

# Az oxidatív stressz szerepe az amiodarontoxicitásban, valamint a hypertóniás betegek balkamra-diszfunkciójában és a megőrzött ejekciós frakciójú szívelégtelenségben

Vereckeai András dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, III. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A közleményben a szerző cardiovascularis megbetegedésekben az oxidatív stressz szerepével kapcsolatos eddigi munkásságát foglalja össze röviden. *In vitro* biokémiai, biofizikai és *in vivo* állatkísérletes vizsgálatokkal igazolta az oxidatív stressz lényeges szerepét az amiodarontoxicitás patogenezisében, valamint azt, hogy az amiodaronnal együtt adott antioxidánsok az amiodarontoxicitással szemben legalább részleges védőhatást nyújtanak úgy, hogy az amiodaron antiarrhythmias hatását nem csökkentik, sőt esetleg fokozzák. Ezáltal lehetővé válhat a leghatékonyabb antiarrhythmias szerként ismert, de nem ritka és potenciálisan súlyos mellékhatásai miatt csak korlátozottan alkalmazható amiodaron szélesebb körű alkalmazása. Humán vizsgálatban bizonyította, hogy a megőrzött ejekciós frakciójú szívelégtelenség leggyakoribb prekursor állapotának tekinthető hypertóniás normális ejekciós frakciójú betegekben az oxidatív stressznek, gyulladásnak primer oki szerepe lehet a bal kamrai szisztolés, diasztolés és pitvari diszfunkcióban, amelyek fontos meghatározói a hypertóniás szívbetegség megőrzött ejekciós frakciójú szívelégtelenségbe történő átmenetnek. Orv. Hetil., 2015, 156(47), 1921–1925.

**Kulcsszavak:** oxidatív stressz, amiodarontoxicitás, hypertonia, szívelégtelenség megőrzött ejekciós frakcióval

## The role of oxidative stress in amiodarone toxicity, in left ventricular dysfunction of hypertensive patients and in heart failure with preserved ejection fraction

The author briefly summarizes his scientific work investigating the role of oxidative stress in cardiovascular disorders. Using *in vitro* biochemical, biophysical and *in vivo* animal research it was found that oxidative stress plays a substantial role in the pathogenesis of amiodarone toxicity and antioxidants co-administered with amiodarone exert at least partial protective effect on amiodarone toxicity, while antioxidants did not diminish and perhaps even enhanced the antiarrhythmic action of amiodarone. Thus, co-administration of antioxidants with amiodarone may lead to the more widespread application of amiodarone, which is currently the most potent available antiarrhythmic agent, but its clinical use is limited due the potentially severe toxic effect. In hypertensive patients with normal ejection fraction, the most common precursor condition of heart failure with preserved ejection fraction, the potential primary causal role of oxidative stress and inflammation in the left ventricular systolic, diastolic and atrial dysfunction, which are important determinants of the transition of hypertensive heart disease to heart failure with preserved ejection fraction was verified.

**Keywords:** oxidative stress, amiodarone toxicity, hypertension, heart failure with preserved ejection fraction

Vereckeai, A. [The role of oxidative stress in amiodarone toxicity, in left ventricular dysfunction of hypertensive patients and in heart failure with preserved ejection fraction]. Orv. Hetil., 2015, 156(47), 1921–1925.

(Beérkezett: 2015. augusztus 18.; elfogadva: 2015. szeptember 13.)

## Rövidítések

AF = pitvari flutter;  $AFCL_m$  = pitvari flutter átlagos ciklushossz; AM = amiodaron;  $BH_4$  = tetrahydrobiopterin; BMI = testtömegindex; BNP = B típusú natriureticus peptid; BSA = testfelszín; cGA = chromogranin-A; cGMP = ciklikus guanozin-monofoszfát; CRP = C-reaktív protein; E = E-vitamin; ERP = effektív refrakter periódus; HFPEF = megőrzött ejekciós frakciójú szívelégtelenség; IL-6 = interleukin-6; LV = bal kamra; LVM = bal kamrai izomtömeg; NADPH = nicotinamid adenin dinucleotid foszfát; NO = nitrogén-monoxid;  $O_2^-$  = szuperoxid anion gyök; OXS = oxidatív stressz; PAI-I = plasminogen activator inhibitor; PK = proteinkarboniláció; PKG = proteinkináz G; S = silymarin;  $TNF-\alpha$  = tumor nekrozis-faktor- $\alpha$ ; VF = kamrafibrilláció; VT = kamrai tachycardia

## Az oxidatív stressz szerepe az amiodarontoxicitásban

Az amiodaron- (AM-) toxicitás patogenezisének klinikai jelentőségét az adja, hogy jelenleg is az AM a leghatékonyabb rendelkezésünkre álló antiarrhythmias szer, amelynek széles körű alkalmazását nemritkán előforduló, egyes esetekben súlyos vagy letális toxikus hatásai nagymértékben korlátozzák. Amennyiben az AM-toxicitás valamilyen úton csökkenthető vagy kivédhető lenne, akkor ez az igen potens, más antiarrhythmias szerekkel szemben refrakter és a szív minden részéről kiinduló arrhythmiaival szemben hatékony, viszonylag csekély proarrhythmias hatású, reverz use-dependens hatást nem mutató, csökkent balkamra-funkció mellett is adható gyógyszer még szélesebb körben lenne alkalmazható a klinikai gyakorlatban.

Kezdeti hipotézisünk az volt, hogy az AM-toxicitás patogenezisében a már ismert potenciális mechanizmusok a direkt citotoxicitás, lysosomal phospholipidosis, a gyógyszer indirekt immunmediált toxikus hatásai és membrándestabilizációt előidéző hatása mellett az AM által *in vivo* és *in vitro* indukált szabadgyök-képződés is lényeges szerepet játszik. Az AM által *in vivo* és *in vitro* előidézett oxidatív stressz (OXS) jelenlétét és annak szerepét a gyógyszer toxicitásának patogenezisében és az antioxidánsok (silybinin) AM-toxicitással szembeni részleges védőhatását számos egymástól független módszerrel: kemiluminometriával, biokémiai (nicotinamid adenin dinucleotid foszfát – NADPH,  $Fe^{3+}$  által indukált máj mikroszomális lipidperoxidáció, lysosomal permeabilitás), biofizikai (impulzusradiolízis,  $^{60}Co$  Cobalt- $\gamma$ -radiolízis), morfológiai (fény- és elektronmikroszkópos) vizsgálattal közvetett és közvetlen úton is bizonyítottuk [1].

Későbbi vizsgálatainkkal megerősítettük az OXS lényeges patogenetikai szerepét az AM-toxicitásban, vizsgáltuk az antioxidánsok védőhatásának mechanizmusát és az OXS szerepét az AM-kezelés egyéb mellékhatásaiban, és *in vivo* állatkísérletekben igazoltuk azt, hogy antioxidánsok együttadása AM-mel nem gátolja a gyógyszer antiarrhythmias hatását és elektrofiziológiai hatásait, miközben esetleg csökkenti vagy kivédi az AM-toxici-

tást. Patkányokban a concanavalin-A által indukált splenocita blastos transzformációt az AM-kezelés a lektin mindhárom vizsgált koncentrációja mellett szignifikánsan csökkentette, az AM+silymarin (S) és AM+E-vitamin (E) kezelés pedig a csak AM-kezeléshez képest szignifikánsan növelte és a kontrollértékhez közelítette. A máj-homogenizátum konjugáltdién-koncentrációját, amelynek emelkedése OXS-re utal, az AM-kezelés a kontrollhoz képest szignifikánsan növelte, az AM+E és AM+S kezelés viszont szignifikánsan csökkentette a csak AM-kezeléshez képest. Eredményeinkből arra következtettünk, hogy a szabadgyök-reakciók szerepet játszhatnak az AM sejt immunválaszt csökkentő hatásában, ezért az AM-mel együtt adott antioxidánsok (silymarin, E-vitamin) nemcsak az AM-toxicitással, hanem az AM kedvezőtlen immunológiai hatásával szemben is védőhatásuk lehetnek [2]. Patkány reperfüziós arrhythmia modellen (ramus descendens anterior lekötéssel előidézett kamrai tachycardia [VT], kamrafibrilláció [VF]) az AM és az antioxidáns (S, E) kezelések együtt vagy önmagukban a reperfüziós arrhythmia (VT, VF) időtartamának és előfordulásának szignifikáns csökkenését eredményezték. Az E feloldására használt napraforgóolaj is mérsékelt antiarrhythmias hatást fejtett ki. Az antioxidánsok AM-mel együtt adva nem csökkentették, sőt az E esetleg még fokozta is az AM antiarrhythmias hatását (AM+E kezelés a csak AM-, E-, napraforgóolaj-kezeléshez képest tovább csökkentette a reperfüziós arrhythmia időtartamát), ennek alapján az antioxidánsok együttadása AM-mel biztonságos és előnyös is lehet az AM-toxicitás csökkentése céljából [3]. Nyitott mellkasú kutya tartós pitvari flutter (AF) modellen (jobb pitvari Y-incisio készítése után gyors jobb pitvari pace-léssel indukált AF) az AM+S kezelés az AM-, S-kezeléshez és a kontrollhoz képest szignifikánsan csökkentette a tartós AF indukálhatóságát. A kontrollhoz képest mind az AM-, mind az AM+S kezelés megnyújtotta a jobb pitvari effektív refrakter periódust (ERP), az AH-intervallumot és a pitvari flutter átlagos ciklushosszát ( $AFCL_m$ ). Az AM+S és AM-kezelés között csak a  $\Delta AFCL_m$  (posztoperatív-preoperatív  $AFCL_m$ ) tekintetében volt szignifikáns különbség (az AM+S csoportban kisebb volt). Az AM+S csoportban, szemben a másik 3 csoporttal, a posztoperatív jobb pitvari ERP (155+13 ms) hosszabb volt, mint az  $AFCL_m$  (154+19 ms), ami a macroentry mechanizmusú arrhythmia ingerelhetőségi résének bezárulását jelenti, ami az AF megszűnését eredményezi. Az S nem fejtett ki önálló elektrofiziológiai hatást. Eredményeinkből arra következtettünk, hogy az AM-kezelésnek ebben az AF-modellben nem volt védőhatása, valószínűleg azért, mert az ingerelhetőségi rés szélességére kifejtett ellenkező irányú hatásai (a pitvari ERP-t megnyújtó hatása szűkítette, az  $AFCL_m$ -növelő hatása tágította az ingerelhetőségi részt) révén nem tudta az ingerelhetőségi részt megszüntetni. Viszont az S, amely egy önálló antiarrhythmias hatással nem bíró antioxidáns, ha AM-mel együtt adtuk, potenciálta az AM antiarrhythmias hatását azáltal,

hogy meggátolta az AM által okozott nagymértékű posztoperatív AFCL<sub>m</sub>-megnyúlást, amely a pitvari ERP-t megnyújtó hatásával együttesen valószínűleg az ingerelhetőségi rés bezárulását és az AF megszűnését eredményezte [4]. Patkányokban két strukturálisan különböző antioxidáns, az S és E AM-mel együtt adva csökkentette az AM által indukált plazma teljesfoszfolipid-koncentráció emelkedését, és az AM-toxicitás patogenezisében fontos tényezőnek tartott lysosomal phospholipidosist. Az S a lysosomal phospholipidosist mind antioxidáns hatása, mind a máj AM-koncentrációt csökkentő hatása révén, az E viszont csak antioxidáns hatása révén csökkentette. Tehát az antioxidánsok AM-toxicitással szembeni védőhatásában antioxidáns aktivitásuk és az AM szöveti felvételét gátló hatásuk is szerepet játszhat [5].

Összefoglalva tehát: vizsgálatainkkal igazoltuk az OXS lényeges szerepét az AM-toxicitás patogenezisében, és azt, hogy az AM-mel együtt adott antioxidánsok az AM-toxicitás ellen legalább részlegesen védőhatásúak, miközben az AM antiarrhythmias hatását nem csökkentik, sőt esetleg fokozzák.

### Az oxidatív stressz és gyulladás patogenetikai szerepe a hypertoniás betegek balkamra-diszfunkciójában és a megőrzött ejekciós frakciójú szívelégtelenségben

A hypertonia a megőrzött ejekciós frakciójú szívelégtelenség (HFPEF) legfőbb etiológiai tényezője, amely részben vagy egészen a HFPEF-esetek 78–88%-ának háttérben áll [6, 7, 8]. A HFPEF leggyakoribb etiológiai tényezői a hypertonia, diabetes mellitus, obesitas és a krónikus veseelégtelenség fokozott gyulladásos, prothromboticus állapottal, OXS-szel járnak [9]. A proinflammatorikus citokinek (interleukin-6 [IL-6], tumornekrózis-faktor- $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ]) szintje HFPEF-ben emelkedett [4], és emelkedett szintjük előre is jelzi a HFPEF későbbi kialakulását [10]. A proinflammatorikus állapot elősegíti a keringő fehérvérsejtek aktivációját, adhézióját és subendothelialis migrációját a vascularis sejtadhéziós molekula és E-szelektin expressziójának növelésével, és a NADPH-oxidáz aktivitásának növelésével, ami fokozott reaktívoxigén-species-termelődést eredményez a coronaria-microvasculatúrában és az endothelsejtekben [7, 11, 12, 13]. A nitrozatív/oxidatív stressz jelenlétét újabban nitro-tirozin és dihydroethidium festéssel igazolták HFPEF-betegek cardiomyocytáiban. A nitro-tirozinfestődés alacsony nitrogén-oxid (NO) biológiai hozzáférhetőséget jelent, azt jelzi, hogy a NO szuperoxid anion gyökkel (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) történő reakció útján peroxinitriddé alakul [11, 14].

A perifériás endothelialis diszfunkcióról nemrég bizonyították, hogy a HFPEF kimenetelének független előrejelzője, ami az endothelialis diszfunkció oki szerepére utal a HFPEF patogenezisében [15]. A diszfunkcionális endothelium környezetében elhelyezkedő cardiomyocyt-

tákban a fokozott nitrozatív/oxidatív stressz miatti alacsony NO biológiai hozzáférhetőség csökkenti a ciklikus guanozin-monofoszfát- (cGMP-) termelést anélkül, hogy megváltoztatná a solubilis guanilat-cikláz-aktivitást. Az alacsony cGMP-szint a HFPEF-betegek myocardiumában alacsony proteinkináz G- (PKG-) termeléshez vezet, ami a myocardium hypertrophiáját és fokozott merevségét idézi elő [7, 14, 16]. Ennek megfelelően HFPEF-ben szenvedő betegek myocardialis homogenizátumában mind alacsony cGMP-szintet, mind alacsony PKG-aktivitást igazoltak [14].

A HFPEF patogenezisében a perifériás endothelialis diszfunkció mellett egy másik fontos tényező a nitrogén-oxid-szintáz- (NOS-) kofaktor tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>) oxidatív depléciója következtében létrejövő myocardialis NOS-szétkapcsolódás eredményeképpen kialakuló myocardialis OXS lehet [17]. HFPEF hypertoniás állatmodellekben csak a BH<sub>4</sub>-kezelés, de nem antihypertenzív szer (hydralazin) vagy nem specifikus, NOS-szétkapcsolódásra nem ható antioxidáns (Tempol és tetrahydroneopterin) adása volt képes visszafordítani a kialakult balkamra- (LV-) hypertrophiát, fibrosist és diasztolés diszfunkciót. Tehát úgy tűnik, hogy a fenti LV-eltéréseket specifikusan a myocardialis NOS-szétkapcsolódás következtében létrejött OXS okozhatta, nem a hypertonia vagy az OXS általában [18, 19].

Azt feltételeztük, hogy az OXS-nek és gyulladásnak fontos (valószínűleg primer oki) szerepe lehet a HFPEF leggyakoribb prekursor állapotának tekinthető hypertoniás, normális ejekciós frakciójú (EF) betegek LV diasztolés és enyhe szisztolés diszfunkciójának patogenezisében. Ennek igazolása céljából vizsgáltuk az OXS, a proinflammatorikus, prothromboticus állapot, az endothelialis diszfunkció jelenlétét 112,  $\geq 60$  éves egyénben (közülük 18 egészséges kontroll, 94 hypertoniás, normális ejekciós frakciójú beteg volt). Minden betegen részletes echokardiográfias vizsgálatot is végeztünk. A proteinkarbonilációt (PK), tetrahydrobiopterin- (BH<sub>4</sub>-), C-reaktív protein (CRP-), interleukin-6- (IL-6-), tumornekrózis-faktor- $\alpha$ - (TNF- $\alpha$ -), fibrinogén-, I-es típusú plazminogén aktivátor inhibitor (PAI-I-), von Willebrand-faktor-, chromogranin-A- (cGA-) és B típusú natriureticus peptid (BNP-) szinteket határoztuk meg plazma- és szérummintákból. A betegeket 3 évig követjük. A hypertoniás betegek közül 38/94 (40%-nak) nem volt LV diasztolés diszfunkciója (HTDD- csoport), 56/94 (60%-nak) volt LV diasztolés diszfunkciója (HTDD+ csoport). A PK- és a BH<sub>4</sub>-, TNF- $\alpha$ -, PAI-I-, BNP-szintek mindkét betegcsoportban, a cGA-, CRP-szintek a HTDD+ csoportban szignifikánsan megemelkedtek a kontrollcsoporttal összehasonlítva. Csökkent pitvari és longitudinális bal kamrai myocardialis deformáció (strain és strain rate) értékeket találtunk mindkét betegcsoportban a kontrollcsoportéhoz képest. Az LV-izomtömeg (LVM) szignifikánsan nőtt a HTDD+ csoportban a kontroll és HTDD- csoportokhoz képest, a HTDD- és kontroll csoportok között az LVM tekinte-

tében nem volt szignifikáns különbség. Az LVM/testfelszín (BSA) szignifikánsan nőtt mindkét betegcsoportban a kontrollhoz képest, és a HTDD+ csoportban a HTDD– csoporttal összehasonlítva. Az LVM/testtömegindex (BMI) szignifikánsan nőtt a HTDD+ csoportban a kontrollhoz képest, és növekedése a szignifikancia határán volt ( $p = 0,063$ ) a HTDD+ csoportban a HTDD– csoporttal összehasonlítva. Azokban a betegekben, akiknek az LV diasztolés funkciója a követés során romlott, a PK- és az IL-6-szint szignifikánsan nőttek a saját kezdeti értékeikhez képest, és azoknak a betegeknek a megfelelő értékeihez képest is, akiknek LV diasztolés funkciója a követés során változatlan maradt [20]. A hipertónia a HFPEF leggyakoribb előidéző oka és egyben prekursor állapota is. A hipertóniás szívbetegség HFPEF-be történő átmenetét a progresszív LV-hypertrophia, LV diasztolés funkció és pitvari funkció romlása jellemzi [21]. Eredményeink alapján az LV diasztolés diszfunkció kialakulásával párhuzamosan az LVM is nőtt. Irodalmi adatok szerint a fokozott plazma-BH<sub>4</sub>-szintek csökkent vasculáris (endothelialis) és szöveti (myocardialis) BH<sub>4</sub>-szintekkel járnak [22, 23]. Tehát a betegekben mért emelkedett plazma-BH<sub>4</sub>-szintek valószínűleg csökkent NOS kofaktor myocardialis BH<sub>4</sub>-szintekkel járnak, ami myocardialis NOS-szétkapcsolódáshoz és következményes myocardialis OXS-hez vezet. Az OXS, gyulladás jelenléte, a BNP- és PAI-I-szintek fordítottan korreláltak az LV szisztolés, diasztolés és a pitvari funkcióval. Mindezek alapján eredményeinkből az a következtetés vonható le, hogy hipertóniás normális EF-jú betegekben, amely a HFPEF leggyakoribb prekursor állapota, az OXS-nek, gyulladásnak primer oki szerepe lehet az LV szisztolés, diasztolés és pitvari diszfunkcióban, amelyek fontos meghatározói a hipertóniás szívbetegség HFPEF-be történő átmenetének. Eredményeinknek potenciálisan nagy klinikai jelentősége van. Jelenleg a HFPEF-nek nincs evidenciák által bizonyított kezelése. Más szerzők [18, 19, 24] adataival megegyezően eredményeink azt támasztják alá, hogy a myocardialis NOS-szétkapcsolódás gátlása BH<sub>4</sub> adagolásával meggátolhatja a HFPEF kialakulását az etiológiai tényezők következtében, sőt a már kialakult HFPEF manifesztációit is visszafordíthatja, ezért a BH<sub>4</sub>-terápia a jövőben a HFPEF ígéretes kezelése lehet.

*Anyagi támogatás:* A közleményben ismertetett kutatásokra a szerző a T 023455 és K 67971 OTKA kutatási pályázatokból kapott támogatást.

A cikk végleges változatát a szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőnek nincsenek érdekltségei.

## Irodalom

- [1] Verecke, A., Blázovics, A., György, I., et al.: The role of free radicals in the pathogenesis of amiodarone toxicity. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 1993, 4(2), 161–177.
- [2] Ágoston, M., Cabello, R. G., Blázovics, A., et al.: The effect of amiodarone and/or antioxidant treatment on splenocyte blast transformation. *Clin. Chim. Acta*, 2001, 303 (1–2), 87–94.
- [3] Gyönös, I., Ágoston, M., Kovács, A., et al.: Silymarin and vitamin E do not attenuate and vitamin E might even enhance the antiarrhythmic activity of amiodarone in a rat reperfusion arrhythmia model. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 2001, 15(3), 233–240.
- [4] Verecke, A., Besch, H. R. Jr., Zipes, D. P.: Combined amiodarone and silymarin treatment, but not amiodarone alone, prevents sustained atrial flutter in dogs. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2003, 14(8), 861–867.
- [5] Ágoston, M., Örsi, F., Fehér, E., et al.: Silymarin and vitamin E reduce amiodarone-induced lysosomal phospholipidosis in rats. *Toxicology*, 2003, 190(3), 231–241.
- [6] Borlaug, B. A., Paulus, W. J.: Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Eur. Heart J.*, 2011, 32(6), 670–679.
- [7] Paulus, W. J., Tschöpe, C.: A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2013, 62(4), 263–271.
- [8] Van Heerebeek, L., Franssen, C. P., Hamdani, N., et al.: Molecular and cellular basis for diastolic dysfunction. *Curr. Heart Fail. Rep.*, 2012, 9(4), 293–302.
- [9] Kalogeropoulos, A., Georgiopoulou, V., Psaty, B. M., et al.: Inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults. The health ABC (Health, Aging, and Body Composition) Study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2010, 55(19), 2129–2137.
- [10] Collier, P., Watson, C. J., Voon, V., et al.: Can emerging biomarkers of myocardial remodeling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure? *Eur. J. Heart Failure*, 2011, 13(10), 1087–1095.
- [11] Westermann, D., Lindner, D., Kasner, M., et al.: Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ. Heart Failure*, 2011, 4(1), 44–52.
- [12] Van Heerebeek, L., Hamdani, N., Handoko, M. L., et al.: Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products and myocyte resting tension. *Circulation*, 2008, 117(1), 43–51.
- [13] Griendling, K. K., Sorescu, D., Ushio-Fukai, M.: NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circ. Res.*, 2000, 86(5), 494–501.
- [14] Van Heerebeek, L., Hamdani, N., Falcao-Pires, I., et al.: Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*, 2012, 126(7), 830–839.
- [15] Akiyama, E., Sugiyama, S., Matsuzawa, Y., et al.: Incremental prognostic significance of peripheral endothelial dysfunction in patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2012, 60(18), 1778–1786.
- [16] Schulz, E., Jansen, T., Wenzel, P., et al.: Nitric oxide, tetrahydrobiopterin, oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension. *Antioxid. Redox Signal.*, 2008, 10(6), 1115–1126.
- [17] Cunningham, C., Channon, K. M.: Tetrahydrobiopterin: pleiotropic roles in cardiovascular pathophysiology. *Heart*, 2010, 96(23), 1872–1877.
- [18] Silberman, G. A., Fan, T. H., Liu, H., et al.: Uncoupled cardiac nitric oxide synthase mediates diastolic dysfunction. *Circulation*, 2010, 121(4), 519–528.

- [19] *Moens, A. L., Takimoto, E., Tocchetti, C. G., et al.*: Reversal of cardiac hypertrophy and fibrosis from pressure overload by tetrahydrobiopterin. Efficacy of recoupling nitric oxide synthase as a therapeutic strategy. *Circulation*, 2008, *117*(20), 2626–2636.
- [20] *Szelényi, Zs., Fazakas, Á., Szénási, G., et al.*: Inflammation and oxidative stress caused by nitric oxide synthase uncoupling might lead to left ventricular diastolic and systolic dysfunction in patients with hypertension. *J. Geriatr. Cardiol.*, 2015, *12*(1), 1–10.
- [21] *Melenovsky, V., Borlaug, B. A., Rosen, B., et al.*: Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: the role of atrial remodeling/dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007, *49*(2), 198–207.
- [22] *Antoniades, C., Shirodaria, C., Crabtree, M., et al.*: Altered plasma versus vascular biopterins in human atherosclerosis reveal relationships between endothelial nitric oxide synthase coupling, endothelial function and inflammation. *Circulation*, 2007, *116*(24), 2851–2859.
- [23] *Katusic, Z. S., d'Uscio, L. V., Nath, K. A.*: Vascular protection by tetrahydrobiopterin: progress and therapeutic prospects. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2009, *30*(1), 48–54.
- [24] *Takimoto, E., Champion, H. C., Li, M., et al.*: Oxidant stress from nitric oxide synthase-3 uncoupling stimulates cardiac pathologic remodeling from chronic pressure load. *J. Clin. Invest.*, 2005, *115*(5), 1221–1231.

(Vereckei András dr.,  
Budapest, Kútvölgyi út 4., 1125  
e-mail: vereckei@kut.sote.hu)

## A rendezvények és kongresszusok híryanagának leadása

a lap megjelenése előtt legalább 40 nappal lehetséges, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.  
Kérjük megrendelőink szíves megértését.

A híryanagokat a következő címre kérjük:  
**Orvosi Hetilap titkársága:** Budai.Edit@akkr.hu  
**Akadémiai Kiadó Zrt.**