

Ο ρόλος των ενδοθηλινών στην αρτηριακή υπέρταση

Β. Καλλές¹
Β. Παντελίδου²
Ι. Κυριακίδης²
Ι. Στυλιάδης³

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι ενδοθηλίνες, τρία πεπτίδια ενδοθηλιακής προέλευσης, έχουν διάφορους τύπους υποδοχέων μέσω των οποίων ασκούν ισχυρή αγγειοσυσπαστική και μέτρια αγγειοδιασταλτική δράση. Η αποδεδειγμένη πλέον εμπλοκή του συστήματος των ενδοθηλινών στην πνευμονική υπέρταση ήταν το εφελτήριο για τη μελέτη της σχέσης των ενδοθηλινών και με άλλες νόσους του καρδιαγγειακού, όπως η καρδιακή ανεπάρκεια και η υπέρταση. Η επίδραση των ενδοθηλινών στο νεφρό χαρακτηρίζεται κυρίως από νατριούρηση και διούρηση παρά την αγγειοσυστολή των νεφρικών αγγείων. Αυτή η δράση, μαζί με τη διέγερση της έκκρισης ενδοθηλίνης από την πρόσληψη νατρίου οδηγεί στο συμπέρασμα πως οι ενδοθηλίνες μπορεί να είναι υπεύθυνες για τη διατήρηση του ισοζυγίου άλατος όταν το σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης καταστέλλεται. Την ίδια υπόθεση στηρίζουν και μελέτες σε πειραματικά μοντέλα. Στον άνθρωπο, οι ενδοθηλίνες φαίνεται να ασκούν παρόμοιο ρυθμιστικό ρόλο στο ισοζύγιο και το μεταβολισμό του άλατος, συνεπώς να συμμετέχουν ενεργά στην παθογένεια της υπέρτασης. Ο ρόλος των ενδοθηλινών στην υπέρταση έχει διερευνηθεί και με τη χρήση μη εκλεκτικών ή εκλεκτικών ET_A ανταγωνιστών των υποδοχέων της. Μέχρι στιγμής, η χρήση των φαρμακευτικών αυτών ουσιών σχετίζεται με μέτρια αποτελέσματα στη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, αλλά με υποσχόμενα αποτελέσματα σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ενδοθήλιο είναι μια ιδιαίτερα ενεργή πηγή αγγειοδραστικών ουσιών και μειζων ρυθμιστής του αγγειακού τόνου. Στις αγγειοσυσταλτικές ουσίες του ενδοθηλίου περιλαμβάνεται και η οικογένεια των ενδοθηλινών και κυρίως η ενδοθηλίνη-1 (ET-1).

Ο ισχυρότατος αυτός ενδογενής αγγειοσυσταλτικός παράγοντας απομονώθηκε το 1988 από τον Yanagisawa και συν.¹ Στον άνθρωπο υπάρχουν τρεις ισομορφές της ενδοθηλίνης που ορίζονται ως ET-1, ET-2 και ET-3 και δυο υπότυποι υποδοχέων, οι ET_A και ET_B.

Το ανθρώπινο γονιδίωμα έχει τρία ξεχωριστά γονίδια ενδοθηλίνης (ET) σε διαφορετικά χρωμοσώματα που κωδικοποιούν τα συναφή προϊόντα ET-1, ET-2 και ET-3.² Τα πεπτίδια των ET παράγονται στο κύτταρο ως μεγάλες πρόδρομες πεπτιδικές αλυσίδες, τις προ-προενδοθηλίνες. Αυτές μετατρέπονται από μια ουδέτερη ενδοπεπτιδάση, με πρωτεολυτική διάσταση, σχηματίζο-

¹ Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών,

² 401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών

³ Α' Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

ντας τον ανενεργό πρόδρομο παράγοντα προενδοθηλίνη, η οποία τελικά μετατρέπεται σε ενεργό πεπτιδίο από το μετατροπτικό ένζυμο της ET (ECE, Endothelin Converting Enzyme).³ Σήμερα, γνωρίζουμε πως υπάρχουν 7 ισομορφές του ECE.⁴

Η ET – 1 συντίθεται κυρίως από το ενδοθήλιο των αγγείων ώστε να επιδράσει στις υποκείμενες λείες μυϊκές ίνες, όμως η έκκρισή της έχει ανιχνευτεί και σε άλλους ιστούς και κύτταρα.⁵ Υπάρχουν διάφοροι παράγοντες που επηρεάζουν την έκκρισή της, είτε επαγωγικά είτε ανασταλτικά (Πίν. 1). Τα συνήθη επίπεδα της ET-1 στο πλάσμα είναι από 1-10 pmol/L, χαμηλότερα από αυτά που χρειάζονται ώστε να επιτευχθεί αγγειοσύσπαση.

Οι ET είναι υδρόφιλες και συνεπώς ανίκανες να διαπεράσουν την κυτταρική μεμβράνη, γι' αυτό, για να εξασκήσουν τη δράση τους πρέπει να προσδεθούν σε μεμβρανικούς υποδοχείς, η έκφραση

των οποίων διευθύνει την κυτταρική απάντηση στο πεπτιδίο. Υπάρχουν δυο τύποι υποδοχέων, οι ET_A και οι ET_B.⁶⁻⁸ Ο ανθρώπινος ET_A υποδοχέας αποτελείται από 427 αμινοξέα και συνδέεται με τις ET με την εξής συγγένεια: ET-1>ET-2>ET-3.^{6, 7} Ο ET_B υποδοχέας αποτελείται από 442 αμινοξέα και συνδέει τις ET με ίδια συγγένεια. Η ενεργοποίησή του επιφέρει περιορισμένη αγγειοδιαστολή.⁹ Όταν η ET-1 συνδέεται στους υποδοχείς της, έχει μεγάλη διάρκεια δράσης λόγω της σχεδόν μη αντιστρέψιμης σύνδεσής της.⁵ Η κατανομή των ET υποδοχέων ποικίλλει ανάμεσα στους ιστούς.⁶ Στον αγγειακό ιστό, εκφράζεται κατά κύριο λόγο το mRNA των ET_A υποδοχέων στις λείες μυϊκές ίνες⁸ ενώ αυτό των ET_B εκφράζεται κυρίως στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Αυτό καταδεικνύει ότι ο πιο πιθανός μεσολαβητής για τη σύσπαση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων είναι οι ET_A υποδοχείς, ενώ

Πίνακας 1. Παράγοντες που επηρεάζουν την έκκριση Ενδοθηλίνης – 1

Διεγερτικοί παράγοντες	Ανασταλτικοί παράγοντες
Αγγειοσυσταλτικοί παράγοντες	Αγγειοδιαστολείς
Αγγειοτενσίνη II	Βραδυκινίνη
Βασοπρεσίνη	NO
Νορεπινεφρίνη	Προσταγλανδίνες E2 και I2
Ισοπροστανική 8-επι-προσταγλανδίνη F2a	Αδρενομεδουλίνη
	ANP
Παράγοντες θρόμβωσης	Αντιθρομβωτικά
Θρομβίνη	Ηπαρίνη
	Ηρουδίνη
Φλεγμονώδεις κυτοκίνες και παράγοντες ανάπτυξης	
Ιντερλευκίνη 1 και 3	
TNF-α	
GMCSF	
Ιντερφερόνη γ	
TGF-β	
Ενδοτοξίνη	
Φυσικοχημικοί παράγοντες	
Μηχανικό stress	
Πίεση χωρίς κυτταρική παραμόρφωση	
Υπόξια	
Αιμοδυναμική Φόρτιση	
Αύξηση της ηλικίας	
Άλλοι παράγοντες	Άλλοι παράγοντες
Ινσουλίνη	Νιτροώδη
Σεροτονίνη	Προγεστερόνη
Κορτικοστεροειδή	Οιστρογόνα
Ερυθροποιητίνη	PPAR-α
LDL	Μοντελουκάστη
Κυκλοσπορίνη	Ιόντα ασβεστίου
Συγκόλληση αιμοπεταλίων	
Διήθηση από μακροφάγα	
Αθηροσκληρωτικές πλάκες	

οι ET_B υποδοχείς μειώνουν την αγγειοσύσπαση με την απελευθέρωση αγγειοδιασταλτικών παραγόντων⁶ ενώ παράλληλα σχετίζονται και με την κάθαρση της ET-1.^{10, 11}

Η δυσλειτουργία του συστήματος των ET σχετίζεται αποδεδειγμένα με την πνευμονική υπέρταση και φαρμακευτικοί αναστολείς των υποδοχέων ET χορηγούνται στη θεραπεία της. Παράλληλα, ερευνάται ο ρόλος των ET και σε άλλες καρδιαγγειακές και μη νόσους όπως η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια¹² η νεφρική ανεπάρκεια^{2,13} και η υπέρταση. Την τελευταία σχέση θα διερευνήσουμε στην παρούσα ανασκόπηση.

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΚΑΙ ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ET

Η ενδοφλέβια έγχυση ET-1 σε επίμυες προκαλεί αρχικά μια πτώση στην Αρτηριακή Πίεση (ΑΠ) που ακολουθείται από παρατεταμένη υπέρταση.¹⁴ Η αρχική πτώση της ΑΠ οφείλεται πιθανώς στην ενεργοποίηση του ET_B υποδοχέα, με επακόλουθη αύξηση της απέκκρισης NO και προστακυκλίνης από το ενδοθήλιο, κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου και αδρενομεδουλίνης. Η μετέπειτα αγγειοσυστολή οφείλεται στην άμεση επίδραση της ET-1 στις λείες μυϊκές ίνες μέσω των ET_A υποδοχέων και ενισχύει την αγγειοσυσταλτική επίδραση της Αγγειοτενσίνης II ή των κατεχολαμινών. Η παρατεταμένη αγγειοσυστολή δεν οφείλεται στα επίπεδα της ET-1 στο πλάσμα αλλά στην αργή αποσύνδεση από τους υποδοχείς της. Όπως και με την ενδοφλέβια έγχυση ET, έτσι και με την ενδογενή αύξησή της (μέσω ανασυνδυασμένων ιών που φέρουν το ανθρώπινο γονίδιο της προ-προ-ενδοθηλίνης-1) έχουμε αύξηση της ΑΠ. Η άνοδος αυτή μπορεί να οφείλεται, εκτός από τις άμεσες αγγειοσυσταλτικές ιδιότητες της ET-1, και στην ενίσχυση της απάντησης του ενδοθηλίου σε άλλους αγγειοδραστικούς παράγοντες όπως η νοραδρεναλίνη και η σεροτονίνη.

Η καταστολή της επίδρασης της ET με τη χρήση αναστολέων των υποδοχέων της μας δίνει περαιτέρω στοιχεία για τη συμμετοχή του συστήματος των ET στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου. Για παράδειγμα, η συστηματική χορήγηση μη εκλεκτικού ανταγωνιστή των ET_A υποδοχέων σε υγιή άτομα βρέθηκε ότι αυξάνει την ροή του αίματος στο αντιβράχιο με μικρή μείωση της ΑΠ.¹⁵

ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ET ΣΤΟΥΣ ΝΕΦΡΟΥΣ

Ο ανθρώπινος νεφρός εκτός της δυνατότητας παραγωγής ET, έχει υψηλή συγκέντρωση υποδοχέων της. Πραγματικά, η μυελώδης μοίρα του νεφρού έχει τη μεγαλύτερη συγκέντρωση υποδοχέων ET στο σώμα.¹⁶ Συγκριτικά, ο φλοιός έχει περίπου τη μισή συγκέντρωση υποδοχέων σε σχέση με τη μυελώδη μοίρα αλλά το 70% των υποδοχέων είναι τύπου B.¹⁷ Συνεπώς, είναι εύλογο πως οι ET παίζουν σημαντικό ρόλο στην αιμοδυναμική του νεφρού και τη σωληναριακή λειτουργία.

Επίδραση των ET στην αιμοδυναμική του νεφρού

Η ET-1 είναι η πιο ισχυρή νεφρική αγγειοσπαστική ουσία, 30 έως 50 φορές πιο ισχυρή από ισομοριακές ποσότητες νοραδρεναλίνης και Αγγειοτενσίνης II¹⁸. Παρ' όλα αυτά, πρέπει να τονιστεί ότι η δόση και η οδός χορήγησης της ET επηρεάζουν τις επιδράσεις τους στο νεφρό.

Η συστηματική χορήγηση ET-1 προκαλεί σημαντική αύξηση στις αντιστάσεις των νεφρικών αγγείων με μείωση της RBF και του GFR, με συνέπεια μειωμένη νεφρική διήθηση και κατακράτηση ύδατος και νατρίου.¹⁹ Οι αλλαγές στην RBF είναι απότομες και δόσοεξαρτώμενες. Από την άλλη, απευθείας έγχυση ET-1 στη νεφρική αρτηρία είχε ως αποτέλεσμα την άμεση προσωρινή αύξηση της RBF την οποία ακολούθησε παρατεταμένη μείωση της RBF και του GFR. Παρ' όλο όμως που οι παραπάνω μελέτες μας δείχνουν τις φαρμακολογικές επιδράσεις της ET, είναι πιθανό να μην αντιπροσωπεύουν πλήρως τις in vivo επιδράσεις, καθώς τα επίπεδα ενδοθηλίνης στο πλάσμα είναι συνήθως πολύ χαμηλά.

Στην προσπάθεια διαλεύκανσης του φυσιολογικού ρόλου των ET χρησιμοποιήθηκαν και άλλες προσεγγίσεις όπου η δράση της ενδογενούς ET ανεστάλη με τη χρήση αναστολέων των υποδοχέων της. Σε αντίθεση όμως με τις μελέτες σε ζώα όπου φάνηκε πως ένας εκλεκτικός ET_B ανταγωνιστής μείωσε την RBF και αύξησε τις αγγειακές αντιστάσεις στους νεφρούς,¹⁹ οι έρευνες σε ανθρώπους είχαν μικτά αποτελέσματα. Οι περισσότερες μελέτες με εκλεκτικούς για υποδοχείς ET_A ή μη εκλεκτικούς ανταγωνιστές σε υγιή άτομα δεν έδειξαν κάποια αλλαγή στην RBF,²⁰⁻²² με εξαίρεση μια μελέτη με μη εκλεκτικό ανταγωνιστή που έδειξε αύξηση της RBF.²³ Είναι όμως πιθανό η ET-1 στα φυσιολογικά επίπεδά της στο πλάσμα να μην δρα μέσω των ET_A

υποδοχέων στους νεφρούς σε υγιή άτομα. Ο εκλεκτικός όμως ανταγωνισμός ET_B υποδοχέων προκαλεί αγγειοσυστολή στους νεφρούς, στηρίζοντας έτσι την άποψη ότι η ET-1, με τη δράση της μέσω των ET_B υποδοχέων είναι ουσιαστικά μια τονική αγγειοδιασταλτική ουσία στον υγιή νεφρό.^{13, 24}

Επίδραση των ET στα νεφρικά σωληνάκια

Η ET-1, δρώντας μέσω του ET_B υποδοχέα, έχει διαφορετικές επιδράσεις στα μέρη του νεφρώνα, αλλά το γενικό αποτέλεσμα είναι νατριούρηση και διούρηση.¹⁸ Η προ-ενδοθηλίνη-1 έχει χρησιμοποιηθεί για τη μελέτη της επίδρασης της ενδογενούς ET-1 στο νεφρό καθώς πιστεύεται ότι η τοπική μετατροπή της από το ECE επιτρέπει στην τοπικά παραγόμενη ET-1 να αποκτήσει πρόσβαση στα νεφρικά σωληνάκια, αποτυπώνοντας έτσι καλύτερα το ρόλο της εξωαυλική εκκρινόμενης ET-1. Η ET-1 έχει διφασική επίδραση στο εγγύς σωληνάριο καθώς χαμηλά επίπεδά της αυξάνουν τη μεταφορά ύδατος ενώ υψηλότερα επίπεδα μειώνουν την επαναρρόφησή του.²⁵ Η ET-1 εμποδίζει την εκροή ιόντων χλωρίου μέσω ενός NO-εξαρτώμενου μηχανισμού στην ανιούσα μοίρα της αγκύλης του Henle.²⁶ Στο αθροιστικό σωληνάριο (φλοιώδης μοίρα), η ET-1 εμποδίζει την επαναρρόφηση νατρίου και ύδατος καθώς και την επαναρρόφηση νατρίου και χλωρίου μέσω του συστήματος αλδοστερόνης – βασοπρεσσίνης.²⁷ Στο αθροιστικό σωληνάριο στο επίπεδο της μυελώδους μοίρας βρίσκονται τα υψηλότερα επίπεδα έκφρασης ET_B υποδοχέων και ET-1. Στο σημείο εκείνο, η ET-1 καταστέλλει τη μεταφορά νατρίου μέσω ενεργοποίησης το cGMP και του NO και αναστέλλει τη διαπερατότητα της μεμβράνης στο νερό που επάγεται από τη βασοπρεσσίνη. Ο ρόλος της ενδογενούς ET στη σωληναριακή λειτουργία μελετήθηκε και με τη χρήση ανταγωνιστών των υποδοχέων ET. Η χορήγηση ενός εκλεκτικού ανταγωνιστή ET_B υποδοχέων σε επίμυες μείωσε σημαντικά τη διουρητική και νατριουρητική απάντηση στην προ-ενδοθηλίνη-1.²⁸

Αλληλεπίδραση των αιμοδυναμικών και σωληναριακών επιδράσεων της ET-1

Παρά το γεγονός ότι οι νατριουρητικές και διουρητικές ιδιότητες της ET-1 έχουν τεκμηριωθεί *in vitro* και σε πειραματικά μοντέλα, δεν ισχύει το ίδιο και για τους ανθρώπους. Πολλοί συγγραφείς θεωρούν ότι οι αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες της ET-1

είναι ιδιαίτερα σημαντικές σε καταστάσεις με αυξημένο όγκο και λήψη άλατος, που σχετίζονται με καταστολή του Συστήματος Ρενίνη – Αγγειοτενσίνη – Αλδοστερόνη (ΣΡΑΑ). Η καταστολή του ΣΡΑΑ πιστεύεται ότι βοηθά στη νατριούρηση και τη διούρηση. Πάντως, έχει επίσης αναφερθεί ότι σε καταστάσεις αυξημένου ενδαγγειακού όγκου, τα επίπεδα ορμονών και παραγόντων όπως η αγγειοτενσίνη II, η νορεπινεφρίνη και η βασοπρεσσίνη καταστέλλονται σε επίπεδα που δεν μπορεί να διατηρηθεί η RBF και η εκκριτική ικανότητα του νεφρού εξασθενεί.²⁷ Στις περιπτώσεις αυτές, η ET-1 διατηρεί την αιματική ροή στο νεφρό με αύξηση της RBF με επακόλουθο νατριούρηση και διούρηση.

Οι αντιυπερτασικές επιδράσεις της ET-1 υφίστανται μόνο όταν η ET-1 εκκρίνεται σε φυσιολογικά επίπεδα. Η ισορροπία μεταξύ των αγγειοσυσταλτικών (μέσω των ET_A) και αγγειοδιασταλτικών (μέσω των ET_B) δράσεων της ET-1 στο νεφρό καθορίζει τη συνολική επίδραση της ET-1 στη νεφρική λειτουργία. Υψηλά επίπεδα ET-1 στο πλάσμα, χαμηλά επίπεδα έκφρασης ET-1 στους νεφρούς και αυξημένη ευαισθησία των νεφρικών αγγείων σε συνδυασμό με μειωμένη ευαισθησία των σωληναρίων στην ET-1 μπορούν να καταστείλουν τη νατριουρητική και διουρητική δράση της ET-1 στο νεφρό, με αποτέλεσμα την άνοδο της ΑΠ. Η αγγειοσυσταλτική δράση της ET-1, σε μεγάλες συγκεντρώσεις, υπερσκελίζει τις νατριουρητικές και διουρητικές ιδιότητες. Επίσης, η απουσία τοπικής παραγωγής ET-1 στη μυελώδη μοίρα του νεφρού ή η μειωμένη ευαισθησία των ET_B υποδοχέων των νεφρικών σωληναρίων στην ET-1 μπορεί να καταστείλει το ρυθμιστικό ρόλο της ET-1 στο ισοζύγιο νατρίου και ύδατος, οδηγώντας σε υπερφόρτωση όγκου και αλατοεξαρτώμενη υπέρταση.²⁹

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΝΩΝ ΣΤΗΝ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Λόγω του σημαντικού ρόλου στην ομοίωση του νατρίου και του ύδατος, η ET-1 θεωρητικά θα μπορούσε να συμμετέχει εξ' ολοκλήρου και στην αλατοεξαρτώμενη υπέρταση. Αρκετά πειραματικά μοντέλα επιμύων με αλατοεξαρτώμενη υπέρταση εμφανίζουν επαγόμενη από ET-1 αύξηση της Μέσης Αρτηριακή Πίεσης (ΜΑΠ) και αγγειακή υπερχοφία.³⁰

Παρ' όλα αυτά, ο ρόλος των ET στην ανθρώπινη υπέρταση δεν έχει κατανοηθεί πλήρως. Από τη μια, οι μελέτες με ανταγωνιστές υποδοχέων ET

δεν έδωσαν αποτελέσματα τόσο ενθαρρυντικά όσο στα πειραματικά μοντέλα. Δεν μπορούμε όμως και να υποθέσουμε ότι οι ανταγωνιστές υποδοχέων ET δεν θα έχουν καμιά θέση στη θεραπεία της υπέρτασης, και αυτό διότι οι μελέτες που έγιναν συμπεριέλαβαν «γενικά» άτομα με υπέρταση και όχι με συγκεκριμένο είδος υπέρτασης (π.χ. αλατοεξαρτώμενη). Πράγματι, επιπλέον των δεδομένων από τις μελέτες σε πειραματικά μοντέλα, έχει αναφερθεί ότι οι συγκεντρώσεις ET-1 στο πλάσμα ανθρώπων με αλατοεξαρτώμενη υπέρταση είναι μεγαλύτερες από αυτές υγιών ατόμων.^{31, 32} Αυτό φαίνεται να είναι συγγενές και όχι δευτεροπαθές από την κατακράτηση άλατος, διότι τα επίπεδα της ET-1 αυξήθηκαν περισσότερο σε άτομα με αλατοευαίσθητους ασθενείς απ' ότι σε αλατοανθεκτικούς κατά τη φόρτωση με άλας.²⁷ Ακόμη, οι αλατοευαίσθητοι ασθενείς εκκρίνουν μειωμένη ποσότητα ET-1 στα ούρα, πράγμα που οδηγεί σε μειωμένη απέκκριση Na⁺ και ύδατος.³³ Τα επίπεδα ET-1 στα ούρα αντιπροσωπεύουν την παραγωγή ET-1 στους νεφρούς, και μειωμένη παραγωγή ET-1 σχετίζεται με αυξημένη ΑΠ. Όταν οι αλατοευαίσθητοι ασθενείς εκτίθενται σε δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε άλας, οι νεφροί τους παράγουν συγκριτικά λιγότερη ET-1. Έτσι, φαίνεται πως η ελαττωμένη νατριούρηση λόγω μειωμένης ET-1 παίζει σημαντικό ρόλο στην αλατοεξαρτώμενη υπέρταση. Και πάλι όμως, τα συγκεκριμένα στοιχεία δεν προκύπτουν από το σύνολο των ερευνών αλλά από ορισμένες και μόνο.

Επιπρόσθετα, υπάρχουν και κάποια στοιχεία που θολώνουν το τοπίο όσον αφορά τη φαινομενική σχέση ET-1 και αλατοευαισθησίας. Για παράδειγμα, αυξημένα επίπεδα ET-1 στο πλάσμα έχουν βρεθεί σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή υπέρταση ή φαιοχρωμοκύττωμα. Η ενδοθηλιακή βλάβη, επίσης, μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων της ET-1 στο πλάσμα.³⁴ Είναι επίσης γεγονός ότι η χρόνια πρόσληψη άλατος οδηγεί σε εκφύλιση της ενδοθηλιακής λειτουργίας και μπορεί έτσι να εξηγείται η μεγάλη αύξηση της ΑΠ μετά από φόρτωση με άλας.³⁵ Τέλος, οι υπέρτασικοί ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή βλάβες σε όργανα-στόχους, έχουν και αυτοί αυξημένα επίπεδα ET-1 στο πλάσμα.³³

Μελέτες με ανταγωνιστές υποδοχέων ενδοθηλίνης στην υπέρταση

Τα στοιχεία που προέκυψαν από τις *in vitro* και *in vivo* μελέτες, οδήγησαν στην υπόνοια ότι οι

ανταγωνιστές των υποδοχέων ET μπορεί να είναι χρήσιμοι φαρμακολογικοί παράγοντες στη θεραπεία της υπέρτασης. Μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες με ανταγωνιστές υποδοχέων ET έδωσαν ανάμεικτα αποτελέσματα, κυρίως λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων (πονοκέφαλος, ζάλη, τάση για έμετο, ερύθημα, περιφερικό οίδημα, ρινική συμφόρηση, λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού, πόνος στο στήθος).³⁶ Η πιο σημαντική όμως ανεπιθύμητη ενέργεια αυτών των σκευασμάτων είναι η δοσοεξαρτώμενη ηπατοτοξικότητα. Στην πλειονότητα των ασθενών, η άνοδος των ηπατικών ενζύμων είναι αναστρέψιμη με τη διακοπή του φαρμάκου, έχει αναφερθεί όμως μια περίπτωση θανατηφόρου ηπατίτιδας.³⁷ Ο μηχανισμός της βλάβης φαίνεται να στηρίζεται στη μειωμένη μεταφορά χολής που οδηγεί σε συσσώρευση χολικών αλάτων στα ηπατοκύτταρα.³⁸ Επίσης, οι ανταγωνιστές των υποδοχέων ET αντενδείκνυνται στην εγκυμοσύνη, αφού έχουν αναφερθεί τερατογενέσεις σε πειραματικά μοντέλα.³⁹

Μια από τις πρώτες μεγάλες μελέτες με ανταγωνιστές υποδοχέων ET στη θεραπεία της υπέρτασης έγινε με τον μη εκλεκτικό ανταγωνιστή Bosentan.⁴⁰ Κατά μελέτη αυτή, στους ασθενείς που έλαβαν πάνω από 500 mg του φαρμάκου ημερησίως παρατηρήθηκε μείωση της Διαστολικής Αρτηριακής Πίεσης (ΔΑΠ) εφάμιλλη αυτής που παρατηρήθηκε και με εναλαπρίλη (-5,7 mmHg έναντι -5,8 mmHg) και μείωση της Συστολικής Αρτηριακής Πίεσης (ΣΑΠ) κατά 8,7 mmHg, χωρίς να παρατηρηθεί ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος ή του ΣΡΑΑ. Τα επίπεδα ET-1 στο πλάσμα των ασθενών που έλαβαν το Bosentan αυξήθηκαν ανάλογα με τη δόση του φαρμάκου, γεγονός που ερμηνεύεται λόγω του αποκλεισμού και των ET_B υποδοχέων. Η δόση που αποδείχθηκε ωφέλιμη είναι τετραπλάσια από τη θεραπευτική δόση στην Πνευμονική Υπέρταση (125 mg). Παρατηρήθηκαν δοσοεξαρτώμενες παρενέργειες όπως κεφαλαλγία, ερύθημα και οίδημα κάτω άκρων ενώ σε κάποιους ασθενείς διαπιστώθηκε άνοδος των ηπατικών ενζύμων που υφέθηκε με τη διακοπή της θεραπείας.

Οι πιθανές αντιυπερτασικές ιδιότητες του εκλεκτικού ανταγωνισμού των ET_A υποδοχέων ερευνήθηκαν σε πολυκεντρική τυχαίοποιημένη μελέτη ασθενών με μέτρια υπέρταση (ΔΑΠ μεταξύ 100-109 mmHg).⁴¹ Στους ασθενείς αυτούς χορηγήθηκε το Darusentan, ένας ανταγωνιστής ET_A υποδοχέων με εκλεκτικότητα 150: 1. Στους ασθενείς που χορηγήθηκε το σκεύασμα παρατηρήθηκε δο-

σοεξαρτώμενη μείωση της ΔΑΠ και της ΣΑΠ. Παρενέργειες όπως κεφαλαλγία, ερυθρότητα και οίδημα κάτω άκρων αναφέρθηκαν και σε αυτή τη μελέτη. Δεν παρατηρήθηκε ηπατοτοξικότητα σχετιζόμενη με το Darusentan, αλλά περίπου 30% των ασθενών δεν ολοκλήρωσαν τη θεραπεία τους.

Τα πρώτα αποτελέσματα χρήσης του Darusentan σε μελέτη φάσης ΙΙΒ σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση (που δεν καταστέλλεται με τη χρήση τριών αντιυπερτασικών συμπεραλαμβανόμενου διουρητικού) είναι ενθαρρυντικά.⁴² Στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκε μείωση της ΔΑΠ κατά 7 mmHg και της ΣΑΠ κατά 11,6 mmHg, χωρίς να αναφερθεί ηπατοτοξικότητα.

Μέχρι τη στιγμή αυτή πάντως δεν έχει αναφερθεί κάποια μελέτη της επίδρασης των ανταγωνιστών των υποδοχέων ET σε ασθενείς με αλατοεξαρτώμενη υπέρταση ή σε Αφροαμερικανούς υπερτασικούς, που είναι δυο ομάδες ασθενών που πιθανόν να ωφελούνται ιδιαίτερα. Στους Αφροαμερικανούς υπερτασικούς ασθενείς έχει βρεθεί πως η αύξηση του αγγειακού τόνου εξαρτάται από την ET-1⁴³, και τα επίπεδα ET-1 στο πλάσμα είναι μεγαλύτερα σε σχέση με Καυκάσιους υπερτασικούς ή Καυκάσιους και Αφροαμερικανούς νορμοτασικούς.⁴⁴ Πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι η επίπτωση της αλατοεξαρτώμενης υπέρτασης είναι μεγαλύτερη στους Αφροαμερικανούς και η διαφορετική αλατοευαισθησία μπορεί να εξηγήσει τη φυλετική διαφορά των επιπέδων και της λειτουργίας της ET-1.²⁹ Για το λόγο αυτό, μια κλινική μελέτη του ανταγωνισμού των υποδοχέων ET σε τέτοιους ασθενείς θα ήταν χρήσιμη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Ο ρόλος του συστήματος των ενδοθηλινών στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης φαίνεται να είναι σημαντικός με βάση τα υπάρχοντα θεωρητικά και πειραματικά στοιχεία, χωρίς όμως αυτό να επιβεβαιώνεται απόλυτα σε επίπεδο μελετών στον ανθρώπινο οργανισμό. Παρά τα όχι και τόσο ενθαρρυντικά αποτελέσματα της χρήσης ανταγωνιστών υποδοχέων ET σε μη επιλεγμένους υπερτασικούς ασθενείς, οι δυνητικές εφαρμογές των ανταγωνιστών των υποδοχέων ενδοθηλίνης διερευνώνται σε μια πλειάδα νόσων. Ίσως με πιο προσεκτική προσολογία και επιλογή ασθενών, οι ανταγωνιστές των υποδοχέων ET να αποδειχθούν χρήσιμοι στη θεραπεία τόσο της υπέρτασης αλλά και άλλων νοσημάτων του καρδιαγγειακού συστήματος. Το παθοφυ-

σιολογικό υπόβαθρο που υπάρχει επιβεβαιώνει την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα στον τομέα αυτό ώστε να διαλευκανθεί η θεραπευτική αξία του ανταγωνισμού των υποδοχέων ενδοθηλίνης.

SUMMARY

Kalles V, Pantelidou V, Kyriakidis I, Prof. Styliadis I. The role of endothelins in hypertension. Arterial Hypertension 2008; 17: 109-116.

Endothelins, three peptides of endothelial origin, have different receptors that mediate a potent vasoconstrictor effect and mild vasodilation. The confirmed involvement of the endothelins in pulmonary hypertension resulted in the investigation of the role of endothelins in other cardiovascular diseases such as heart failure and hypertension. The renal effects of endothelins are characterized by natriuresis and diuresis despite the renal vasoconstriction. This effect, along with the stimulation of endothelins by high sodium intake, leads to the assumption that endothelins might be responsible for maintaining the sodium balance when the rennin – angiotensin system is depressed. The same hypothesis is supported by studies in experimental models. In humans, endothelins seem to play a similar regulating role in salt regulation and metabolism, thus participating in the pathogenesis of hypertension. The role of endothelins in hypertension has also been investigated with the use of selective ETA or non-selective receptor antagonists. Until now, the use of these pharmacologic substances has had fair result in reducing the blood pressure in hypertensive patients, but results were promising in patients with resistant hypertension.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-415.
2. Benigni A, Remuzzi G. Endothelin antagonists. *Lancet* 1999; 353: 133-138.
3. Inoue A, Yanagisawa M, Kimura S, et al. The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86: 2863-2867.
4. Corder R. Identity of endothelin-converting enzyme and other targets for the therapeutic regulation of endothelin biosynthesis. *Handbook Exper Pharmacol* 2001: 35-67.
5. Rubanyi GM, Polokoff MA. Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology. *Pharmacol Rev* 1994; 46: 325-415.
6. Masaki T. Tissue specificity of the endothelin-induced re-

- sponses. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17 Suppl 7: S1-4.
7. Hoyer D, Waeber C, Palacios JM. [125I]endothelin-1 binding sites: autoradiographic studies in the brain and periphery of various species including humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13 Suppl 5: S162-165.
 8. Williams DL, Jr., Jones KL, Colton CD, Nutt RF. Identification of high affinity endothelin-1 receptor subtypes in human tissues. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 180: 475-480.
 9. Moreland S, McMullen DM, Delaney CL, Lee VG, Hunt JT. Venous smooth muscle contains vasoconstrictor ETB-like receptors. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 184: 100-106.
 10. Dupuis J, Goresky CA, Fournier A. Pulmonary clearance of circulating endothelin-1 in dogs in vivo: exclusive role of ETB receptors. *J Appl Physiol* 1996; 81: 1510-1515.
 11. Fukuroda T, Fujikawa T, Ozaki S, Ishikawa K, Yano M, Nishikibe M. Clearance of circulating endothelin-1 by ETB receptors in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 199: 1461-1465.
 12. Καλλές Β, Παντελίδου Β, Στυλιάδης Ι. Το σύστημα των ενδοθηλινών στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. *Καρδιολογία* 2007; 10: 7-12.
 13. Goddard J, Johnston NR, Hand MF, et al. Endothelin-A receptor antagonism reduces blood pressure and increases renal blood flow in hypertensive patients with chronic renal failure: a comparison of selective and combined endothelin receptor blockade. *Circulation* 2004; 109: 1186-1193.
 14. Kohan DE. Endothelins in the normal and diseased kidney. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 2-26.
 15. Hu J, Discher DJ, Bishopric NH, Webster KA. Hypoxia regulates expression of the endothelin-1 gene through a proximal hypoxia-inducible factor-1 binding site on the antisense strand. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 245: 894-899.
 16. Nambi P. Endothelin receptors in normal and diseased kidneys. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996; 23: 326-330.
 17. Wilkes BM, Ruston AS, Mento P, et al. Characterization of endothelin 1 receptor and signal transduction mechanisms in rat medullary interstitial cells. *Am J Physiol* 1991; 260: F579-589.
 18. Abassi ZA, Ellahham S, Winaver J, Hoffman A. The intrarenal endothelin system and hypertension. *News Physiol Sci* 2001; 16: 152-156.
 19. Matsuura T, Miura K, Ebara T, et al. Renal vascular effects of the selective endothelin receptor antagonists in anaesthetized rats. *Br J Pharmacol* 1997; 122: 81-86.
 20. Goddard J, Eckhart C, Johnston NR, Cumming AD, Rankin AJ, Webb DJ. Endothelin A receptor antagonism and angiotensin-converting enzyme inhibition are synergistic via an endothelin B receptor-mediated and nitric oxide-dependent mechanism. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2601-2610.
 21. Montanari A, Carra N, Perinotto P, et al. Renal hemodynamic control by endothelin and nitric oxide under angiotensin II blockade in man. *Hypertension* 2002; 39: 715-720.
 22. Schmetterer L, Dallinger S, Bobr B, Selenko N, Eichler HG, Wolzt M. Systemic and renal effects of an ET(A) receptor subtype-specific antagonist in healthy subjects. *Br J Pharmacol* 1998; 124: 930-934.
 23. Freed MI, Wilson DE, Thompson KA, Harris RZ, Ison BE, Jorkasky DK. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of SB 209670, an endothelin receptor antagonist: effects on the regulation of renal vascular tone. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 473-482.
 24. Dhaun N, Goddard J, Webb DJ. The endothelin system and its antagonism in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 943-955.
 25. Garcia NH, Garvin JL. Endothelin's biphasic effect on fluid absorption in the proximal straight tubule and its inhibitory cascade. *J Clin Invest* 1994; 93: 2572-2577.
 26. Plato CF, Stoos BA, Wang D, Garvin JL. Endogenous nitric oxide inhibits chloride transport in the thick ascending limb. *Am J Physiol* 1999; 276: F159-163.
 27. Perez del Villar C, Garcia Alonso CJ, Feldstein CA, Juncos LA, Romero JC. Role of endothelin in the pathogenesis of hypertension. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 84-96.
 28. Brodsky S, Abassi Z, Wessale J, Ramadan R, Winaver J, Hoffman A. Effects of A-192621.1, a specific endothelin-B antagonist, on intrarenal hemodynamic responses to endothelin-1. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36: S311-313.
 29. Shreenivas S, Oparil S. The role of endothelin-1 in human hypertension. *Clin Hemorheol Microcirc* 2007; 37: 157-178.
 30. Schiffrin EL. State-of-the-Art lecture. Role of endothelin-1 in hypertension. *Hypertension* 1999; 34: 876-881.
 31. Eljovich F, Laffer CL, Amador E, Gavras H, Bresnahan MR, Schiffrin EL. Regulation of plasma endothelin by salt in salt-sensitive hypertension. *Circulation* 2001; 103: 263-268.
 32. Ferri C, Bellini C, Desideri G, Mazzocchi C, De Sisti L, Santucci A. Elevated plasma and urinary endothelin-I levels in human salt-sensitive hypertension. *Clin Sci (Lond)* 1997; 93: 35-41.
 33. Hoffman A, Grossman E, Goldstein DS, Gill JR, Jr., Keiser HR. Urinary excretion rate of endothelin-1 in patients with essential hypertension and salt sensitivity. *Kidney Int* 1994; 45: 556-560.
 34. Feldstein C, Romero C. Role of endothelins in hypertension. *Am J Ther* 2007; 14: 147-153.
 35. Ferri C, Bellini C, Desideri G, et al. Clustering of endothelial markers of vascular damage in human salt-sensitive hypertension: influence of dietary sodium load and depletion. *Hypertension* 1998; 32: 862-868.
 36. Motte S, McEntee K, Naeije R. Endothelin receptor antagonists. *Pharmacol Ther* 2006; 110: 386-414.
 37. Barst RJ, Rich S, Widlitz A, Horn EM, McLaughlin V, McFarlin J. Clinical efficacy of sitaxsentan, an endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension: open-label pilot study. *Chest* 2002; 121: 1860-1868.
 38. Fattinger K, Funk C, Pantze M, et al. The endothelin an-

- tagonist bosentan inhibits the canalicular bile salt export pump: a potential mechanism for hepatic adverse reactions. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 223-231.
39. *Treinen KA, Louden C, Dennis MJ, Wier PJ.* Developmental toxicity and toxicokinetics of two endothelin receptor antagonists in rats and rabbits. *Teratology* 1999; 59: 51-59.
40. *Krum H, Viskoper RJ, Lacourciere Y, Budde M, Charlton V.* The effect of an endothelin-receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. *Bosentan Hypertension Investigators. N Engl J Med* 1998; 338: 784-790.
41. *Nakov R, Pfarr E, Eberle S.* Darusentan: an effective endothelinA receptor antagonist for treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15: 583-589.
42. *Black HR, Bakris GL, Weber MA, et al.* Efficacy and safety of darusentan in patients with resistant hypertension: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9: 760-769.
43. *Ergul A.* Hypertension in black patients: an emerging role of the endothelin system in salt-sensitive hypertension. *Hypertension* 2000; 36: 62-67.
44. *Ergul S, Parish DC, Puett D, Ergul A.* Racial differences in plasma endothelin-1 concentrations in individuals with essential hypertension. *Hypertension* 1996; 28: 652-655.