

ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Επίδραση της τεραζοσίνης στα επίπεδα του κοιλιακού νατριουρητικού πεπτιδίου (ANP) πλάσματος

Π. Κοτρίδης¹
Β. Κόκκας²
Π. Κυριάκου¹
Μ. Καραμούζης³
Γ. Σαλιγγίδης⁴
Χ. Καραντώνη¹
Ι. Καραντουμάνης¹
Θ. Γκινής¹
Ο. Γουλή¹
Π.Κ. Παπαδόπουλος¹
Κ. Βακαλόπουλος⁴
Γ. Σακαντάμης¹
Κ.Λ. Παπαδόπουλος¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της παρούσης μελέτης ήταν η αξιολόγηση της επίδρασης της τεραζοσίνης, ενός εκλεκτικού αποκλειστού των α1-αδρενεργικών υποδοχέων, στα επίπεδα πλάσματος του κοιλιακού νατριουρητικού πεπτιδίου (ANP), μετά από συνεχή χορήγηση του φαρμάκου για ένα μήνα, σε ασθενείς με μέτριου βαθμού ιδιοπαθή υπέρταση. Το φάρμακο ε χορηγήτο από του στόματος για 30 ημέρες. Η ημερήσια δόση ήταν 1 mg για τις πρώτες 7 ημέρες, 2 mg για τις επόμενες 7 ημέρες και 5 mg για τις υπόλοιπες ημέρες της κλινικής αυτής μελέτης. Στο τέλος της περιόδου αυτής, τα επίπεδα πλάσματος του κοιλιακού ANP αυξήθηκαν κατά 16.40% παρόλη την πτώση της αρτηριακής πίεσης και το γεγονός ότι οι αριστερές καρδιακές κοιλότητες παρέμειναν σταθερές. Από τα ευρήματα αυτά φαίνεται ότι η αύξηση των επιπέδων του κοιλιακού ANP στο πλάσμα δεν είναι αποτέλεσμα μηχανικής φόρτισης στις αριστερές καρδιακές κοιλότητες αλλά αποτέλεσμα φαρμακολογικής δράσης. Εκ των παρατηρήσεων αυτών φαίνεται επίσης ότι η τεραζοσίνη ασκεί μέρος της αντιυπερτασικής της δράσης αυξάνοντας τα επίπεδα του κοιλιακού ANP στο πλάσμα.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το κοιλιακό ANP αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα για τη νεφρική λειτουργία και την ομοιόσταση της αρτηριακής πίεσης. Το ANP εκκρίνεται στους κόλπους της καρδιάς ως απάντηση στην αυξημένη τοιχωματική τάση κυρίως (αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης), αποτελούμενο από 28 αμινοξέα. Έχει νατριουρητικές και διουρητικές ιδιότητες¹ μέσω ενεργοποίησης των ακολούθων μηχανισμών: α) διατήρησης της σπειραματικής διήθησης, με αγγειοσύσπαση του απαγωγού και αγγειοδιαστολή του προσαγωγού αρτηριολίου· β) ελάττωσης της επαναρρόφησης Na⁺ και νερού (από δράση στο εγγύς εσπειραμένο και στο αθροιστικό σωληνάριο) προάγοντας τη διούρηση· γ) παρεμπόδισης της έκκρισης ρενίνης· δ) παρεμπόδισης της έκκρισης και της δράσης της αλδοστερόνης στα αθροιστικά σωληνάρια προάγοντας έτσι έμμεσα την διούρηση²⁻⁴. Άλλες δράσεις του ANP είναι η άμεση αγγειοδιασταλτική δράση, η αναστολή της έκκρισης νορεπινεφρίνης από τις απολήξεις του Συμπαθητικού Συστήματος (ΣΣ), η ελάττωση του ενδοαγγειακού όγκου με μετακίνηση του νερού προς το μεσοκυτ-

¹ Β' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική,
² Εργαστήριο Φαρμακολογίας,
³ Εργαστήριο Βιοχημείας, Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης,
⁴ Ουρολογική Κλινική Ιπποκρατείου Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης

τάριο χώρο και έτσι ελάττωση του προφορτίου^{2,4}. Συμπερασματικά ελαττώνει το προφορτίο, τις περιφερικές αντιστάσεις και αυξάνει την καρδιακή παροχή. Έχει και άμεσες δράσεις στο μυοκάρδιο, αντιστρατευόμενο την υπερτροφία των μυοκαρδιακών ινών μέσω αντιμιτογόνου δράσης και παρεμποδίζει την ίνωση του μυοκαρδίου μέσω ελάττωσης των ινοβλαστών^{5,6}, με αποτέλεσμα να αντιστρατεύεται την αναδιαμόρφωση της αριστεράς κοιλίας.

Προηγούμενες έρευνες αποκάλυψαν ότι σημαντικό μέρος της αντιυπερτασικής δράσης διαφόρων ομάδων αντιυπερτασικών φαρμάκων, σχετίζεται με την πρωταρχικής σημασίας μεσολάβηση του κολπικού ANP, μέσω αύξησης των επιπέδων του πεπτιδίου στο πλάσμα εκφράζεται η αντιυπερτασική τους δράση. Η έρευνα μας στο πεδίο της υπέρτασης σε συσχετισμό με το κολπικό ANP έχει αρχίσει εδώ και περισσότερο από δεκαπέντε χρόνια, με βασικό στόχο μέσα από κλινικές δοκιμές την αξιολόγηση της επίδρασης διαφόρων αντιυπερτασικών φαρμάκων στα επίπεδα πλάσματος του κολπικού ANP σε σχέση με τις μεταβολές της αρτηριακής πίεσης καθώς και τις μεταβολές στις διαστάσεις των αριστερών καρδιακών κοιλοτήτων. Σε αυτές τις προηγούμενες μελέτες έχουμε βρει ότι η Βισοπρολόλη, ένας εκλεκτικός β_1 -αδρενεργικός αποκλειστής και η Σελπρολόλη, ένας α - β_1 αποκλειστής με ταυτόχρονη δράση β_2 -αγωνιστού αυξάνουν τα επίπεδα του κολπικού ANP πλάσματος με ταυτόχρονη μείωση της αρτηριακής πίεσης⁷⁻¹¹. Επίσης η δράση των νεοτέρων β αποκλειστών του τύπου της νεμπιβολόλης και της καρβεδιλόλης σχετίζονται με αύξηση των επιπέδων πλάσματος του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου¹²⁻¹⁴. Ανάλογα είναι τα αποτελέσματα μας από τη δράση φαρμάκων που αναστέλλουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, που σχετίζεται άμεσα με τη δράση του συμπαθητικού συστήματος, όπως η Σιλαζαπρίλη (cilazapril), που αποτελεί έναν αναστολέα μεταρρεπτικού ενζύμου (ACEI) και η ιρβεσαράνη (irbesartan) που είναι αποκλειστής των υποδοχέων AT_1 της αγγειοτενσίνης⁷⁻¹¹. Ανάλογα δεδομένα προκύπτουν και από τη δράση άλλων β -αποκλειστών^{15,16}, καθώς και αναστολέων Ca^{++} όπως η βεραπαμίλη και άλλοι^{17,18}. Οι μελέτες αυτές απέδειξαν ότι οι επιδράσεις των φαρμάκων δεν ήταν το αποτέλεσμα επίδρασης στο μηχανικό φορτίο αλλά θέμα φαρμακολογικής δράσης μέσω του κολπικού ANP⁷⁻¹⁸.

Η τεραζοσίνη είναι μία ουσία που αποτελεί ένα δομικό ανάλογο της πραζοσίνης (prazosin), με δράση εκλεκτικού αποκλειστού των α_1 -αδρενεργι-

κών υποδοχέων. Παρουσιάζει λιγότερο ισχυρή δράση από την πραζοσίνη, διατηρώντας την υψηλή εκλεκτικότητα στους α_1 -αδρενεργικούς υποδοχείς¹⁹.

Αυτή η μελέτη σκοπό έχει τη διερεύνηση της μακροπρόθεσμης αντιυπερτασικής επίδρασης της τεραζοσίνης σε σχέση με τις μεταβολές της συγκέντρωσης του κολπικού ANP (κολπικό νατριουρητικό πεπτιδίο) στο πλάσμα, σε ασθενείς με ηπίου προς μέτριου βαθμού ιδιοπαθή υπέρταση. Η αναζήτηση βιβλιογραφικών αναφορών επί της σχέσης του τρόπου δράσης της τεραζοσίνης με το κολπικό νατριουρητικό πεπτιδίο απέδειξε την πλήρη έλλειψη τοιούτων εκτός της προερχόμενης από τη δική μας ερευνητική ομάδα²⁰.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Συνολικά 30 άνδρες ασθενείς, με μέση ηλικία 65,37 ετών, (διακύμανση 58-74 έτη) με ηπίου προς μετρίου βαθμού ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση ανεπίπλεκτη, με συνυπάρχουσα υπερτροφία προστάτου και υπό αγωγή με τεραζοσίνη, συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Οι παραπάνω ασθενείς ικανοποιούσαν τα κριτήρια για την εισαγωγή και συμμετοχή τους στη μελέτη με α_1 -αδρενεργικούς αποκλειστές. Τα επίπεδα της συστολικής αρτηριακής πίεσης κυμαίνονταν μεταξύ 160-190 mmHg και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης μεταξύ 100-115 mmHg. Μετά από επισταμένη ενημέρωση οι ασθενείς έδιναν γραπτή συγκατάθεση για να συμπεριληφθούν στη μελέτη. Σε όλους τους ασθενείς έγινε ενδεδειγμένος βιοχημικός έλεγχος και ραδιοϊσοτοπικό νεφρόγραμμα για τη διαπίστωση φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας. Έγινε πλήρης υπερηχοκαρδιογραφικός έλεγχος (διαστάσεις κοιλοτήτων, πάχος τοιχωμάτων, διαβαλβιδικές ροές, κλπ), για την πλήρη μελέτη της λειτουργικότητας της αριστεράς κοιλίας και τον καθορισμό των εν γένει διαστάσεων των καρδιακών κοιλοτήτων, καθώς και έλεγχος των καρδιακών βαλβίδων, όλοι δε οι ασθενείς είχαν φυσιολογική συστολική λειτουργία. Με τη βοήθεια του ιστορικού, του ΗΚΓ επιφανείας και του δυναμικού και στατικού σπινθηρογραφήματος καρδιάς με θάλλιο, με γ-κάμερα (SPECT), αποκλείστηκε η ύπαρξη ισχαιμίας. Ασθενείς με στηθάγχη, σακχαρώδη διαβήτη, ελαττωμένη αντοχή στην κόπωση, υπερτροφία αριστεράς κοιλίας και διαταραχών επαναπόλωσης στο ΗΚΓ εξαιρέθηκαν της μελέτης.

Η από μερικούς ασθενείς λαμβανόμενη αντιυ-

περτασική φαρμακευτική αγωγή πριν από την ένταξη στη μελέτη διακόπηκε για 2 βδομάδες, μετά την έλευση δε του χρόνου αυτού, όλοι οι ασθενείς άρχισαν θεραπεία με τεραζοσίνη (Hytrin της φαρμακευτικής εταιρείας Abbot). Το φάρμακο χορηγήθηκε από του στόματος για 30 ημέρες. Η ημερήσια δόση ήταν 1 mg μία φορά την ημέρα για τις πρώτες 7 ημέρες, 2 mg για τις επόμενες 7 ημέρες και 5 mg για την υπόλοιπη περίοδο αυτής της κλινικής μελέτης. Πριν από την έναρξη της θεραπείας καθώς και μετά τη συμπλήρωση ενός μηνός θεραπείας, μετρήθηκαν οι παρακάτω παράμετροι: α) η συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ), η διαστολική αρτηριακή πίεση, (ΔΑΠ), η διάμετρος του αριστερού κόλπου (Ακ), η τελοσυστολική (ΤΣΔΑΚ) και τελοδιαστολική διάμετρος (ΤΔΔΑΚ) της αριστερής κοιλίας, καθώς και το κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας (ΚΕ), τέλος δε τα επίπεδα πλάσματος του ANP. Όλες οι μετρήσεις τόσο πριν όσο και μετά, έγιναν με τον ασθενή σε ύπτια θέση και μετά από περίοδο ηρεμίας 30 λεπτών. Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε με υδραργυρικό σφυγμομόμετρο. Οι διαστάσεις του αριστερού κόλπου και της αριστερής κοιλίας μετρήθηκαν ηχοκαρδιογραφικά από την παραστερνική θέση κατά τον επιμήκη άξονα. Στη μελέτη δεν συμπεριλήφθηκε ομάδα ελέγχου με υπερτασικούς ασθενείς που έπαιρναν άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα, καθ' όσον είναι ήδη γνωστό ότι οι β-αποκλειστές, οι αποκλειστές των διαύλων Ca^{++} και οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου αυξάνουν τα επίπεδα του κολπικού ANP^{1-4,7-10}.

Το κολπικό ANP μετρήθηκε στα δείγματα αίματος που ελήφθησαν από φλεβική παρακέντηση, πριν την έναρξη αγωγής και μία ώρα μετά από τη

λήψη του φαρμάκου, μετά από θεραπεία ενός μηνός. Η συλλογή έγινε σε παγωμένα σωληνάκια, που περιείχαν EDTA-2Na⁺ (1.5 mg/ml) και απροτινίνη (aprotinin: 500 KIU/ml), άμεσα τοποθετούμενα σε πάγο και ακολούθως έγινε άμεση φυγοκέντρηση σε 1500g για 10 λεπτά σε 4° C. Το πλάσμα στη συνέχεια ψύχθηκε και αποθηκεύτηκε στους -70° C, μέχρι τον τελικό προσδιορισμό. Ο ποσοτικός προσδιορισμός του κολπικού ANP έγινε με ραδιοανοσολογική μέθοδο (RIA), χρησιμοποιώντας ένα ραδιοανοσολογικό ANP (J¹²⁵) και με σύστημα θέρμανσης, αερισμού, και κλιματισμού, σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή¹¹. Η πέρι και ενδο διακύμανση στην επεξεργασία ανάλυσης ήταν 3.9% και 9.7% αντιστοίχως. Οι τιμές των αποτελεσμάτων εκφράζονται σε μέση τιμή και η σταθερή απόκλιση με μονάδα μέτρησης pg/ml. Οι φυσιολογικές τιμές υπολογίστηκαν σε 10 υγιείς άνδρες μέσης ηλικίας 51 έτη, (30-60) και ήταν στο εργαστήριο μας 35.3 ± 9.5 pg/ml¹¹⁻¹³.

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων για κάθε μελετώμενη παράμετρο έγινε χρησιμοποιώντας την κατά ζεύγη ανάλυση paired Student's - t-test. Η συσχέτιση των επιπέδων του κολπικού ANP και της συστολικής αρτηριακής πίεσης τόσο πριν όσο και μετά την αγωγή έγινε με ανάλυση γραμμικής συσχέτισης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα εμφανίζονται λεπτομερώς στον πίνακα 1 (εκφράζονται ως μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση, mean \pm SD).

Η μέση τιμή της ΣΑΠ παρουσίασε πτώση κατά 17,66% με τη διάρκεια ενός μηνός χορήγησης

Πίνακας 1. Οι μελετηθείσες παράμετροι εκφράζονται σε μέση τιμή και σταθερή απόκλιση, αναγράφεται δε και η συμπεριφορά της παρατηρούμενης μεταβολής με τη δράση του φαρμάκου, ως εκατοστιαία μεταβολή, σημαντική ή μη σημαντική.

Παράμετροι	Πριν τη θεραπεία	Μετά τη θεραπεία	Μονάδες	% μεταβολή
ANP	43.04 \pm 16.25	56.62 \pm 17.85	pg/mL	+16.40 *
Ακ	36.84 \pm 2.87	36.18 \pm 2.79	mm	αμετάβλητη
ΤΣΔΑΚ	38.06 \pm 5.33	37.66 \pm 4.78	mm	N.S
ΤΔΔΑΚ	52.96 \pm 4.26	51.83 \pm 4.16	mm	N.S
ΣΑΠ	157.66 \pm 21.4	129.81 \pm 11.1	mmHg	-17.66 **
ΔΑΠ	92.5 \pm 8.10	85.33 \pm 4.26	mm/Hg	-7.75 **
ΚΕ ΑΚ	60.8 \pm 5.8	61.4 \pm 5.6	%	Οριακή σημ.

Όπου ANP: κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο, Ακ: διάμετρος αριστερού κόλπου, ΤΣΔΑΚ: τελοσυστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας, ΤΔΔΑΚ: τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας, ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση, ΚΕ ΑΚ: κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας.

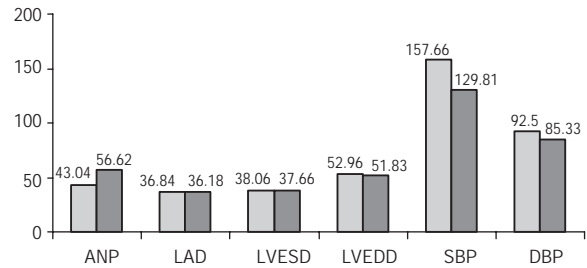
N.S.: μη στατιστικώς σημαντική μεταβολή.

*: αύξηση στις συγκρινόμενες τιμές, με $p < 0.02$, **: ελάττωση στις συγκρινόμενες τιμές, με $p < 0.01$

της τεραζοσίνης, η δε μεταβολή αυτή είναι στατιστικώς σημαντική (από 157.66 ± 21.4 mmHg πριν από το φάρμακο σε 129.81 ± 11.1 mmHg μετά από το φάρμακο $p < 0.01$). Η μέση τιμή της ΔΑΠ παρουσίασε επίσης στατιστικώς σημαντική πτώση, ακολουθώντας την απάντηση της συστολικής πίεσης στη φαρμακευτική αγωγή, κατά 7.75% (από 92.50 ± 8.10 mmHg σε 85.33 ± 4.26 mmHg $p < 0.01$). Οι μέσες τιμές στα επίπεδα πλάσματος του κολπικού ANP παρουσίασαν στατιστικώς σημαντική άνοδο, μετά την επίδραση της τεραζοσίνης, κατά 16.4% (από 43.04 ± 16.25 pg/ml σε 56.62 ± 17.85 pg/ml, $p < 0.02$). Οι αριστερές καρδιακές κοιλότητες παρέμειναν άνευ σημαντικών μεταβολών, έτσι πιο αναλυτικά οι διαστάσεις του αριστερού κόλπου καθώς και της αριστερής κοιλίας, τόσο η ΤΣΔΑΚ όσο και η ΤΔΔΑΚ, παρέμειναν αμετάβλητες ($p > 0.05$). Η λειτουργικότητα της αριστεράς κοιλίας, όπως αυτή αξιολογείται από την εκτίμηση του κλάσματος εξώθησης, τείνει να βελτιώνεται καθώς η παρατηρούμενη ελαφρά αύξηση του ΚΕ παραμένει οριακής στατιστικής σημαντικότητας (από 60.8% σε 61.4%, $p < 0.056$). Πριν από τη χορήγηση του φαρμάκου υπάρχει πτωχή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του κολπικού ANP και της ΣΑΠ ($r = 0.087$) η οποία συσχέτιση βελτιώνεται μετά τη χορήγηση της τεραζοσίνης ($r = 0.238$) όπως προκύπτει από την ανάλυση με γραμμική συσχέτιση.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Μελετήθηκε η μεσοπρόθεσμη επίδραση της τεραζοσίνης, μιας ουσίας με δράση α_1 -αδρενεργικού αποκλειστού, σε μια ομάδα ασθενών με μετρίου βαθμού ανεπίπλεκτη ιδιοπαθή υπέρταση. Παρατηρήθηκε μία σαφής και σταθερή αντιυπερτασική δράση του φαρμάκου μετά από ένα μήνα αγωγή, παρά την ευρέως διαδεδομένη άποψη ότι δεν μπορεί να επιτευχθεί τέτοιο αποτέλεσμα λόγω ταχυφυλαξίας. Μετά από ένα μήνα μονοθεραπείας οι διαστάσεις του αριστερού κόλπου και της αριστερής κοιλίας παρέμειναν αμετάβλητες, ενώ η αρτηριακή πίεση μειώθηκε και τα επίπεδα του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου παρουσίασαν άνοδο (Εικ. 1). Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι η αύξηση των επιπέδων του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου στο πλάσμα είναι το αποτέλεσμα μιας φαρμακολογικής δράσης και όχι το αποτέλεσμα μιας μηχανικής υπερφόρτωσης στις αριστερές καρδιακές κοιλότητες, αφού οι διαστάσεις τους παρέμειναν αμετάβλητες.



Εικ. 1. Σχηματική αναπαράσταση των αλλαγών στις παραμέτρους που μελετώνται πριν και μετά από την αγωγή 30 ημερών με την τεραζοσίνη, (ημερήσια δόση, 1 φορά την ημέρα, 1 mg για τις πρώτες 7 ημέρες, 2 mg για τις επόμενες 7 ημέρες και 5 mg για την υπόλοιπη περίοδο). ANP: κολπικό νατριουρητικό πεπτιδίο (συγκέντρωση πλάσματος σε pg/ml), LAD: διάμετρος αριστερού κόλπου σε mm, LVESD: τελοσυστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας (mm), LVEDD: τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας (mm), SBP: συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg), DBP: διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg).

Η αντιυπερτασική δράση της τεραζοσίνης αποδίδεται κυρίως σε δύο βασικές δράσεις του φαρμάκου. Αφ' ενός μεν οι αγγειοκινητικές δράσεις του φαρμάκου που ασκούνται μέσω αναστολής των α_1 -αδρενεργικών υποδοχέων, στο επίπεδο των μικρών αγγείων τόσο στα αρτηρίδια όσο και στα φλεβίδια.¹⁹ Αφ' ετέρου δε μέσω άμεσης δράσης στο επιθήλιο των νεφρικών σωληναρίων αναστέλλοντας την επαναρρόφηση $\text{Na}^{+19,21}$. Εκτός αυτών η εκλεκτικότητα του φαρμάκου στους α_1 -αδρενεργικούς υποδοχείς προκαλεί μικρότερου βαθμού αντανακλαστική ταχυκαρδία καθώς επιτρέπει στη νορεπινεφρίνη να ασκεί αρνητική παλίνδρομη τροφοδότηση (feedback) μέσω των προσυναπτικών α_2 -αδρενεργικών υποδοχέων¹⁹. Δεν είναι εύκολο να αποφανθεί κανείς εάν η παρατηρούμενη αύξηση των επιπέδων του κολπικού ANP στο πλάσμα είναι αποτέλεσμα αυξημένης έκκρισης ή ελαττωμένου καταβολισμού του πεπτιδίου²¹⁻²⁴. Το 1989 ο Shield και συν. βρήκαν ότι η β-αδρενεργική διέγερση στα κολπικά μυοκύτταρα ποντικών σε καλλιέργειες ανέστειλε την απελευθέρωση του κολπικού ANP, ενώ η α-αδρενεργική διέγερση την αύξησε²⁴. Με βάση αυτά τα δεδομένα, μια μείωση των επιπέδων ANP στο πλάσμα λογικώς ήταν αναμενόμενη. Είναι επίσης γεγονός ότι τα πειραματικά δεδομένα του εργαστηρίου (in vitro) διαφέρουν από τα δεδομένα σε ζώντες οργανισμούς (in vivo), επιπροσθέτως τα δεδομένα από ζώα δεν

είναι πάντα συμβατά με αυτά σε ανθρώπους. Επιπλέον πρόσθετοι μηχανισμοί εμπλέκονται στα *in vivo* πειράματα.

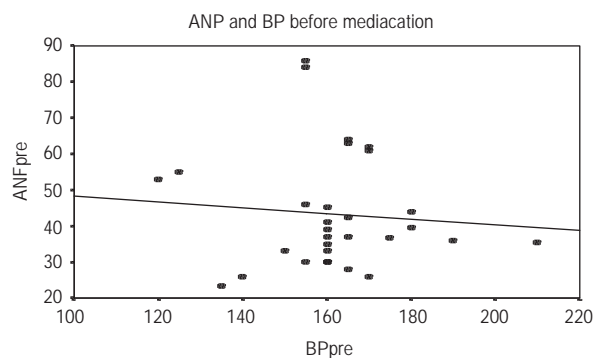
Βιβλιογραφικά υπάρχουν μόνο δύο διαθέσιμες αναλόγου αντικειμένου μελέτες που αφορούν τη δράση των α_1 -αδρενεργικών αποκλειστών, σε υπερτασικούς ασθενείς. Το 1994 οι Semplicini A και συν. σε μελέτη τους ανέφεραν ότι ο μακροχρόνιος α_1 -αδρενεργικός αποκλεισμός δεν επηρέασε τα επίπεδα ANP πλάσματος σε υπερτασικούς ασθενείς²⁵. Την ίδια χρονιά οι Valle R, και συν, ανακοίνωσαν μεταξύ άλλων ότι υπερτασικοί ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τεραζοσίνη 2mg ημερησίως, παρουσίασαν μια πτώση της διαστολικής πίεσης μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας, αλλά τα επίπεδα ANP στο πλάσμα παρέμειναν ανεπηρέαστα²⁶. Είναι αξιοσημείωτο ότι και στις δύο αυτές κλινικές μελέτες, τα επίπεδα του κοιλιακού ANP δεν ελαττώθηκαν παρά την παρατηρηθείσα ελάττωση του καρδιακού προφορτίου. Πέραν τούτων το γεγονός ότι από τα πειραματικά δεδομένα *in vitro* βρέθηκε ότι ο αποκλεισμός των α -αδρενεργικών υποδοχέων ελαττώνει την έκκριση του κοιλιακού ANP από τα μυοκαρδιακά κύτταρα, μπορεί να θεωρηθεί ως πρόσθετος λόγος για την ελάττωση των επιπέδων του κοιλιακού ANP στο πλάσμα²⁴.

Στη δική μας μελέτη οι κλινικώς παρατηρηθείσες μεταβολές στα επίπεδα ANP στο πλάσμα, τόσο της αύξησης όσο και της μη μεταβολής, παρά τη παρατηρούμενη μείωση της αρτηριακής πίεσης, είναι ισοδύναμες. Πιθανώς μεθοδολογικές διαφορές μπορεί να εξηγήσουν τα ελαφρώς διαφορετικά αποτελέσματα. Η απόκλιση από τα θεωρητικώς αναμενόμενα αποτελέσματα πιθανώς υποδηλεί την ύπαρξη κάποιου άγνωστου υπάρχοντος μηχανισμού που υπερκαλύπτει την τάση για χαμηλότερα επίπεδα πλάσματος του κοιλιακού ANP. Θεωρητικά η μείωση της αρτηριακής πίεσης θα έπρεπε να μειώσει το κοιλιακό ANP και η παρατηρούμενη απόκλιση από τα αναμενόμενα αποτελέσματα είναι πιθανώς το σημαντικό μήνυμα από όλες αυτές τις δημοσιεύσεις.

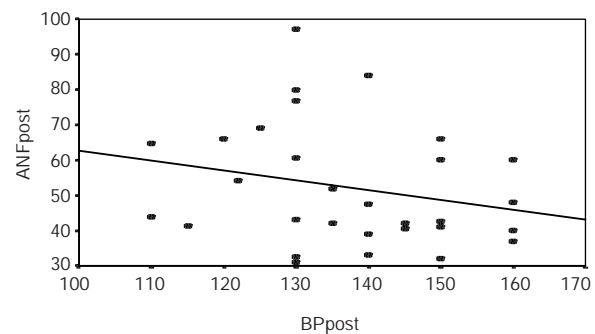
Το διάγραμμα συσχέτισης ANP και ύψους συστολικής αρτηριακής πίεσης (Εικ. 2) δείχνει έλλειψη τοιαύτης, γεγονός που συμφωνεί με το δεδομένο ότι το ANP ανέρχεται αντιδραστικά και σε άλλους μεν υπάρχει εξ αρχής μειωμένη παραγωγή (χαμηλές τιμές παρά την αύξηση της αρτηριακής πίεσης), ενώ σε άλλους υπάρχει μειωμένη ευαισθησία γι' αυτό και χρειάζονται υψηλά επίπεδα για την αναχαίτιση των υπερτασιογόνων μηχανισμών και μάλιστα σε ανώτερα των φυσιολογικών επιπέδων αρτηριακής πίεσης. Μετά τη χορήγηση τεραζοσίνης παρά την αύξηση του ANP παρατηρείται ανάλογη διασπορά τιμών οφειλόμενη στην ποικιλύουσα ευαισθησία (Εικ. 3).

Δεν είναι εύκολο να εξηγηθεί η ασυμφωνία μεταξύ της μείωσης της αρτηριακής πίεσης και της αύξησης των επιπέδων ANP στο πλάσμα μετά τη θεραπεία με α_1 -αναστολείς με βάση το γνωστό υπόστρωμα των υπαρχόντων μοριακών μηχανισμών^{25,26}.

Από πειράματα που έγιναν σε υπερτασικούς αρουραίους βρέθηκε ότι μερικές κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων όπως οι αποκλειστές των AT_1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης²⁷ και οι β -αδρενεργικοί αποκλειστές^{28,29}, αυξάνουν τα επίπεδα του ANP στο πλάσμα μέσω μείωσης της γονιδιακής έκφρασης του γονιδίου του υπεύθυνου για τους υποδοχείς ANP-C, που θεωρείται ότι σχετίζεται με την κάθαρση του ANP²⁷⁻²⁹. Είναι γνωστό ότι



Εικ. 2. Απεικονίζεται η πτωχή γραμμική συσχέτιση συστολικής ΑΠ και ANP πριν από τη χορήγηση της τεραζοσίνης.



Εικ. 3. Απεικονίζεται η βελτίωση της γραμμικής συσχέτισης μεταξύ της συστολικής αρτηριακής πίεσης και του ANP μετά τη χορήγηση τεραζοσίνης για ένα μήνα.

οι α_1 -αδρενεργικοί αναστολείς και οι αποκλειστές των AT_1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, δρουν μέσω κοινών μηχανισμών εξαρτωμένων από την παραγωγή PIP_2 (διφωσφορο-φωσφατιδυλο-ινοσιτόλης -diphosphoro-phosphatidyl-inositol), IP_3 (τριφωσφορική ινοσιτόλη-inositol triphosphate-) και DAG (διακυλογλυκερόλης-diacylglycerol-). Εάν αυτοί οι μηχανισμοί είναι αναμειγμένοι στον καταβολισμό του ANP, τότε πιθανώς να μας παρέχουν μία επαρκή εξήγηση, των μεταβολών στα επίπεδα του κολπικού ANP. Παραμένει άγνωστο αν οι α_1 -αδρενεργικοί αναστολείς παρουσιάζουν μία τέτοια δράση, αλλά εάν πράγματι δρουν έτσι, αυτό θα αποτελούσε μια καλή βάση για την εξήγηση των αποτελεσμάτων μας και τέτοια εξήγηση, που μπορεί να συμβαδίζει με τις πειραματικές in vitro παρατηρήσεις των Shield και συν.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Ανεξάρτητα από το ποιος είναι ο εμπλεκόμενος μηχανισμός, το βασικό μήνυμα της μελέτης μας είναι ότι η τεραζοσίνη ασκεί μέρος της αντιυπερτασικής δράσης της μέσω αύξησης των επιπέδων ANP.

SUMMARY

Kotridis P, Kokkas V, Kyriakou P, Karamouzis M, Salpigidis G, Karantona Ch, Karadoumanis J, Ginis Th, Gouli O, Papadopoulos PK, Vakalopoulos K, Sakantamis G, Papadopoulos GL. Plasma Atrial Natriuretic Peptide in Essential Hypertension after Treatment with terazosin. *Arterial Hypertension* 2006; 15: 142-148.

The aim of this study was to evaluate the medium term effects of the selective α_1 -adrenenergic- blocker terazocin on atrial natriuretic peptide (ANP) levels in patients with moderate essential hypertension. The drug was given orally for 30 days. The daily dose was 1 mg for the first 7 days, 2mg for the next 7 days and 5mg for the remaining period of this clinical trial. At the end of this clinical trial, plasma ANP levels increased by 16.40 % despite the drop in blood pressure while left atrial and ventricular diameters remained unchanged. These findings indicate that the increase of ANP plasma levels is not the result of a mechanical load on the left cardiac chambers but the result of a pharmacological action. These observations also indicate that terazocin exerts part of its antihypertensive action by increasing ANP plasma levels.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. De Bold A, Borenstein H, Veress Am Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rat. *Life Sci* 1981; 28: 89-94.
2. Ferrara R, Mastrolili F, Pasanisi G, et al. Neurohormonal modulation in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2002; 4: D3-D11.
3. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 577-584.
4. Boomsma F, van den Meiracker AH. Plasma A- and B-type natriuretic peptides: physiology, methodology and clinical use. *Cardiovasc Res* 2001; 51: 442-449.
5. Itoh H, Pratt RE, Djau VJ. Atrial natriuretic polypeptide inhibits hypertrophy of vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1990; 86: 1690.
6. Itoh H, Pratt RE, Djau VJ. Atrial natriuretic polypeptide inhibits hypertrophy of vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1990; 86: 1690.
7. Papadopoulos CL, Kokkas B, Kotridis P, et al. Plasma atrial natriuretic peptide in essential hypertension after angiotensin converting enzyme inhibition. *Intern J Angiology* 1995; 4: 44-45.
8. Papadopoulos CL, Kokkas B, Kotridis P, et al. The effect of β_1 -blocker bisoprolol on atrial natriuretic peptide plasma levels in hypertensive patients. *Intern J Angiology* 1995;4: 165-168.
9. Papadopoulos C.L, Kokkas B, Kotridis P, et al. The effect of β_1 -blocker/ β_2 -agonist celiprolol on atrial natriuretic peptide plasma levels in hypertensive patients. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998; 12: 345-346.
10. Papadopoulos C.L, Kokkas B, Anogiannakis G. Beta blockers and atrial natriuretic peptide (ANP) in hypertension. *Intern J Immunopathol Pharmacol* 2000; 13: 107-110.
11. Kotridis P, Kokkas B, Karamouzis M, et al. Plasma atrial natriuretic peptide in essential hypertension after treatment with irbesartan. *Blood Pressure* 2002; 11: 91-94.
12. Παπαδόπουλος ΠΚ. Η επίδραση νεωτέρων αδρενεργικών αποκλειστών σύνθετης δράσης στο κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο (ANP); Διδακτορική διατριβή 2004.
13. Papadopoulos PC, Kotridis P, Kokkas V, et al. Carvedilol increases ANP plasma levels in hypertensive patients. Review of clinical pharmacology and pharmacokinetics international edition 2006; 20: 283-284.
14. Papadopoulos PC, Kokkas V, Kotridis P, et al. Nebivolol increases ANP plasma levels in hypertensive patients. Review of clinical pharmacology and pharmacokinetics international edition 2006; 20: 281-282.
15. Hama J, Nagata S, Takenaka T, et al. Atrial natriuretic peptide and antihypertensive action due to beta - blockade in essential hypertensive patients. *Angiology* 1995;46: 511-516.
16. Hollenberg M, Plum J, Heering P, et al. Influence of beta-lolol on renal function and atrial natriuretic peptide in essential hypertension. *J Hypertension* 1991; 9: 819-824.
17. Kokkas B, Kotridis P, Karamouzis M, et al. Plasma atrial

- natriuretic peptide levels in essential hypertension after treatment with verapamil. *Eur J Drug Metab Pharmacokin* 2002; 27: 45-48.
18. *Iwasaki T, Niwa A, Shinoda T, et al.* Effects of calcium antagonists and nitroglycerin on atrial natriuretic peptide in normal subjects and patients with essential hypertension. *Angiology* 1989; 40: 24-28.
 19. *Kyncl J.* Pharmacology of terazocin: an α_1 – selective blocker. *J Clin Pharmacol* 1993; 33: 878-888.
 20. *Kotridis P, Kokkas V, Kyriakou P, et al.* Plasma atrial natriuretic peptide in essential hypertension after treatment with terazocin. *European Journal of drug and pharmacokinetics* 2003; 28: 143-146.
 21. *Geller D, Currie M, Wakitani K.* Atriopeptides. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 120: 333-338.
 22. *Rosmalen F, Horman J, Tan A, et al.* A sensitive radioimmunoassay of atrial natriuretic peptide in human plasma; some guidelines for clinical applications. *Z Kardiol* 1988; 77 (Suppl 2): 20-25.
 23. *Karamouzis M, Mandroukas K, Deligiannis D, et al.* Changes in atrial natriuretic peptide (a-ANP) in long distance swimmers. *Clin Chem Enzym Comms* 1994; 6: 191-195.
 24. *Shields P, Glembotski C.* Regulation of atrial natriuretic factor-secretion from neonatal rat primary atrial cultures by activators of protein kinases A and C *Biol Chem* 1989; 264: 9322- 9328.
 25. *Semplicini A, Valle R, Serena L, et al.* Long-term alpha-1 adrenoceptor blockade does not affect plasma atrial natriuretic peptide in hypertensive patients. *Horm Metab Res* 1994; 26: 207-208.
 26. *Valle R, Semplicini A, Serena L, et al.* Pressure and metabolic effects of terazocin in essential hypertension. *Cardiologia* 1994; 39: 421-424.
 27. *Yoshimoto T, Naruse M, Naruse K, et al.* Angiotensin II-dependent down regulation of vascular natriuretic peptide type C receptor gene expression in hypertensive rats. *Endocrinology* 1996; 137: 1102-1107.
 28. *Yoshimoto T, Naruse M, Irie K, et al.* Beta-adrenergic antagonist propranolol potentiates hypertensive action of natriuretic peptides. *Eur J Pharmacol* 1998; 12: 61-66.
 29. *Yoshimoto T, Naruse M, Tanabe A, et al.* Potentiation of natriuretic peptide action by beta-adrenergic blocker carvedilol in hypertensive rats: a new antihypertensive mechanism. *Endocrinology* 1998; 139: 81-88.