

Αλδοστερόνη και ιδιοπαθής υπέρταση, η σημασία του αποκλεισμού της με επλερενόνη

Χ.Γ. Αντωνακούδης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

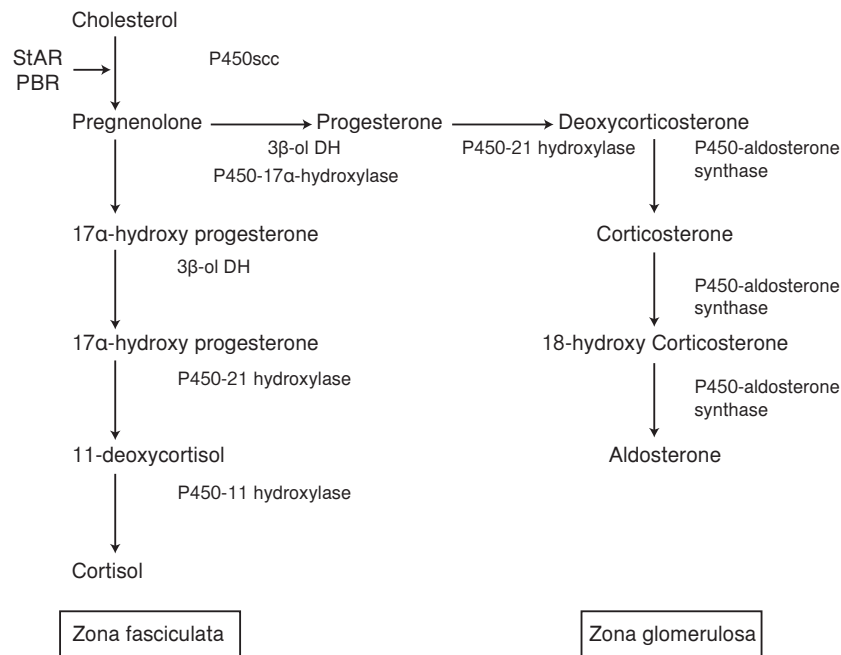
Η σημασία της αλδοστερόνης και του αποκλεισμού της στην ιδιοπαθή υπέρταση αποκτά σήμερα ιδιαίτερο ενδιαφέρον για δύο βασικούς λόγους: πρώτον, επειδή έχει βρεθεί ότι η αλδοστερόνη έχει πολύ σημαντικές και συνήθως καταστροφικές δράσεις - πέρα από τη δράση της στους νεφρούς - και δεύτερον, επειδή υπάρχουν στο θέμα αυτό και νέες θεραπευτικές εξελίξεις με την ανακάλυψη του νέου αποτελεσματικού και συγχρόνως ασφαλούς ανταγωνιστού της αλδοστερόνης, της επλερενόνης. Σκοπός της παρούσης ανασκόπησης είναι να παρουσιασθούν οι κλασικές γνώσεις για την παραγωγή και τις δράσεις της αλδοστερόνης και στη συνέχεια να παρουσιασθούν τα νεότερα δεδομένα ως προς τις δράσεις που πιθανόν έχουν σχέση με την παθοφυσιολογία και αντιμετώπιση της υπέρτασης καθώς και τα υπάρχοντα μέχρι σήμερα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της επλερενόνης στην ιδιοπαθή υπέρταση.

ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗΣ: ΠΑΛΑΙΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Ο φλοιός των επινεφριδίων συνθέτει τρεις ομάδες ορμονών : τα αλατοκορτικοειδή από τα οποία η πιο σημαντική ορμόνη είναι η αλδοστερόνη (ΑΛΔΟ), τα κορτικοειδή, από τα οποία οι πιο σημαντικές ορμόνες είναι η κορτιζόλη και η κορτικοστερόνη και τέλος τα ανδρογόνα. Η ΑΛΔΟ μεταβολίζεται στο ήπαρ και τους νεφρούς.

Οι ορμόνες του φλοιού των επινεφριδίων συντίθενται από τη χοληστερόλη. Τα περισσότερα ένζυμα για τη σύνθεση κορτιζόλης και ΑΛΔΟ από τη χοληστερόλη είναι ίδια αλλά η διαδικασία και το τελικό αποτέλεσμα είναι διαφορετικό¹⁻³, όπως φαίνεται στο σχήμα 1.

Οι υποδοχείς των αλατοκορτικοειδών είναι μια μεγάλη οικογένεια πυρηνικών υποδοχέων, στην οποία περιλαμβάνονται υποδοχείς γλυκοκορτικοειδών, υποδοχείς ανδρογόνων, υποδοχείς οιστρογόνων και τέλος οι υποδοχείς περοξισόμης PPAR (peroxisome proliferation-activated receptors). Η σύνδεση της ΑΛΔΟ με τους υποδοχείς αλατοκορτικοειδών στους νεφρούς οδηγεί σε αύξηση του αριθμού των διαύλων νατρίου και επομένως αύξηση της μεταφοράς του νατρίου. Στα επιθηλιακά αυτά κύτταρα επικρατεί η σύνδεση της ΑΛΔΟ με τους υποδοχείς και όχι η σύνδεση των γλυκοκορτικοειδών αν και τα τελευταία υπάρχουν σε με-



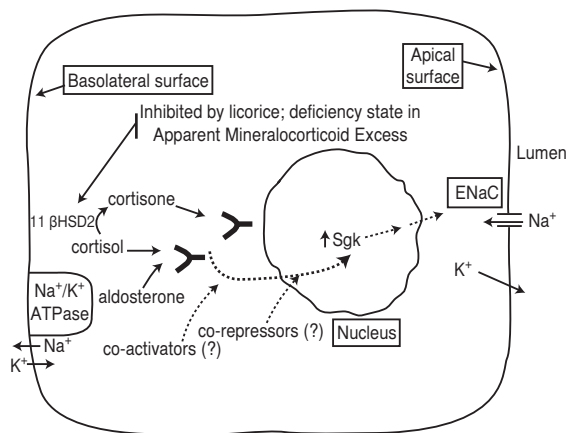
Σχ. 1. Η σύνθεση κορτιζόλης και αλδοστερόνης στα επινεφρίδια (απο CE Gomez-Sanchez, Hypertension Primer 2003).

γαλύτερη ποσότητα. Αυτό συμβαίνει επειδή το ένζυμο 11β-υδροξυστεροειδο-δευδρογενάση-2 αδρανοποιεί τοπικά την κορτιζόλη διευκολύνοντας έτσι τη δράση της ΑΛΔΟ, όπως φαίνεται στο σχήμα 2. Η ΑΛΔΟ μετά την παραγωγή της διαχέεται ελεύθερα από τη μεμβράνη των κυττάρων φτάνει στο κυτόπλασμα όπου συνδέεται με τους υποδοχείς που υπάρχουν στα επιθηλιακά κύτταρα και η σύνδεση αυτή πυροδοτεί καταρράκτη γεγονότων που οδηγούν σε νεφρική επαναρρόφηση νατρίου και αποβολή καλίου. Μη επιθηλιακά σημεία που

υπάρχουν υποδοχείς είναι τα καρδιακά κύτταρα και ορισμένα σημεία του εγκεφάλου¹⁻⁴.

ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗΣ: ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Σήμερα υπάρχουν σημαντικές εξελίξεις τόσο ως προς τον τόπο παραγωγής της ΑΛΔΟ όσο και ως προς τους υποδοχείς ή τον τόπο δράσης της ΑΛΔΟ. Έχει βρεθεί ότι ΑΛΔΟ εκτός από το φλοιό των επινεφριδίων παράγεται και τοπικά σε διάφορους ιστούς και κυρίως τον εγκέφαλο, το αγγειακό τοίχωμα και το μυοκάρδιο. Είναι επίσης πολύ σημαντική η ανακάλυψη ότι υποδοχείς που ενεργοποιούνται με την ΑΛΔΟ υπάρχουν σε πολλά άλλα σημεία του σώματος όπως εγκέφαλο, αγγειακό τοίχωμα, μυοκάρδιο. Αυτό δείχνει μια παρακρινική δράση της ΑΛΔΟ που σημαίνει ότι δρα σε τοπικούς υποδοχείς και καθορίζει τοπικές-συνήθως ανεπιθύμητες-δράσεις. Ένα πρώτο σημαντικό συμπέρασμα από τις εξελίξεις αυτές είναι το ότι τα επίπεδα ΑΛΔΟ πλάσματος είναι φτωχός δείκτης πρόγνωσης της αποτελεσματικότητας του φαρμακευτικού αποκλεισμού της και επομένως δεν θα πρέπει να αποτελούν το μόνο θεραπευτικό κριτήριο για τη χρήση των αποκλειστών της ΑΛΔΟ είτε στην υπέρταση είτε στην καρδιακή ανεπάρκεια¹⁻⁵.



Σχ. 2. Η μετατροπή της κορτιζόλης σε κορτιζόνη με το ένζυμο 11 βHSD2 διευκολύνει τη δράση της αλδοστερόνης στους νεφρούς (απο JH Pratt, Hypertension Primer 2003).

ΒΙΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗΣ: ΠΑΛΑΙΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Παλαιότερα πιστευόταν ότι η ΑΛΔΟ παράγεται αποκλειστικά από το φλοιό των επινεφριδίων αλλά και ότι μετά την παραγωγή της και την κυκλοφορία της στο αίμα δρα μόνο στους νεφρούς με στόχο και αποστολή αποκλειστικά την κατακράτηση νατρίου και αποβολή καλίου. Η παραγωγή της ΑΛΔΟ ρυθμίζεται από τα επίπεδα της αγγειοτασίνης II (ΑΙΙ) αλλά και από τα επίπεδα του εξωκυττάρου K^+ ¹. Μεταβολές του ενδαγγειακού όγκου και των επιπέδων του νατρίου επηρεάζουν την παραγωγή ΑΛΔΟ μέσω της ΑΙΠ^{3,4}. Σήμερα έχουν αλλάξει τα δεδομένα και ως προς τις δράσεις της ΑΛΔΟ.

ΒΙΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗΣ: ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Σήμερα υπάρχουν σημαντικές εξελίξεις στο θέμα των βιολογικών δράσεων της ΑΛΔΟ. Στον πίνακα 1 φαίνονται συνολικά και περιληπτικά τα νεότερα δεδομένα ως προς την παραγωγή, τους υποδοχείς και τις δράσεις της ΑΛΔΟ, οι οποίες και περιγράφονται αναλυτικά στη συνέχεια και αφορούν τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, τη φλεγμονώδη αντίδραση, την ίνωση/αναδιαμόρφωση, τη θρομβογένεση, το αυτόνομο νευρικό σύστημα.

Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Φαίνεται ότι η ΑΛΔΟ έχει πολλές ανεπιθύμητες βιολογικές δράσεις που έχουν αναγνωρισθεί τα τελευταία 10 χρόνια τόσο σε πειραματόζωα όσο και στον άνθρωπο όπως η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και η φλεγμονώδης αντίδραση. Οι δράσεις αυτές είναι αυτονόητο ότι είναι καθοριστικής σημασίας στην υπέρταση αφού από πολλούς ήδη η υπέρταση θεωρείται φλεγμονώδης νόσος. Έχει βρεθεί ότι η ΑΛΔΟ

Πίνακας 1. Παραγωγή, υποδοχείς και βιολογικές δράσεις της αλδοστερόνης

1. Αλδοστερόνη συντίθεται σε πολλά σημεία του σώματος εκτός του φλοιού των επινεφριδίων
2. Υποδοχείς αλδοστερόνης υπάρχουν διάχυτοι και σε άλλους ιστούς του σώματος εκτός από τους νεφρούς
3. Η αλδοστερόνη προκαλεί ενδοθηλιακή αγγειακή δυσλειτουργία
4. Η αλδοστερόνη προκαλεί ιστική βλάβη και ίνωση στο μυοκάρδιο, νεφρούς, εγκέφαλο
5. Η αλδοστερόνη προκαλεί δυσλειτουργία τασεοϋποδοχέων

in vitro μειώνει το νιτρικό οξειδίο-NO που παράγεται ως απάντηση σε φλεγμονώδη ερεθίσματα. Σε πειραματόζωα in vivo έχει βρεθεί ότι πυροδοτεί φλεγμονώδη αντίδραση με αύξηση κυτταροκινών και πρόκληση ιστικής βλάβης σε διάφορα όργανα όπως το μυοκάρδιο, τον εγκέφαλο και τους νεφρούς ενώ ο φαρμακευτικός αποκλεισμός της μειώνει τη βλάβη και ίνωση. Παρόμοια δράση πιστεύεται ότι υπάρχει και στον άνθρωπο. Οι βλαπτικές έως καταστροφικές αυτές αγγειακές δράσεις της ΑΛΔΟ οφείλονται στην προκαλούμενη αύξηση των ελεύθερων ριζών οι οποίες αδρανοποιούν το NO. Αύξηση των επιβλαβών ελεύθερων ριζών προκαλείται λόγω αύξησης της δραστηριότητας της NAD(P)H οξειδάσης, η οποία ρυθμίζει την παραγωγή ιόντων υπεροξειδίου⁶⁻¹⁰. Η ιστική αυτή προστασία έχει βρεθεί ότι είναι δυνατόν να επιτευχθεί και με πολύ χαμηλή δόση που δεν επηρεάζει την αρτηριακή πίεση, γεγονός που δείχνει ότι η δράση αυτή είναι *ανεξάρτητη από το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα* αφού έχει βρεθεί σε υγιείς εθελοντές ότι η έγχυση ΑΛΔΟ προκαλεί όντως ενδοθηλιακή δυσλειτουργία χωρίς αύξηση της πίεσης, φαινόμενο που περιγράφεται ως *αγγειοπάθεια από αλδοστερόνη*^{6,10-12}.

Ίνωση. Μία άλλη βλαπτική επίδραση της ΑΛΔΟ είναι η πρόκληση ιστικής ίνωσης. Φαίνεται πάντως ότι μυοκαρδιακή ίνωση προκαλείται μόνο με παράλληλη υψηλή πρόσληψη νατρίου αφού πιστεύεται ότι τα επίπεδα νατρίου παίζουν καθοριστικό ρόλο για την πρόκληση ιστικής βλάβης. Η προκαλούμενη από την ΑΛΔΟ δυσλειτουργία του ενδοθηλίου οδηγεί σε ίνωση μέσω του σχηματισμού μικροθρόμβων, ιστικής βλάβης και ιστικών μικροεμφράκτων που οδηγούν τελικά σε ίνωση. Λόγω της ίνωσης μειώνεται η διατασιμότητα και προκαλείται διαστολική δυσλειτουργία. Η ίνωση οδηγεί σε ηλεκτρική ανομοιογένεια με αποτέλεσμα αρρυθμογόνο δράση, η οποία επιτείνεται και από την προκαλούμενη έκπλυση K και Mg από την ΑΛΔΟ. Αν η ΑΛΔΟ προκαλεί ίνωση άμεσα η έμμεσα μέσω της προκαλούμενης αγγειοπάθειας παραμένει αδιευκρίνιστο¹⁰. Οι ινωτικές δράσεις της ΑΛΔΟ έχουν αποδειχθεί με προκλινικές και κλινικές μελέτες στην καρδιακή ανεπάρκεια. Στη μελέτη RALES βρέθηκε ότι η σπιρονολακτόνη μειώνει τα επίπεδα PIII NP (προκολλαγόνο III που είναι ένα αμινοπεπτιδίο, έμμεσος δείκτης μεταβολισμού του κολλαγόνου) και στη δράση αυτή πρέπει να αποδοθούν τα θετικά αποτελέσματα της μελέτης, αφού διαπιστώθηκε όφελος μόνο στους ασθενείς

με υψηλά επίπεδα PIII NP^{7,12}.

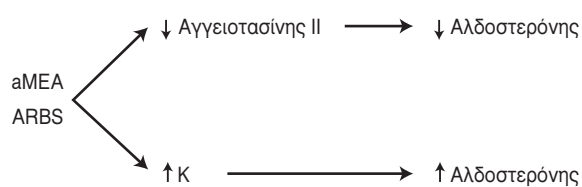
Αναδιαμόρφωση. Άλλη βλαπτική δράση της ΑΛΔΟ είναι η προκαλούμενη αναδιαμόρφωση της αριστεράς κοιλίας ως αποτέλεσμα των ινωτικών κυρίως δράσεων^{7,8}.

Θρομβογένεση. Υπάρχουν αρκετά δεδομένα που δείχνουν ότι η ΑΛΔΟ προκαλεί δυσλειτουργία του ενδοθηλίου προάγοντας κυρίως τη θρομβογένεση^{6,12}.

Αυτόνομο νευρικό σύστημα. Μια ακόμη δυναμικά επιβλαβής δράση της ΑΛΔΟ είναι η επίδραση στο αυτόνομο νευρικό σύστημα αφού έχει βρεθεί ότι αμβλύνει την ευαισθησία των τασεοϋποδοχέων (baroreflex sensitivity), γεγονός που έχει αποδειχθεί σε πειραματόζωα αλλά και σε ανθρώπους υγιείς εθελοντές¹³⁻¹⁵.

ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗ, ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΕΠΛΕΡΕΝΟΝΗ

Σημαντική ένδειξη αποκλεισμού της ΑΛΔΟ είναι και η αρτηριακή υπέρταση. Είναι γνωστές οι τοξικές δράσεις της ΑΠ, οι οποίες προλαμβάνονται ή αντιμετωπίζονται με αΜΕΑ ή ΑΤ₁ αποκλειστές. Ίσως όμως η ΑΛΔΟ ευθύνεται για ορισμένες δράσεις που αποδίδονται στην ΑΠ. Η κύρια ένδειξη του αποκλεισμού της ΑΛΔΟ είναι η ΚΑ όπου τα επίπεδα είναι αυξημένα, όπως αυξημένα είναι και τα επίπεδα άλλων νευροορμονών. Παθοφυσιολογικά είναι λογική η άποψη ότι ο αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης με τη χρήση των αΜΕΑ ή ΑΤ₁ αποκλειστών στην ΚΑ μειώνει τα επίπεδα ΑΛΔΟ. Στην πράξη όμως αυτό δεν φαίνεται να συμβαίνει αφού έχει βρεθεί ότι παρά την αρχική μείωση τα επίπεδα της ΑΛΔΟ πλάσματος στη συνέχεια προοδευτικά αυξάνουν και επανέρχονται σε φυσιολογικά ή και σε υψηλότερα επίπεδα¹⁷⁻¹⁹. Το φαινόμενο αυτό περιγράφεται ως «*διαφυγή αλδοστερόνης*» (aldosterone escape) και απεικονίζεται στο σχήμα 3. Η σπιρονολακτόνη ο μόνος μέχρι σήμερα ανταγωνιστής είναι το φάρμακο εκλογής του πρωτοπα-



Σχ. 3. Μηχανισμοί διαφυγής αλδοστερόνης υπό αΜΕΑ ή ΑΤ₁ αποκλειστές.

θούς αλδοστερονισμού αλλά χρησιμοποιείται και στην ιδιοπαθή υπέρταση. Πιστεύεται πάντως ότι είναι αποτελεσματικότερη σε χαμηλής ρενίνης ασθενείς και είναι αποτελεσματική ακόμη και σε περιπτώσεις όπου τα επίπεδα ΑΛΔΟ δεν είναι αυξημένα. Είναι γνωστό επίσης ότι στον υπεραλδοστερονισμό προκαλείται υπερτροφία δυσανάλογη των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης. Από την άλλη μεριά όμως υπάρχουν περιπτώσεις με αυξημένη αλδοστερόνη, όπως σε δίαιτα πτωχή σε Na που δεν υπάρχει ίνωση.

Σήμερα υπάρχουν αρκετές μελέτες που έδειξαν την αποτελεσματικότητα της επλερενόνης¹⁶ για την οποία έχει βρεθεί ότι οδηγεί σε μείωση της παραγωγής ελεύθερων ριζών μέσω της μείωσης της NAPH/NADPH οξειδάσης. Είναι αξιοσημείωτο και πρέπει να τονισθεί από την αρχή το γεγονός ότι η επλερενόνη φαίνεται να είναι εξίσου αποτελεσματική και στις δύο βασικές κατηγορίες υπέρτασης, δηλαδή σε υπερτασικούς με χαμηλή ή υψηλή ρενίνη. Επίσης έχει παρατηρηθεί επιπρόσθετο όφελος όταν χρησιμοποιείται σαν επιπρόσθετη αγωγή με αΜΕΑ ή ΑΤ₁ αποκλειστές. Στη μελέτη των Krum¹⁷ και συν βρέθηκε μείωση αρτηριακής πίεσης κατά 13,4 mmHg σε υπερτασικούς ήδη υπό θεραπεία με αΜΕΑ και μείωση κατά 16 mmHg σε υπερτασικούς ήδη υπό θεραπεία με ΑΤ₁ αποκλειστές. Σε σύγκριση με τη λοσαρτάνη η επλερενόνη είχε παρόμοια αποτελεσματικότητα σε λευκούς αλλά είχε καλύτερο αποτέλεσμα σε μαύρους. Η δράση αυτή αυτή στους μαύρους έχει ενδιαφέρον αφού, ως γνωστόν, οι ΑΤ₁ αποκλειστές δεν είναι τόσο αποτελεσματικοί στη μαύρη φυλή. Έτσι ενώ θα αναμενόταν να μην είναι αποτελεσματική στους μαύρους, που είναι γενικά χαμηλής ρενίνης ασθενείς, αυτό δεν συνέβη, γεγονός που δείχνει ότι κατά κάποιον τρόπο η επλερενόνη είναι εξίσου αποτελεσματική σε όλους τους τύπους υπέρτασης (νέους, ηλικιωμένους, μαύρους, λευκούς, υψηλής ρενίνης, χαμηλής ρενίνης)^{18,19}. Αυτό εξηγείται επειδή δρα αφενός ως νευροορμονικός ανταγωνιστής και άρα είναι αποτελεσματική σε ασθενείς υψηλής ρενίνης και αφετέρου, λόγω της νατριουρητικής της δράσης, είναι αποτελεσματική και σε ασθενείς με χαμηλή ρενίνη. Η δράση της ως νευροορμονικού ανταγωνιστή είναι καταλυτική και πολύ χρήσιμη στις περιπτώσεις που υπάρχει το φαινόμενο *διαφυγής της αλδοστερόνης*^{20,21}, στο οποίο και αναφερθήκαμε προηγουμένως). Το φαινόμενο παρατηρείται σε ασθενείς, συνήθως με καρδιακή ανεπάρκεια, που βρίσκονται υπο αγωγή

με αΜΕΑ ή ΑΤ 1 αποκλειστές. Γνωστό ερέθισμα για την παραγωγή ΑΛΔΟ αποτελεί όχι μόνο η αγγειοτασίνη, η οποία αποκλείεται με τους αΜΕΑ ή /και ΑΤ 1 αποκλειστές αλλά και από τα επίπεδα καλίου, η αύξηση των οποίων αυξάνει τα επίπεδα ΑΛΔΟ. Τα επίπεδα του καλίου όμως είναι δυνατόν να αυξηθούν με αυτά τα φάρμακα, που και σε αυτή την περίπτωση είναι προφανής η θέση και η χρησιμότητα των αποκλειστών της ΑΛΔΟ.

Η προστασία των οργάνων-στόχων είναι αντικειμενικός στόχος στην υπέρταση. Υπάρχουν ενδείξεις - αν και λίγα ως τώρα βιβλιογραφικά δεδομένα - ότι η επλερενόνη πράγματι προστατεύει τα όργανα στόχους. Οι White και συν²² βρήκαν ότι σε μεμονωμένη συστολική υπέρταση η επλερενόνη σε σύγκριση με την αμλοδιπίνη μείωσε περισσότερο τη μικρολευκωματουρία, αν και τα δύο φάρμακα είχαν την ίδια αποτελεσματικότητα στη μείωση της πίεσης. Σημαντική μείωση της μικρολευκωματουρίας βρέθηκε από τους Epstein και συν¹⁸ με τη χρήση επλερενόνης σε διαβητικούς υπερτασικούς υπό θεραπεία με εναλαπρίλη. Στους διαβητικούς ασθενείς χρειάζεται προσεκτική παρακολούθηση ηλεκτρολυτών ιδίως του καλίου. Το FDA ενέκρινε την ένδειξη της επλερενόνης στην υπέρταση με την επισήμανση ότι απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε διαβητική μικρολευκωματουρία λόγω του κινδύνου υπερκαλιαιμίας αν και στην υποομάδα αυτή είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική. Ήταν μια παράξενη απόφαση του FDA, αλλά είναι ενδεικτική του γεγονότος ότι στην κλινική πράξη αποτελεσματικότητα και ανεπιθύμητες ενέργειες βαίνουν παράλληλα και καταδεικνύει σαφώς την υψηλή αποτελεσματικότητα του φαρμάκου.

Στη μελέτη των Pitt και συν¹⁹ σε υπερτασικούς με υπερτροφία διαπιστώθηκε σημαντική μείωση και με επλερενόνη και με εναλαπρίλη αλλά ο συνδυασμός των δύο είχε καλύτερο αποτέλεσμα. Τα αποτελέσματα όλων αυτών των μελετών δείχνουν ότι η επλερενόνη σίγουρα έχει επιπρόσθετο αντιπερτασικό αποτέλεσμα, δρώντας παράλληλα και ως διουρητικό και ως νευρορμονικός ανταγωνιστής σε όλους τους υπερτασικούς και προστατεύει τα όργανα-στόχους αλλά σαφώς και δεν μπορεί ακόμη να θεωρηθεί ως φάρμακο πρώτης επιλογής με την υπάρχουσα ως τώρα τεκμηρίωση²³. Πρέπει πάντως να τονισθεί ότι ήδη γεννάται το ερώτημα αν τα οφέλη από τη χρήση της επλερενόνης οφείλονται στην μείωση της ΑΛΔΟ ή και σε κάποια άμεση πλειοτροπική δράση του φαρμάκου που προστατεύει τα όργανα-στόχους. Κοινή παρενέργεια

της σπιρονολακτόνης και της επλερενόνης είναι η αύξηση καλίου. Οι παρενέργειες όμως που συνδέονται με τις φυλετικές ορμόνες όπως η γυναικομαστία ή μαστοδυνία, είναι πολύ μικρότερες με την επλερενόνη, όπως φάνηκε στις μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκαν τα φάρμακα αυτά στην καρδιακή ανεπάρκεια^{12,24,25}.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σήμερα υπάρχουν νεότερα δεδομένα που ενισχύουν τη θέση του αποκλεισμού της ΑΛΔΟ και στην ιδιοπαθή υπέρταση. Αφορμή για τις εξελίξεις αυτές έδωσαν τα νεότερα δεδομένα που αφορούν κυρίως τις εξελίξεις ως προς τις επιβλαβείς αγγειοτοξικές δράσεις της ΑΛΔΟ και κατά συνέπεια τα αναμενόμενα αντίστοιχα οφέλη από τον αποτελεσματικό αλλά παράλληλα και ασφαλή αποκλεισμό της. Ο στόχος αυτός επιτυγχάνεται με την επλερενόνη. Ο νέος αυτός ανταγωνιστής της ΑΛΔΟ φαίνεται ότι είναι αποτελεσματικός, πέραν της καρδιακής ανεπάρκειας, και στην ιδιοπαθή υπέρταση όπου παρέχει και σημαντική προστασία οργάνων-στόχων ενώ παράλληλα δεν έχει τις ανεπιθύμητες ενέργειες άλλων αποκλειστών της αλδοστερόνης.

SUMMARY

Antonakoudis HG. Aldosterone and essential hypertension. The eplerenone significance. Arterial Hypertension 2004; 13: 84 - 89.

There is an increasing interest in the literature regarding the significance and contribution of aldosterone in essential hypertension and simultaneously the significance of aldosterone blockade in its treatment and prevention of target organs damage. Aim of this article review is to present existed new evidence regarding the biosynthesis and biopathology of aldosterone alongwith the expected beneficial effects of aldosterone blockade. Special emphasis is given to the new data regarding the efficacy, organoprotection and safety of the new aldosterone blocker eplerenone.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Auchus RJ, Miller WL. The principles, pathways and enzymes of human steroidogenesis. In DeGroot LJ, Jameson JL, eds. Endocrinology. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders 2001: 1616-1631.
2. Celso E, Sanchez G. Adrenal synthesis and regulation, in

- Hypertension Primer 3rd edition from the Council on High Blood Pressure Research, AHA, Chapter 10A, Dallas 2003: 27-29.
3. Farman N, Rafesin-Oblin ME. Multiple aspects of mineralocorticoid selectivity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280(2): F181-F192.
 4. Howard Pratt J. Mineralocorticoid receptors, in Hypertension Primer, 3rd ed, from the Council on High Blood Pressure Research, AHA, Chapter 10A, Dallas, 2003: 24-26.
 5. Silvestre JS, Robert V, Heymes C. Myocardial production of aldosterone and corticosterone in the rat. *Physiological regulation. J Biol Chem* 1998; 273: 4883-4891.
 6. Farquharson CA, Struthers AD. Aldosterone induces acute endothelial dysfunction in vivo in humans: evidence for an aldosterone-induced vasculopathy. *Clin Sci (Lond)* 2002; 103425-103431.
 7. Farquharson CA, Struthers AD. Spironolactone increases nitric oxide bioactivity, improves endothelial vasodilator dysfunction, and suppresses vascular angiotensin I/angiotensin II conversion in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101: 594-597.
 8. MacFaden RJ, Barr CS, Struthers AD. Aldosterone blockade reduces vascular collagen turnover, improves heart rate variability and reduces early morning rise in heart rate in heart failure patients. *Cardiovasc Res* 1997; 35: 30-4.
 9. Rocha R, Rudolf AE, Friedrich GE, et al. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *Am J Cardiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: H1802-H1810.
 10. Rocha R, Marting-Berger C, Yang P, Schertrrer R, Delyani J, Mc Mahon E. Selective aldosterone blockade prevents angiotensin II/salt-induced vascular inflammation in the rat heart. *Endocrinology* 2002; 143(42): 4828-4836.
 11. Sun Y, Zhang J, Lu L, Chen SS, Quinn MT, Weber KT. Aldosterone-induced inflammation in the rat heart: role of oxidative stress. *Am J Pathol* 2002; 161: 1773-1781.
 12. Zannad F, Alla F, Dousset B, on behalf of the RALES investigators, et al. Limitation of excessive matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure. *Circulation* 2000; 102: 2700-2706.
 13. Yee KM, Struthers AD. Aldosterone blunts the baroreflex response in man. *Clin Sci* 1998; 95: 687-692.
 14. Wang W. Chronic administration of aldosterone depresses baroreceptor reflex function in the dog. *Hypertension* 1994; 24: 571-575.
 15. Yee KM, Pringle Pringle Sd, Struthers AD. Circadian variation in the effects of aldosterone. *Hypertension* 1994; 24: 571-575.
 16. Deyani JA, Rocha R, Cook Cs, et al. Eplerenone: a selective aldosterone receptor antagonist (SARA). *Cardiovasc Dru Reev* 2001; 19(3): 185-200.
 17. Krum H, Nolly H, Workman D, et al. Efficacy of eplerenone added to renin-angiotensin blockade in hypertensive patients. *Hypertension* 2002; 40: 117-123.
 18. Epstein M, Buckalew V, Martinez F, et al. Antiproteinuric efficacy of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril combination therapy in diabetic hypertensives with microalbuminuria (abstract). *Am J Hypertens* 2002; 15: 24A(abstract OR-54).
 19. Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, et al. Effect of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy study. *Circulation* 2003; 108: 1831-1838.
 20. Ciroira M, Zanolta L, Fransceschini L, et al. Relation of aldosterone "ESCAPE" despite angiotensin-converting enzyme inhibitor administration to impaired exercise capacity in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002; 89: 403-407.
 21. MacFadyen RJ, Lee AF, Morton JJ, et al. How often are angiotensin II and aldosterone concentrations raised during chronic ACE inhibitor treatment in cardiac failure? *Heart* 1999; 8257-8261.
 22. White WB, Lewis AJ, Nestel P, et al. Comparison of selective aldosterone blockade versus calcium antagonism on blood pressure, vascular compliance, and microalbuminuria in systolic hypertension in older people (abstract). *Am J Hypertens* 2002; 15: 23A (abstract OR-52).
 23. Weinerger MH, Roniker B, Krause SL, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15: 709-716.
 24. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-1321.
 25. Pitt B, Williams G, Remme W, et al. The EPHEsus trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction: Eplerenone Post-Ami Heart Failure Efficacy and Survival Study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2001; 15: 79-87.