

TEŠTINĖS MEDICINOS STUDIJOS

Endotelis ir azoto oksidas

Vida Garalienė

Kauno medicinos universiteto Kardiologijos institutas

Raktažodžiai: endotelis, azoto oksidas, angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai, azoto oksido donorai.

Santrauka. Išaiškinus iš endotelio išskiriamo kraujagysles atpalaiduojančio faktoriaus prigimtį, kuris pasirodė esąs azoto oksidas, pradėti intensyvūs moksliniai tyrinėjimai, nagrinėjantys azoto oksido įtaką žmogaus organizmo fiziologiniams ir patologiniams procesams. Šios trumpos apžvalgos tikslas – įvertinti šiuo metu klinikinėje praktikoje plačiai vartojamų tiesioginių ir netiesioginių azoto oksido donorų ir (arba) kitų priemonių, didinančių jo kiekį žmogaus organizme, gydymą poveikį ir jų tinkamumą aterosklerozės prevencijai. Fiziologinės normos sąlygomis endotelis reguliuoja kraujagyslių tonusą, kurio homeostazė palaikoma iš endotelio išlaisvinamų vazodilatatorių ir vazokonstriktorių. Svarbiausias vazodilatatorius ir pagrindinė endotelio gaminama medžiaga yra azoto oksidas, kurio sutrikusi sintezė ir (arba) susilpnėjęs jo bioefektyvumas yra svarbiausias endotelio disfunkcijos požymis ir pagrindinis aterosklerozės rizikos veiksnys. Pažeistas endotelis sąlygoja daugybę procesų, kurie skatina arba gilina aterosklerozę, nes padidėja endotelio pralaidumas, trombocitų agregacija, leukocitų sulipimas ir citokinų ekspresija. Straipsnyje aptariami statinų, angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių, L-arginino, azoto oksido tiesioginių (nitroglicerinas, izosorbido mononitratas ir dinitratas) ir netiesioginių donorų (fosfodiesterazės-V inhibitoriai, K_{ATP} kanalo aktyvikliai) veikimo mechanizmai, susiję su endotelio ir azoto oksido funkcija.

Įvadas

1987 m. dviejų nepriklausomų laboratorijų paskelbti originalūs straipsniai, kuriuose aptariama iki šiol sunkiai suprantamo kraujagysles atpalaiduojančio faktoriaus, išsiskiriančio iš endotelio, prigimtis. Šiose laboratorijose nustatyta, kad iš endotelio išsiskiriančio kraujagysles atpalaiduojamojo faktoriaus, apie kurį pirmą kartą 1980 m. pranešė R. F. Furšgotas (R. F. Furchgott), cheminė sudėtis yra identiška azoto oksidui (NO). Nuo tada pradėti intensyvūs moksliniai tyrinėjimai, nagrinėjantys azoto oksido įtaką žmogaus organizmo fiziologiniams ir patologiniams procesams (1–5). Trys mokslininkai: R. F. Furšgotas, L. J. Ignaro (L. J. Ignarro) ir F. Muradas (F. Murad) už NO atradimą ir jo funkcijos išaiškinimą širdies ir kraujagyslių sistemai 1998 m. buvo apdovanoti Nobelio premija.

Azoto oksido sintezės ir jo bioefektyvumo sumažėjimas aptinkamas esant skirtingiems sveikatos sutrikimams, įskaitant ir aterosklerozę, kuri yra pagrindinė mirties ir negalios priežastis daugumoje ekonomiškai išsivysčiusių šalių. Šios trumpos apžvalgos tikslas –

panagrinėti azoto oksido reikšmę aterosklerozės raidai ir įvertinti gydymą poveikį NO tiesioginių ir netiesioginių donorų ir (arba) priemonių, skatinančių jo sintezę, tinkamumą aterosklerozės prevencijai ir gydymui.

Endotelio funkcija ir azoto oksidas

Fiziologinės normos sąlygomis sveikas endotelis reguliuoja kraujagyslių tonusą, mažina kraujo krešėjimą ir trombocitų sukibimą, skatina fibrino irimą. Kraujagyslių tonuso homeostazė palaikoma iš endotelio atsipalaiduojamų dilatatorių ir konstriktorių. Svarbiausia kraujagysles plečianti medžiaga yra azoto oksidas, kuris anksčiau buvo tapatinamas su kraujagysles atpalaiduojančiu faktoriumi (6). Be to, endotelis pagamina ir kraujagysles sutraukiančias medžiagas, pvz., endoteliną – stipriausią vidinį kraujagyslių konstriktorių (7). Sutrikus endotelio funkcijai, suardoma pusiausvyra tarp vazokonstriktorių ir vazodilatatorių ir suaktyvėja daugelis procesų, kurie skatina arba gilina aterosklerozę, nes padidėja endotelio pralaidumas,

trombocitų agregacija, leukocitų sulipimas ir citokinų ekspresija (8). Endotelio funkciją galima ištirti var-tojant acetilcholiną, azoto oksido agonistą. Pastarasis sukelia nuo endotelio priklausomą kraujagyslių atsipalaidavimą. Situacija keičiasi, kai endotelis yra pažeistas: šiuo atveju pasireiškia atvirkštinis atsakas į acetilcholiną, t. y. dominuoja kraujagyslių susitraukimas, pvz., suleidus į veną acetilcholino, angiografiškai arba ultragarsu tiriamas kraujagyslės spindis ir vertinami kraujagyslės spindžio pokyčiai (9). Šiuo metu mokslininkai vis dažniau pasisako už tai, kad endotelio disfunkcija yra nepriklausomas ir pakankamai ankstyvas aterosklerozės ir apskritai širdies ir kraujagyslių sistemos ligų prognozinis žymuo.

Pagrindinis endotelio disfunkcijos požymis – susilpnėjęs kraujagyslių atsipalaidavimas, kuriam įtakos turi NO. Sutrikusi NO sintezė ir (arba) sumažėjęs jo bioaktyvumas įvardijamas kaip didžiausias endotelio disfunkcijos požymis ir pagrindinis aterosklerozės rizikos veiksnys (10, 11). Azoto oksidas sintetuojamas endotelio ląstelėse iš jo pirmtako L-arginino, veikiant fermentui NO sintazės endotelinei formai (eNOS). Šiai reakcijai būtini papildomi veiksniai: molekulinis deguonis, tetrahidrobiopterinas bei nikotinamido dinukleotido fosfatas (3, 5).

Priešingai nei angiotenzinas II ir endotelinas NO skatina nuo endotelio priklausomą kraujagyslių atsipalaidavimą. Be to, jis slopina trombocitų sukibimą ir agregaciją, leukocitų prilipimą bei infiltraciją, mažina kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelių proliferaciją. NO užkerta kelią mažo tankio lipoproteinų (MTL) oksidacijai (pastarųjų oksidacija yra svarbiausias aterosklerozės rizikos veiksnys). Tuo tarpu susilpnėjusi NO sintezė arba sumažėjęs jo bioaktyvumas, kuris skatina trombocitų agregaciją, ląstelių proliferaciją, jų infiltraciją leukocitais, papildomai sąlygoja oksidacinio streso atsiradimą (12). Visi šie veiksniai turi įtakos aterosklerozės pasireiškimui. Oksiduotas MTL cholesterolis mažina NO sintezę, nes jis slopina eNOS (13, 14). Oksidacinis stresas taip pat gali trukdyti NO susidarymui ir jo aktyvumui, be to, šis veikimo mechanizmas yra nepriklausomas nuo MTL cholesterolio, pvz., superoksido anijono (O_2^-) laisvieji radikalai inaktyvuoja NO (susidaro aktyvus ir citotoksinis peroksinitrito anijonas, $ONOO^-$) ir suardo tetrahidrobiopteriną, kofaktorių, kuris būtinas NO sintezei (15, 16).

Medžiagos, didinančios azoto oksido bioefektyvumą

HMG-CoA reduktazės inhibitoriai (statinai), slopindami kepenų fermento 3-hidroksi-3-metilglutaril

kofermento A reduktazės aktyvumą, mažina MTL cholesterolio kiekį. Šie vaistai gerina kraujagyslių atsipalaidavimą, mažina oksidacinį stresą, trombozę bei trombocitų agregaciją. Taip pat mažina baltųjų kraujo kūnelių ir trombocitų prilipimą prie kraujagyslių endotelio, skatina naujų kraujagyslių susidarymą, stabilizuoja aterogeninių plokštelių pažeidžiamumą (17, 18). Šių statinų poveikį iš dalies lemia pagerėjęs eNOS aktyvumas, o tai nulemia NO sintezę ir jo bioefektyvumą. Klinikiniai tyrimai rodo, kad statinai pagerina nuo endotelio priklausomą kraujagyslių atsipalaidavimą ir taip padidina pratekančio kraujo kiekį praplėstomis kraujagyslėmis. Šis jų poveikis yra nepriklausomas nuo MTL cholesterolio kiekio, todėl manoma, kad statinai pagerina endotelio funkciją ir šis pagerėjimas nesusijęs su lipidų kiekio mažėjimu (8). Pa-vyzdžiui, gydant atorvastatinu (80 mg per dieną) ligonius, sergančius širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis, reikšmingai sumažėja C reaktyviojo baltymo ir fibrinogeno, o lygiagrečiai padidėja azoto oksido kiekiai (19).

Angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai

Eksperimentinės ir klinikinės studijos rodo, kad angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriai, mažinantys angiotenzino II gamybą, gali pagerinti sutrikusią endotelio funkciją ir sustabdyti ankstyvos aterosklerozės vystymąsi. Tai aiškinama superoksido anijono (O_2^-) radikalo kiekio sumažėjimu ir padidėjusia NO sinteze endotelėje (12). Iš tikrųjų, veikiant angiotenzinui II per AT-1 receptorius, kraujagyslės susitraukia, lygiųjų raumenų ląstelės hipertrofuoja, padidėja trombocitų agregacija bei monocitų prilipimas, išlaisvinami uždegiminiai citokinai (18). Visa tai nulemia tiek aterosklerozės, tiek kraujagyslių homeostazės kontrolės raidą.

L-argininas

L-argininas yra nepakeičiama aminorūgštis, aptinkama daugiausia mėsos ir žuvies baltymuose. Jis yra biocheminis azoto oksido pirmtakas, ir jo poveikis hipertenzijai, padidėjusiam cholesterolio kiekiui, širdies ir kraujagyslių sistemai ir diabetui buvo tirtas daugeliu atvejų eksperimentuose ir klinikoje (20–22). Nors veikimo mechanizmas, paaiškinantis, koku būdu L-argininas padidina NO sintezę ir pagerina sklerozuotų kraujagyslių sienelių būseną, iki šiol nepakankamai ištirtas. Manoma, kad jo veikimas visų pirma susijęs su konkurencija, vykstančia tarp L-arginino ir jo darinio asimetrinio dimetil-L-arginino (ADMA), endogeninio eNOS inhibitoriaus (23). Tačiau ligoniams,

kuriems buvo diagnozuota stabili krūtinės angina, padidėjęs arginino/ADMA santykis kraujo plazmoje, nustatytas 2 savaites vartojant geriamąjį arginimą, nebuvo susijęs nei su pagerėjusia nuo endotelio priklausoma vazodilatacija, nei su oksidaciniu stresu ar fiziniu krūviu (24).

Endotelio ląstelėse L-arginino koncentracija keliasdešimt kartų viršija jo koncentraciją, reikalingą eNOS aktyvumui palaikyti, todėl nepanašu, kad, esant širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimams, šios aminorūgšties trūkumas yra pagrindinė priežastis, dėl kurios sumažėtų NO sintezė (25). Yra keletas svarių argumentų, kuriais remiantis galima teigti, kad tai nėra pati geriausia cheminė medžiaga NO kiekiui padidinti kraujagyslių endotelyje. Tam, kad azoto oksidas būtų susintetintas ląstelėse iš L-arginino, būtinos tokios sąlygos: 1) terpė aplink ląsteles, gaminančias azoto oksidą, turi būti neutrali; 2) jeigu vieno ar daugiau kofaktorių (kofaktorių sudaro B grupės vitaminai B₁, B₆, tetrahidrobiopterinas, ypač B₁₂) trūksta arba nėra adekvataus aprūpinimo jais, azoto oksidas nebus susintetintas arba jo kiekis bus nepakankamas; 3) vyresnio amžiaus žmonių endotelis, kur NO sintezuojamas, juolab sergančiųjų lėtinėmis ligomis (nors sąlyginai jie gali būti sveiki) dažnai būna pažeistas; 4) nustatyta, kad žmonėms, kurie mažai juda arba dėl didelio antsvorio negali atlikti fizinių pratimų, azoto oksido sintezė iš arginino yra susilpnėjusi. Galbūt dėl šių priežasčių dauguma populiacinių tyrimų nepatvirtino L-arginino, kaip natūralaus azoto oksido donorų, ryškesnio teigiamo poveikio širdies ir kraujagyslių ligų profilaktikai bei jų gydymui (26).

NO donorai

Tiesioginiai NO donorai

Nitrovazodilatatoriai (nitroglicerinas, izosorbido mononitratas ir izosorbido dinitratas) kaip vaistai vartojami per 100 metų išeminiais įvykiams bei hipertenzijai gydyti. Jų vartojimas pirmiausia turėtų būti grindžiamas su kraujagyslių endotelio sutrikusia funkcija ir azoto oksido nepakankamumu (27). Deja, iki šiol mažai atlikta studijų, tyrusių organinių nitratų ilgalaikį poveikį aterosklerozės raidai, todėl sunku daryti pagrįstas išvadas dėl teigiamo jų poveikio MTL cholesterolio oksidacijai, endotelio funkcijai ar aterosklerozinių plokštelių formavimuisi (28, 29), nors šių nitratų teigiamas poveikis patvirtintas eksperimentais. Ryškesnis nitratų trūkumas yra tai, kad palyginti greitai atsiranda jiems tolerancija, kurios mechanizmas iki šiol nepakankamai išaiškintas (30, 31). Pagal laisvųjų radikalų hipotezę tolerancija atsiranda dėl padidėjusios superoksido anijono (O₂⁻) gamybos endotelyje.

Tokiu atveju NO, išlaisvintas iš nitratų, yra atakuojamas O₂⁻, susidaro naujas junginys peroksinitritas, ir nitratai, kaip NO donorai, praranda savo veiksmingumą.

Pagal kitą hipotezę baltymų sulfhidrilinė grupė (-SH) yra būtina organinių nitratų vazodilatatoriniam poveikiui pasireikšti, nes NO, būdama dujine ir chemiškai aktyvia molekule, tuoj pat jungiasi su -SH ir susidaro tarpinis produktas S-nitrozotiolas (pvz., S-nitrozohemoglobinas) ir tokio pavidalo patenka į endotelį, taip atlikdama signalinės molekulės funkciją. Toks NO pernašos būdas yra labai reikšmingas, nes mikrocirkuliacijos reguliavimas ir deguonies pristatymas yra tarpusavyje susiję procesai ir tą atlieka eritrocitai, patekdami prie audinių ląstelių su krauju (32, 33). Ilgalais palyginti didelių nitratų dozių vartojimas galėtų sunaudoti arba oksiduoti baltymų (albuminų, hemoglobino) tiolus, o tai sąlygotų laipsnišką nitratų veiksmingumo praradimą.

Verta atkreipti dėmesį į klinikinių ir eksperimentinių tyrimų duomenis, rodančius vazodilatatoriaus hidralazino (apresino) poveikį nitratų tolerancijai (34–36). Taigi, pagal oksidacinio streso koncepciją NO donorų veiksmingumą mažina kraujagyslių sienelėje iš NO ir O₂⁻ susidarantis peroksinitritas (OONO⁻). Tyrimų duomenimis, hidralazinas pakankamai veiksmingai ne tik naikina aktyviojo deguonies radikalus, bet slopina ir jų susidarymą. Vartojant nitrogliceriną ar izosorbido dinitratą kartu su hidralazinu, tolerancijos nitratams neatsirado ir sunormalėjo vidinio O₂⁻ susidarymo greitis kraujagyslėse (34). Manoma, kad hidralazino ir nitratų derinys daro teigiamą įtaką NO-O₂⁻ pusiausvyrai širdies ir kraujagyslių sistemoje ir dėl to galima iš dalies paaiškinti sergamumo bei mirtingumo sumažėjimą ligonių, sergančių lėtiniu širdies nepakankamumu (36).

Tai, kad hidralazinas ir jo dariniai pasižymi plačiu poveikiu visam organizmui, šio straipsnio autorei teko įsitikinti 20 a. aštuntajame dešimtmetyje tyrinėjant hidralazino darinių toksines, hipotenzines bei antihipoksines savybes. Jie žymiai mažino eksperimentinių gyvūnų (žiurkių) kraujospūdį, bendrąjį deguonies sunaudojimą, mažino kūno temperatūrą, ilgino jų išgyvenimą ūminėmis deguonies trūkumo sąlygomis (37–39). Tačiau tuo metu mokslui dar nebuvo žinoma apie azoto oksido poveikį kraujagyslių homeostazei, juolab apie reaktyviojo deguonies radikalus bei hidralazino antioksidacines savybes. Nėra abejonės, kad farmacinės kompanijos susidomės panašaus pobūdžio medžiagomis, tik šį kartą pagrindinis dėmesys bus skiriamas preparato antihipoksinėms savybėms.

Netiesioginiai NO donoriai

Tai, kad ciklinis guanidinmonofosfatas (cGMP) yra nepaprastai veiksmingas ir natūralus azoto oksido poveikio efektorius kraujagyslių sienelėje, paskatino naujų farmacinių medžiagų paiešką ir su tuo susijusius mokslinius tyrinėjimus, atskleidžiančius NO-cGMP veikimo mechanizmus. Taip buvo atkreiptas dėmesys į cGMP hidrolizę. Paaiškėjus, kad šį procesą atlieka fermentas fosfodiesterazė (PDE), tiksliau jos V forma, atrastas PDE V inhibitorius (sildenafilas, arba Viagra), kuris padarė perversmą sutrikusios seksualinės funkcijos gydyme (40). Šiuo metu ši junginių klasė yra išplėsta ir kai kurie dariniai sėkmingai taikomi plaučių hipertenzijai (kur taip pat aptinkama PDE-V) gydyti. Reikia pabrėžti, kad mokslo pasaulyje dabar plačiai domimasi fosfodiesterazių (iki šiol nustatyta 11 formų) svarba širdies ir kraujagyslių sistemos funkcijai, ypač PDE I, PDE II ir PDE V formomis. Šios PDE hidrolizuoja cGMP, o jų funkcijos slopinimas didina cGMP kiekį audiniuose ir taip pagerina NO bioaktyvumą (41, 42).

Kita junginių klasė, atrasta ištyrus subtilius azoto oksido veikimo mechanizmus, yra kalio kanalų, priklausomų nuo adenosintrifosfato (K_{ATP}), aktyvkliai. Iš jų žinomiausias yra nikorandilis – tai 2-nikotinamidilo nitratas, pasižymintis dvejopu poveikiu: pirma, jis veikia kaip nitratai, antra, aktyvina K_{ATP} kanalus. Be to, šis vaistas aktyvina citoplazminę guanilciklazę, todėl padidėja viduląstelinis cGMP kiekis ir sumažėja citozolinio kalcio (Ca^{2+}). Šio poveikio esmė – lygiųjų raumenų atsipalaidavimas (43). Kaip

K_{ATP} kanalų aktyvklis, nikorandilis didina K^+ jonų išėjimą iš ląstelės, o tai hiperpolarizuoja ląstelės membraną ir netiesiogiai slopina nuo įtampos priklausomų Ca^{2+} kanalų atsidarymą. Šio proceso galutinis rezultatas – išplėstos periferinės ir vainikinės arteriolės. Kadangi nikorandilis pasižymi nitratams būdingu poveikiu ir atpalaiduoja sisteminės venas bei epikardo vainikines arterijas (44), todėl šis preparatas mažina prieškrūvį ir pokrūvį ir yra veiksmingas stenokardinių skausmų atvejais, taip pat apsaugo miokardą nuo išeminio pažeidimo (45, 46). Studijos su izoliuotais žmonių *a. thoracica* ir *v. saphena* preparatais parodė, kad ir kiti K_{ATP} kanalų aktyvkliai lygiuosiuose raumenyse (levkromakalimas ir rilmakalimas) pasižymi antivazokontraktiliniu poveikiu, todėl galėtų būti vartojami spazmams, atsirandantiems po širdies vainikinių arterijų jungčių operacijų, šalinti (47).

Apibendrinimas

Remiantis tyrinėjimų, atliktų per pastaruosius 20 metų, duomenimis, galima daryti išvadą, kad endotelis ir jo produktas NO yra pagrindiniai kraujagyslių homeostazės veiksniai, o sumažėjęs NO bioaktyvumas yra glaudžiai susijęs su aterosklerozės raidos pradžia, jos progresavimu bei tolesnėmis komplikacijomis. Tikslų NO apsauginio poveikio mechanizmų ištyrimas turi tiesioginę įtaką sėkmingam kūrimui naujų gydymo priemonių, kurių atramos taškas yra NO. Netoli tas laikas, kai kiekvienam pacientui bus nustatoma azoto oksido koncentracija kraujyje (48) ir pagal tai bus koreguojama gydymo taktika bei strategija.

Endothelium and nitric oxide

Vida Garalienė

Institute of Cardiology, Kaunas University of Medicine, Lithuania

Key words: endothelium; nitric oxide; angiotensin-converting enzyme inhibitors; nitric oxide donors.

Summary. Studied nature of the “blood vessels relaxing factor” derived from endothelium that was identified as nitric oxide caused intensive scientific research on nitric oxide regarding some aspects of its impact on human physiological and pathological processes. The objective of this short review is to discuss widely used (in the clinical practice) direct and indirect donors of nitric oxide and/or other agents, increasing nitric oxide concentration in human body, and their beneficial role for the prevention of atherosclerosis. Under physiological conditions, endothelium regulates the tone of blood vessels, homeostasis of which is maintained by endothelium-generated vasoconstrictors and vasodilators. The most important vasodilator and the main substance produced by the endothelium is nitric oxide. The failure of synthesis and/or the lost of nitric oxide bioavailability is the major feature of endothelial dysfunction and key factor initiating progression of atherosclerosis. The endothelial dysfunction initiates the series of events, which stimulate and aggravate the course of atherosclerosis by increasing endothelial permeability, platelet aggregation, and leukocyte adhesion, and cytokine expression. Further, the review deals with the mechanisms of action of statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors,

L-arginine, direct nitric oxide donors (nitroglycerin, isosorbide mononitrate and isosorbide dinitrate), and indirect nitric oxide donors (phosphodiesterase-V inhibitors, K_{ATP} openers).

Correspondence to V. Garalienė, Institute of Cardiology, Kaunas University of Medicine, Sukilėlių 17, 50161 Kaunas, Lithuania. E-mail: vida.garaliene@gmail.com

Literatūra

- Rubbo H, O'Donnell V. Nitric oxide, peroxynitrite and lipoxygenase in atherogenesis: mechanistic insights. *Toxicology* 2005;208:305-17.
- McMahon TJ, Moon RE, Luschinger BP, Carraways MS, Stone AE, Stolp BW, et al. Nitric oxide in the human respiratory cycle. *Nat Med* 2002;8:711-7.
- Rekka EA, Chrysoselis MC. Nitric oxide in atherosclerosis. *Mini Rev Med Chem* 2002;2:585-93.
- Stankevičius E, Kėvelaitis E, Vainorius E, Simonsen U. Azoto oksido ir kitų endotelio išskiriamų medžiagų svarba. (Role of nitric oxide and other endothelium-derived factors.) *Medicina (Kaunas)* 2003;39:333-41.
- Arzumanian V, Stankevičius E, Laukevičienė A, Kėvelaitis E. Azoto oksido sintezė ir veikimo mechanizmai ląstelėse. (Mechanisms of nitric oxide synthesis and action in cells.) *Medicina (Kaunas)* 2003;39:529-34.
- Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109(Suppl III):III-27-III-32.
- Sowers JR. Hypertension, angiotensin II, and oxidative stress. *N Engl J Med* 2002;346:1999-2001.
- Herman AG, Moncada S. Therapeutic potential of nitric oxide donors in the prevention and treatment of atherosclerosis. *Eur Heart J* 2005;26:1945-55.
- Jarašiūnienė D, Šimaitis A. Oksidacinis stresas ir endotelio disfunkcija. (Oxidative stress and endothelial dysfunction.) *Medicina (Kaunas)* 2003;39:1151-7.
- Landmesser U, Horning B, Drexler HR. Endothelial function. A critical determinant in atherosclerosis? *Circulation* 2004;109(Suppl II):II-27-II-33.
- Vita JA. Endothelial function and clinical outcome. *Heart* 2005;91:1278-9.
- Zhou M-S, Schulman IH, Raji L. Nitric oxide, angiotensin II, and hypertension. *Semin Nephrol* 2004;24(4):366-78.
- Duan J, Muohara T, Ikeda H, Katoh A, Sasaki K, Shintani S, et al. Hypercholesterolemia inhibits angiogenesis in response to hindlimb ischemia. Nitric oxide-dependent mechanism. *Circulation* 2000;102(Suppl III):III-370-III-376.
- Rubbo H, Trostchansky A, Botti H, Battyany C. Interactions of nitric oxide and peroxynitrite with low-density lipoprotein. *Biol Chem* 2002;383:547-52.
- Steinberg D, Witztum JL. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? *Circulation* 2002;105:2107-11.
- Garalienė V. Svarbiausi endotelio disfunkcijos determinantai. (The main determinants of endothelial dysfunction.) *Medicina (Kaunas)* 2006;42(5):362-9.
- Landmesser U, Engberding N, Bahlmann FH, Schaefer A, Wiencke A, Heineke A, et al. Statin-induced improvement of endothelial progenitor cell mobilization, myocardial neovascularization, left ventricular function, and survival after experimental myocardial infarction requires endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2004;110:1933-9.
- Schulz E, Anter E, Keaney JF. Oxidative stress, antioxidants, and endothelial function. *Curr Med Chem* 2004;11:1093-104.
- Hognestad A, Aukrust P, Wergeland R, Stokke O, Gullestad L, Semb AG, et al. Effects of conventional and aggressive statin treatment on markers of endothelial function and inflammation. *Clin Cardiol* 2004;27:199-203.
- Cheng JW, Baldwin SN, Balwin SN. L-arginine in the management of cardiovascular diseases. *Ann Pharmacother* 2001;35:755-64.
- Gornik HL, Creager MA. Arginine and endothelial and vascular health. *J Nutr* 2004;134(Suppl 10):2880S-7S.
- George J, Shmuel SB, Roth A, Herz I, Izraelov S, Deutsch V, et al. L-arginine attenuates lymphocyte activation and antioxidantized LDL antibody levels in patients undergoing angioplasty. *Atherosclerosis* 2004;174:323-7.
- Sydow K, Munzel T. ADMA and oxidative stress. *Atheroscler Suppl* 2003;4:41-51.
- Walker HA, McGing E, Fisher I, Böger RH, Bode-Börger SM, Jackson G, et al. Endothelium-dependent vasodilation is independent of the plasma L-arginine/ADMA ratio in men with stable angina: lack of effect of oral L-arginine on endothelial function, oxidative stress and exercise performance. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:499-505.
- Boger RH. Asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, explains the "L-arginine paradox" and acts as a novel cardiovascular risk factor. *J Nutr* 2004;134(Suppl 10):2842S-7S.
- Blum A, Hathaway L, Mincemoyer R, Schenke WH, Kirby M, Csako G, et al. Oral L-arginine in patients with coronary artery disease on medical management. *Circulation* 2000;101:2160-4.
- Yamamoto T, Bing RJ. Nitric oxide donors. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000;225:200-6.
- Russo G, Leopold JA, Loscalzo J. Vasoactive substances: nitric oxide and endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Vasc Pharmacol* 2002;38:259-69.
- Bryan NS. Nitrite in nitric oxide biology: cause or consequence? A systems-based review. *Free Radic Biol Med* 2006;41:691-701.
- Kojima S, Matsui K, Sakamoto T, Ishihara M, Kimura K, Miyazaki S, et al. Long-term nitrate therapy after acute myocardial infarction does not improve or aggravate prognosis. *Circ J* 2007;71:301-7.
- Schulz E, Tsilimangas N, Rinze R, Reiter B, Wendt M, Oelze M, et al. Functional and biochemical analysis of endothelial dysfunction and NO/cGMP signaling in human blood vessels with and without nitroglycerin pretreatment. *Circulation* 2002;105:1170-5.
- Singel DJ, Stamler JS. Chemical physiology of blood flow regulation by red cells: the role of nitric oxide and S-nitrosohemoglobin. *Annu Rev Physiol* 2005;67:97-145.
- Datta B, Tufnell-Barret T, Bleasdale RA, Jones CJ, Beeton I, Paul V, et al. Red blood cell nitric oxide as an endocrine vasoregulator: a potential role in congestive heart failure. *Circulation* 2004;109:1339-42.
- Daiber A, Mülsch A, Hink U, Mollnau H, Warnholtz A, Oelze M, et al. The oxidative stress concept of nitrate tolerance and

- the antioxidant properties of hydralazine. *Am J Cardiol* 2005;96(7B):251-36i.
35. Daiber A, Oelze M, Coldewey M, Kaiser K, Huth C, Schildknecht S, et al. Hydralazine is a powerful inhibitor of peroxynitrite formation as a possible explanation for its beneficial effects on prognosis in patients with congestive heart failure. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;338:1865-74.
36. Münzel T, Kurz S, Rajagopalan S, Thoenes M, Berrington WR, Thompson JA, et al. Hydralazine prevents nitroglycerin tolerance by inhibiting activation of a membrane-bound NADH Oxidase. *J Clin Invest* 1996;98:1465-70.
37. Garalienė V. Vlijanie nekotorych 4-R-1-gidrazinofthalazinov na arterialnoe krovianoe davlenie u kryss. (Impact of 4-R-1-hydrazinophthalazines on arterial pressure of the rats.). Materials of XXVI scientific conference of High Schools and Kaunas Medical Institute. Vilnius; 1978. p. 74-5.
38. Garalienė VN. Vlijanie nekotorych 4-zameschionnykh analogov apresina na pituitrinovuju aritmiju. (Impact of 4-substituted analogues of apressin on the pituitary arrhythmia.) In: Actual development problems of medicine in Republic and the results of their practical usage. Thesis of Republican conference. Vilnius; 1979. p. 62-3.
39. Garalienė VN, Grabliauskas KV. Zavisimostj protivogipoksičeskoj aktivnosti gidrazinofthalazinov ot ikh sposobnosti ponizhatj potreblenie kisloroda. (Dependence of antihypoxic activity of hydrazinophthalazines from their possibility to decrease the require of oxygen.) In: The problems of ischemic heart disease. Vilnius; 1976. p. 306-308.
40. Chofrani HA, Osterloh IH, Grimminger F. Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5:689-701.
41. Matsumoto T, Kobayashi T, Kamata K. Phosphodiesterase in the vascular system. *J Smooth Muscle Res* 2003;4:67-86.
42. Kass DA, Takimoto E, Nagayama T, Champion HC. Phosphodiesterase regulation of nitric oxide signaling. *Cardiovasc Res* 2007;75:303-14.
43. Lefer DJ, Lefer AM. Studies on the mechanism of the vasodilator action of nicorandil. *Life Sci* 1988;42:1907-14.
44. Kamiyama Y, Muto S, Masuda H, Ide H, Ishizuka N, Saito K, et al. Inhibitory effects of nicorandil, a K_{ATP} channel opener and a nitric oxide donor, on overactive bladder in animal models. *BJU Int* 2008;101:360-5.
45. Simpson D, Wellington K. Nicorandil: a review of its use in the management of stable angina pectoris, including high-risk patients. *Drugs* 2004;64:1941-55.
46. Sakamoto T, Kalkita K, Miyamoto S, Kojima S, Sugiyama S, Yoshimura M, et al. Effects of nicorandil on endogenous fibrinolytic capacity in patients with coronary artery disease. *Circ J* 2004;68:232-35.
47. Novaković A, Gojković-Bukarica L, Beleslin-Cokić B, Japundžić-Zigon N, Sajić Z, Nezić D, et al. Differential antivasoconstrictor effects of levromakalim and rilmakalim on the isolated human mammary artery and saphenous vein. *J Pharmacol Sci* 2003;92:108-14.
48. Osawa M, Hayashi T, Nomura H, Funami J, Miyazaki A, Ignarro LJ, et al. Nitric oxide (NO) is a new clinical biomarker of survival in the elderly patients and its efficacy might be nearly equal to albumin. *Nitric Oxide* 2007;16:157-63.

Straipsnis gautas 2007 10 17, priimtas 2008 06 30

Received 17 October 2007, accepted 30 June 2008

Gydytojų dėmesiai

Pranešimai VVKT faksu apie pastebėtas nepageidaujamas reakcijas į vaistą nemokami.

Nemokamas fakso numeris: 8 800 20131

Pranešimo formą galima rasti internete VVKT puslapyje adresu

<http://www.vvkt.lt/IKTK/default.htm>