológických zmien sa dysfunkcia endotelu pri vysokej hladine glukózy prejavuje aj znížením vazorelaxačnej odpovede v dôsledku inhibície tvorby NO a prostacyklínu.

K výraznej dysfunkcii endotelu placentových a iných ciev dochádza počas gestózy v gravidite. Markerom poškodenia bola znížená produkcia prostacyklínu a zistili sa aj zvýšené hladiny endotelínu (Lindblom a spol., 1991; Nisell a spol., 1991).

**Tab. 2. Látky syntetizované bunkami endotelu.**  
**Tab. 2. Substances synthesised by endothelial cells.**

NO (oxid dusnatý)	Fibronektín
NO (nitric oxide)	Fibronectin
Prostacyklín (PGI <sub>2</sub> )	E-selektín
Prostacycline (PGI <sub>2</sub> )	E-selectin
Endotelín	Laminín
Endothelin	Laminin
Trombomodulín	Tromboplastín
Thrombomodulin	Thromboplastin
von Willebrandov faktor	Faktor V
von Willebrand factor	Factor V
Tkanivový aktivátor plazminogénu (tPA)	
tissue plasminogen activator (tPA)	
Inhibitor aktivátora plazminogénu (PAI-1)	
plasminogen activator inhibitor (PAI-1)	
Enzým konvertujúci angiotenzín	
Angiotensin converting enzyme	

**Tab. 3. Potenciálne markery dysfunkcie endotelu.**  
**Tab. 3. Potential endothelial dysfunction markers.**

Typ, dôkaz	Citácia
Type, evidence	Reference
- funkčné	
functional	
ACH kontrakcia izol. cievy	Furchgott et Zawadzki, 1980
ACH isolated vessel contraction	
- morfológicko-mikroskopické	
morphologic-microscopic	
stanovenie endotelieémie	Hladovec et Rossmann, 1973
endotheliaemia detection	
in vitro kvantifikácia	Babál et al., 1992
in vitro quantification	
- biochemické	
biochemical	
von Willebrandov faktor	Blann et al., 1995
von Willebrand factor	
solubilný trombomodulín	Takahashi et al., 1992
soluble thrombomodulin	
tkanivový aktivátor plazminogénu	Blann et al., 1995
tissue plasminogen activator	
E-selektín	Gearing et Newman, 1993
E-selectin	
ATPáza, 5'-nukleotidáza	Babál et Pechánová, 1992
ATP-ase, 5'-nucleotidase	
ACH - acetylcholín	
ACH - acetylcholine	

K poruchám funkcie endotelu dochádza aj pri ďalších patologických stavoch, kde je často otázkou, či je to dôsledkom primárnych porúch, alebo vznikajú sekundárne.

### Markery endotelového poškodenia

Snaha nájsť včasné markery signalizujúce trombogénu, vznik infarktu myokardu, náhlejšie mozgovej cievnej príhody patrí medzi priority kardiológie a angiológie. V poslednom čase vzhľadom

na nové poznatky o funkcii a dysfunkcii endotelu sa pozornosť sústreďuje na markery endotelového poškodenia (Blann a Taberner, 1995; Blann a spol., 1995). Teoreticky prichádzajú do úvahy všetky látky produkované endotelom a sekretované do lúmenu (tab. 2). Mali by však spĺňať kritérium špecifickosti, citlivosti a stability, čo zužuje spektrum látok na tie, ktoré sú uvedené v tabuľke 3.

**Tkanivový aktivátor plazminogénu (t-PA)** je vylučovaný bunkami endotelu kontinuálne, sekrécia sa zvyšuje po viacerých stimuloch, ako je trombín, vazopresín a podobne. Imunochemickými metódami sa zistilo stúpanie hladiny t-PA pri ateroskleróze, diseminovanej intravaskulárnej koagulácii. Ridker a spol. (1993) zistili, že predpovedajú infarkt myokardu a náhlu mozgovú príhodu.

Podobne aj zvýšenie hladín **inhibítora aktivátora plazminogénu (PAI-1)** môže poukazovať na zvýšenú trombogénu a arteriálne choroby (Blann a spol., 1995). Oba faktory produkujú aj iné bunky ako endotelové, čo znižuje ich špecifickosť ako markerov.

**Von Willebrandov faktor (vWf)** produkujú aj trombocyty. Kyselina acetylsalicylová ovplyvňuje reaktivitu trombocytov, nie však produkciu vWf. Jeho hladina stúpa pri ateroskleróze a zápalových ochoreniach ciev. Môže predpovedať reinfarkt myokardu a tromboembolickú chorobu (Jansson a spol., 1991).

**E-selektín** patriaci do skupiny adhezívnych molekúl sprostredkuje kontakty medzi rôznymi leukocytmi a endotelovými bunkami. Zvýšená hladina, ktorú detegovali imunologickými metódami, sa zistila pri hypertenzii, diabete, septickom šoku, ale aj pri rakovine (Gearing a Newman, 1993). Hoci sa považuje za vážneho kandidáta markera endotelového poškodenia, treba brať do úvahy, že určité hladiny namerali aj u zdravých dobrovoľníkov. Je to problém špecifickosti ako pri ostatných potenciálnych markeroch endotelovej dysfunkcie, preto sú potrebné ďalšie špecifické dôkazy pre ich vhodnosť.

### Klasifikácia endotelovo-protektívnych látok

Rozvinutím metód sledovania funkcií endotelu sa nahromadili dôkazy, že niektoré látky pomáhajú reštaurovať dysfunkciu endotelu. K obnoveniu funkcie endotelu dochádza buď substitúciou endotelom-produkovaných faktorov (NO donory, prostacyklín) alebo podaním látok, ktoré majú cytoprotektívne účinky (odpratávače voľných radikálov). Endotelovo-protektívny účinok majú aj látky, ktoré reštitujú poškodený endotel (glykozaminoglykány). Z uvedených látok venujeme väčšiu pozornosť tým, ktorých cytoprotektívny účinok možno očakávať na základe známych farmakologických účinkov alebo ktorých vlastností sa zistili len nedávno (tab. 4).

#### *Pentoxifylín*

Patrí medzi metylxantíny a známe sú predovšetkým jeho hemoreologické vlastnosti (zvýšenie deformovateľnosti erytrocytov, leukocytov, zníženie agregácie trombocytov, fibrinogénu). V poslednom období sa zistili ďalšie účinky, ako je zníženie adhezivnosti leukocytov, zníženie uvoľňovania superoxidu, inhibícia cytokínov, napr. interleukín 1, TNF (Samlaska a Winfield, 1994). Anticytokínový účinok by sa mohol uplatniť v terapii zápalov, pri prevencii aterosklerózy a restenózy (Libby a spol.,

1992). V experimente pentoxifylín inhiboval akumuláciu leukocytov v koronárnej mikrocirkulácii pri ischemii/reperfúzii (Ritter a spol., 1996), čo spolu s ďalšími vlastnosťami pentoxifylínu by mohlo zabrániť poškodeniu endotelu a myocytov pri ischemii myokardu.

#### ACE-inhibítory

Experimentálne štúdie ukázali, že ACE-inhibítory by mohli mať dôležitú úlohu v inhibícii progresie dysfunkcie a v zlepšení funkčného stavu endotelu. Overovanie týchto účinkov v klinickej praxi však bolo sklamaním. Výsledky s použitím kaptoprilu, enalaprilu a cilazaprilu na dôkaz endotelom sprostredkovanej vazodilatácie ciev predlaktia u pacientov s hypertenziou boli negatívne (Pitt, 1996).

Naproti tomu podanie quinaprilu u pacientov s ischemickou chorobou srdca obnovilo porušenú funkciu endotelu, čo sa prejavilo dilatáciou koronárnych artérií na intrakoronárne aplikovaný acetylcholin. Rozdiely v účinkoch rôznych ACE-inhibítov v ovplyvnení dysfunkcie endotelu môžu vyplývať z vlastných ochorení (hypertenzia, ICHS), ale aj z rozdielnosti cievnych riečísk, ktoré odlišne reagujú na ACE-inhibítory v dôsledku strihového napätia alebo rozdielmi v tvorbe angiotenzínu II v jednotlivých riečiskách.

Dlhodobé, ale nie krátkodobé podávanie ACE-inhibítov zlepšuje niektoré funkcie endotelu u pacientov s chronickým zlyhaním srdca (Drexler a spol., 1995). Nie je to dôsledkom vazodilatácie, pretože akútne podanie týchto látok alebo aplikácia vazodilatancií typu alfa-sympatolytík je bez účinku na endotelové funkcie. Na efekte sa zúčastňujú ACE-inhibítory hlavne týmito mechanizmami:

a) znižujú plazmatické koncentrácie solubilných endotelových adhezívnych molekúl (VCAM-1). V dôsledku toho klesá schopnosť leukocytov agregovať sa na povrchu endotelových buniek;

b) tým, že znižujú degradáciu bradykinínu, zvýšenie jeho tkanivovej koncentrácie stimuluje produkciu NO. Týmto mechanizmom NO pravdepodobne inhibuje mitogézu a proliferáciu pochody hladkosvalových buniek (Garg a Hassid, 1989).

#### Hypolipidemiká

V posledných rokoch boli vyvinuté látky znižujúce plazmatické koncentrácie cholesterolu – statíny, (lovastatín, simvastatín, pravastatín), ktoré v experimentálnych podmienkach inhibujú proliferáciu buniek hladkého svalstva nezávisle od ovplyvnenia hladiny cholesterolu (Corsini a spol., 1991), zvyšujú vazodilatačnú odpoveď ciev a zlepšujú perfúziu myokardu (Gould a spol., 1994). Tieto látky vzbudili pozornosť pre možnosť použitia v procesoch s abnormálnym patologickým rastom buniek, ako sú tumory a ateroskleróza. K obnoveniu funkcie endotelu prispieva aj ich hypolipidemický účinok, pretože oxidáciou nízkodenzných lipoproteínov zabraňujú vývoju dysfunkcie endotelových buniek.

#### Blokátory $Ca^{2+}$ -kanálov

Aj keď ich hlavným účinkom je vazodilatácia ciev systémovej cirkulácie v dôsledku inhibície vstupu kalcia cez napätovo-závislé kalciové kanály, majú aj účinky antiaterosklerotické. Vianeré procesy závislé od kalcia prispievajú k ateroskleroze vrátane

**Tab. 4. Prehľad látok s endotelovo-protectívnymi vlastnosťami.**  
**Tab. 4. Overview of substances with endothelium protective properties.**

Skupina Group	Názov látky Substance	Účinok na endotel Endothelial effect
Metylchantíny Methylxantines	pentoxifylín pentoxifylline	inhibícia adhézie Le Le adhesion inhibition
ACE-inhibítory ACE inhibitors	quinapril quinapril	bradykinínový účinok bradykinin effect
Hypolipidemiká Hypolipidemics	lovastatin lovastatin	zvyš. oxidácia LDL increased LDL oxidation
Blokátory $Ca^{2+}$ -kanálov Ca channel blockers	mibefradil mibefradil	pokles dysfunkcie dysfunction reduction
Lazaroidy Lazaroids	tirilazad tirilazad	antiischem. účinok antiischaemic effect
Glykozaminoglykány Glycosaminoglycans	sulodexid sulodexide	obnovenie funkcie function restoration

oxidácie a infiltrácie cievnej steny lipidmi, poškodenia endotelu, účinku chemotaktických a rastových faktorov, migrácie a proliferácie buniek hladkého svalstva. Tieto vlastnosti  $Ca^{2+}$ -blokátov sa preukázali v pokusoch in vitro a in vivo. Na bunkových kultúrach sa zistilo, že chránia bunky hladkého svalstva artérií pred ukladaním cholesterolu a regulujú proliferáciu buniek (Soma a spol., 1994). Potencovali relaxačnú odpoveď ciev na acetylcholin (Boulanger a spol., 1994; Godfraind a Salomone, 1996). Medzi nové látky zo skupiny  $Ca^{2+}$ -blokátov, odlišné štruktúrou, patrí mibefradil, ktorý inhibuje infiltráciu subendotelu monocytmi a makrofágmi a zvyšuje bazálne uvoľňovanie NO (Gray a spol., 1993; Boulanger a spol., 1994). Z tohto hľadiska by bolo potrebné prehodnotiť účinky aj ďalších blokátov  $Ca^{2+}$ -kanálov.

#### Lazaroidy

Lazaroidy sú 21-aminosteroidy, chemickou štruktúrou podobné glukokortikoidom, ktoré však nemajú účinky glukokortikoidov a mineralokortikoidov. Majú antioxidačné účinky, ktoré vyplývajú z inhibície peroxidácie lipidov (vychytávanie voľných radikálov). Tieto vlastnosti sú predpokladom ich cytoprotektívneho účinku, ktorý sa využíva hlavne pri ischemiách v oblasti CNS. Neuroprotektívne vlastnosti prvého lazaroidu, tirilazadu, boli overené v početných experimentálnych a klinických štúdiách (Hall a spol., 1992, 1994). Okrem toho má aj schopnosť relaxovať cievny hladký sval, ako sa zistilo na modeli experimentálneho spazmu mozgových ciev (Takahashi a spol., 1993). Tento účinok vyplýva z kalcium-antagonistických účinkov tirilazadu, ktorý však je slabší ako pri diltiazeme a flunarizíne. Antiischemické účinky tirilazadu spolu s vazodilatačnými vlastnosťami sa môžu uplatniť aj v prevencii ischemického poškodenia endotelu nielen v oblasti CNS, ale aj v iných regionálnych riečiskách.

#### Glykozaminoglykány (GAG)

Ako kyslé mukopolysacharidy sa vyskytujú v tkanivách všetkých živočíchov. Produkovalé sú aj endotelom, uvoľňujú sa do krvného prúdu, kde pôsobia silne antitromboticky, majú slabší antikoagulačný účinok, modulujú procesy proliferácie a hojenia, obnovujú poškodený endotel a udržiavajú integritu cievnej ste-

**Tab. 5. Vplyv endotelovo-protektívneho účinku sulodexidu na straty endotelu a. femoralis kráľika (n=8) v podmienkach perfúzie in vitro (počet endotelových buniek vyjadrený ako  $x \pm \text{SEM}$ ).**

**Tab. 5. Endothelium-protective effect of sulodexide on femoral artery endothelial loss in rabbits (n=8) at conditions of in vitro perfusion (the number of endothelial cells is expressed as  $x \pm \text{SEM}$ ).**

Fáza Phase	I.	II.
Kontrola Control	118,8±19,6	131,4±20,1
Sulodexid Sulodexide	92,4±11,0	83,3±13,8**

\*\*  $p < 0,001$

ny. Exogénne GAG umožňujú obnoviť fyziologické funkcie cievného systému. Medzi GAG patrí heparín, dermatansulfát a organ, ktoré sa využívajú aj klinicky hlavne ako látky s antitrombotickým účinkom.

Heparínu podobná frakcia (80 %) a dermatansulfát (20 %) sú zložkami sulodexidu (SLX), kde v mechanizme farmakologického účinku sa uplatňuje účinnosť oboch frakcií. Okrem uvedených účinkov pôsobí SLX antiagregačne, znižuje hladinu lipidov, má antiateromatózne účinky, pôsobí antiproliferačne na subendotelové bunky média (Penka, 1996). Komplexnosť účinkov SLX sa klinicky využíva pri viacerých cievnych ochoreniach (Gaddi a spol., 1996). Endotelovo-protektívne vlastnosti SLX potvrdzujú výsledky niektorých experimentálnych a klinických štúdií (Kristová a spol., 1995; Škrha a spol., 1996).

Hodnotili sme protektívny účinok sulodexidu na cievny endotel v podmienkach perfúzie ciev in vitro. Využili sme model poškodenia endotelu opakovanými konstrikciami a. femoralis na noradrenalin. Ku kvantitatívnemu hodnoteniu strát endotelu sme použili metódu Milliporových filtrov (Babál a spol., 1992), ktorá poskytuje informácie o aktuálnom stave endotelovej výstelky počas pokusu. Zistili sme, že po aplikácii vazokonstričných stimulov (II. fáza) straty endotelu boli signifikantne nižšie pri cievach perfundovaných sulodexidom v porovnaní s kontrolnými cievami (Babál a spol., 1996). Výsledky sú uvedené v tabuľke 5.

## Záver

Zachovanie integrity endotelu je dôležitým predpokladom pre udržiavanie homeostázy kardiovaskulárneho systému. Rozširovanie poznatkov o funkciách endotelu prispieva k pochopeniu patogenézy mnohých ochorení cievneho systému, ktoré sú sprevádzané dysfunkciou endotelu. Na diagnostiku dysfunkcie endotelu možno použiť viaceré markery, u ktorých je dôležitá najmä ich špecifickosť.

V prevencii a farmakoterapii možno podávať látky, ktoré rôznymi mechanizmami obnovujú funkciu endotelu. Stúpa počet látok s endotelovo-protektívnymi vlastnosťami, zatiaľ však neexistuje ideálna látka. Predpoklady pre endotelovo-protektívne účinky majú najmä hypolipidemiká, blokátory kalciových kanálov, pentoxifylín, inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín, glykozaminoglykány. Perspektívne sú aj látky, ktoré vychytávajú voľné radikály kyslíka, alebo ovplyvňujú adhezívnu schop-

nosť endotelu. Možno očakávať, že v tejto oblasti farmaceutický priemysel prinesie ešte významné objavy.

## Literatúra

**Angus J.A.:** Role of endothelium in the genesis of cardiovascular disease. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 23, Suppl. 1, 1996, s. 16–22.

**Angus J.A., Lew M.J.:** Interpretation of the acetylcholine test of endothelial dysfunction in hypertension. *J. Hypertens.*, 10, Suppl. 7, 1992, s. 179–186.

**Babál P., Smieško V.:** Funkčné vlastnosti cievného endotelu. *Čs. Fyziol.*, 36, 1987, s. 445–461.

**Babál P., Pecháňová O.:** Activity of ATPase and 5' nucleotidase in endothelium of human atherosclerotic aortas. *Cor Vasa*, 34, č. 3, 1992, s. 238–245.

**Babál P., Kríška M., Kristová V., Caňová R.:** Evaluation of endothelium loss by in vitro vessel perfusion using millipore filters. *Physiol. Res.*, 41, 1992, s. 359–362.

**Babál P., Kristová V., Kríška M.:** Decreased endothelial loss after sulodexide administration assessed by in vitro vessel perfusion. *Res. Comm. Pharmacol. Toxicol.*, 1, č. 2–3, 1996, s. 119–126.

**Bauer V., Gergel D.:** Endotel a reaktívne formy kyslíka. *Bratisl. lek. Listy*, 95, 1994, č. 6, s. 243–263.

**Blann A.D.:** Von Willebrand factor and the endothelium in vascular disease. *Brit. J. Biomed. Sci.*, 50, 1993, s. 124–134.

**Blann A., Taberner D.A.:** A reliable marker of endothelial cell dysfunction: does it exist? *Brit. J. Haematol.*, 9, 1995, s. 244–248.

**Blann A.D., Dobrotova M., Kubisz P., McCollum C.N.:** Von Willebrand Factor, soluble P-selectin, tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor in atherosclerosis. *Thromb. Haemost.*, 74, č. 2, 1995, s. 626–630.

**Blum A., Miller H.L.:** The role of inflammation in atherosclerosis. *Isr. J. Med. Sci.*, 32, 1996, s. 1059–1065.

**Bevilaqua M.P.:** Endothelial-leucocyte adhesion molecules. *Ann. Rev. Immunol.*, 11, 1993, s. 767–804.

**Boulanger C.M., Nakashima M., Olmos L. et al.:** Effects of the  $\text{Ca}^{2+}$  antagonist RO 40-5967 on endothelium-dependent responses of isolated arteries. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 23, 1994, s. 869.

**Burnett Y.C.:** Coronary endothelial function in health and disease. *Drugs*, 1997, Suppl. 1, s. 20–29.

**Clancy R.M., Leszczynska-Piziak J., Abramson S.B.:** Nitric oxide, an endothelial cell relaxation factor, inhibits neutrophil superoxide anion production via a direct action on the NADPH oxidase. *J. Clin. Invest.*, 90, 1992, s. 1116–1121.

**Corsini A., Raiteri M., Soma M.R., Fumagalli R., Paoletti R.:** Simvastatin but not pravastatin inhibits the proliferation of rat aorta myocytes. *Pharm. Res.*, 23, 1991, s. 173–180.

**Cybulski M.L., Gimbrone M.J.:** Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science*, 251, 1991, s. 788–791.

**Drexler H., Kurz S., Jeserich M., Munzel T., Hornig B.:** Effect of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial function in patients with chronic heart failure. *Amer. J. Cardiol.*, 76, 1995, s. 13E–18E.

**Folkow B.:** Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol. Rev.*, 62, 1982, s. 347–504.

- Frostegard J., Haegerstrand A., Gidlund M. et al.:** Biologically modified LDL increases the adhesive properties of endothelial cells. *Atherosclerosis*, 90, 1991, s. 116–126.
- Furchgott R.F., Zawadzki J.V.:** The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 288, 1980, s. 373–376.
- Gaddi A., Galetti C., Illuminati B., Nascetti, S.:** Meta-analysis of some results of clinical trials on sulodexide therapy in peripheral occlusive arterial disease. *J. Int. Med. Res.*, 24, 1996, s. 389–406.
- Garg U.C., Hassid A.:** Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromocyclic guanoside monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J. Clin. Invest.*, 83, 1989, s. 1774–1777.
- Godfraind T., Salomone S.:** Calcium antagonists and endothelial function: Focus on nitric oxide and endothelium. *Cardiovasc. Drug Ther.*, 10, 1966, s. 439–446.
- Gould K.L., Martucci J.P., Goldberg D.I. et al.:** Short-term cholesterol-lowering decreases size and severity of perfusion abnormalities by positron emission tomography after dipyridamole in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 89, 1994, s. 1530.
- Gray G.A., Clozel M., Clozel J.P. et al.:** Effects of calcium channel blockade on the aortic intima in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*, 22, 1993, s. 569.
- Gearing A.J.H., Newman W.:** Circulating adhesion molecules in disease. *Immunol. Today*, 14, 1993, s. 506–512.
- Hall E.D., Braugher J.M., McCall J.M.:** Antioxidant effects in brain and spinal cord injury. *J. Neurotrauma*, 9, 1992, Suppl. 1, s. 165–172.
- Hall E.D., McCall J.M., Means E.D.:** Therapeutic potential of the lazaroids (21-aminosteroids) in acute central nervous system trauma, ischemia and subarachnoid hemorrhage. *Adv. Pharmacol.*, 28, 1994, s. 221–268.
- Haller H.:** Endothelial function. *Drugs*, 53, 1997, Suppl. 1, s. 1–10.
- Hladovec J., Rossmann P.:** Circulating endothelial cells isolated together with platelets and the experimental modification of their counts in rats. *Thromb. Res.*, 3, 1973, s. 665.
- Horváthová M.:** Adhezívne molekuly v interakciách leukocytov a endotelu. *Bratisl. lek. Listy*, 96, 1995, s. 217–222.
- Hunt J.V., Smith C.T., Wolf S.P.:** Antioxidative glycosilation and possible involvement of peroxides and free radicals in LDL modification by glucose. *Diabetes*, 39, 1990, s. 1420–1424.
- Jang Y., Lincoff M., Plow E.F., Topol E.:** Cell adhesion molecules in coronary artery disease. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 24, 1994, s. 1591–1601.
- Jansson J.H., Nilsson T.K., Johnson O.:** Von Willebrand factor in plasma: a novel risk factor for recurrent myocardial infarction. *Brit. Heart J.*, 66, 1991, s. 351–355.
- Jougasaki M., Wei C.M., Aarhus L.L. a spol.:** Renal localization and actions of adrenomedullin: a natriuretic peptid. *Amer. J. Physiol.*, 268, 1995, s. 657–663.
- Kristová V., Babál P., Jablonická K., Kriška M.:** Study of endothelium-protective effects of sulodexide. *Pharmacol. Res.*, 31, 1995, Suppl., s. 248.
- Kuželová M., Edelsteinová S., Jadroňová O., Seginko J., Švec P.:** Súčasný poznatky o funkcii cievného endotelu. *Slovakofarma Rev.*, 4, 1994, č. 2–3, s. 55–59.
- Lefer A.M., Ma X.L.:** Cytokines and growth factors in endothelial dysfunction. *Crit. Care Med.*, 21, 1993, s. 9–14.
- Lerman A., Holmes D., Bell M. et al.:** Endothelin in coronary endothelial dysfunction and early atherosclerosis in humans. *Circulation*, 92, 1995, s. 2426–2431.
- Lindblom B., Lundberg J.M., Lunell N.O., Nissel H., Noren H., Wolff K.:** Endothelin – a potent constrictor of small myometrial arteries of term pregnant women. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 70, 1991, s. 276–270.
- Luscher T.F.:** The endothelium as a target and mediator of cardiovascular disease. *Europ. J. Clin. Invest.*, 23, 1993, s. 670–685.
- Luscher T.F., Vanhoutte P.M.:** The endothelium: modulator of cardiovascular function. Boca Raton, CRC Press 1990.
- Luscher T.F., Noll G.:** Endothelium dysfunction in the coronary circulation. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 24, 1994, s. 16–26.
- Nisell H., Wolff K., Hemsén A., Lindblom B., Lunell N.O., Lundberg J.M.:** Endothelin, a vasoconstrictor important to the uteroplacental circulation in pre-eclampsia. *J. Hypertens.*, 9, 1991, Suppl. 6, s. 168–169.
- Ohlstein E.H., Douglas S.A.:** Endothelin-1 modulates vascular smooth muscle structure and vasomotion: implications in cardiovascular pathology. *Drug Dev. Res.*, 29, 1993, s. 108–128.
- Penka M.:** Sulodexidum. *Remedia*, 6, 1996, č. 4, s. 206–211.
- Pitt B.:** Effect of ACE-inhibitors on endothelial dysfunction : Unanswered questions and implications for further investigation and therapy. *Cardiovasc. Drug Ther.*, 10, č. 4, 1996, s. 469–473.
- Rabelink T.J., Koomans H.A.:** Endothelial function and the kidney. An emerging target for cardiovascular therapy. *Drugs*, 53, Suppl.1, 1997, s. 11–19.
- Ridker P.M., Hennekens C.H., Stampfer M.J., Manson J.E., Vaughan D.E.:** Endogenous tissue-type plasminogen activator and risk of myocardial infarction. *Lancet*, 341, 1993, s. 1165–1168.
- Ritter L.S., Wilson D.S., Williams S.K., Copeland J.G., McDonagh P.F.:** Pentoxifylline reduces leukocyte retention in the coronary microcirculation early in reperfusion following ischemia. *Int. J. Microcirc.*, 16, 1996, s. 170–179.
- Ross R.:** The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*, 362, 1993, s. 801–809.
- Rubanyi G.M.:** The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and disease. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 22, 1993, Suppl. 4, s. 38
- Ryan V.S.:** New uses for endothelial cell culture. *Bio Essays*, 1, 1989, s. 114–116.
- Said S.I.:** Pulmonary metabolism of prostaglandins and vasoactive peptides. *Ann. Rev. Physiol.*, 44, 1982, s. 257–268.
- Samlaska C.P., Winfield E.A.:** Pentoxifylline. *J. Amer. Acad. Dermatol.*, 30, 1994, s. 603–621.
- Soma M.R., Pagliarini P., Butti G., Paoletti R., Paoletti P., Fumagalli R.:** Simvastatin, an inhibitor of cholesterol biosynthesis, shows synergistic effect with N, N'-Bis(2-chloroethyl)-N-nitrosourea and beta interferon on human glioma cells. *Cancer Res.*, 52, 1992, s. 1–9.
- Škrha J. a spol.:** Vliv sulodexidu na ukazovatele cévných zmien pri diabetu. *Abstrakta z 32. diabetologických dnu, Luhačovice*, 1996.
- Takahashi H., Ito S., Hanano M., Wada K., Niwano H., Seki Y., Shibata A.:** Circulating thrombomodulin as a novel endothelial marker: Comparison

of its behaviour with von Willebrand factor and tissue type plasminogen activator. *Amer. J. Haem.*, 44, 1992, s. 32–39.

**Takahashi S., Kassel N.F., Toshima M., Dougherty D.A., Foley P.L., Lee K.S.:** Effect of U88999E on experimental cerebral vasospasm in rabbits. *Neurosurg.*, 32, č. 2, 1993, s. 281–288.

**Takayanagi R., Kitazumi K., Takashi C. et al.:** Presence of a nonselective type of endothelin receptor on vascular endothelium and its linkage to vasodilatation. *FEBS Lett.*, 282, 1991, s. 103–106.

**Thiemerman C.:** Biosynthesis and interaction of endothelium-derived vasoactive mediators. *Eicosanoids*, 4, 1991, s. 187–202.

**Thies R.L., Autor A.P.:** Reactive oxygen species injury to cultured pulmonary artery endothelial cells: mediation by poly (ADP-ribose) polymerase acti-

vation causing NAD depletion and altered energy balance. *Arch. Biochem. Biophys.*, 286, 1991, s. 353.

**Tschudi M.R., Criscione L., Luscher T.F.:** Effect of aging and hypertension on endothelial function of rat coronary arteries. *J. Hypertens.*, 9, 1991, Suppl. 6, s. 164–165.

**Warner T.D., Mitchell J.A., deNucci G., Vane J.R.:** Endothelin-1 and endothelin-3 release EDRF from isolated perfused arterial vessels of the rat and rabbit. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 13, 1989, Suppl. 5, s. 85–88.

**Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S., Tombe I., Kobayashi M., Mitsui Y., Yazaki Y., Goto K., Masaki T.:** A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*, 332, 1988, s. 411–415.

Do redakcie došlo 25.8.1997.

---

#### PREDSTAVUJEME NOVÉ KNIHY

---

**Kapellerová A. a spol.: Propedeutika detského lekárstva.** Bratislava, Univerzita Komenského 1997, formát A5, brož., 38 tabuliek, 141 obrázkov, 280 strán.  
ISBN: 80-233-1053-0

Nárast poznatkov vo všetkých oblastiach medicíny vedie k modernizácii diagnostických, terapeutických a preventívnych postupov vo všetkých klinických odboroch. Autori pri príprave predloženej publikácie úplne využili svoje dlhoročné odborné a praktické klinické skúsenosti z liečebno-preventívnej praxe a zabudovali do propedeutiky detského lekárstva najnovšie poznatky nielen z pediatrie ako samostatného vedného odboru, ale aj z ďalších základných a príbuzných disciplín.

Autori zvolili pri príprave obsahovo i didakticky osvedčený postup, rozčlenili obsah propedeutiky do 17 hlavných kapitol, v ktorých opísali zákonitosti rastu a vývinu dieťaťa, osobitosti orgánov a systémov v jednotlivých vekových kategóriách, látkovú výmenu a výživu, zamerali sa na postupy pri vyšetrovaní dieťaťa, pričom využívali najnovšie poznatky o moderných vyšetrovacích a diagnostických metódach a usmernili čitateľa na ich najvhodnejšie využitie.

Autori presne a komplexne — pritom na pomerne malom priestore — opisujú anatomické a fyziologické osobitosti funkcie jednotlivých systémov v zdraví a chorobe, analyzujú najčastejšie príznaky, s ktorými sa lekár stretáva pri chorobných stavoch u dieťaťa. Najnovšie poznatky sú prehľadne sumarizované v tabulkách, ktoré vhodne dopĺňajú odborný text. Tabulky spolu s obrazovou dokumentáciou sú integrálnou súčasťou diela, zvyšujú jeho názornosť, prehľadnosť a didaktickú účinnosť. Výz-

namnou súčasťou je obrazová dokumentácia najmä pri moderných vyšetrovacích metódach, kde autori dokladajú diagnostický význam najmodernejších metód (NMR, CT, rádioizotopové metódy, USG, ale aj rtg a ďalšie). Autori pritom kladú na prvé miesto priamy kontakt lekára s pacientom, anamnestické a základné vyšetrenie.

Autori pripravením predloženej publikácie vyplnili prázdny priestor, ktorý sa vytváral od roku 1982, keď poslednýkrát vyšla pediatrika propedeutika. Kniha je napísaná moderným, zrozumiteľným spôsobom, na vysokej odbornej úrovni, s vysokou využiteľnosťou nových poznatkov v klinickej pediatickej praxi. Napriek tomu, že kniha neprešla jazykovou úpravou, oceňujem jej jazykovú a gramatickú úpravu. K prehľadnosti množstva údajov, ktoré dielo obsahuje, prispieva aj dobrá technická redakcia, vhodné využívanie technických prostriedkov (typy písma, členenie textu, zaradenie tabuliek a obrázkov). Poslednú kapitolu tvorí výber niektorých referenčných laboratórnych parametrov v detskom veku. Autori poskytujú prehľad literatúry, ktorú pri písaní diela využili a ktorú možno využiť pri ďalšom štúdiu. Dielo vyniká moderným podaním spracovanej problematiky, akceptáciou najmodernejších poznatkov a ich zaradením do úrovne propedeutiky, využitím najmodernejších diagnostických a laboratórnych postupov a didaktickým prístupom. V diele, napriek veľmi podrobnému obsahu, by nemal chýbať vecný index.

Pediatrika propedeutika je určená širokej lekárskej verejnosti, najmä lekárom, ktorí prichádzajú do kontaktu s detským pacientom, ale aj pre študentov medicíny.

M. Bernadič