

ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ II: ΔΡΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΕΡΑΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Α. Δαγδελένης, Κ. Γεωργαρίου, Χ. Αντωνακούδης
Καρδιολογική Κλινική Ασκληπιείου Βούλας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αγγειοτενσίνη II είναι γνωστή για την ισχυρή αγγειοσυσπαστική της δράση. Σήμερα έχει αποδειχθεί ότι διαθέτει και άλλες πολύ σημαντικές δράσεις μέσω των AT₁ υποδοχέων. Αποκλεισμός των AT₁ υποδοχέων πέρα του αντιυπερτασικού αποτελέσματος έχει και άλλα σημαντικά οφέλη.

Σήμερα έχει αποδειχθεί ότι η αγγειοτενσίνη II στους υπερτασικούς ευθύνεται για την αναδιαμόρφωση καρδιάς, αγγείων και νεφρών. Η αρνητική αυτή επίδραση αναστέλλεται με τη χρήση των ανταγωνιστών των AT₁ υποδοχέων που αποκλείουν τη δράση της Ang II. Άλλη σημαντική μη αιμοδυναμική δράση της Ang II είναι η επίδραση στο σύστημα πήξης και ινωδολύσης και ειδικότερα έχει βρεθεί ότι προκαλεί σημαντική αύξηση του PAI-1. Και η δράση αυτή αναστέλλεται με τους AT₁ αποκλειστές. Στην αθηροσκλήρωση φαίνεται ότι η Ang II είναι η ουσία που πυροδοτεί το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονώδη αντίδραση με αποτέλεσμα την έναρξη των αθηρωσκληρωτικών διαδικασιών. Χορήγηση AT₁ αποκλειστών μειώνει το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονώδη αντίδραση.

Επομένως οι AT₁ αποκλειστές πέραν της αντιυπερτασικής τους δράσης ανταγωνίζονται τη θρόμβωση, τη φλεγμονώδη αντίδραση, την αναδιαμόρφωση, προάγουν την ινωδολύση, βελτιώνουν το οξειδωτικό στρες και αναστέλλουν την αθηρωγένεση προστατεύοντας έτσι τα όργανα στόχους στους υπερτασικούς.

Λέξεις ευρετηρίου: Ang II, AT₁ αποκλειστές, ινωδολύση, φλεγμονή, οξειδωτικό στρες, αθηροσκλήρωση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αγγειοτενσίνη II (Ang II), ο κύριος αγγειοσυσπαστικός παράγων του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης (ΣΡΑ) ανακαλύφθηκε το 1940 αν και η ρενίνη σαν ουσία σχετιζόμενη με τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) περιγράφηκε από τους Tigerstedt και Bergmann από το 1898. Στη δεκαετία του '40 ερευνητές από την Αργεντινή και

ΗΠΑ βρήκαν ότι η ρενίνη δρα ενζυματικά στην πρωτεΐνη του πλάσματος αγγειοτενσιγόνο και σχηματίζεται η αγγειοτενσίνη. Αυτή η ουσία αποδείχθηκε ότι αποτελείται από δύο πεπτιδία: ένα μη ενεργό δεκαπεπτιδίο την Αγγειοτενσίνη I (Ang I) και ένα δραστικό οκταπεπτιδίο την Ang II¹. Η Ang II σχηματίζεται από την Ang I μέσω του μετατροπικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ), γεγονός που οδήγησε στην παρασκευή δραστικών από του στόματος φαρμάκων των αναστολέων ΜΕΑ (αΜΕΑ) και την κλινική τους εφαρμογή στη θεραπεία της υπέρτασης. Αργότερα αποδείχθηκε ότι υπάρχουν και άλλες εναλλακτικές μεταβολικές οδοί, πέραν του ΜΕΑ, μέσω των οποίων παράγεται Ang II. Αυτό επιτυγχάνεται με τη δράση άλλων ενζύμων, των χυμασών, η σημαντικότερη των οποίων φαίνεται ότι είναι η CAGE (chymostatin sensitive Ang II generating enzyme) που εντοπίστηκε αρχικά σε μαστοκύτταρα αλλά υπάρχει και σε ενδοθηλιακά και μεσεγγυματικά κύτταρα καρδιάς, πνευμόνων, νεφρών και αγγείων². Σήμερα είναι ακόμη γνωστό ότι μία άλλη σημαντική πηγή Ang II είναι η τοπική ιστική παραγωγή Ang II από καρδιακά κύτταρα και κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος μέσω του ιστικού ΜΕΑ. ΜΕΑ, Ang II και υποδοχείς Ang II υπάρχουν τόσο σε φυσιολογικούς όσο και σε παθολογικούς ιστούς. Η τοπική αυτή παραγωγή Ang II παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση του αγγειακού τόνου και στην παθογένεια της αθηροσκλήρωσης^{2,3,4}.

Ο ρόλος της Ang II σαν ορμόνης που ελέγχει την ΑΠ και τον όγκο του αίματος είναι γνωστός από τη δεκαετία του 1950. Αυτή η δράση της είναι μεν σωτήρια για τη ζωή αλλά είναι γνωστό ότι οδηγεί σε αγγειοσυσπασση και αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) όταν το ΣΡΑ υπερδραστηριοποιείται. Ιστορικά η πιο σημαντική επίδραση της Ang II θεωρείται η νευροορμονική ρύθμιση της ΑΠ αφού εκτός από την ισχυρή αγγειοσυσπαστική της δράση (η Ang II είναι ίσως ο ισχυρότερος αγγειοσυσπαστικός παράγων) στα αρτηρίδια αντίστασης οδηγεί και στην απελευθέρωση αλδοστερόνης η οποία αυξάνει την επανααρρόφηση Na με αποτέλεσμα αύξηση του κυκλοφορούντος όγκου αίματος¹. Σήμερα όμως έχει αποδειχθεί ότι η Ang II έχει και πολλές άλλες σημαντι-

κές δράσεις που περιγράφονται στο κείμενο που ακολουθεί.

Η ΑII φαίνεται ότι ευθύνεται ή συμμετέχει και στις δευτερογενείς επιπλοκές της ΑΥ όπως το οξύ έμφραγμα (ΟΕ), καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ), αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ), νεφρική ανεπάρκεια (ΝΑ)⁴. Όλες αυτές οι μη αιμοδυναμικές δράσεις της ΑII γίνονται μέσω των ΑΤ₁ υποδοχέων. Ο αποκλεισμός των ΑΤ₁ υποδοχέων προλαμβάνει όχι μόνο την αγγειοσύσπαση, αλλά και την κυτταρική αύξηση, οξειδωση, ίνωση, αγγειογένεση. Αντίθετα η δράση της ΑII στους ΑΤ₂ υποδοχείς έχει ευνοϊκά γενικώς αποτελέσματα που είναι αντίθετα της δράσης στους ΑΤ₁ υποδοχείς όπως αγγειοδιαστολή, παραγωγή κινινών, αναστολή ίνωσης, αγγειογένεσης. Οι δράσεις αυτές προάγονται με τη χορήγηση αναστολέων των ΑΤ₁ επειδή τα επίπεδα της ΑII αυξάνονται με τον ΑΤ₁ αποκλεισμό^{6,7}. Μετά από πολλά χρόνια, παρατεταμένης χρήσης των αΜΕΑ στην ΑΥ αποδείχθηκε σήμερα ότι τα οφέλη από τη χρήση τους είναι πολύ μεγαλύτερα των αναμενόμενων μόνο από τη μείωση της ΑΥ⁵. Κλινικές και εργαστηριακές μελέτες έχουν δείξει ότι η ΑII πέρα από την καθιερωμένη αγγειοσυσπαστική της δράση διαθέτει και μία ποικιλία αιμοδυναμικών και μη δράσεων πολλές από τις οποίες συνδέονται με τις καρδιαγγειακές ή νεφρολογικές επιπλοκές. Έτσι σήμερα η ΑII θεωρείται όχι μόνο σαν μία ορμόνη με αιμοδυναμική και νεφρική δράση αλλά σαν μία ορμόνη που φαίνεται να διαθέτει και άλλες σημαντικές επιδράσεις. Η ΑII φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην καρδιαγγειακή αναδιαμόρφωση (υπερτροφία, ίνωση), τη θρομβογένεση, τη φλεγμονώδη αντίδραση, την αθηροσκλήρωση η οποία μάλιστα σήμερα θεωρείται ανεξάρτητος παράγων κινδύνου όπως φαίνονται στον Πιν. 1.

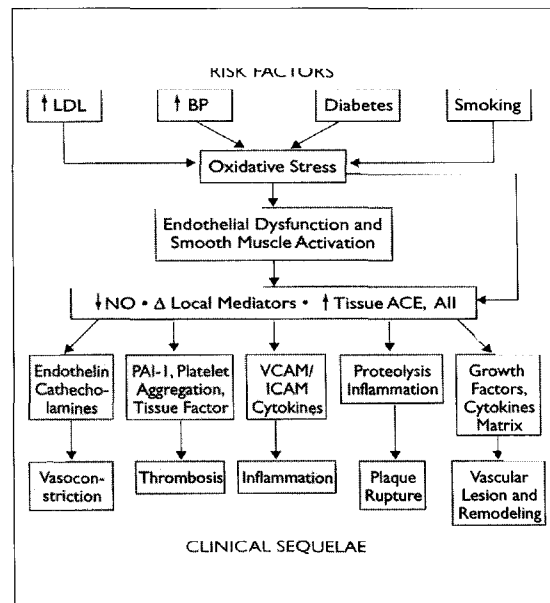
Πίνακας 1: Δράσεις της ΑII πέραν της αγγειοσύσπασης

Αγγειακή επίδραση	Εκδήλωση
Φλεγμονώδης αντίδραση	Ενεργοποιεί NADH/NADPH και προάγει ανιόντα υπεροξειδίου Αυξάνει έκφραση MCP-1, VCAM, TNFα, IL-6
Αναδιαμόρφωση	Μετανάστευση-υπερτροφία λείων μυϊκών κυττάρων ↑ PDGF, bFGF, IGF-1, TGF-β ↑ Μεταλλοπρωτεϊνάσες, παραγωγή κολλαγόνου
Θρόμβωση	↑ PAI-1, ↓ tPA/PAI-1 ratio Ενεργοποίηση αιμοπεταλίων
Αθηροσκλήρωση	↑ στρες ↑ Φλεγμονώδη αντίδραση ↑ Θρόμβωση

ΑII και Καρδιαγγειακή αναδιαμόρφωση

Η ΑII συμμετέχει στην καρδιαγγειακή αναδιαμόρφωση με την άνοδο της ΑΠ και είναι γνωστόν ότι η ΑΥ προκαλεί υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, ίνωση, δομικές και μηχανικές αλλαγές στο αρτηριακό τοίχωμα με τελικό αποτέλεσμα μείωση της διαμέτρου, αλλαγές της διατασιμότητας και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Στο Σχ. 1 απεικονίζεται ο κεντρικός και πολύ σημαντικός ρόλος της ΑII στις διαδικασίες από τους παράγοντες κινδύνου μέσω του οξειδωτικού στρες στις καρδιαγγειακές μεταβολές και τις κλινικές εκδηλώσεις, όπως πρόσφατα προτάθηκε από τον V. Dzau⁶.

**Σχήμα 1:
Ο ρόλος της ΑII στην πρόκληση και πρόοδο της Αγγειακής Νόσου**



Κυρίως όμως η ΑII συμβάλλει στην καρδιαγγειακή αναδιαμόρφωση διεγείροντας απ' ευθείας: την υπερτροφία καρδιακών μυϊκών κυττάρων, την υπερτροφία / υπερπλασία αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων, την έκφραση διαφόρων κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων όπως ο Fgf (Fibroblast growth factor – αυξητικός παράγων ινοβλαστών), IgF (insulin like growth factor – αυξητικός παράγων ινσουλίνης), pdGF (platelet derived growth factor – αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγων) σε καρδιά και αγγεία (Πιν. 1). Ακόμη η ΑII επηρεάζει την μετανάστευση των κυττάρων μέσα στο αγγειακό τοίχωμα, αναστέλλει την απόπτωση στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα και αυξάνει τη σύνθεση εξωκυττάριας ουσίας στα αγγεία και την καρδιά προωθώντας με αυτό τον τρόπο την αγγειακή και καρδιακή αναδιαμόρφωση και την πρόκληση αγγειακής βλάβης⁷.

Οι επιδράσεις αυτές της All γίνονται με την ενεργοποίηση των AT1 υποδοχέων που βρίσκονται στην κυτταρική επιφάνεια και δρουν διευκολύνοντας τη φωσφορολίωση διαφόρων πρωτεϊνών, την είσοδο Ca⁺⁺ μέσα στο κύτταρο και τη μετακίνηση Ca⁺⁺ μέσα στο κύτταρο. Οι αποκλειστές των AT1 υποδοχέων, οι σαρτάνες μπλοκάρουν τον υποδοχέα και προλαμβάνουν έτσι τον καταρράκτη των κυτταρικών και μοριακών γεγονότων που θα ήταν αποτέλεσμα της ενεργοποίησης με All. Ακόμη οι AT1 αποκλειστές μπλοκάρουν και την παλινδρομη αναστολή της απελευθέρωσης ρενίνης από την ενδογενή All διεγείροντας έτσι περαιτέρω παραγωγή πεπτιδίων αγγειοτενσίνης. Η All που παράγεται με αυτό τον τρόπο στρέφεται προς τους AT2 υποδοχείς όπου διεγείρει τη δραστηριότητα φωσφατάσης και ενεργοποιεί απόπτωση, διαφοροποίηση κυττάρων και αυξητικές κυτταρικές λειτουργίες με τρόπο αντίθετο από τους AT1. Εάν η ενεργοποίηση των AT2 υποδοχέων συμμετέχει στο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα και αν ευνοεί την αγγειακή αναδιαμόρφωση βρίσκεται υπό έρευνα^{8,9}.

Οι ανταγωνιστές των AT1 υποδοχέων έχουν χρησιμοποιηθεί σε πειραματικές μελέτες και απεδείχθη ότι πράγματι η All είναι παράγων που συμβάλλει στην αναδιαμόρφωση ανεξάρτητα από τα επίπεδα μεταβολών της ΑΠ. Με τις μελέτες αυτές αποδείχθηκε ότι οι σαρτάνες γενικώς είναι αποτελεσματικές στην πρόληψη και υποστρόφη της αγγειακής αναδιαμόρφωσης.

Αλλά και κλινικές μελέτες έχουν δείξει πράγματι ότι οι σαρτάνες (με όλες τις σαρτάνες υπάρχουν σχετικές μελέτες) είναι πιο αποτελεσματικές από όλα τα άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα στην υποστρόφη της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας σε υπερτασικά άτομα. Το ίδιο συμβαίνει και στην αγγειακή αναδιαμόρφωση. Χαρακτηριστική είναι η μελέτη με Λοσαρτάνη σε νεοδιαγνωσθέντες υπερτασικούς χωρίς άλλη προηγηθείσα θεραπεία που έδειξε σημαντική βελτίωση στη σχέση αυλού / τοιχώματος στα αρτηρίδια αντίστασης όπως φάνηκε από υποδόριες γλουτιαίες βιοψίες ενώ και η ενδοθηλιοεξαρτώμενη χάλαση (προκαλούμενη με ακετυλχολίνη) επηρεάζεται ευνοϊκότερα με τη Λοσαρτάνη σε σύγκριση με την ατενολόλη. Στο μυοκάρδιο και τα αγγεία η ίνωση είναι σημαντικός παράγων αναδιαμόρφωσης. Πέρα από την επίδραση σε καρδιά και αγγεία, σημαντική είναι η επίδραση ως προς την ίνωση και στους νεφρούς. Έχει αποδειχθεί ότι η βελτίωση της εξέλιξης σε νεφρική ανεπάρκεια δεν οφείλεται μόνο στη μείωση της ΑΥ και της μικρολευκωματουρίας αλλά και στην αναδιαμόρφωση στο παρέγχυμα αφού έχει βρεθεί μείωση του TGF-βeta και του κολλαγόνου τύπου IV σε υπερτασικά άτομα και άτομα με μεταμόσχευση νεφρού¹⁰.

Υπάρχει βέβαια ακόμη το ερώτημα αν το αποδεδειγ-

μένο όφελος των AT1 αναστολέων στην αναδιαμόρφωση εκφράζεται και σε κλινικό όφελος με μείωση δηλαδή νοσηρότητας και θνησιμότητας στα υπερτασικά άτομα. Η απάντηση θα δοθεί από τα αναμενόμενα αποτελέσματα μεγάλων μελετών όπως η μελέτη LIFE στην οποία σε 9000 υπερτασικούς συγκρίνονται τα αποτελέσματα της Λοζαρτάνης με Ατενολόλη.

Ενδιαφέροντα είναι πρόσφατα στοιχεία που δείχνουν ότι η μηχανική τάση, η οξειδωμένη LDL και η αλδοστερόνη μπορεί να προκαλέσουν αύξηση (upregulation) των AT1 υποδοχέων. Αυτό δείχνει ότι υπερδραστηριοποίηση του ΣΡΑ δεν είναι απαραίτητη προϋπόθεση για τις δράσεις της All. Η ΑΥ μπορεί να προκαλέσει αύξηση των υποδοχέων χωρίς αύξηση της All στο πλάσμα. Οι μηχανισμοί με τους οποίους συνολικά η All μπορεί να οδηγήσει στις αλλαγές αυτές της καρδιαγγειακής μορφολογίας – αναδιαμόρφωσης και της λειτουργικότητας κατά συνέπεια στην υπέρταση είναι:

- ❖ Αύξηση AT₁ υποδοχέων: πολλοί υπερτασικοί έχουν φυσιολογικά επίπεδα ρενίνης και All στο πλάσμα. Ίσως στα άτομα αυτά ενεργοποιείται το ιστικό σύστημα All που βέβαια δεν αντικατοπτρίζεται στις μετρήσεις στο πλάσμα και η αύξηση των AT₁ υποδοχέων οδηγεί σε αύξηση All.
- ❖ Αυξημένη μηχανική τάση: Σε κάθε καρδιακό παλμό το αρτηριακό τοίχωμα δέχεται μία τάση και στα νορμοτασικά άτομα η οποία βέβαια στα υπερτασικά άτομα είναι ισχυρότερη. Αυτό όμως οδηγεί σε κυτταρικές μεταβολές και έχει βρεθεί ότι η έκφραση mRNA των AT₁ υποδοχέων (όπως υπολογίζεται με τη μέτρηση της φωσφορυλιωμένης p42/44 κινάσης) αυξάνεται μέχρι και 270%. Επομένως η μηχανική τάση αυξάνει τους AT₁ υποδοχείς.
- ❖ Αύξηση οξειδωμένης LDL: Η All αυξάνει τους ενδοθηλιακούς κυτταρικούς υποδοχείς LDL με αποτέλεσμα αύξηση της πρόληψης LDL κυρίως στα στεφανιαία αγγεία και πρόκληση τοιχωματικής βλάβης. Αποκλεισμός των AT₁ υποδοχέων αναστέλλει την τραυματική αυτή δράση στα ενδοθηλιακά κύτταρα.
- ❖ Αύξηση αλδοστερόνης: Σήμερα πιστεύεται ότι και η αλδοστερόνη αυξάνει την έκφραση των AT₁ υποδοχέων.
- ❖ Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία – αγγειακή αναδιαμόρφωση: Οι δομικές αλλαγές (υπερτροφία λείων μυϊκών κυττάρων ...) στα αρτηρίδια γίνονται μέσω των AT1 υποδοχέων όπως φάνηκε στη μελέτη Schiffrin με Λοζαρτάνη και ατενολόλη.

ΑII και ινωδόλυση

Το ινωδολυτικό σύστημα είναι σημαντικός αμυντικός μηχανισμός έναντι της ενδαγγειακής θρόμβωσης ειδικά στη στεφανιαία κυκλοφορία. Κεντρικό ρόλο στο σύστημα παίζει η ισορροπία μεταξύ των ενεργοποιητών πλασμινογόνου (t-pA, u-pA) και των αναστολέων ενεργοποιητών του πλασμινογόνου (PAI-1). Είναι πιθανόν η ινωδόλυση να ελέγχεται τοπικά αφού έχει βρεθεί ότι τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα είναι πηγές t-pA και PAI-1 και ο βαθμός ενεργοποίησης του ινωδολυτικού συστήματος υπαγορεύεται σε μεγάλο βαθμό από την τοπική ισορροπία ενεργοποιητών και αναστολέων του πλασμινογόνου. Η μειωμένη ινωδολυτική ικανότητα συνδέεται με την ανάπτυξη διαφόρων θρομβοεμβολικών κλινικών συμβαμάτων καθώς έχει βρεθεί ότι αυξημένα επίπεδα PAI-1 και μειωμένα επίπεδα t-pA είναι παράγων κινδύνου τόσο για πρώτο ισχαιμικό επεισόδιο όσο και για επανέμφραγμα. Ενδεικτικό είναι ότι η ινωδολυτική ικανότητα είναι μειωμένη (αυξημένο PAI-1) τις πρωινές ώρες οπότε είναι αυξημένη και η επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων (κιρκάδιος ρυθμός). Παραδόξως έχει βρεθεί ότι και αυξημένα επίπεδα t-pA είναι επίσης ανεξάρτητος παράγων κινδύνου για μελλοντικά στεφανιαία επεισόδια σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Τα επίπεδα t-pA δραστηριότητας συνδέονται στενά και ανάστροφα με τα επίπεδα PAI-1 γι' αυτό και πολύ χρήσιμος δείκτης ινωδολυτικής ισορροπίας είναι η σχέση PAI-1 / t-pA 11,12. Σήμερα υπάρχουν πειστικές ενδείξεις για τη συσχέτιση του ΣΡΑ με το ινωδολυτικό σύστημα και φαίνεται ότι υπερδραστηριότητα του ΣΡΑ συνδέεται με μειωμένη ινωδολυτική ικανότητα (Σχ. 1). Ενδείξεις γι' αυτό προέκυψαν ήδη από τις μελέτες HOPE, SAVE και SOLVD όπου η χρήση των αΜΕΑ ραμιπρίλης, καπτοπρίλης, εναλαπρίλης σε ασθενείς αυξημένου κινδύνου έδειξαν μείωση 20%, 23% και 25% αντίστοιχα νέων συμβαμάτων.

Πειραματικές μελέτες in vitro και in vivo απέδειξαν ότι έγχυση ΑII αυξάνει τα επίπεδα PAI-1 τόσο σε νορμοτασικά όσο και σε υπεртаσικά άτομα με άμεση δράση στα ενδοθηλιακά και αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα και όχι μέσω αιμοδυναμικών επιδράσεων. Οι μεταβολές αυτές επέρχονται μέσω του τύπου 4 ή τύπου 1 ΑΤ υποδοχέων. Στην πειραματική μάλιστα μελέτη των Nakamura και συν καταδείχθηκε ότι η αύξηση της έκφρασης του PAI-1 προλαμβάνεται με την προηγούμενη χορήγηση ενός αναστολέα των ΑΤ1 υποδοχέων¹².

Η χρήση α-ΜΕΑ μειώνει τα επίπεδα PAI-1, δεν επηρεάζει τα επίπεδα t-pA και επομένως βελτιώνει την ινωδολυτική ικανότητα, δράση που έχει αποδειχθεί με πειραματικές και κλινικές μελέτες. Στη μελέτη HEART φάνηκε ότι επί 2 εβδομάδες μετά το έμφραγμα η ισορροπία πήξης /

ινωδόλυσης είναι διαταραγμένη και επομένως επέκταση εμφράγματος ή νέα συμβάματα είναι πιθανά στο διάστημα αυτό και γι' αυτό η χρήση α-ΜΕΑ άμεσα μετά το έμφραγμα οδηγεί σε μείωση της θνησιμότητας. Η ραμιπρίλη που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη αυτή σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα μείωσε κατά 44% τα επίπεδα του PAI-1 συγκριτικά με εικονικό φάρμακο⁵.

Φαίνεται ότι η ΑII και ο PAI-1 είναι ο κρίκος ανάμεσα στα επίπεδα NO και αγγειακών παθολογικών μεταβολών και ότι α-ΜΕΑ και ΑΤ₁ αποκλειστές είναι εξίσου αποτελεσματικοί. Η σχέση ινωδολυτικού συστήματος – καρδιαγγειακού συμβαμάτων επηρεάζεται από την ΑII και επομένως φαρμακευτική επίδραση στο ινωδολυτικό σύστημα θα βοηθούσε στη θεραπεία και πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων. Αυτό μπορεί να γίνει και με μείωση της δραστηριότητας του ΣΡΑ και ήδη είναι γνωστό και σαφές το κλινικό όφελος με τους αΜΕΑ αλλά υπάρχουν και βραχύχρονες μελέτες για τους ΑΤ₁ αποκλειστές για τους οποίους όμως μένει να τεκμηριωθεί και το κλινικό όφελος^{11,12}.

ΑII – Οξειδωτικό στρες – Αθηρογένεση

Υπάρχουν σήμερα πολλά κλινικά και πειραματικά δεδομένα που υποστηρίζουν την υπόθεση ότι το ΣΡΑ ενέχεται στην παθογένεια της αθηροσκλήρωσης καθώς όπως ήδη αναφέρθηκε, η ΑII έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί ισχυρό προφλεγμονώδη και προθρομβωτικό παράγοντα και το σημαντικότερο ίσως ερέθισμα δημιουργίας οξειδωτικού στρες (Σχ.1). Παράλληλα υπάρχουν σήμερα σημαντικά δεδομένα που δείχνουν ότι η αναστολή του ΣΡΑ αναστέλλει την αθηροσκλήρωση σε πειραματόζωα αλλά και στον άνθρωπο.

Η αθηροσκλήρωση είναι μία φλεγμονώδης πάθηση του αγγειακού τοιχώματος της οποίας όμως έναρξη και εξέλιξη, εξαρτώνται από το οξειδωτικό στρες και έχει αποδειχθεί ότι η ΑII είναι ισχυρό ερέθισμα τόσο για τη φλεγμονή όσο και για την οξειδωση. Πολύ παραστατικά σήμερα η ΑII θεωρείται σαν το σπύρτο που πυροδοτεί το οξειδωτικό στρες (match that lights oxidative stress)¹³.

Ένα από τα πρωιμότερα γεγονότα στην αθηροσκλήρωση είναι η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και η οξειδωμένη LDL είναι ένα από τα κύρια αίτια καθώς η οξειδωμένη LDL αμέσως μετά την παραγωγή της έχει δραματικές επιπτώσεις στην τοπική αγγειακή ομοίωση (κυτταροτοξικότητα, μιτογένεση, μετανάστευση μακροφάγων και λείων μυϊκών κυττάρων). Η ΑII και η οξειδωμένη LDL επηρεάζονται αμφίδρομα ως προς την παραγωγή και τις δράσεις τους. Η υπερχοληστερολαιμία αυξάνει την έκφραση των ΑΤ₁ υποδοχέων (δράση που αναστέλλεται από τους ΗΜG-CoA αναστολείς) και αντίστροφα η ΑII αυξάνει την έκφραση

ση των υποδοχέων οξειδωσης LDL (LOX-1). Για την οξειδωση της LDL χρειάζεται AII, όπως έχει αποδειχθεί πειραματικά με τη χρήση aMEA και AT₁ αποκλειστών. Άμεσο αποτέλεσμα της ενεργοποίησης των μακροφάγων από AII ή οξειδωμένη LDL είναι η παραγωγή προφλεγμονώδων κυτοκινών (TNF-α, IL-1, IL-6, MCP-1 ...) οι οποίες στη συνέχεια οδηγούν με θετική παλίνδρομη δράση σε περαιτέρω οξειδωση και περαιτέρω φλεγμονώδη αντίδραση^{13,14}.

Μία άλλη πολύ σημαντική πηγή O₂- και οξειδωτικού στρες είναι οι φαγοκυτταρικές και μη φαγοκυτταρικές NADPH οξειδάσες. Έχει βρεθεί ότι η AII ενεργοποιεί τη δραστηριότητα αυτών των ενζύμων των οποίων η παρουσία συμβάλλει ιδίως στην παραγωγή MCP-1 και IL-6. Η άμεση συσχέτιση των ενζύμων αυτών με την αθηροσκλήρωση στον άνθρωπο έχει αποδειχθεί με ιστοχημικές μελέτες, αλλά και κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι συνδέονται με μειωμένο οξειδωτικό στρες και με την έκταση της στεφανιαίας νόσου ανεξάρτητα από τη συνύπαρξη άλλων παραγόντων κινδύνου.

Υπέρταση προκαλούμενη με έγχυση AII πειραματικά συνδέεται με διπλασιασμό της παραγωγής ριζών O₂ μέσω της ενεργοποίησης της NADH/NADPH οξειδάσης. Είναι εξαιρετικά ενδιαφέρον το γεγονός ότι στα πειραματόζωα αυτά παράλληλη χορήγηση ανταγωνιστών των AT₁ υποδοχέων μειώνει την παραγωγή ριζών O₂ και βελτιώνει την ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειακή χαλάρωση.

Άλλη σημαντική πηγή ριζών O₂ στα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι η ενδοθηλιακή NO συνθετάση (eNOS). Σε καταστάσεις με έλλειψη L-αργινίνης παράγεται O₂- αντί για NO, φαινόμενο που αναφέρεται στη βιβλιογραφία ως eNOS uncoupling (διάζευξη). Η «διάζευξη» eNOS είναι πιθανόν ένας παθολογικός μηχανισμός που συνδέεται με πολλές κοινές παθολογικές καταστάσεις – (πειραματική αθηροσκλήρωση, υπέρταση από AII, Σακχαρώδη Διαβήτη) – και οδηγεί σε οξειδωτικό στρες και φλεγμονώδη αντίδραση. Είναι επίσης ενδιαφέρον ότι ανταγωνιστές υποδοχέων της AII μπορεί να προλάβουν το φαινόμενο της «διάζευξης», eNOS^{6,13,14,15}.

Όλα δείχνουν ότι η AII προάγοντας το οξειδωτικό στρες αποτελεί κριτικό παθογενετικό κρίκο στους μηχανισμούς της αθηροσκλήρωσης και ότι αποκλεισμός των υποδοχέων της AII μπορεί να προλάβει ή να αναστέλλει τις αθηροσκληρωτικές διαδικασίες.

Συμπεράσματα

1. Ο ρόλος του ΣΡΑ σαν ενδοκρινικό σύστημα που συμμετέχει στη ρύθμιση της ΑΠ και ισορροπία υγρών – ηλεκτρολυτών είναι γνωστός και τεκμηριωμένος από πολύ παλιά.

2. Η AII προκαλεί αγγειοσυσπασση αλλά και προάγει τη θρόμβωση, αναδιαμόρφωση, φλεγμονώδη αντίδραση, οξειδωτικό στρες, αθηροσκλήρωση.
3. Κυκλοφορούσα AII συνεχίζει να ασκεί αιμοδυναμικές και ορμονικές επιδράσεις παρά τη θεραπεία με aMEA γεγονός που περιγράφεται ως υπερδραστηριοποίηση κατεχολαμινών (overactivation of catecholamines) ή ως διαφυγή AII (AII escape).
4. Πειραματική υπέρταση προκαλούμενη με έγχυση AII προκαλεί διπλασιασμό αγγειακών O₂- ενώ παράλληλη χορήγηση AT₁ – αποκλειστών μειώνει την παραγωγή O₂- και βελτιώνει την ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειακή χαλάρωση.
5. Uncoupling (διάζευξη) των eNOS οδηγεί σε οξειδωτικό στρες και αγγειακή φλεγμονώδη αντίδραση. Ανταγωνιστές υποδοχέων της AII αποτρέπουν – προλαμβάνουν το φαινόμενο αυτό.
6. Οι AT₁ αποκλειστές έχουν και άλλες δράσεις πέραν της αντιυπερτασικής καθώς ανταγωνίζονται τη θρόμβωση, προάγουν την ινωδολύση, βελτιώνουν το κυτταρικό οξειδωτικό στρες, αναστέλλουν την αθηρογένεση, προλαμβάνουν και υποστρέφουν την σπειραματική νεφρική σκλήρυνση.
7. Πέρα από τη μείωση της ΑΠ στους υπερτασικούς, η επιλογή του αντιυπερτασικού φαρμάκου έχει σημασία για την προστασία των οργάνων στόχων.

ABSTRACT

Angiotensin II is known for its powerful vasoconstrictive action. Today it has been proven that it has other important actions through the AT₁ receptors as well. Blockade of AT₁ receptors other than its antihypertensive action has additional benefits.

Nowadays it has been proven that AII in hypertensives is responsible for remodelling of the heart, the vasculature and the kidneys. This negative effect is suspended with the use of AT₁ inhibitors. Another important, no hemodynamic effect of AII is its influence on the coagulation-fibrinolytic system and more specifically it has been found to induce a considerable increase in PAI-1. This action is suspended by AT₁-inhibitors. In atherosclerosis it seems that AII is the substance that triggers oxidative stress and inflammatory reaction which leads to the beginning of the atherosclerotic procedures. Treatment with AT₁ inhibitors reduces oxidative stress and inflammatory reaction.

Consequently AT₁ inhibitors besides their antihypertensive action, they compete with thrombosis, inflammatory reaction and remodelling, they promote

fibrinolysis, they improve oxidative stress and they inhibit atherogenesis thus protecting the target- organs in hypertensives.

Key words: All, AT₁ inhibitors, fibrinolysis, inflammation, oxidative stress, atherosclerosis

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Oparil S., Haber E. The renin-angiotensin system. *N Engl J Med* 1974;291:381-401.
- 2) Arakawa K., Urata H. Hypothesis regarding the pathophysiological role of alternative pathways of angiotensin II formation in atherosclerosis. *Hypertens* 2000;36:638-641.
- 3) Dzau VJ, Re R. Tissue angiotensin system in cardiovascular medicine: a paradigm shift? *Circulation* 1994;89:493-498.
- 4) Yusuf S., Sleight P., Pogue J., Bosch J., Davies R., Pegemais G. Effect of angiotensin enzyme inhibitor ramipril on cardiovascular events in high risk patients: The HOPE study. *N Engl J Med* 2000;342:145-153.
- 5) D. Weiss, D. Sorescu and R. Taylor: Angiotensin II and Atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2001;87 (suppl) 25c-32c.
- 6) Dzau VJ. Tissue Angiotensin and pathophysiology of vascular disease. A unifying hypothesis. *Hypertens* 2001;37:1047-52.
- 7) Pratt RE. Angiotensin II and the control of cardiovascular structure. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(suppl 11): S120-S128.
- 8) B. Williams: Angiotensin II and the pathophysiology of cardiovascular remodelling. *Am J Cardiol* 2001;87 (supple):10c-17c.
- 9) Luis H. Ruilope: Effect of proteinuria reduction on inflammation mediators. Role of Angiotensin II blockade. 16o congress of ASH, San Francisco, 2001 (invited lecture).
- 10) Vaughan DE.: Angiotensin, Fibrinolysis and vascular homeostasis. *Am J Cardiol* 2001;87(suppl):18c-24c.
- 11) Nakamura S., Nakamura I., Ma L., Vaughan DE., Fogo AB. Plasminogen activator inhibitor – 1 expression in regulated by the angiotensin type 1 receptor in vivo. *Kidney Int* 2000; 58:251-259.
- 12) Alexander RW. Theodore Cooper Memorial Lecture: Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis. Oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response: a new prospective. *Hypertension* 1995;25:155-161.
- 13) O'Donell VB., Freeman BA. Interactions between nitric oxide and lipid oxidation pathways: implications for vascular disease. *Circ Res* 2001;88:12-21.
- 14) Chisolm GM., Steinberg D. The oxidative modification hypothesis of atherogenesis: an overview. *Free Radic Biol Med* 2000;28:1815-26.

