

Μοριακοί μηχανισμοί των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της υπέρτασης και των επιπλοκών της

Β.Α. Κόκκας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της υπέρτασης και των επιπλοκών της κατατάσσονται σε διάφορες κατηγορίες ανάλογα με τις κλινικές ενδείξεις. Τα φάρμακα όμως αυτά στοχεύουν κυτταρικούς μοριακούς στόχους οι οποίοι δεν είναι οι ίδιοι για όλα τα φάρμακα που ανήκουν στην ίδια κλινική κατηγορία. Οι μοριακοί αυτοί στόχοι διακρίνονται στους υποδοχείς, τα μόρια που μετέχουν στους ενδοκυττάριους βιοχημικούς δρόμους μεταφοράς του σήματος, τους διαύλους των ιόντων, τα ενζυμικά συστήματα και τα συστήματα μεταφοράς. Πρόκειται για μόρια που ενεργοποιούνται ή αδρανοποιούνται από ενδογενείς μεταβιβαστικές ουσίες και τα φάρμακα δεν κάνουν τίποτε άλλο από το να μιμούνται ή να αναστέλλουν τις ενέργειες αυτές υποκαθιστώντας τις παραπάνω ενδογενείς ουσίες.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στο κείμενο που ακολουθεί παρουσιάζονται οι μοριακοί μηχανισμοί των κυριότερων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της υπέρτασης και των επιπτώσεων αυτής στο καρδιαγγειακό σύστημα. Τα φάρμακα αυτά είναι κατά πρώτο λόγο τα αντιυπερτασικά και κατά δεύτερο λόγο τα καρδιοτονωτικά, τα αντιαρρυθμικά και τα αντιστηθαγχικά. Η παρουσίαση δεν γίνεται κατά κατηγορία φαρμάκων αλλά κατά κατηγορία μηχανισμού δράσης. Οι αναφερόμενοι μοριακοί μηχανισμοί αφορούν τους υποδοχείς, τους ενδοκυττάριους βιοχημικούς δρόμους, τους διαύλους των ιόντων, τα ενζυμικά συστήματα και τα συστήματα μεταφοράς.

ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΔΡΟΥΝ ΣΤΟΥΣ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ

Οι κυριότεροι υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης που διεγείρονται ή αδρανοποιούνται από τα φάρμακα αυτά είναι οι υποδοχείς που συνδέονται με G-πρωτεΐνη.¹⁻¹⁰

Οι υποδοχείς αυτοί ονομάζονται και επταδιαμεμβρανικοί γιατί το μόριο τους καθώς εισέρχεται και εξέρχεται της κυτταρικής μεμβράνης δημιουργεί επτά διαμεμβρανικά τμήματα. Το μόριο αυτό παρουσιάζει επίσης ένα αμινοτελικό εξωκυττάριο πέρας

και ένα καρβοξυλικό ενδοκυττάριο πέρας. Καθώς οι υποδοχείς αυτοί διεγείρονται, μέσω της G-πρωτεΐνης ενεργοποιούν ενζυμικά συστήματα στην κυτταρική μεμβράνη, ρυθμίζουν διαλύτες ιόντων ή ενεργοποιούν πρωτεΐνες μεταφορείς. Εδώ ανήκουν υποδοχείς των βιολογικών αμινών, των εικοσανοειδών και πολλών πεπτιδικών ορμονών.

Μιά πρώτη κατηγορία των υποδοχέων αυτών μέσω της G_s-πρωτεΐνης διεγείρουν το σύστημα της αδενυλοκυκλάσης (AC: Adenylcyclase). Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη διάσπαση της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP: Adenosine triphosphate) προς την κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη (cAMP: cyclic Adenosine Monophosphate) που περνά σαν δεύτερος αγγελιαφόρος στο κυτταρόπλασμα. Η cAMP ενεργοποιεί μια σειρά από κινάσες που εξαρτώνται απ' αυτή, όπως η πρωτεϊνική κινάση A (PKA: Protein Kinase A), και μέσω της φωσφορυλίωσης που προκαλούν οι τελευταίες σε πρωτεϊνικά υποστρώματα, μεθοδεύει διάφορες λειτουργίες.

Μια δεύτερη κατηγορία των υποδοχέων αυτών μέσω της G_T-πρωτεΐνης αναστέλλουν το σύστημα της AC. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την επικράτηση άλλων βιοχημικών δρόμων, όπως είναι εκείνος της φωσφολιπάσης C (PLC: Phospholipase C).

Μια τρίτη κατηγορία των υποδοχέων αυτών μεταδίδουν τη διέγερση μέσω της G_{q/11}-πρωτεΐνης στο σύστημα της PLC που υδρολύει τη διφωσφορική φωσφατιδυλινοσιτόλη (PIP₂: Inositol Diphosphate). Δύο προϊόντα από την αντίδραση αυτή περνούν στο κυτταρόπλασμα σαν δεύτεροι αγγελιαφόροι. Πρόκειται για τη διακυλογλυκερόλη (DAG: Diacylglycerol) που ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση C, (PKC: Protein Kinase C) που έχει πολλαπλές λειτουργίες φωσφορυλιώνοντας διάφορα υποστρώματα, όπως ένζυμα που περιέχουν σερίνη ή θρεονίνη και για την τριφωσφορική ινοσιτόλη (IP₃: Inositol Triphosphate) που έρχεται στη μεμβράνη του ενδοπλασματικού δικτύου και διεγείρει τους ομόλογους υποδοχείς με αποτέλεσμα τα Ca²⁺, που είναι εναποθηκευμένα εκεί να περνούν μέσω διαύλων στο κυτταρόπλασμα. Πρόκειται δηλαδή για μηχανισμό ενδοκυττάριας κινητοποίησης Ca²⁺.

Σήμερα είναι πλέον αποδεδειγμένο ότι όλοι οι υποδοχείς αυτοί δρουν ως ομοιοδιμερή και ορισμένοι από αυτούς και σε ορισμένες περιπτώσεις και ως υποχρεωτικά ετεροδιμερή (obligatory heterodimers). Ο σχηματισμός των διμερών αυτών γίνεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο και ειδικές πρωτεΐνες (chaperon proteins) προάγουν την έξο-

δό τους από το οργανύλιο αυτό και τη μεταφορά τους στην κυτταρική μεμβράνη. Ο ομοιοδιμερισμός αυτός είναι απαραίτητος για να μπορέσει ο υποδοχέας να εκπληρώσει το λειτουργικό του ρόλο. Ο εκλεκτικός ετεροδιμερισμός πάλι, ο οποίος γίνεται για να εκπληρωθεί κάποιος συγκεκριμένος φυσιολογικός ρόλος του κυττάρου προκαλεί φαινοτυπικές μεταβολές στους δύο υποδοχείς. Αυτό να μην μεταβάλλει τη λειτουργική συμπεριφορά ενός εκάστου υποδοχέα πλην όμως δημιουργεί στόχους για μελλοντικές εκλεκτικές φαρμακολογικές παρεμβάσεις.¹⁰

Οι περισσότεροι αλλά όχι όλοι οι υποδοχείς που συνδέονται με G-πρωτεΐνη χάνουν τη δραστηριότητά τους όταν διεγείρονται συνεχώς ή κατά επαναλαμβανόμενο τρόπο από έναν αγωνιστή ή άλλο ερέθισμα. Σήμερα γνωρίζουμε πλέον ότι η απευαισθητοποίηση αυτή οφείλεται στο γεγονός ότι η σύνδεση με τον προσδέτη προάγει τη φωσφορυλίωση των υπολοίπων της σερίνης και της θρεονίνης τα οποία ευρίσκονται στο C-πέρας και/ ή στην τρίτη ενδοκυττάρια αγκύλη του υποδοχέα. Η φωσφορυλίωση αυτή μπορεί να πραγματοποιηθεί από δύο οικογένειες κινασών. Η ομόλογη φωσφορυλίωση του υποδοχέα καταλύεται από τις GRKs (G-Protein Coupled Kinases: Κινάσες που συνδέονται με G-πρωτεΐνη) και η αντίστοιχη ετερόλογη φωσφορυλίωση γίνεται από τις κινάσες δεύτερους αγγελιαφόρους, όπως είναι η PKA και PKC, που φωσφορυλιώνουν τόσο τον ενωμένο όσο και τον μη ενωμένο με προσδέτη υποδοχέα.⁵

Οι β-αδρενεργικοί αναστολείς, οι οποίοι αποκλείουν υποδοχείς που συνδέονται με G – πρωτεΐνη, χρησιμοποιούνται ευρύτατα ως αντιυπερτασικά φάρμακα. Θεωρητικά, θα ανεμένετο ακριβώς το αντίθετο. Δηλαδή, αγγειόσπασμος και αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Είναι γνωστό ότι το σύστημα της AC στις λείες μυϊκές ίνες και σε αντίθεση με ότι συμβαίνει στις καρδιακές μυϊκές ίνες, προάγει την απομάκρυνση του Ca²⁺ από το κυτταρόπλασμα και οδηγεί στη μυϊκή χάλαση. Ως εκ τούτου, ο αποκλεισμός των β-αδρενεργικών υποδοχέων που κινητοποιούν το σύστημα της AC δίνει τη δυνατότητα να υπερισχύσει η διέγερση των α-αδρενεργικών υποδοχέων που διεγείρουν το σύστημα της PLC το οποίο προάγει τον αγγειόσπασμο. Εντούτοις, σε κλινικό επίπεδο υπάρχει αντιυπερτασική δράση από τα φάρμακα αυτά. Αυτό οφείλεται στην υπερίσχυση ενός συνόλου μοριακών μηχανισμών που οδηγούν σε ελάττωση της αρτηριακής πίεσης. Οι κυριότεροι από αυτούς είναι η

ελάττωση του καρδιακού ρυθμού και της αντίστοιχης παροχής αίματος, η αρνητική παρέμβαση στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης και μάλιστα αρχικά στο επίπεδο της ρενίνης, η αύξηση του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου (ANP) και η καταστολή του ΚΝΣ και κατ' επέκταση και η κεντρική καταστολή του συμπαθητικού.¹¹⁻¹³

Σήμερα κυκλοφορούν φάρμακα διαφόρων γενεών β-αδρενεργικών αποκλειστών που δίνουν τη δυνατότητα επιλογών. Οι κυριότερες κατηγορίες είναι αυτά που αποκλείουν συλλήβδην όλους τους β-υποδοχείς όπως η προπρανολόλη που έχει μικρή αντιυπερτασική δράση, αυτά που αποκλείουν τους β₁-αδρενεργικούς υποδοχείς, όπως η μετοπρολόλη και η βισοπρολόλη, αυτά που αποκλείουν τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς και έχουν ενδογενή συμπαθητικομιμητική δράση, όπως η πινδολόλη, αυτά που δρουν ως β₁-αποκλειστές και β₂-αγωνιστές, όπως η σελιπρολόλη, αυτά που δρουν ως α₁ και β-αδρενεργικοί αποκλειστές, όπως η καρβεδιλόλη και αυτά που δρουν ως β₁-αδρενεργικοί αποκλειστές και απελευθερώνουν NO, όπως η νεμπιβολόλη.^{11,13}

Δεν πρέπει να λησμονείται ότι οι β-αδρενεργικοί αποκλειστές χρησιμοποιούνται και ως αντισηθιαγωγικά φάρμακα, διότι ελαττώνουν το καρδιακό έργο, καθώς και ως αντιαρρυθμικά φάρμακα. Αποτελούν την κατηγορία II των αντιαρρυθμικών φαρμάκων και ελαττώνουν την εκπόλωση της φάσης 4 καταστέλλοντας έτσι τον αυτοματισμό, παρατείνοντας την κολποκοιλιακή αγωγή και μειώνοντας τον καρδιακό ρυθμό και τη συσταλτικότητα.^{14,15}

Μια από τις ενδογενείς ουσίες που ασκεί τη δράση της διεγείροντας επταδιαμεμβρανικούς υποδοχείς είναι και η αγγειοτασίνη II.

Δύο κύριοι τύποι υποδοχέων έχουν μέχρι σήμερα κλωνοποιηθεί, ο AT₁ και ο AT₂, ενώ άλλοι δύο υποδοχείς που απαντούν στα θηλαστικά, ο AT₃ και ο AT₄, δεν έχουν ακόμη κλωνοποιηθεί και δεν είναι πλήρως χαρακτηρισμένοι. Ο AT₄ υποδοχέας αποτελεί το σημείο σύνδεσης της AT IV (αγγειοτασίνη 3-8), ενώ πιστεύεται ότι κάποιο είδος υποομάδας υποδοχέα θα πρέπει να υπάρχει και για το μεταβολίτη αγγειοτασίνη 1-7. Ο AT₁ και ο AT₂ υποδοχείς έχουν μια ομολογία αμινοξέων της τάξης του 30%. Και οι δύο ανήκουν στους συνδεόμενους με πρωτεΐνη G υποδοχείς και έχουν όλα τα χαρακτηριστικά αυτών. Επιπλέον έχει αναφερθεί η ύπαρξη μιας κυτταροπλασματικής πρωτεΐνης και ενός πυρηνικού υποδοχέα που συνδέονται με την

αγγειοτασίνη, που όμως δεν έχουν ακόμη πλήρως χαρακτηρισθεί.¹⁶⁻²²

Η αγγειοτασίνη II συμβάλλει ενεργά στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Πρόκειται για μια ισχυρή αγγειοσπαστική ουσία και ασκεί τη δράση αυτή τόσο άμεσα μέσω των AT₁-υποδοχέων όσο και έμμεσα μέσω της απελευθέρωσης κατεχολαμινών και ενδοθηλίνης. Επίσης και μέσω των ίδιων υποδοχέων κινητοποιεί βιοχημικούς δρόμους και δρα ως αυξητικός παράγοντας, προάγοντας την πάχυνση του αγγειακού τοιχώματος και ως πηγή παραγωγής οξειδωτικών ριζών. Επίσης, η αγγειοτασίνη II διεγείρει την απελευθέρωση της αλδοστερόνης, η οποία με τη σειρά της προάγει την κατακράτηση ύδατος και νατρίου.

Ο υποδοχέας AT₁ εκφράζεται κυρίως στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων, στο ήπαρ, στους νεφρούς, στη καρδιά, στους πνεύμονες, στη φλοιώδη μούρα των επινεφριδίων, στην υπόφυση και στον εγκέφαλο. Η διέγερση του υποδοχέα αυτού έχει ως αποτέλεσμα την κινητοποίηση της πρωτεΐνης G_{q/11}. Αποτέλεσμα της διέγερσης του υποδοχέα αυτού είναι η σύσπαση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων, η υπερτροφική ανάπτυξη τους και η μετανάστευση. Διεγερόμενος προάγει ακόμη την απελευθέρωση της αλδοστερόνης και της ADH ορμόνης, διεγείρει το συμπαθητικό νευρικό σύστημα κεντρικά και περιφερικά, προάγει τη σύνθεση εξωκυττάρων πρωτεϊνών στρώματος και αυξάνει τη σωληναριακή επαναπορρόφηση του νατρίου.

Ο υποδοχέας AT₂ κωδικοποιείται από ένα γονίδιο που βρίσκεται στο χρωματόσωμα X και εκφράζεται πλουσιότερα στους εμβρυϊκούς ιστούς παρά στους ιστούς του ενήλικα. Ο υποδοχέας αυτός συχνά απορρυθμίζεται ή επανεκφράζεται ύστερα από αγγειακές βλάβες, έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια, επούλωση τραυμάτων και εγκεφαλική ισχαιμία. Υπάρχουν πολλά κενά στις γνώσεις γύρω από τους μηχανισμούς μετάδοσης του σήματος που ξεκινά από τον υποδοχέα αυτόν και φθάνει στα ενδότερα του κυττάρου. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ενεργοποίηση του υποδοχέα AT₂ προκαλεί αγγειοδιαστολή, αναστέλλει την αύξηση και προάγει την κυτταρική απόπτωση.

Τα περισσότερα παράγωγα που χρησιμοποιούνται σήμερα στη κλινική πράξη είναι αποκλειστές των υποδοχέων AT₁. Πρόκειται για φάρμακα όπως η λοσαρτάνη, η ιμιπεσαρτάνη, βαλσαρτάνη, καντεσαρτάνη και τελμισαρτάνη που δρουν ως αντιυπερτασικά αποκλείοντας τους AT₁ - υποδοχείς. Τα φάρμακα αυτά δρουν ανταγωνιζόμενα

όλες τις φαρμακολογικές ενέργειες που πηγάζουν από τον υποδοχέα αυτό και για τις οποίες έχει γίνει ήδη αναφορά. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται και όλες οι ενέργειες που οδηγούν στην υπέρταση και στην υπερπλασία του αγγειακού τοιχώματος. Η χρόνια χορήγηση σε πειραματόζωα των αποκλειστών των υποδοχέων AT_1 , είχε σαν αποτέλεσμα την ελάττωση τόσο της πρωτεΐνης *Bax* που προάγει την απόπτωση, όσο και της σύνθεσης του κολλαγόνου τύπου I που προάγει την ίνωση. Τα ευρήματα αυτά διαπιστώθηκαν σε καρδιακό ιστό αλλά είναι ενδεικτικά του τι μπορεί να συμβαίνει και σε άλλους ιστούς, όπως είναι εκείνοι του αγγειακού τοιχώματος. Πρόσφατα διαπιστώθηκε σε καλιέργειες λείων μυϊκών ινών από το αγγειακό τοίχωμα της πνευμονικής αρτηρίας του ανθρώπου ότι ο αποκλεισμός των AT_1 -υποδοχέων οδηγεί σε ελαττωμένη σύνθεση γλυκοζαμινογλυκανών, των οποίων η σύνθεση διεγείρεται από την αγγειοτασίνη-II. Παράλληλα, κατά την επώαση ιστοτεμαχίων αορτής βοός με ακέραιο ενδοθήλιο και υπό την επίδραση της αγγειοτασίνης II και ενώ είχε προηγηθεί ο αποκλεισμός των AT_1 -υποδοχέων, διαπιστώθηκε ιδιαίτερα αυξημένη παραγωγή NO.^{16,23-26}

Στη κλινική πράξη, όλες οι ενδείξεις στηρίζουν την άποψη ότι οι αποκλειστές των υποδοχέων AT_1 και οι αναστολείς του MEA έχουν την ίδια αντιυπερτασική ενέργεια. Με τη χορήγηση όμως των αποκλειστών των AT_1 -υποδοχέων αποφεύγεται ο βήχας που αποτελεί και την ανεπιθύμητη ενέργεια των αναστολέων του MEA σε ορισμένα άτομα και αποφεύγεται, τουλάχιστον θεωρητικά, η δράση της αγγειοτασίνης II η οποία συντίθεται από άλλα ενζυμικά συστήματα.

Μια άλλη ενδογενής ουσία, η ενδοθηλίνη-1, διεγείρει υποδοχείς της κατηγορίας αυτής και θεωρείται ως η ισχυρότερη αγγειοσυσπαστική ουσία.

Η ενδοθηλίνη-1 (ET-1) είναι η πλέον ισχυρή αγγειοσυσπαστική ουσία που έχει βρεθεί μέχρι σήμερα. Οι βιολογικές ενέργειες των ενδοθηλινών μεθοδεύονται από δύο διαφορετικούς υποδοχείς, τους ET_A και ET_B οι οποίοι έχουν διαφορετικές φαρμακολογικές ιδιότητες και ιστική κατανομή. Οι υποδοχείς- ET_A διεγείρονται κυρίως από την ET-1, ασθενέστερα από την ET-2 και πολύ ασθενέστερα από την ET-3. Οι υποδοχείς ET_B διεγείρονται στον ίδιο βαθμό και από τις τρεις ενδοθηλίνες. Οι ενδοθηλίνες αποσυνδέονται από τους υποδοχείς με βραδύ ρυθμό. Αυτό πιθανόν να εξηγεί και την παρατεταμένη δράση των ενδοθηλινών στους υποδοχείς. Από μοριακής πλευράς, η διέ-

γερση τόσο των υποδοχέων- ET_A όσο και των υποδοχέων- ET_B που βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη των λείων μυϊκών ινών, ενεργοποιεί κυρίως το σύστημα της PLC που βρίσκεται στην ίδια μεμβράνη.^{12,27-35}

Η διέγερση των υποδοχέων ET_A και ET_B στα ενδοθηλιακά κύτταρα προάγει τη φλεγμονή και την εξαγγείωση. Εν τούτοις, η διέγερση των υποδοχέων ET_B στα ίδια κύτταρα προάγει τη σύνθεση των αγγειοδιασταλτικών και αντιαιμοπεταλιακών ουσιών, οξειδίου του αζώτου (NO: Nitric Oxide) και προστακυκλίνη (PGI_2 : Prostacyclin). Η διέγερση πάλι των υποδοχέων ET_A και ET_B στις λείες μυϊκές ίνες του αγγειακού τοιχώματος προκαλεί τη σύσπασή τους και τον πολλαπλασιασμό τους. Τέλος, διέγερση των υποδοχέων ET_A και ET_B στους ινοβλάστες προάγει τον πολλαπλασιασμό τους, την αύξηση των πρωτεϊνών στρώματος και την ίνωση.³⁵

Η ET-1 λόγω των ισχυρών αγγειοσυσπαστικών της ενεργειών και των ιδιαίτερων ενεργειών που ασκεί στους νεφρούς ενοχοποιείται ως ένα από τα παθογενετικά αίτια της συστηματικής υπέρτασης. Από την άλλη πλευρά, πολλή συζήτηση γίνεται για τον πραγματικό ρόλο της ουσίας αυτής στην υπέρταση. Σήμερα, ένας σημαντικός αριθμός φαρμάκων αποκλειστών των υποδοχέων της ET-1 κυκλοφορούν, όπως η βοσεντάνη και η αργατροβάνη, ή βρίσκονται σε διάφορα στάδια δοκιμασιών ως αντιυπερτασικά φάρμακα, όπως η σιταξεντάνη και η βιμοσιαμόζη. Πρόκειται για αποκλειστές με εκλεκτικότητα προς τους ET_A -υποδοχείς.^{27,35}

ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΔΡΟΥΝ ΣΕ ΕΝΔΟΚΥΤΤΑΡΙΟΥΣ ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΥΣ ΔΡΟΜΟΥΣ

Ενας από τους ενδοκυττάρους βιοχημικούς δρόμους είναι και το ενζυμικό σύστημα της γουανυλοκυκλάσης (GC: Guanylcyclase). Το ένζυμο αυτό μπορεί ν' αποτελεί είτε ενδοκυττάριο τμήμα υποδοχέα της κυτταρικής μεμβράνης, είτε να βρίσκεται ελεύθερο στο κυτταρόπλασμα ως διαλυτή γουανυλοκυκλάση (sGC: soluble Guanylcyclase). Η διέγερση του ενζύμου αυτού είτε βρίσκεται με τη μία μορφή είτε με την άλλη, καταλύει τη μετατροπή της τριφωσφορικής γουανοσίνης (GTP: Guanosine Triphosphate) προς την κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη (cGMP: cyclic Guanosine Monophosphate). Η cGMP μεθοδεύει αποφωσφορυλιώσεις σε πρωτεϊνικά υποστρώματα που οδηγούν σε αδρανοποίηση των τελευταίων και παύει να ενεργεί μεταφερόμενη επί τα εκτός του κυττάρου. Παρά-

δειγμα μεμβρανικής GC είναι ο υποδοχέας του κολπικού νατριουδιουρητικού πεπτιδίου (ANP: Atrial Natriuretic Peptide) ενώ παράδειγμα διαλυτής (sGC) είναι ο υποδοχέας του NO.^{6,36,37}

Τα νιτρώδη και νιτρικά αντιστηθαγγικά φάρμακα αποδίδουν το NO στις λείες μυϊκές ίνες του αγγειακού τοιχώματος, διεγείρουν τη sGC και προάγουν την αγγειοδιαστολή. Με τον τρόπο αυτό ελαττώνουν το προφορτίο και μεταφορτίο. Η απόδοση του NO γίνεται μέσα από πολύπλοκους μηχανισμούς που εξαντλούν τη γλουταθειόνη και για το λόγο αυτό παρατηρείται και το φαινόμενο της ανοχής.¹⁵

Ένας άλλος βιοχημικός δρόμος είναι αυτός που μεθοδεύεται από την cAMP. Όπως έχει ήδη γίνει αναφορά, ο βιοχημικός αυτός δρόμος ενεργοποιεί την PKA η οποία με τη σειρά της προκαλεί φωσφορυλιώσεις πρωτεϊνών με αποτέλεσμα να προάγεται η σύσπαση της καρδιακής μυϊκής ίνας. Οι φωσφορυλιώσεις αφορούν τη λειτουργία του υποδοχέα της ρυανοδίνης στο σαρκοπλασματικό δίκτυο, η διεγερση του οποίου αυξάνει την έξοδο Ca²⁺ προς το κυτταρόπλασμα.

Δύο μηχανισμοί περιορίζουν τη διεγερση των υποδοχέων της ρυανοδίνης. Η ανασταλτική δράση της πρωτεΐνης FKBP και η πρόσδεση σ' αυτούς μιας άλλης πρωτεΐνης, της σορσίνης. Η φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης FKBP αποσταθεροποιεί τους υποδοχείς αυτούς, γιατί οδηγεί σε απομάκρυνση της ρυθμιστικής πρωτεΐνης FKBP από τους αντίστοιχους διαύλους με αποτέλεσμα την αυξημένη έξοδο Ca²⁺. Παράλληλα, η αύξηση του ελεύθερου ενδοκυττάρου Ca²⁺ αποφωσφορυλιώνει τη σορσίνη, η οποία με τη σειρά της μετακινείται προς τη μεμβράνη του ενδοπλασματικού δικτύου και απενεργοποιεί τους υποδοχείς της ρυανοδίνης. Η ελάττωση του ελεύθερου ενδοκυττάρου Ca²⁺ προκαλεί την απομάκρυνση της σορσίνης και την εκ νέου αδρανοποίησή της με φωσφορυλίωση.^{38,39}

Αλλά για να κενωθεί το ενδοπλασματικό δίκτυο από τα Ca²⁺ πρέπει πρώτα να πληρωθεί. Αυτό γίνεται με τη βοήθεια της αντλίας SERCA Ca²⁺-ATPάση. Μια πρωτεΐνη, η φωσφολαμβάνη, δρα ανασταλτικά στην αντλία αυτή. Η φωσφορυλίωση της φωσφολαμβάνης έχει ως αποτέλεσμα την αδρανοποίησή της και την ως εκ τούτου ομαλή λειτουργία της αντλίας αυτής. Φωσφορυλίωση προκαλεί και η PKA η οποία μεταξύ άλλων ενεργοποιείται, όπως ήδη αναφέρθηκε, ύστερα από τη διεγερση των β₁-αδρενεργικών υποδοχέων της κυτταρικής μεμβράνης.^{38,39}

Ο ρόλος των β₁-αδρενεργικών υποδοχέων της κυτταρικής μεμβράνης στην καρδιακή λειτουργία είναι γνωστός και δεν χρειάζεται ν' αναπτυχθεί. Οι υποδοχείς αυτοί είναι γνωστό, και έχει ήδη αναπτυχθεί, ότι μέσω G_s πρωτεΐνης διεγείρουν το ενζυμικό σύστημα της AC και αυτό οδηγεί στο σχηματισμό της cAMP και στην ενεργοποίηση της PKA. Ως εκ τούτου, η διεγερση των β₁-αδρενεργικών υποδοχέων και η επακολουθούσα ενεργοποίηση της PKA οδηγεί σε φωσφορυλίωση των πρωτεϊνών FKBP, σορσίνης και SERCA. Κατά τη φάση που προηγείται της καρδιακής συστολής, η φωσφορυλίωση των FKBP και της σορσίνης οδηγεί σε αυξημένες συγκεντρώσεις Ca²⁺ στο κυτταρόπλασμα. Τα ιόντα αυτά καθώς συνδέονται με την τροπονίνη C προάγουν τη σύνδεση των γεφυρών της μυοσίνης με την ακτίνη με αποτέλεσμα τη συστολή. Κατά τη φάση που προηγείται της καρδιακής διαστολής, η PKA φωσφορυλιώνει την τροπονίνη I, η οποία ελαττώνει τη χημική τάση ένωσης του Ca²⁺ με συσταλτές πρωτεΐνες, ενώ το αποδεσμευόμενο ιόν περνά αφενός μεν προς το σαρκοπλασματικό δίκτυο λόγω αδυναμίας παρεμβολής της ανασταλτικής δράσης της φωσφολαμβάνης, η οποία αδρανοποιείται φωσφορυλιούμενη από την ίδια κινάση, αφετέρου δε περνά προς τον εξωκυτταρικό χώρο ανταλλάσσόμενο με Na⁺. Το αποτέλεσμα είναι το μεν σαρκοπλασματικό δίκτυο να πληρούται χωρίς εμπόδια από τα Ca²⁺, τα οποία στη συνέχεια κινούνται με ευκολία προς το κυτταρόπλασμα και την επόμενη φάση διεγερσης.^{38,39}

Φάρμακα, όπως η δοβουταμίνη, αγωνιστής των β-αδρενεργικών υποδοχέων, ασκούν με τους παραπάνω μηχανισμούς ισότροπη δράση και χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας.⁴⁰

Μια άλλη κατηγορία ισότροπων φαρμάκων, οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης, όπως η αμρινόνη και η μιλρινόνη, προάγουν την αύξηση της cAMP εμποδίζοντας τη διάσπασή της. Με τον τρόπο αυτό παρατείνουν τη δράση της PKA. Ασκούν ισότροπη δράση και χρησιμοποιούνται στην αγωγή της καρδιακής ανεπάρκειας.⁴⁰

ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΔΡΟΥΝ ΣΕ ΔΙΑΥΛΟΥΣ ΙΟΝΤΩΝ

Όπως είναι γνωστό, οι διαδοχικές φάσεις που ακολουθεί το δυναμικό μιάς κυτταρικής μεμβράνης είναι οι εξής:

Φάση ηρεμίας. Πρόκειται για την κατάσταση

της κυτταρικής μεμβράνης πριν από την εμφάνιση του δυναμικού ενέργειας. Κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης, η κυτταρική μεμβράνη είναι πολωμένη, λόγω του μεγάλου αρνητικού δυναμικού που υφίσταται εξαιτίας του αρνητικού φορτίου στο εσωτερικό της μεμβράνης.

Φάση αποπόλωσης. Στη φάση αυτή, η κυτταρική μεμβράνη γίνεται αιφνίδια διαβατή στα Na^+ επιτρέποντας την αθρόα είσοδό τους προς το εσωτερικό του κυττάρου. Η κατάσταση πόλωσης χάνεται και το δυναμικό ανέρχεται ταχύτατα προς την κατεύθυνση του θετικού.

Φάση επαναπόλωσης. Σε χιλιοστά του δευτερολέπτου, οι διάλυτοι του Na^+ αρχίζουν να κλείνουν και οι διάλυτοι του K^+ ανοίγουν. Η ταχύτατη έξοδος των K^+ τείνει να επαναφέρει το δυναμικό της κυτταρικής μεμβράνης στο φυσιολογικό αρνητικό της κατάσταση ηρεμίας.

Όλα τα κύτταρα διαθέτουν στην κυτταρική μεμβράνη μία ισχυρή αντλία Na^+/K^+ που συνεχώς αντλεί Na^+ προς τον εξωκυττάριο χώρο και φέρνει K^+ προς τον ενδοκυττάριο χώρο. Δεδομένου ότι η αντιστοιχία είναι τρία Na^+ προς δύο K^+ δημιουργείται μια ανεπάρκεια θετικών ιόντων προς το εσωτερικό της μεμβράνης. Το αποτέλεσμα είναι η ύπαρξη ενός αρνητικού φορτίου στο εσωτερικό της κυτταρικής μεμβράνης. Ακολουθεί η παθητική ανταλλαγή του Na^+ με Ca^{2+} και το μεν Na^+ επανεισέρχεται εν μέρει στο εσωτερικό του κυττάρου, ενώ το Ca^{2+} εξέρχεται για ν' ακολουθήσει η ανερέθιστη περίοδος.

Στο καρδιακό επίπεδο αγωγής του ερεθίσματος, η φάση αυτή της αθρόας εισόδου Na^+ ονομάζεται φάση 0 ή φάση της έναρξης της αποπόλωσης. Ακολουθεί μια βραχεία αρχική φάση επαναπόλωσης ή φάση 1 λόγω εισόδου Cl^- . Στη συνέχεια ανοίγουν οι διάλυτοι του Ca^{2+} και τα ιόντα αυτά εισέρχονται βραδέως από τον εξωκυττάριο χώρο σταθεροποιώντας το δυναμικό. Πρόκειται για τη φάση 2 ή τη φάση του πλατό. Ακολουθεί η φάση 3 ή φάση επαναπόλωσης κατά την οποία δημιουργείται στην αρχή ένα παροδικό ρεύμα εξόδου K^+ και στη συνέχεια η ανταλλαγή K^+ με Na^+ και τέλος έχουμε τη φάση 4 ή φάση του διαστολικού δυναμικού όπου συνεχίζεται η ανταλλαγή Na^+ με Ca^{2+} .

Τα Ca^{2+} αποτελούν το κλειδί για την ενεργοποίηση κάθε κυττάρου. Η αύξηση των ιόντων αυτών με την ελεύθερη μορφή στο κυτταρόπλασμα, πέραν μιας συγκέντρωσης που θεωρείται ουδός, έχει σαν αποτέλεσμα να κινητοποιούνται οι μηχανισμοί εκείνοι που καταλήγουν στη φωσφορυλίω-

ση των κατάλληλων πρωτεϊνών και τη βιολογική απάντηση του κυττάρου. Το τελευταίο επιτυγχάνεται αφού πρώτα τα Ca^{2+} αλληλεπιδράσουν με διάφορες πρωτεΐνες μεσολαβητές όπως η καλμοδουλίνη. Το αποτέλεσμα είναι να ενεργοποιούνται διάφορες κινάσες οι οποίες με τη σειρά τους φωσφορυλιώνουν πρωτεΐνες, οι οποίες μεθοδεύουν τη βιολογική απάντηση του κυττάρου. Η καρδιακή λειτουργία, ο αγγειακός τόνος και οι νευρομεταβιαστές που επηρεάζουν το καρδιαγγειακό σύστημα εξαρτώνται ιδιαίτερα από το ανιόν αυτό.^{6,41-49}

Τα Ca^{2+} βρίσκονται τόσο στον εξωκυττάριο χώρο όσο και στον ενδοκυττάριο χώρο. Μεταξύ των δύο αυτών χώρων υπάρχει μια δυναμική ισορροπία. Κατά τη διέγερση του κυττάρου, τα Ca^{2+} εισέρχονται στο κύτταρόπλασμα τόσο από τον εξωκυττάριο χώρο μέσα από διαύλους, όσο και από τις ενδοκυττάρειες αποθήκες.

Στην κυτταρική μεμβράνη υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός διαύλων του Ca^{2+} που κατατάσσονται σε διάφορες οικογένειες με βάση κοινά χαρακτηριστικά. Μια αρχική διαίρεση είναι αυτή που διαχωρίζει τους διαύλους σε αυτούς που ανοίγουν κατά την αποπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης και σ' εκείνους που ανοίγουν ύστερα από τη διέγερση υποδοχέων της κυτταρικής μεμβράνης. Οι πρώτοι, επειδή ανοίγουν με την αλλαγή δυναμικού ονομάζονται δυναμικοευαίσθητοι διάλυτοι (POC: Potential Operating Channels ή VOC: Voltage Operating Channels), κυριαρχούν στα διεγερμένα κύτταρα και είναι εκλεκτικοί για τα Ca^{2+} . Οι δεύτεροι, που ανοίγουν μετά τη διέγερση των υποδοχέων ονομάζονται χημιοευαίσθητοι (ROC: Receptor Operating Channels) και πιστεύεται ότι χρησιμεύουν για την είσοδο και άλλων ιόντων.

Φάρμακα όπως οι φαινυλακυλαμίνες, οι βενζοδιαζεπίνες και οι διυδροπυριδίνες ενεργούν ως αποκλειστές των διαύλων του Ca^{2+} στην κυτταρική μεμβράνη και χρησιμοποιούνται ευρύτατα στην κλινική πράξη ως αντιυπερτασικά, αντισηθαστικά και αντιαρρυθμικά φάρμακα.⁵⁰

Οι φαινυλακυλαμίνες παρουσιάζουν μεγάλη συγγένεια με την α_1 -υποομάδα των L-διαύλων του ασβεστίου. Αποκλείουν ταχύτερα τους διαύλους αυτούς όταν οι τελευταίοι είναι ανοικτοί, γιατί το σημείο σύνδεσής τους βρίσκεται στην ενδοκυττάρια πλευρά του διαύλου. Η βεραπαμίλη που έχει και ενέργειες α_1 -αδρενεργικού αποκλειστή είναι ο κυριότερος εκπρόσωπος της κατηγορίας αυτής.

Κυριότερος εκπρόσωπος των βενζοδιαζεπινών είναι η διλτιαζέμη. Το σημείο σύνδεσής της

στο διάλυο βρίσκεται κοντά στον αντίστοιχο της βεραπαμίλης και μακριά από εκείνο των διυδροπυριδινών.

Οι διυδροπυριδίνες ενώνονται με τον υποδοχέα τους στην εξωκυττάρια επιφάνεια του διαύλου. Η πρώτη γενιά των παραγώγων αυτών αποτελείται από φάρμακα χωρίς ιδιαίτερη εκλεκτικότητα με τάση όμως δράσης στο αγγειακό τοίχωμα, όπως η νιφεδιπίνη. Η δεύτερη γενιά απαρτίζεται από φάρμακα με αυξημένη αγγειοεκλεκτικότητα, όπως η ισραδιπίνη και η φελοδιπίνη. Η τρίτη γενιά πέραν της αγγειοεκλεκτικότητας παρουσιάζει και μακρά παραμονή στην περιοχή των υποδοχέων που κλινικά μεταφράζεται σε παρατεταμένη δράση. Η λασιδιπίνη είναι ένας από τους εκπροσώπους της γενιάς αυτής.

Οι διάλυοι του K^+ είναι επίσης σημαντικοί για τη ρύθμιση της κυτταρικής λειτουργίας και αποτελούν την πλέον ετερογενή ομάδα ιοντικών διαύλων της κυτταρικής μεμβράνης.

Το άνοιγμα τους έχει ως αποτέλεσμα τη σταθεροποίηση του δυναμικού της κυτταρικής μεμβράνης. Στα διεγερμένα κύτταρα, το άνοιγμα αυτών θα οδηγήσει στο πέρας της περιόδου του δυναμικού δράσης, θα επαναπολώσει το δυναμικό της κυτταρικής μεμβράνης και θα την επαναφέρει στο δυναμικό ηρεμίας. Στα μη διεγερμένα κύτταρα, οι διάλυοι του K^+ έχουν ρόλο που αφορά τη διαβατότητα της μεμβράνης, τη ρύθμιση του όγκου του σήματος, τη μετάδοση του τελευταίου καθώς και τη διατήρηση του δυναμικού ηρεμίας. Φάρμακα που δρουν ως ευωδότες των διαύλων του K^+ προκαλούν υπερπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης και αδρανοποιούν το κύτταρο. Χρησιμοποιούνται σε πολλές χώρες ως αγγειοδιασταλτικά. Αντίθετα, φάρμακα που δρουν ως αποκλειστές των διαύλων αυτών προκαλούν αποπόλωση και διεγείρουν το κύτταρο. Πρόκειται κυρίως για παράγωγα της σουλφονουλουρίας και προάγουν την απελευθέρωση της ινσουλίνης στο πάγκρεας. Η ύπαρξη της νέας γενιάς των εκλεκτικών προς τα β-νησίδα παραγώγων ελάττωσε τα προβλήματα από το καρδιαγγειακό σύστημα τα οποία προκαλούσε η πρώτη γενιά των φαρμάκων αυτών.^{6,12,51-54}

Στο καρδιακό επίπεδο, ο αποκλεισμός των K^+ -διαύλων αυξάνει το χρόνο του δυναμικού δράσης και ελαττώνει το φυσιολογικό αυτοματισμό. Αυτό οδηγεί σε παράταση της ανερεθίστου περιόδου και είναι σημαντικό για τις αρρυθμίες εξ επαπεισόδου. Η παράταση της περιόδου επαναπόλωσης στο καρδιακό μυ είναι ο βασικός μηχανισμός

με τον οποίο δρουν τα αντιαρρυθμικά φάρμακα της IIIης ομάδας, όπως η αμιωδαρόνη, το βρετύλιο και η σοταλόλη.^{14,55}

Η κατηγορία I των αντιαρρυθμικών φαρμάκων δρα αποκλείοντας τους διαύλους του Na^+ · επιβραδύνουν την αρχική αποπόλωση και σχηματίζουν την IA ομάδα. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται η κινιδίνη, η προκαϊναμίδη και η δισοπυραμίδη. Τα φάρμακα της κατηγορίας IB, όπως η λιδοκαΐνη, η μεξιλετίνη και η τικαϊνίδη αποκλείουν τους διαύλους Na^+ με σχετική ευχέρεια και βραχύνουν το δυναμικό δράσης. Τα φάρμακα της κατηγορίας IC όπως η προπαφαινόνη, η φλενακαΐνιδη και η φαινυτοΐνη αποκλείουν τους διαύλους Na^+ με μεγάλη δυσχέρεια και επιβραδύνουν σημαντικά την ενδοκυτταρική αγωγή.¹⁴

ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΔΡΟΥΝ ΣΕ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ

Τα Ca^{2+} εξέρχονται του κυτταροπλάσματος προς τις ενδοκυττάρια αποθήκες ή τον εξωκυττάριο χώρο κατά τη φάση της επαναπόλωσης με δύο μηχανισμούς. Ο ένας είναι η αντλία του Ca^{2+} που λειτουργεί με κατανάλωση ενέργειας που αντλεί από τη διάσπαση της ATP, μέσω μιας ATPάσης και την απελευθέρωση φωσφορικών ριζών. Ο δεύτερος μηχανισμός εξόδου των Ca^{2+} είναι με αντίθετη μετακίνηση Na^+ . Η σχέση μεταξύ αντίθετα κινούμενων ιόντων εκατέρωθεν της μεμβράνης είναι ένα προς τρία. Πρόκειται για μηχανισμό που λειτουργεί με βάση τις συγκεντρώσεις των ιόντων και δεν χρειάζεται την κατανάλωση ενέργειας. Τα καρδιοτονωτικά παράγωγα της δακτυλίτιδας δρουν αναστέλλοντας και ως εκ τούτου αντιστρέφοντας το μηχανισμό αυτό. Οι ενέργειες αυτές οδηγούν σε αύξηση του ενδοκυττάρου Ca^{2+} και σε εντονότερη συσταλτική δυνατότητα τον καρδιακό μυ.^{6,56}

Ενδιαφέρον επίσης παρουσιάζουν και τα συστήματα μεταφοράς που λειτουργούν στο νεφρώνα. Στο ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle λειτουργεί το σύστημα της $Na^+/K^+/2Cl^-$ ATPάσης και στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο το σύστημα μεταφοράς Na^+/Cl^- . Το σύστημα της $Na^+/K^+/2Cl^-$ ATPάσης προκαλεί την επαναπρόσληψη του 35% του διηθούμενου στο πρόουρο $NaCl$ από το ανιόν σκέλος, το οποίο συγχρόνως είναι αδιάβατο για το νερό. Τα διουρητικά της αγκύλης αδρανοποιούν το σύστημα αυτό μεταφοράς, ελαττώνουν την επαναπρόσληψη του $NaCl$ και, ως εκ τούτου, ελαττώνουν

την ωσμωτική πίεση στη μυελώδη μοίρα του νεφρού. Το γεγονός αυτό οδηγεί στην ελαττωμένη επαναπρόσληψη νερού από τα αθροιστικά σωληνάκια και την αυξημένη απέκκρισή του. Τα θειαζιδικά διουρητικά αδρανοποιούν το σύστημα μεταφοράς Na^+/Cl^- στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο όπου επαναπροσλαμβάνεται το 5-10% του διηθημένου στο πρόουρο NaCl και το οποίο είναι επίσης αδιάβατο στο νερό, και προκαλούν ήπια διούρηση. Οι δύο αυτές κατηγορίες φαρμάκων χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και στην αντιυπερτασική αγωγή.^{15,55}

ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΔΡΟΥΝ ΣΕ ΕΝΖΥΜΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ

Είναι γνωστό ότι η κινινάση II ή MEA (Μεταρρεπτικό Ενζυμο της Αγγειοτασίνης) είναι το ένζυμο που μετατρέπει την ανενεργό αγγειοτασίνη I στην ισχυρά ενεργό αγγειοτασίνη II. Παράλληλα, το ίδιο ένζυμο MEA διασπά τη βραδυκινίνη, μια ισχυρή αγγειοδιασταλτική ουσία, σε μικρά ανενεργά πεπτιδία.⁵⁷

Το ανθρώπινο MEA περιέχει 1278 υπόλοιπα αμινοξέων και μια περιοχή για σύνδεση με Zn. Το ένζυμο αυτό είναι μάλλον μη εξειδικευμένο και διασπά διπεπτιδικές ομάδες από υποστρώματα με διαφορετική αλληλουχία ενζύμων. Εμφανίζει σε μεγάλο ποσοστό γενετικό πολυμορφισμό που εντοπίζεται στο εσώνιο (intron) 16 του γονιδίου που το εκφράζει με αποτέλεσμα την εμφάνιση μεγάλης ποικιλίας φαινοτύπων. Άτομα ομοζυγώτες, όσον αφορά τη διαγραφή του βραχέος αλληλομόρφου στο προαναφερθέν εσώνιο, έχουν υψηλά επίπεδα MEA στο πλάσμα και υπόκεινται σε αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων.^{16,58,59}

Η κυκλοφορούσα αγγειοτασίνη II σχηματίζεται με βραδύ ρυθμό από την αγγειοτασίνη I με τη δράση του MEA του πλάσματος και αθρόα με τη δράση του MEA της κυτταρικής μεμβράνης των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων. Παράλληλα η ύπαρξη τοπικών MEA έχει διαπιστωθεί σε διάφορους ιστούς μεταξύ των οποίων και το αγγειακό τοίχωμα. Υπολογίζεται ότι η ιστικής προέλευσης αγγειοτασίνη II αντιπροσωπεύει το 75% του συνόλου της ενδογενούς αυτής ουσίας. Η αναλογία αυτή της ιστικής αγγειοτασίνης II σε σχέση με την αντίστοιχη αιματική υποδηλώνει και το κλινικό ενδιαφέρον που η πρώτη αντιπροσωπεύει. Από τα στοιχεία του αγγειακού τοιχώματος, αγγειοτασίνη

II παράγουν τόσο τα ενδοθηλιακά κύτταρα όσο και οι λείες μυϊκές ίνες. Παράλληλα τα μακροφάγα που συσσωρεύονται κατά την εξέλιξη της αθηροσκλήρυνσης έχουν και αυτά τη δυνατότητα να συνθέτουν την ουσία αυτή. Η τοπική παραγωγή αγγειοτασίνης II από κύτταρα που συμμετέχουν κάτω από φυσιολογικές ή παθολογικές καταστάσεις στη δομή του αγγειακού τοιχώματος, υποδηλώνει και το ρόλο του ιστικού MEA στην υπερπλασία του αγγειακού τοιχώματος, στην εν γένει παθογένεια της αθηροσκλήρυνσης και στην όχι πάντοτε καλή έκβαση των επεμβάσεων επαναγγείωσης. Είναι γνωστό άλλωστε ότι ο τραυματισμός του αγγείου, που είναι και εκλυτική αιτία αθηρογένεσης, προκαλεί την ενεργοποίηση και την αυξημένη παραγωγή του ιστικού MEA τοπικά με αποτέλεσμα ν' ανατρέπεται από την ΑΤII η ισορροπία υπερπλαστικών και αντιυπερπλαστικών μηχανισμών σε βάρος των δεύτερων.^{16,60,61-65}

Από μακρού χρόνου χρησιμοποιούνται κατά την αντιυπερτασική αγωγή φάρμακα τα οποία αναστέλλουν τη δράση του MEA. Τα βιβλιογραφικά δεδομένα συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι η ευεργετική επίδραση των αναστολέων του MEA στην αντιμετώπιση της υπέρτασης και στην αρνητική εξέλιξη των αθηροσκληρυντικών αλλοιώσεων οφείλονται περισσότερο σε τοπική αναστολή του ενζύμου αυτού. Σ' αυτό συμβάλλουν, η βελτίωση της λειτουργίας του εναπομένοντος ενδοθηλίου λόγω τοπικής αύξησης της βραδυκινίνης και της συνεπαγόμενης βελτίωσης της παραγωγής NO και η αναστολή της δραστηριότητας του MEA στα μακροφάγα που βρίσκονται στην αθηρωματική πλάκα. Όλα αυτά δρουν ανασταλτικά στη ρήξη της τελευταίας. Η αναστολή της λειτουργίας του ενζύμου αυτού θα πρέπει, εκτός των άλλων αποτελεσμάτων, να δρά θεωρητικά και με βάση τα όσα ήδη αναλύθηκαν και ανασταλτικά στην υπερπλασία του αγγειακού τοιχώματος. Το αποτέλεσμα είναι ασφαλώς και συνάρτηση του βαθμού διεισδυτικότητας των φαρμάκων αυτών στους ιστούς, του βαθμού σύνδεσης και αποσύνδεσής των με το ιστικό MEA αλλά και του βαθμού συνεισφοράς των άλλων βιοχημικών οδών στη τοπική παραγωγή αγγειοτασίνης II.^{16,60,62,66,67}

Φάρμακα όπως η καπτοπρίλη, η βεναζεπρίλη, η εναλαπρίλη, η λισιναπρίλη, η κιναπρίλη και η ραμιπρίλη ανήκουν στην κατηγορία αυτή.

Τα φάρμακα αυτά ναι μεν δρουν ανασταλτικά στο MEA, πλην όμως είναι γνωστό ότι μερικοί ιστοί μπορούν να συνθέτουν αγγειοτασίνη II με

μηχανισμούς ανεξάρτητους από την επίδραση του ΜΕΑ. Η λόγω σωματοψυχικής υπερέντασης κινητοποίηση κατεχολαμινών, η διάταση του αγγείου, ο σπρωβιλισμός του αίματος είναι ερεθίσματα που ενεργοποιούν την ιστική μορφή παραγωγής της ΑΠΗ. Διαθέτουν πρωτεάσες διάφορες της ρενίνης που μπορούν να μετατρέψουν το αγγειοτενσινογόνο σε αγγειοτασίνη Ι ή ένζυμα όπως η καθεψίνη και η τονίνη που το μετατρέπουν απ' ευθείας σε αγγειοτασίνη ΙΙ. Υπάρχουν επίσης ένζυμα όπως οι χυμάσες στο καρδιακό ιστό, η καθεψίνη G καθώς και ένα ένζυμο ευαίσθητο στη χυμοστατίνη σε διάφορους ιστούς που συνθέτουν αγγειοτασίνη ΙΙ με μηχανισμούς που δεν έχουν σχέση με το ΜΕΑ.^{16,68}

Ως εκ τούτου, μειονέκτημα για τις ουσίες αυτές σε μοριακό επίπεδο είναι ότι δεν μπορούν να επηρεάσουν τη σύνθεση της αγγειοτασίνης ΙΙ από άλλες βιοχημικές οδούς που δρουν ανεξάρτητα από το ΜΕΑ και για τις οποίες δεν είναι γνωστός ο βαθμός της συμβολής τους σε περίπτωση αποκλεισμού του ενζύμου αυτού. Μειονέκτημα για τις ουσίες αυτές σε κλινικό επίπεδο είναι η εμφάνιση ενοχλητικού βήχα σε μικρό ποσοστό των ασθενών.

SUMMARY

Kokkas BA. Molecular mechanisms of drugs used in the treatment of that hypertension and its consequences. *Arterial Hypertension 2007; 16: 213-223.*

The drugs that are used for the treatment of hypertension as well as for its complications are classified by means of their clinical use. On the other hand, these drugs aim to cellular molecular targets. These targets are not the same even for drugs that belong to the same clinical group. Such targets are the cellular receptors, the molecules that transfer the message inside the cell, ion channels, enzyme systems and protein carriers. These targets are in fact molecules that are activated or inactivated by endogenous substances that act as transmitters. The pharmaceutical substances stimulate or inhibit these actions by substituting the above substances.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Lefkowitz R.* Historical review. A brief history and personal retrospective of seven transmembrane receptors. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 413-422.
2. *Bourne H, Roberts J.* Drug receptor and pharmacodynamics. In *Katzung B.*(ed) *Basic and clinical pharmacology.* Prentice-Hall Intern Inc Con USA 1995; 9-32.
3. *Κόκκας Β.* Πρωτεΐνες G. Προοπτικές της φαρμακολογίας του μέλλοντος. *Επιστ Επετηρ Ιατρ Τμ ΑΠΘ,* 1991; 181: 33-39.
4. *Μακρουνγιαννάκης Α, Γραβάνης Α.* Μοριακή φαρμακολογία των G-πρωτεϊνών. *Επιθ Κλιν Φαρμακολ Φαρμακοκιν* 1997; 15: 17-28.
5. *Willets J, Challis J, Nahorski S.* Non-visual GRKs. Are we seeing the whole picture? *Trends Pharmacol Sci* 2003; 24: 626-633.
6. *Κόκκας Β.* Θέματα Μοριακής Φαρμακολογίας. *University Studio Press, Θεσσαλονίκη,* 2003.
7. *Παπαδόπουλος Κ, Σακαντάμης Γ, Κόκκας Β.* Η cAMP ως ενδοκυττάριος αγγειοδιασταλτικός μεσολαβητής. *Επιθ Κλιν Φαρμακολ Φαρμακοκιν* 1987; 5: 54-59.
8. *Lu Z, Saldanha J, Hulme E.* Seven transmembrane receptors: crystals clarify. *Trends Pharmacol Sci* 2002; 23: 140-146.
9. *Gilchrist A.* Modulating G-protein-coupled receptors. From traditional pharmacology to allosterics. *Trends Pharmacol Sci* 2007; 28: 431-437.
10. *Bulenger S, Marullo S, Bouvier M.* Emerging role of homo- and heterodimerization in G-protein-coupled receptor biosynthesis and maturation. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26: 131-137.
11. *Hoffman B.* Antihypertensive agents and the drug therapy of hypertension. In: *Brunton L. et al* (eds). *Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics.* N. York, McGraw-Hill Comp 2006: 845-868.
12. *Westfall Th, Westfall D.* Neurotransmission. In: *Brunton L. et al* (eds). *Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics.* N. York: McGraw-Hill Comp 2006: 137-182.
13. *Westfall Th, Westfall D.* Adrenergic agonists and antagonists. In *Brunton L. et al* (eds). *Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics.* N. York: McGraw-Hill Comp 2006: 237-298.
14. *Roden D.* Antiarrhythmic drugs. In *Brunton L. et al* (eds). *Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics.* N. York: McGraw - Hill Comp 2006: 933-966.
15. *Michel T.* Treatment of myocardial ischemia. In *Brunton L. et al* (eds). *Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics.* N. York: McGraw-Hill Comp 2006: 823-845.
16. *Jackson E.* Renin and angiotensin. In *Brunton L. et al* (eds). «*Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics.* N. York: McGraw-Hill Comp 2006: 789-822.
17. *DeCaspero M, Catt K, Inagami T.* Angiotensin receptors. In: *Godfraind Th. Et al* (eds) *The IUPHAR compendium of receptor characterization and classification.* London: IUPHAR Media Ltd, 1998: 81-84.
18. *DeCaspero M, Husain A, Alexander W, et al.* A proposed update of the nomenclature of angiotensin receptors. *Hypertension* 1995; 25: 924-927.
19. *Godfraind T, Elliot M, Catt K.* Drug therapy-angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med* 1996; 334: 1649-1654.

20. *Griendling K, Ushiofucal M, Lassegue B, Alexander R.* Angiotensin II signaling in vascular smooth muscle - new concepts. *Hypertension* 1997; 29: 366-371.
21. *Nakajima M, Hutchinson H, Fujinaga M, et al.* The angiotensin II type 2 (AT2) receptor antagonizes the growth effects of the AT1 receptor- Gain of function study using gene transfer. *Proc Nat Acad Sci* 1995; 92: 10663-10667.
22. *Κόκκας Β, Παλακωνσταντίνου Ε, Παπαδόπουλος Κ.Α.* Αγγειοτασίνη II και δομή του αγγειακού τοιχώματος. *Αρτηριακή Υπέρταση* 1998; 7: 73-81.
23. *Papakonstantinou E, Karakioulakis G, Kokkas B, Papadopoulos C.L, Roth M.* Angiotensin II induced glycosaminoglycan synthesis by primary Human vascular smooth muscle cells is mediated by subtype-1 angiotensin II receptors. *J Cardiovasc Pharmacology* 2001; 38: 715-728.
24. *Diez J.* A II antagonism prevents cardiomyocyte apoptosis and interstitial fibrosis in hypertensive heart disease. XXth Congress of the Eur Soc of Cardiol. Satellite Symposium «Exploring the potential of AII antagonist in cardiovascular management». Vienna, 1998: 6.
25. *Drexler H.* Interrelationship of AT1/AT2 receptors in cardiovascular function and remodeling. XXth Congress of the Eur Soc of Cardiol Satellite Symposium «Exploring the potential of AII antagonist in cardiovascular management». Vienna, 1998: 8.
26. *Myronidou M, Kokkas B, Kouyoumtzis A, et al.* Losartan increases NO production from the bovine aortic wall that is stimulated by angiotensin II. *Eur J Inflammation* 2003; 3: 113-117.
27. *Παπαδόπουλος Κ.Α, Κόκκας Β.* Ενδοθηλίνες και αρτηριακή υπέρταση. *Αρτηριακή Υπέρταση* 1999; 8: 62-72.
28. *Haynes W, Webb D.* Endothelin as a regulator of cardiovascular function in health and disease. *J Hypertension* 1998: 1081-1098.
29. *Deedwania P.* Endothelin, the bad actor in the play: A marker or mediator of cardiovascular disease. *J Amer Col Cardiol* 1999; 33: 940-942.
30. *Webb D, Monge J, Rabelinke T, Yanagisawa M.* Endothelin. New discoveries and rapid progress in the clinic. *Trends Pharmacol Sci* 1998; 19: 5-11.
31. *Warner T, Elliot J, Ohlstein E.* California dreamin. «Bout endothelin emerging new therapeutics. *Trends Pharmacol Sci* 1996; 17: 177-185.
32. *Battistini B, Botting R, Warner T,* Endothelin. A knockout in London. *Trends Pharmacol Sci* 1995; 16: 217-222.
33. *Webb D.* Endothelin. From molecule to man. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 411-415.
34. *Cardillo G, Kilcoyne C, Waclawiw M, O'Connon R, Panza J.* Role of endothelin in the increased vascular tone of patients with essential hypertension. *Hypertension* 1999; 33: 753-759.
35. *Kedzierski R, Yamagisawa M.* Endothelin system. The double-edged sword in health and disease. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 851-876.
36. *Κόκκας Β.* Αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες και γουανύλοκυκλάσες. *Επ Κλιν Φαρμακολ Φαρμακοκιν* 1997; 14: 276-281.
37. *Παπαδόπουλος Κ, Σακαντάμης Γ, Κόκκας Β.* Ο ρόλος της cGMP στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου. *Επιθ Κλιν Φαρμακολ Φαρμακοκιν* 1987; 5: 123-127.
38. *Sorrentino V, Rizzuto R.* Molecular genetics of Ca²⁺ stores and intracellular signalling. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22: 459-464.
39. *Hasenfuss G.* Treatment of heart failure through stabilization of the cardiac ryanodine receptor. *Circulation* 2003; 107: 378-385.
40. *Rocco T, Fang J.* Pharmacotherapy of congestive heart failure. In Brunton L. et al (eds). *Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics.* N. York: McGraw - Hill Comp 2006: 869-898.
41. *Berridge M.* Le calcium, un deuxieme messenger universel. *Triangle* 1986; 26: 71-82.
42. *Hering St, Berjukow St, Aczel St, Timin E.* Ca²⁺ channel block and inactivation: Common molecular determinants. *Trends Pharmacol Sci* 1998; 19: 439-443.
43. *Κόκκας Β, Παπαδόπουλος Κ.* Ασβέστιο και αγγειακός τόνος. Δυνατότητες φαρμακολογικής παρέμβασης. *Αρτηριακή Υπέρταση* 1988; Φ20: 4-6.
44. *Μισσοπούλου-Κόκκα Α.* Διακίνηση των ιόντων του ασβεστίου διά των δυναμικοευαίσθητων διαύλων στην κυτταρική μεμβράνη των λείων μυϊκών ινών. *Επιθ Κλιν Φαρμακολ Φαρμακοκιν* 1995; 13: 129-133.
45. *Sancho J, Alvarez J, Montero M, Vilalobos C.* Ca²⁺ influx following receptor activation. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 12-13.
46. *Varadi G, Mori Y, Mikala G, Scwartz A.* Molecular determinants of Ca²⁺ channel function and drug action. *Trends Pharmacol Sci* 1995; 16: 43-49.
47. *Κόκκας Β, Παπαδόπουλος Κ, Μισσοπούλου Α.* Μηχανισμοί διακίνησης των ιόντων ασβεστίου σε κυτταρικό επίπεδο. *Αρτηριακή Υπέρταση* 1996; 5: 61-68.
48. *Karaki H.* Historical techniques: Cytosolic Ca²⁺ and contraction in smooth muscle. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 388-393.
49. *Sorrentino V, Rizzuto R.* Molecular genetics of Ca²⁺ stores and intracellular Ca²⁺ signalling. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22: 461-466.
50. *Boon N, Fox K, Bloomfield P, Bradbury A.* Νοσήματα του καρδιαγγειακού συστήματος. Εις: Haslett C, et al (eds) *Davidson's Γενικές αρχές και κλινική πράξη της Ιατρικής Παθολογίας.* Επιστημ. Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε., Αθήνα 2002: 365-501.
51. *Grissmer S.* Potassium channels still hot. *Trends Pharmacol Sci* 1997; 18: 347-350.
52. *Pongs O.* Structural basis of voltage-gated K⁺ channel pharmacology. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 359-364.
53. *Cook D, Bryan J.* ATP-sensitive K⁺ channels come of age. *Trends Pharmacol Sci* 1998; 19: 477-479.
54. *Escande D, Cavero J.* K⁺ channel openers and natural cardioprotection. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 269-271.
55. *Josephson M, Zimetbaum P.* Ταχυσαρρυθμίες. Εις: Kasper D, et al. *Harrison. Εσωτερική Παθολογία.* Επιστημ. Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε., Αθήνα 2005: 1430-1447.
56. *Hurwitz L, Fitzpatric D.* Localization of calcium pump a-

- ctivity in smooth muscles. *Science* 1973; 179: 354-355.
57. *Skidgel R, Erdos G.* Histamine, bradykinin, and their antagonists. In Brunton L. et al: (eds). *Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics.* McGraw-Hill Med Publ Div N. York: 2006; 629-652.
58. *Turner A, Hooper N.* The angiotensin converting enzyme gene family. *Genomics and Pharmacology. Trends Pharmacol Sci* 2002; 23: 177-183.
59. *Morris B, Zee R, Schrader A.* Different frequencies of angiotensin converting enzyme genotypes in older hypertensive individuals. *J Clin Invest* 1994; 94: 1085-1089.
60. *Rakugi H, Kim D, Krieger J, Wangs D, Dzau V, Pratt R.* Induction of angiotensin converting enzyme in the neointima after vascular injury. Possible role in restenosis. *J Clin Invest* 1994; 93: 339-346.
61. *Vanhoute P, Boulanger C, Illiano S, Nagao T, Vidal M, Mombouli J.* Endothelium – dependent effects of converting enzyme inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22(suppl 5): 10-16.
62. *Dzau V.* Vascular angiotensin pathways: a new therapeutic target. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10(Suppl.7): 9-16.
63. *Johnston C.* Renin – angiotensin system: a dual tissue and hormonal system for cardiovascular control. *J Hypertens* 1992; 10(Suppl.7): 13-26.
64. *Kitazono T, Padgett R, Armstrong M, Tompkins P, Heistad D.* Evidence that angiotensin-II is present in human monocytes. *Circulation* 1995; 91: 1129-1134.
65. *Dzau V, Pratt R.* Cardiac, vascular and intrarenal renin-angiotensin systems in normal physiology and disease. In: Robertson J. and Nicholls M. (eds) *The renin-Angiotensin System.* London, Mosby, 1993: 42.1-42.11.
66. *Luscher T.* Angiotensin ACE inhibitors and endothelial control of vasomotor tone. *Bas Res Cardiol* 1993; 88 (Suppl. 1): 15-24.
67. *Lonn E, Yusuf, Psa P, et al.* Emerging role of angiotensin – converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection, *Circulation* 1994; 90: 2056-2069.
68. *Guyton A, Hall J.* *Textbook of medical physiology.* Philadelphia USA, Saunders W Comp 1996.