

ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Δρ. Γεώργιος Ι. Πανουτσόπουλος
Επίκουρος Καθηγητής Φυσιολογίας του Ανθρώπου
Τμήμα Νοσηλευτικής
Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου

- Στην καρδιακή νόσο η λειτουργία της καρδιάς πάσχει.
- Στις αγγειακές νόσους του κυκλοφορικού η μεταφορική λειτουργία είναι αυτή που πάσχει.
- Οι νόσοι του καρδιαγγειακού συστήματος προκαλούν τη δυσλειτουργία πολλών οργάνων.

ΥΠΕΡΤΑΣΗ

- ▶ Αρτηριακή πίεση είναι η πίεση αίματος στα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων.
- ▶ Η αρτηριακή πίεση αυξάνει με την ηλικία.
- ▶ Συστολική > 140mmHg, διαστολική > 90mmHg.
- ▶ Μείωση πρόσληψης άλατος, μείωση σωματικού βάρους, διακοπή καπνίσματος και αύξηση φυσικής δραστηριότητας είναι η βάση της θεραπείας της υπέρτασης.
- ▶ Συνήθως ο αιτιολογικός παράγοντας είναι άγνωστος.
- ▶ Πολυπαραγοντική νόσος που σχετίζεται με κληρονομικούς παράγοντες, αλλά και με τον τρόπο ζωής.

Παθοφυσιολογία Υπέρτασης

- Υπέρταση δημιουργείται όταν αυξάνονται είτε οι περιφερικές αντιστάσεις ή ο κυκλοφορών όγκος αίματος.
- Η συστολή αρτηριδίων αυξάνει την αντίσταση στη ροή αίματος. Η συστολή της καρδιάς προσπαθεί με περισσότερη δύναμη να εξωθήσει το αίμα στα αγγεία, οπότε η αρτηριακή πίεση αυξάνει.
- Προτριχοειδικοί σφιγκτήρες συστέλλονται ή διαστέλλονται για να ρυθμίσουν τη ροή αίματος στα τριχοειδή.

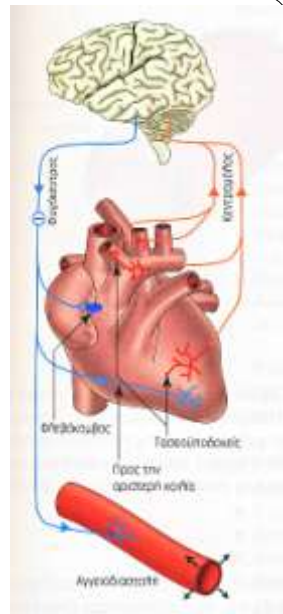
Ρύθμιση αρτηριακής πίεσης

1. Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα
2. Σύστημα Ρενίνης-αγγειοτενσίνης-Αλδοστερόνης

1. Αυτόνομο νευρικό σύστημα

- Μεγάλες αρτηρίες (αορτικό τόξο, δεξιά και αριστερή καρωτίδα) και αριστερή κοιλία έχουν τασεοϋποδοχείς που ρυθμίζουν την αρτηριακή πίεση με νευρική ρύθμιση.
- Πχ σε απότομη αύξηση αρτηριακής πίεσης διεγείρονται οι τασεοϋποδοχείς και δημιουργούνται δυναμικά ενέργειας που μεταφέρονται στο καρδιαγγειακό κέντρο του προμήκη μυελού.

- Αυτό οδηγεί σε μείωση καρδιακής συχνότητας και καρδιακής συστολής και αναστέλλει την αγγειοσύσπαση. Έτσι, η αρτηριακή πίεση επιστέφει στο φυσιολογικό.



2. Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης

- Νεφροί συμβάλλουν στη ρύθμιση αρτηριακής πίεσης επιδρώντας στην αγγειοσύσπαση και τροποποιώντας τον κυκλοφορούντα όγκο αίματος.



- Αγγειοτενσίνη II είναι ισχυρή αγγειοσυσπαστική ουσία που οδηγεί στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης.
- Η αλδοστερόνη αυξάνει την επαναρρόφιση νατρίου από τα ούρα στο αίμα. Μαζί με το νάτριο μεταφέρεται και νερό. Έτσι, ο όγκος αίματος που κυκλοφορεί αυξάνεται, με αποτέλεσμα την αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Υπέρταση - παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακές νόσους

- Γιατί ασκεί μηχανική καταπόνηση στην καρδιά και αγγεία.
- Στην αρτηριοσκλήρυνση ο αυλός των αγγείων μικραίνει και τα τοιχώματα χάνουν την ελαστικότητά τους. Η αρτηριοσκλήρυνση συνήθως στα μεγάλα αγγεία πχ συχνή στις στεφανιαίες αρτηρίες, στην αορτή, στις νεφρικές και εγκεφαλικές αρτηρίες.

- Η συνεχής αυξημένη πίεση αυξάνει το πάχος του καρδιακού μυός (υπερτροφία).
- Η επιπρόσθετη δύναμη για τη συστολή της καρδιάς καθιστά τον καρδιακό μυ ιδιαίτερα ευαίσθητο στη μείωση της αιματικής ροής λόγω αρτηριοσκλήρυνσης στα στεφανιαία αγγεία.

Συμπτώματα υπέρτασης

- Εκδηλώνονται μετά από την αγγειακή βλάβη.
- Εμφανίζονται στα όργανα που είναι ευαίσθητα στην αύξηση της πίεσης πχ καρδιά, εγκέφαλο και νεφρούς.
- Λόγω κακής περιφερικής ροής, εμφανίζονται ψυχρά άκρα, και άλγος κατά τη μυϊκή δραστηριότητα στα κάτω άκρα.

Στόχος φαρμακευτικής αγωγής

- Αναστολή της περαιτέρω επιβάρυνσης:
- Της καρδιάς (στηθάγχη, έμφραγμα μυοκαρδίου, διαταραχές ρυθμού, καρδιακή ανεπάρκεια).
- Των αγγείων (αθηροσκλήρυνση).
- Του ΚΝΣ (αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ισχαιμικό ή αιμορραγικό).
- Των νεφρών (νεφρική ανεπάρκεια).

- Στην αρχή μικρές φαρμακευτικές δόσεις. Οριστική ρύθμιση της θεραπείας μετά την πλήρη δράση των φαρμάκων.
- **Προσοχή** γιατί οι αρχικά μεγάλες δόσεις προκαλούν οξεία μείωση της αρτηριακής πίεσης με ανεπιθύμητα αποτελέσματα (διαταραχή στην εγκεφαλική, στεφανιαία και νεφρική αιματική κυκλοφορία).

► Δράση φαρμάκων με μηχανισμούς όπως:

1. Μείωση καρδιακής παροχής.
2. Μείωση περιφερικής αντίστασης μέσω διαστολής προτριχοειδικών σφιγκτήρων.
3. Μείωση του κυκλοφορούντος όγκου αίματος.
4. Αύξηση της συσώρευσης του αίματος στο φλεβικό σύστημα (επείγουσες καταστάσεις).

Σχετικές ομάδες φαρμάκων

- Διουρητικά
- β-Αποκλειστές
- Αναστολείς ΜΕΑ
- Αναστολείς του υποδοχέα αγγειοτενσίνης II
- Αναστολείς διαύλων ασβεστίου

ΣΤΗΘΑΓΧΗ

- Θωρακικός πόνος λόγω δυσαναλογίας της ανάγκης της καρδιάς για οξυγόνο και της ικανότητας των στεφανιαίων αρτηριών να προμηθεύσουν τον καρδιακό ιστό με αίμα πλούσιο σε οξυγόνο.
- Συμπτώματα στην αρχή σε άσκηση ή έντονη εργασία, σε ηρεμία όταν έχει εξελιχθεί η νόσος.
- Συσφικτικός πόνος στο στέρνο, αντανακλά στον τράχηλο και αριστερό άνω άκρο και ίσως δύσπνοια.

Παθοφυσιολογία Στηθάγχης

- Κάθε στεφανιαία αρτηρία αιματώνει διαφορετικό τμήμα της καρδιάς χωρίς να υπάρχει επικοινωνία μεταξύ τους. Έτσι, κακή αιμάτωση μιας περιοχής σε οξεία μορφή δεν εξισορροπείται με αύξηση της αιμάτωσης κάποιας άλλης αρτηρίας που αιματώνει γειτονική περιοχή. Εάν η στένωση αγγείων γίνει σταδιακά, τότε οι γειτονικές αρτηρίες αναλαμβάνουν μέρος της αιμάτωσης μιας υποαρδευόμενης περιοχής.

- **Η κυκλοφορία στεφανιαίων αρτηριών:**
- Κατά τη συστολή της καρδιάς, πιέζονται οι στεφανιαίες αρτηρίες και η κυκλοφορία του αίματος μειώνεται. Η αορτική βαλβίδα κλείνει μερικώς τις στεφανιαίες αρτηρίες.
- Στη διαστολή, η στεφανιαία κυκλοφορία αποκαθίσταται. Τα στεφανιαία αγγεία γεμίζουν με αίμα στην έναρξη της διαστολής. Όταν αυξάνεται ο καρδιακός ρυθμός μειώνεται ο χρόνος διαστολής, και έτσι μειώνεται η αιματική κυκλοφορία στις στεφανιαίες αρτηρίες.

Στόχος φαρμακευτικής αγωγής

- Αρχικά μείωση πόνου. Μετά ενίσχυση της αντοχής στην άσκηση. Αγωγή για μείωση των διαταραχών του καρδιακού ρυθμού και εμφράγματος.
- Σκοπός να διορθώσει τη δυσαναλογία της ανάγκης του μυοκαρδίου σε οξυγόνο και της προσφοράς σε οξυγόνο, βελτιώνοντας την αιματική κυκλοφορία στις στεφανιαίες αρτηρίες ή μειώνοντας το καρδιακό έργο.

- Επομένως, η μείωση της έντασης της συστολής της καρδιάς, μειώνει την αρτηριακή πίεση ή μειώνει το ρυθμό της συστολής.
- Η στηθάγχη αποτελεί παράγοντα κινδύνου για έμφραγμα.
- Η ασπιρίνη μειώνει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και την προσκόλλησή τους στο ενδοθήλιο των αρτηριών. Έτσι, μειώνεται ο κίνδυνος στένωσης του αυλού στις αρτηρίες και η δημιουργία θρόμβωσης.

Σχετικές ομάδες φαρμάκων

- Οργανικά νιτρώδη
- β-Αποκλειστές
- Αναστολείς διαύλων ασβεστίου

ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ

- Δημιουργείται όταν μια περιοχή της καρδιάς δεν αιματώνεται καλά, με αποτέλεσμα η περιοχή να νεκρώνεται λόγω ανεπάρκειας οξυγόνου. Όσο πιο ψηλά στην πορεία των στεφανιαίων αρτηριών γίνεται η απόφραξη τόσο μεγαλύτερη είναι η περιοχή της καρδιάς που ισχαιμεί.

Παθοφυσιολογία Εμφράγματος

- Αθηροσκλήρυνση λόγω υψηλών επιπέδων χοληστερόλης και λιπιδίων.
- Κάπνισμα, υπερβολική κατανάλωση κορεσμένων λιπών, παχυσαρκία και μειωμένη άσκηση αυξάνουν τη δημιουργία αθηρωματικών πλακών στα τοιχώματα των αρτηριών.
- Μετά το έμφραγμα κίνδυνος σοβαρών αρρυθμιών ή οξείας καρδιακής ανεπάρκειας.

Μέγεθος-εντοπισμός εμφράγματος

- Νεκρωμένο τμήμα καρδιάς αντικαθιστάται από συνδετικό ιστό που δεν συστέλλεται.
- Σε μεγάλη βλάβη καρδιακή ανεπάρκεια.
- Εάν είναι σε περιοχή που γίνεται διάδοση δυναμικών ενέργειας, τότε προκαλείται διαταραχή του καρδιακού ρυθμού.
- Εάν επηρεαστούν οι θηλοειδείς μύες ή οι τενόντιες χορδές τότε αποσυνδέονται από το κοιλιακό τοίχωμα προκαλώντας καρδιακή ανεπάρκεια.

Συμπτώματα εμφράγματος

- Οπισθοστερνικός, συσφικτικός πόνος, αντανακλά στον τράχηλο ή γνάθο και/ή σε ένα ή δύο άκρα. Ισχυρότερος πόνος από αυτόν της στηθάγχης, μεγαλύτερης διάρκειας και δεν περνά με ανάπαυση.
- Πόνος, ανησυχία, άγχος, ναυτία, διαταραχές ρυθμού, υπόταση και καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζονται συχνά στο έμφραγμα.

Στόχος φαρμακευτικής θεραπείας

- Περιορισμός μεγέθους εμφράκτου και μείωση κινδύνου για επιπλοκές.
- Θρόμβος σε όλα τα εμφράγματα, θρομβολυτική θεραπεία μέσα σε 8 ώρες από τα συμπτώματα.
- Συμπτώματα επιδεινώνουν την κατάσταση και ίσως αυξηθεί το μέγεθος εμφράκτου.
- Αναλγητικά και αγχολυτικά για μείωση άγχους και ανησυχίας. Αντιεμετικά για ναυτία. Φάρμακα σε διαταραχές ρυθμού, καρδιακή ανεπάρκεια και υπόταση.

Σχετικές ομάδες φαρμάκων

- Δεν υπάρχουν ειδικά φάρμακα.
- Θρομβολυτικά για λύση θρόμβων.
- Ακετυλοσαλικυλικό για μείωση δραστηριότητας των αιμοπεταλίων.
- Φάρμακα που καθυστερούν αρτηριοσκλήρυνση και μειώνουν τον κίνδυνο εμφράγματος.
- Φάρμακα για επιπλοκές: οργανικά νιτρώδη, β-αποκλειστές, αναστολείς ΜΕΑ, διουρητικά, αναστολείς διαύλων Ca.

ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

- Είναι μια πολύπλοκη, εξελισσόμενη διαταραχή, όπου η καρδιά αδυνατεί να αντλήσει επαρκή ποσότητα αίματος για να ανταποκριθεί στις ανάγκες του σώματος.
- Οφείλεται στη μειωμένη ικανότητα της καρδιάς να πληρωθεί επαρκώς ή να εκτοξεύει το αίμα.
- Η καρδιακή ανεπάρκεια συχνά συνοδεύεται από ανώμαλη αύξηση του όγκου αίματος και μεσοκυττάριου υγρού.

- Αδυναμία καρδιάς να εκτελέσει έργο.
- Μη επαρκή συστολική λειτουργία (συστολική ανεπάρκεια) ή διαστολική λειτουργία (διαστολική ανεπάρκεια). Συστολική ανεπάρκεια απλή σε διάγνωση και αντιμετώπιση. Αιτία η απώλεια μεγάλου τμήματος μυοκαρδίου μετά από έμφραγμα ή χρόνια υπέρταση.
- Καρδιακή ανεπάρκεια εξελίσσεται σταδιακά ή οξεία, επηρεάζει δεξιά, αριστερή κοιλία ή και τις δύο μαζί.

Παθοφυσιολογία καρδιακής ανεπάρκειας

- Σε ανεπάρκεια δεξιάς κοιλίας, το αίμα λιμνάζει στο φλεβικό δίκτυο. Ο όγκος αίματος και η πίεση στην κοιλία αυξάνουν. Η αυξημένη πίεση μεταδίδεται στις φλέβες και τριχοειδή, το πλάσμα διαχέεται από τα αγγεία στον διάμεσο χώρο των ιστών. Εάν ο όγκος που διαφεύγει στους ιστούς είναι μεγαλύτερος από αυτόν που επιστρέφει στην κυκλοφορία θα προκληθεί οίδημα στα κάτω άκρα λόγω βαρύτητας..

- Η αριστερή κοιλία λαμβάνει αίμα από τους πνεύμονες. Εάν η εξώθηση ανασταλεί, τότε το αίμα συσσωρεύεται προς τα πίσω, στους πνεύμονες. Εμφανίζεται ως ήπια δύσπνοια ή σε σοβαρό πνευμονικό οίδημα.
- Καρδιά ελέγχεται από: 1) καρδιακό ρυθμό, 2) πίεση των κοιλιών όταν αυτές γεμίζουν με αίμα (προφορτίο), 3) αντίσταση στην εξώθηση αίματος (μεταφορτίο), 4) συσταλτικότητα των καρδιακών μυϊκών κυττάρων.

- Σε σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένη συσταλτικότητα, η διάταση των καρδιακών μυϊκών κυττάρων είναι μέγιστη. Η συνεχιζόμενη αύξηση του προφορτίου προκαλεί αύξηση της αιματικής συμφόρησης στις φλέβες.
- Στην καρδιακή ανεπάρκεια, γίνεται ανακατανομή αίματος για διατήρηση της λειτουργίας, αλλά αυξάνεται η αντίσταση του αίματος και υπερτροφία της καρδιάς.
- Στη θεραπεία μείωση προφορτίου και μεταφορτίου.

Συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας

- Αίσθημα βάρους, οίδημα κάτω άκρων, αύξηση σωματικού βάρους και αίσθημα πίεσης κάτω από το δεξιό πλευρικό τόξο – **δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια**.
- **Αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια** – βήχας, δύσπνοια, οίδημα στους πνεύμονες. Σταδιακά και δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια.
- Κοινό σύμπτωμα η κόπωση και η μειωμένη αντοχή στην κόπωση.

Αιτίες καρδιακής ανεπάρκειας

- Οξεία καρδιακή ανεπάρκεια μετά από έμφραγμα, βαλβιδικές βλάβες, ταχέως εξελισσόμενη υπέρταση, πνευμονική εμβολή.
- Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια μετά από μικρά εμφράγματα, προοδευτική βαλβιδική νόσο και υπέρταση.
- Φυσική ή ψυχολογική φόρτιση, λοίμωξη με πυρετό, αναιμία ή διαταραχές ρυθμού προκαλούν καρδιακή ανεπάρκεια.

Στόχος φαρμακευτικής αγωγής

- Βελτίωση της λειτουργίας της καρδιάς με αποτέλεσμα την βελτίωση της αντοχής στην άσκηση, τη μείωση των οξέων επεισοδίων και θνησιμότητας.
- Επιτυγχάνεται μειώνοντας το προφορτίο, την περιφερική αντίσταση, το μεταφορτίο και τον κυκλοφορούντα όγκο αίματος (διουρητικά) ή αυξάνοντας τη συσταλτική δύναμη της καρδιάς (θετικά ινότροπα φάρμακα).

Σχετικές ομάδες φαρμάκων

- 1) Διουρητικά (μείωση όγκου αίματος), 2) Αναστολείς ΜΕΑ (αγγειοδιαστολή αρτηριών και μείωση κυκλοφορούντος όγκου αίματος), 3) Νιτρική γλυκερόλη, μονονιτρικός και δινιτρικός ισοσορβίτης (αγγειοδιαστολή φλεβών), 4) Καρδιακές γλυκοσίδες (θετική ινότροπη δράση), 5) Ανταγωνιστές αλδοστερόνης (μείωση όγκου αίματος), 6) β-Αποκλειστές (αγγειοδιαστολή αρτηριακού δικτύου).

Φυσιολογία μυϊκής συστολής

- Το μυοκάρδιο, όπως οι λείοι και φραμμωτοί μύες, απαντά στη διέγερση με εκπόλωση της μεμβράνης. Αυτό ακολουθείται από βράχυνση των συσταλτικών πρωτεϊνών και τελειώνει με χάλαση και επιστροφή στην κατάσταση ηρεμίας. Ωστόσο, αντίθετα από τους σκελετικούς μυς, τα μυοκαρδιακά κύτταρα αλληλοσυνδέονται σε ομάδες οι οποίες απαντούν στη διέγερση ως μία μονάδα και συστέλλονται όλα μαζί οποτεδήποτε διεγείρεται ένα μόνο κύτταρο.

- A) Δυναμικό ενέργειας: Είναι ηλεκτρικά διεγέρσιμα κύτταρα. Έχουν έναν αυτόματο ενδογενή ρυθμό που παράγεται από εξειδικευμένα κύτταρα που βρίσκονται στον φλεβόκομβο και κολποκοιλιακό κόμβο. Τα καρδιακά κύτταρα έχουν επίσης ασυνήθιστα μακρύ δυναμικό ενέργειας, το οποίο μπορεί να διαιρεθεί σε πέντε φάσεις (0 έως 4). Σχήμα

- ▶ B. Καρδιακή συστολή: Ο μηχανισμός συστολής είναι σχεδόν ίδιος με αυτόν του γραμμωτού μυός. Η δύναμη συστολής του καρδιακού μυός σχετίζεται άμεσα με τη συγκέντρωση του ελεύθερου (μη συνδεδεμένου) κυτταροπλασματικού ασβεστίου. Συνεπώς ουσίες που αυξάνουν τα επίπεδα του ασβεστίου οδηγούν σε αύξηση της δύναμης συστολής (ινότροπη δράση).
- ▶ Σημείωση: οι ινότροπες ουσίες αυξάνουν τη συσταλτικότητα της καρδιάς, μεταβάλλοντας άμεσα ή έμμεσα τους μηχανισμούς που ελέγχουν τη συγκέντρωση του ενδοκυττάριου ασβεστίου.

- ▶ 1. Πηγές ελεύθερου ενδοκυττάριου ασβεστίου: Το ασβέστιο προέρχεται από δύο πηγές. Η πρώτη είναι εκτός κυττάρου, όπου το άνοιγμα των τασεοευαίσθητων διαύλων προκαλεί αμέσως αύξηση του ελεύθερου ασβεστίου. Η δεύτερη πηγή είναι η απελευθέρωση ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο και τα μιτοχόνδρια, που αυξάνει περισσότερο τα κυτταροπλασματικά επίπεδα του ασβεστίου.
- ▶ 2. Απομάκρυνση του ελεύθερου κυτταροπλασματικού ασβεστίου: Αν τα επίπεδα του ελεύθερου ασβεστίου παρέμεναν υψηλά, ο καρδιακός μυς θα βρισκόταν σε μόνιμη κατάσταση συστολής, αντί να παρουσιάζει περιοδικές συστολές.

- 1α) Ανταλλαγή νατρίου-ασβεστίου: Το ασβέστιο απομακρύνεται με δευτερογενή ενεργητική μεταφορά.
- 1β) Πρόσληψη ασβεστίου από σαρκοπλασματικό δίκτυο και μιτοχόνδρια: μέσω αντλίας Ca.

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

- ▶ Αναστολείς αδρενεργικών υποδοχέων.
- ▶ Αναστολείς διαύλων Ca.
- ▶ Αναστολείς ΜΕΑ.
- ▶ Αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.
- ▶ Άμεσοι αναστολείς ρενίνης.
- ▶ Διουρητικά.
- ▶ Οργανικά νιτρώδη.
- ▶ Καρδιακές γλυκοσίδες.
- ▶ Κεντρικώς δρώντα αντιϋπερτασικά.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΜΕΑ

- Εμποδίζουν σχηματισμό αγγειοτενσίνης II. Έτσι, εμποδίζεται η συστολή στις μικρές αρτηρίες καθώς μειώνεται η έκκριση αλδοστερόνης από επινεφρίδια.
- Η αθροιζόμενη αγγειοτενσίνη I κατευθύνεται προς εναλλακτικές μεταβολικές οδούς που αυξάνουν την παραγωγή αγγειοδιασταλτικών πεπτιδίων.
- Επίσης, μειώνεται η αποσύνθεση της βραδυκινίνης (παράγεται στους ιστούς που φλεγμαίνουν) και έχει αγγειοδιασταλτική δράση. Έτσι, μείωση περιφερικής αντίστασης.
- Οι αναστολείς ΜΕΑ συνιστώνται όταν τα αντιϋπερτασικά πρώτης γραμμής (διουρητικά ή β-αναστολείς) αντεδείκνυται ή είναι αναποτελεσματικά.

- Η αγγειοδιαστολή είναι αποτέλεσμα της συνδυασμένης δράσης της μειωμένης αγγειοσύσπασης εξαιτίας των χαμηλών επιπέδων αγγειοτενσίνης II και της αγγειοδιασταλτικής δράσης της αυξημένης βραδυκινίνης. Ελαττώνοντας τα επίπεδα της κυκλοφορούσας αγγειοτενσίνης II, οι αναστολείς ΜΕΑ μειώνουν επίσης την έκκριση αλδοστερόνης, με αποτέλεσμα τη μείωση της κατακράτησης νατρίου και νερού.
- Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης συμμετέχει στην υπέρταση, τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και τη διαβητική νεφροπάθεια.

Συστατικά συστήματος Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης

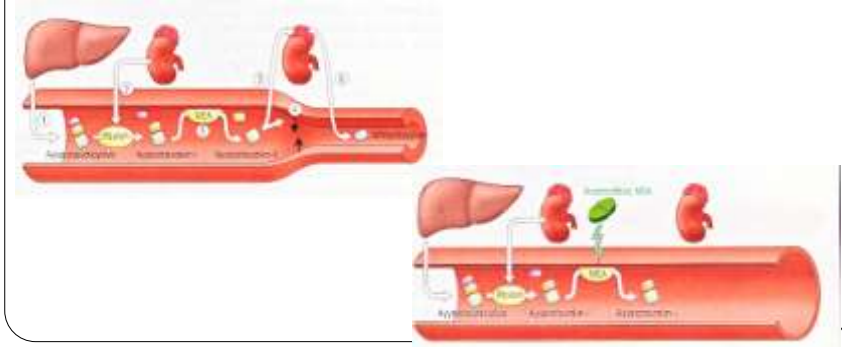
- **Αγγειοτενσίνη II:** Πεπτίδιο που συμμετέχει στην ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, την απελευθέρωση της αλδοστερόνης, την επαναρρόφιση του Na^+ από τα νεφρικά σωληνάκια και την ομοιοστάση υγρών και ηλεκτρολυτών.
- Προέρχεται από το αγγειοτενσινογόνο σε 2 βήματα:
- 1) Η ρενίνη είναι ένζυμο που απελευθερώνεται από τα παρασπειραματικά κύτταρα των νεφρών και διασπά το αγγειοτενσινογόνο σε αγγειοτενσίνη I.
- 2) Το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) παράγει την αγγειοτενσίνη II από αγγειοτενσίνη I.
- Η αγγειοτενσίνη II είναι αγωνιστής, που προσδένεται σε δύο υποδοχείς, AT1 και AT2.

- **Ρενίνη:** Αποτελεί τον παράγοντα που καθορίζει τον ρυθμό παραγωγής της αγγειοτενσίνης II.
- Συντίθεται, αποθηκεύεται και εκκρίνεται με εξωκυττάρωση στην νεφρική αρτηριακή κυκλοφορία από τα κοκκιώδη παρασπειραματικά κύτταρα των προσαγωγών αρτηριδίων.
- Η ρενίνη διασπά το αμινοτελικό άκρο του αγγειοτενσινογόνου, παράγοντας αγγειοτενσίνη I.
- Η αυξημένη έκκριση ρενίνης ενισχύει το σχηματισμό αγγειοτενσίνης II, η οποία διεγείρει τους υποδοχείς AT1, αναστέλλοντας με τη σειρά της την απελευθέρωση ρενίνης.

- Η αγγειοτενσίνη II αυξάνει την αρτηριακή πίεση μέσω των υποδοχέων AT1. Αυτή η δράση αναστέλλει την απελευθέρωση της ρενίνης.
- Η απελευθέρωση της ρενίνης ρυθμίζεται από την αρτηριακή πίεση, την διαιτητική πρόσληψη άλατος και ένα σύνολο φαρμάκων.
- Τα διουρητικά αγκύλης διεγείρουν την απελευθέρωση της ρενίνης ελαττώνοντας την αρτηριακή πίεση και αναστέλλοντας την επαναρρόφηση του NaCl.
- Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη αναστέλλουν τη σύνθεση των προσταγλανδινών και έτσι ελαττώνουν την απελευθέρωση της ρενίνης.
- Τα κεντρικώς δρώντα συμπαθητικολυτικά φάρμακα, και οι β-αδρενεργικοί ανταγωνιστές, ελαττώνουν την έκκριση της ρενίνης.

- **Αγγειοτενσινογόνο:** Αγγειοτενσίνη I δημιουργείται από το αμινοτελικό άκρο του αγγειοτενσινογόνου μέσω ρενίνης.
- Το αγγειοτενσινογόνο είναι μια σφαιρική πρωτεΐνη, που συντίθεται κυρίως στο ήπαρ.
- Η σύνθεση του αγγειοτενσινογόνου διεγείρεται από την φλεγμονή, την ινσουλίνη, τα οιστρογόνα, τα γλυκοκορτικοειδή, τις θυρεοειδικές ορμόνες και την αγγειοτενσίνη II.
- Κατά την κύηση, τα επίπεδα του αγγειοτενσινογόνου στο πλάσμα αυξάνουν λόγω αυξημένων οιστρογόνων. Συνεπώς, ο ρυθμός σύνθεσης της αγγειοτενσίνης II και επομένως η αρτηριακή πίεση επηρεάζονται από μεταβολές των επιπέδων του αγγειοτενσινογόνου.
- Τα αντισυλληπτικά δισκία που περιέχουν οιστρογόνα αυξάνουν τα κυκλοφορούντα επίπεδα του αγγειοτενσινογόνου και ίσως προκαλέσουν υπέρταση.

- **Μηχανισμός δράσης:** Η ρενίνη παράγεται και απελευθερώνεται από τους νεφρούς, όταν μειώνεται η αιμάτωσή τους. Διαχέεται στο αίμα και μετατρέπει το αγγειοτενσινογόνο (σύνθεση στο ήπαρ) σε αγγειοτενσίνη-I, η οποία μέσω του μετατροπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) μετατρέπεται σε αγγειοτενσίνη-II.



- **Αγγειοτενσίνη-II:** Από τις ισχυρότερες αγγειοσυσπαστικές ουσίες του οργανισμού. Συμβάλλει στην αποστολή των μηνυμάτων του ΚΝΣ για αγγειοσυστολή.
- Σημαντική στην αυτορρύθμιση της πίεσης του αίματος στους νεφρούς.
- Διεγείρει την απελευθέρωση αλδοστερόνης από φλοιό επινεφριδίων που αυξάνει την απορρόφηση νατρίου και τον κυκλοφορούντα όγκο αίματος.
- Αυξάνει το αίσθημα της δίψας.
- **Φαρμακοκινητική:**
- Καλή από το στόμα. Παρουσία τροφής μειώνει την απορρόφηση γι' αυτό με άδειο στομάχι. Αποβολή από νεφρούς.

Λειτουργίες και Δράσεις Συστήματος Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης

- Η αγγειοτενσίνη II αυξάνει την ολική περιφερική αντίσταση, μεταβάλλει τη νεφρική λειτουργία και την καρδιακή δομή.
- **Επιδράσεις στην ολική περιφερική αντίσταση:**
- **Άμεση αγγειοσύσπαση:** Η αγγειοτενσίνη II συστέλλει τα προτριχοειδικά αρτηρίδια και τα μετατριχοειδικά φλεβίδια ενεργοποιώντας τους υποδοχείς AT1, που βρίσκονται στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων.
- Η άμεση αγγειοσύσπαση είναι ισχυρότερη στους νεφρούς και σπλαγχικά αγγεία. Η αγγειοσύσπαση είναι πολύ μικρότερη στα αγγεία του εγκεφάλου, των πνευμόνων και των σκελετικών μυών. Ωστόσο, οι υψηλές συγκεντρώσεις της αγγειοτενσίνης II ελαττώνουν την εγκεφαλική και στεφανιαία ροή του αίματος.

- **Ενίσχυση της περιφερικής νοραδρενεργικής νευρομεταβίβασης:** Η αγγειοτενσίνη II ενισχύει την απελευθέρωση της νορεπινεφρίνης από τα συμπαθητικά νεύρα αναστέλλοντας την επαναπρόσληψή τους από αυτά και αυξάνοντας την αγγειακή απάντηση στη νορεπινεφρίνη.
- **Επιδράσεις στο ΚΝΣ:** Η αγγειοτενσίνη αυξάνει το συμπαθητικό τόνο. Μικρές ποσότητες αγγειοτενσίνης II αυξάνουν την αρτηριακή πίεση. Η κυκλοφορούσα αγγειοτενσίνη II ενισχύει την ελάττωση των συμπαθητικών εκκρίσεων, που μεσολαβείται από υποδοχείς της πίεσης, αυξάνοντας έτσι την αρτηριακή πίεση. Η αγγειοτενσίνη II επίσης προκαλεί αίσθημα δίψας και αυξάνει την απελευθέρωση βαζοπρεσίνης από τη νευροϋπόφυση.
- **Απελευθέρωση κατεχολαμινών από το μυελό των επινεφριδίων:**

Επιδράσεις στη νεφρική λειτουργία

- **Μεταβολή της νεφρικής λειτουργίας:** η αγγειοτενσίνη II επηρεάζει σημαντικά τη νεφρική λειτουργία ελαττώνοντας την απέκκριση Na^+ και ύδατος στα ούρα, ενώ αυξάνει την απέκκριση του K^+ .
- **Άμεσες δράσεις αγγειοτενσίνης II στην επαναρρόφηση του Na^+ από τα νεφρικά σωληνάρια:** Αυξάνει την επαναρρόφηση νατρίου, χλωρίου και διττανθρακικών.
- **Απελευθέρωση αλδοστερόνης από το φλοιό των επινεφριδίων:** Αυξάνει τη σύνθεση και έκκριση αλδοστερόνης. Η αλδοστερόνη δρα στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια και τα ουροφόρα σωληνάρια προκαλώντας κατακράτηση Na^+ και απέκκριση K^+ και H^+ .

- **Μεταβολή αιμοδυναμικής κατάστασης των νεφρών:** Η αγγειοτενσίνη II ελαττώνει τη νεφρική αιματική ροή και την απεκκριτική λειτουργία των νεφρών προκαλώντας άμεσα συστολή των λείων μυών των νεφρικών αγγείων, αυξάνοντας τον συμπαθητικό τόνο των νεφρών (δράση του ΚΝΣ).
- Φυσιολογικά, ο GFR μειώνεται ελαφρώς από την αγγειοτενσίνη II.

Επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα

- Η αγγειοτενσίνη II διεγείρει τη μετανάστευση, τον πολλαπλασιασμό και την υπερτροφία των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων, και προκαλεί υπερτροφία των μυοκαρδιακών κυττάρων.

Κλινική φαρμακολογία

- Πολλοί αναστολείς ΜΕΑ είναι προφάρμακα και 100-1000 φορές λιγότερο ισχυροί, αλλά με καλύτερη βιοδιαθεσιμότητα από του στόματος από ότι τα ενεργά μόρια.
- Εξουδετερώνονται κυρίως από τους νεφρούς. Η διαταραγμένη νεφρική λειτουργία ελαττώνει την κάθαρση των ΜΕΑ, επομένως προσαρμογή δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ανεπιθύμητες Ενέργειες

- Υπόταση μπορεί να επέλθει μετά την πρώτη δόση ΑΜΕΑ. Στενή παρακολούθηση των ασθενών με πολλαπλή αντιϋπερτασική θεραπεία.
- Βήχας στο 5-20% των ασθενών. Ο βήχας είναι ξηρός, μη παραγωγικός που μεσολαβείται από τη συσσώρευση βραδυκινίνης, ουσίας Ρ και προσταγλανδινών στους πνεύμονες. Σε διακοπή των ΑΜΕΑ, ο βήχας εξαφανίζεται εντός 4 ημερών.
- Υπερκαλιαιμία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή σακχαρώδη διαβήτη ή σε ασθενείς που λαμβάνουν καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου, β-αναστολείς ή ΜΣΑΦ.

- Επάγουν οξεία νεφρική ανεπάρκεια σε ασθενείς με στένωση νεφρικής αρτηρίας, καρδιακή ανεπάρκεια ή υποογκαιμία λόγω διαρροιών ή διουρητικών.
- Δερματικά εξανθήματα.
- Αγγειοοίδημα (0.5% των ασθενών) στη μύτη, λαιμό, στόμα, γλωττίδα, λάρυγγα, χείλη ή γλώσσα που εξαφανίζεται όταν διακοπεί η θεραπεία.
- Άλλες σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η δυσγευσία, ουδετεροπενία, γλυκοζουρία και ηπατοτοξικότητα.
- **Εγκυμοσύνη και θηλασμός:**
- Όχι στις έγκυες, στα τελευταία 2 τρίμηνα, λόγω κινδύνου πτώσης αρτηριακής πίεσης, μείωσης παραγωγής ούρων στο έμβρυο. Είναι τοξικοί για το έμβρυο.

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων

- Τα αντιόξινα ελαττώνουν τη βιοδιαθεσιμότητα των ΑΜΕΑ.
- ΜΣΑΦ και ασπιρίνη, ελαττώνουν την αντιϋπερτασική δράση των ΑΜΕΑ.
- Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά και τα συμπληρώματα καλίου επιτείνουν την επαγόμενη από τους ΑΜΕΑ υπερκαλιαιμία.

Θεραπευτικές χρήσεις ΑΜΕΑ

- **Υπέρταση:** Η αναστολή του ΜΕΑ ελαττώνει τη συστηματική αγγειακή αντίσταση, τη μέση, τη διαστολική και συστολική αρτηριακή πίεση.
- Οι ΑΜΕΑ μόνοι τους φέρνουν σε φυσιολογικά επίπεδα στο 50% των ασθενών με ήπια προς μέτρια υπέρταση. Το 90% των ασθενών με ήπια προς μέτρια υπέρταση ελέγχονται με συνδυασμό ενός ΑΜΕΑ και είτε ενός αναστολέα διαύλων Ca^{2+} , ενός β-αδρενεργικού αναστολέα ή ενός διουρητικού.
- Συνδυασμοί ΑΜΕΑ με ένα θειαζιδικό διουρητικό ή ένα αναστολέα διαύλων Ca^{2+} για την αντιμετώπιση της υπέρτασης.

- Σε καρδιακή ανεπάρκεια είτε έχουν συμπτώματα είτε δεν έχουν.
- Η αναστολή του ΜΕΑ σε ασθενείς με συστολική δυσλειτουργία εμποδίζει ή καθυστερεί την εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας, ελαττώνει τη συχνότητα του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου και του εμφράγματος του μυοκαρδίου, ελαττώνει τη νοσηλεία και βελτιώνει την ποιότητα ζωής.
- **ΑΜΕΑ στο οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου:** Πρέπει να χορηγούνται αμέσως κατά την οξεία φάση του εμφράγματος και μπορούν να συγχρηγοούνται με θρομβολυτικούς παράγοντες, ασπιρίνη και β-αδρενεργικούς αναστολείς.

- Τα AMEA ελαττώνουν σημαντικά τα ποσοστά εμφράγματος του μυοκαρδίου, εγκεφαλικού και θανάτου.
- Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι η κύρια αιτία νεφροπάθειας. Σε ασθενείς με τύπου 1 και διαβητική νεφροπάθεια, η κατοπτριλή αναστέλλει ή καθυστερεί την εξέλιξη της νεφροπάθειας τόσο μέσω της μείωσης της αρτηριακής πίεσης όσο μέσω διαστολής των νεφρικών απαγωγών αρτηριδίων και αυξάνουν τη διαπερατότητα της διηθητικής μεμβράνης.

Κατοπτριλή (capoten)

- Ισχυρός αναστολέας ΜΕΑ.
- Από του στόματος χορήγηση απορροφάται ταχέως με βιοδιαθεσιμότητα 75%. Βιοδιαθεσιμότητα ελαττώνεται κατά 25-30% με λήψη τροφής.
- Κορυφαία συγκέντρωση στο πλάσμα σε μια ώρα, ταχεία κάθαρση με χρόνο ημίσειας ζωής 2 ώρες.
- Μεγαλύτερο ποσοστό φαρμάκου απεκκρίνεται στα ούρα.
- Η από του στόματος δόση 6.25-150 mg 2-3 φορές ημερησίως, με 6.25 mg 3 φορές ημερησίως για καρδιακή ανεπάρκεια ή 25 mg 2 φορές ημερησίως για υπέρταση.

Εναλαπρίλη (renitec)

- Προφάρμακο, υδρολύεται στο ήπαρ σε εναλαπριλάτη. Εναλαπριλάτη ισχυρός αναστολέας ΜΕΑ.
- Εναλαπρίλη απορροφάται ταχέως από του στόματος με βιοδιαθεσιμότητα 60% (δεν ελαττώνεται με τη λήψη τροφής).
- Κορυφαία συγκέντρωση εναλαπρίλης στο πλάσμα σε 1 ώρα, της εναλαπριλάτης σε 3-4 ώρες.
- Εναλαπρίλη έχει χρόνο ημιζωής 1,3 ώρες, ενώ η εναλαπριλάτη 11 ώρες.
- Απέκκριση μέσω νεφρών.
- Από του στόματος χορήγηση 2.5-40 mg ημερησίως, με δόση έναρξης θεραπείας της καρδιακής ανεπάρκειας 2.5 mg και της υπέρτασης 5mg.

Εναλαπριλάτη

- Δεν απορροφάται από του στόματος. Ενδοφλέβια χορήγηση.
- Για υπερτασικούς δοσολογία 0.625 έως 1.25 mg ενδοφλεβίως για 5 λεπτά. Αυτή η δόση μπορεί να επαναλαμβάνεται κάθε 6 ώρες.

Λισινοπρίλη (zestril)

- Είναι ανάλογο της εναλαπριλάτης, που περιέχει λυσίνη.
- Σε αντίθεση με την εναλαπρίλη, η λισινοπρίλη είναι ενεργός.
- Απορροφάται βραδέως και ατελώς (30%) από του στόματος (δεν ελαττώνεται με τη λήψη τροφής).
- Κορυφαία συγκέντρωση στο πλάσμα σε 7 ώρες.
- Απεκκρίνεται ανέπαφη από τους νεφρούς, χρόνος ημιζωής 12 ώρες.
- Δοσολογία από του στόματος 5-40 mg ημερησίως (μια ή διαιρεμένη δόση) με κατάλληλη δόση έναρξης 5mg για θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας και 10 mg για υπέρταση.

Βεναζεπρίλη (lotensin)

- Προφάρμακο που μετατρέπεται σε βεναζεπριλάτη στο ήπαρ.
- Απορροφάται ταχέως, αλλά ατελώς (37%) από του στόματος (ελαττώνεται ελάχιστα με τη λήψη τροφής).
- Απέκκριση στα ούρα και χολή.
- Κορυφαία συγκέντρωση βεναζεπρίλης στο πλάσμα σε 0.5-1 ώρες και βεναζεπριλάτης σε 1-2 ώρες.
- Η βεναζεπριλάτη έχει χρόνο ημιζωής 10-11 ώρες.
- Η από του στόματος δοσολογία 5-80mg ημερησίως (μονή ή διαιρεμένη δόση).

Φοσινοπρίλη (monopril)

- Προφάρμακο, μετατρέπεται σε φοσινοπριλάτη από το ήπαρ κατά 75%.
- Απορροφάται βραδέως και ατελώς (36%) από του στόματος (ο ρυθμός, όχι η ποσότητα, ελαττώνεται με τη λήψη τροφής).
- Απεκκρίνονται στα ούρα και χολή.
- Κορυφαία συγκέντρωση φοσινοπριλάτης στο πλάσμα σε 3 ώρες, έχει χρόνο ημιζωής 11.5 ώρες. Η κάθαρσή της δεν επηρεάζεται σημαντικά από τη νεφρική βλάβη.
- Από του στόματος δοσολογία 10-80 mg ημερησίως (μονή ή διαιρεμένη δόση).

Τρανδολαπρίλη (ordik)

- Η από του στόματος απορρόφηση δεν ελαττώνεται με τη λήψη τροφής.
- Επίπεδα στο πλάσμα τρανδολαπρίλης (10% βιοδιαθεσιμότητα) και τρανδολαπριλάτης (70% βιοδιαθεσιμότητα).
- Η τρανδολαπριλάτη είναι 8 φορές ισχυρότερη από τρανδολαπρίλη.
- Αποβολή στα ούρα (33% κυρίως τρανδολαπριλάτη) και στα κόπρανα (66%).
- Κάθαρση τρανδολαπριλάτης ελαττώνεται στη νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια.
- Από του στόματος δοσολογία 1-8 mg ημερησίως (μονή ή διαιρεμένη δόση).
- Αρχική δόση 0.5 mg σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικό ή έχουν νεφρική δυσλειτουργία.

Κιναπρίλη (accupril)

- Προφάρμακο, κιναπρίλη μετατρέπεται σε κιναπριλάτη.
- Κιναπρίλη απορροφάται ταχέως σε ποσοστό 60% με κορυφαία συγκέντρωση σε 1 ώρα (ο ρυθμός, όχι το ποσοστό, ελαττώνεται με τη λήψη τροφής).
- Απέκκριση στα ούρα (61%) και κόπρανα (37%).
- Η μετατροπή της κιναπρίλης σε κιναπριλάτη ελαττώνεται σε ασθενείς με ελαττωμένη ηπατική λειτουργία.
- Η από του στόματος δοσολογία της κιναπρίλης είναι 5-80 mg ημερησίως.

Ραμιπρίλη (triatec)

- Στο ήπαρ η ραμιπρίλη μετατρέπεται σε ραμιπριλάτη.
- Απορροφάται ταχέως (κατά 50-60%) με κορύφωση της συγκέντρωσής της στο πλάσμα μέσα σε 1 ώρα (ο ρυθμός, όχι το ποσοστό, ελαττώνει την απορρόφηση με τη λήψη τροφής).
- Απέκκριση κυρίως από τους νεφρούς.
- Η από του στόματος δοσολογία από 1.2-20 mg ημερησίως (μονή ή διαιρεμένη δόση).

Μοεξιπρίλη (univasc)

- Προφάρμακο όπου η μοεξιπρίλη μετατρέπεται σε μοεξιπριλάτη.
- Απορροφάται ατελώς. Βιοδιαθεσιμότητα ελαττώνεται σημαντικά με τη λήψη τροφής.
- Χρόνος ημιζωής 2-12 ώρες.
- Συνιστώμενη δόση 7.5-30 mg ημερησίως (μονή ή διαιρεμένη δόση), ενώ μειώνεται στο μισό σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά ή έχουν νεφρική δυσλειτουργία.

Περινδοπρίλη (conversyl)

- Προφάρμακο, όπου το 30-35% μετατρέπεται σε περινδοπριλάτη από το ήπαρ.
- Αν και η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα της περινδοπρίλης (75%) δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής, ελαττώνεται κατά 35%.
- Απέκκριση κυρίως από τους νεφρούς.
- Από του στόματος δοσολογία 2-16 mg ημερησίως (μονή ή διαιρεμένη δόση).

Πίνακας 17.4 Αναστολείς MEA και ανταγωνιστές υποδοχέα αγγειοτενσίνης II

Αναστολείς MEA

Καπτοπρίλη, Σιλαζοπρίλη, Εναλαπρίλη, Φοσινοπρίλη, Ιμιδαπρίλη, Λισινοπρίλη, Μοσεξιπρίλη, Περινδοπρίλη, Κουίνινοπρίλη, Ραμιπρίλη, Τρανδοπαρίλη

Ανταγωνιστές υποδοχέα αγγειοτενσίνης II

Κανδεσαρτάνη, Επρουσαρτάνη, Ιρβεσαρτάνη, Λοσαρτάνη, Ολιμεσαρτάνη, Τελμισαρτάνη, Βαλισατράνη

- Καπτοπρίλη (Capoten, Hypotensor)
- Εναλαπρίλη (Renitec, Agioten)
- Ραμιπρίλη (Triatec)
- Περινδοπρίλη (Coversyl)
- Λισινοπρίλη (Press-12, Veroxil)
- Φοσινοπρίλη (Monopril)

ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ II

- Προσδένονται στον υποδοχέα AT1 με υψηλή συγγένεια.
- Αναστέλλουν τις περισσότερες βιολογικές δράσεις της αγγειοτενσίνης II, 1) τη σύσπαση των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων, 2) τις ταχείες απαντήσεις στην αύξηση της πίεσης, 3) τις βραδείες απαντήσεις στην αύξηση της πίεσης, 4) τη δίψα, 5) την απελευθέρωση βασοπρεσσίνης, 6) την έκκριση αλδοστερόνης, 7) την απελευθέρωση κατεχολαμινών από τα επινεφρίδια, 8) ενίσχυση της νοραδρεναργικής νευροδιαβίβασης, 9) την αύξηση του συμπαθητικού τόνου, 10) μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας, 11) κυτταρική υπερτροφία και υπερπλασία.

- Η θεραπευτική τους αποτελεσματικότητα είναι ισοδύναμη εκείνης των ΑΜΕΑ, αλλά με διαφορές:
- Οι ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ελαττώνουν τη δραστηριότητα των υποδοχέων AT1 αποτελεσματικότερα από τους ΑΜΕΑ.
- Οι ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II επιτρέπουν την ενεργοποίηση των υποδοχέων AT2.

Θεραπευτικές χρήσεις

- Για θεραπεία υπέρτασης.
- Η ιρβεσαρτάνη και λοσαρτάνη επίσης για διαβητική νεφροπάθεια, η λοσαρτάνη για προφύλαξη από εγκεφαλικό επεισόδιο και η βαλσαρτάνη για καρδιακή ανεπάρκεια και ελάττωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας σε ασθενείς με ανεπάρκεια ή δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου.
- Η αποτελεσματικότητα των αναστολέων των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II στην ελάττωση της αρτηριακής πίεσης συγκρίνεται με εκείνη των ΑΜΕΑ και άλλων αντιϋπερτασικών φαρμάκων, ενώ ταυτόχρονα έχουν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες.

- Προτείνονται οι ΑΜΕΑ ως φάρμακα πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας και τους αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ως εφεδρεία όταν οι ασθενείς δεν ανέχονται ή δεν ανταποκρίνονται ικανοποιητικά στους ΑΜΕΑ.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Συχνότητα αγγειοιδήματος και βήχα μικρότερη από εκείνη με τους ΑΜΕΑ.
- Όχι στην κύηση λόγω τερατογένεσης.
- Προκαλούν υπόταση, ολιγουρία, προοδευτική αζωθαιμία ή οξεία νεφρική ανεπάρκεια.
- Προκαλούν υπερκαλιαιμία σε νεφροπαθείς ή σε ασθενείς που λαμβάνουν συμπληρώματα καλίου ή καλιοσυντηρητικά διουρητικά.

Κλινική Φαρμακολογία

- Από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα είναι μέτρια (<50%, με εξαίρεση την ιβεσαρτάνη 70%) και η πρόσδεσή τους σε πρωτεΐνες είναι υψηλή (>90%).

Καντεσαρτάνη σιλεξετίλη (atacand)

- Προφάρμακο που υδρολύεται πλήρως σε καντεσαρτάνη κατά την απορρόφησή του από τη γαστρεντερική οδό. Χρόνος ημιζωής 9 ώρες.
- Κάθαρση από νεφρούς (33%) και χολή (67%). Η κάθαρση επηρεάζεται από τη νεφρική ανεπάρκεια, αλλά όχι από ήπια προς μέτρια ηπατική ανεπάρκεια.
- Χορήγηση από του στόματος μια ή δύο φορές ημερησίως με συνολική δόση 4-32 mg ημερησίως.

Επροσαρτάνη (teveten)

- Μέγιστη συγκέντρωση 1-2 ώρες μετά από του στόματος χορήγηση, χρόνος ημιζωής 5-9 ώρες.
- Κάθαρση μέσω νεφρικής εξουδετέρωσης και απέκκρισης της στη χολή. Επηρεάζεται τόσο από νεφρική όσο και ηπατική ανεπάρκεια.
- Συνιστώμενη δοσολογία είναι 400-800mg ημερησίως σε 1 ή 2 δόσεις.

Ιρβεσαρτάνη (aprovel)

- Χρόνος ημιζωής 11-15 ώρες.
- Μεταβολίζεται στους νεφρούς (20%) και απεκκρίνεται στη χολή (80%). Η κάθαρση δεν επηρεάζεται από νεφρική ή ήπια προς μέτρια ηπατική ανεπάρκεια.
- Η από του στόματος δοσολογία είναι 150-300mg 1 φορά ημερησίως.

Λοσαρτάνη (cozaar)

- Παρόμοιο αποτέλεσμα με αναστολείς ΜΕΑ. Άρα είναι εναλλακτικές ουσίες των αναστολέων ΜΕΑ. Δράσεις αγγειοτενσίνης-II αναστέλλονται, όμως η έκκριση της αλδοστερόνης δεν μειώνεται σημαντικά.
- Το 14% της από του στόματος δόση μετατρέπεται σε EXP3174, ο οποίος είναι ισχυρότερος ανταγωνιστής των υποδοχέων AT1 από τη λοσαρτάνη.
- Χρόνος ημιζωής λοσαρτάνης 2.5 ώρες, του EXP3174 6-9 ώρες.
- Κάθαρσή τους από νεφρούς και ήπαρ (μεταβολισμός και απέκκριση από χολή) και επηρεάζεται από την ηπατική αλλά όχι από τη νεφρική ανεπάρκεια.
- Λοσαρτάνη χορηγείται από το στόμα 1 ή 2 φορές ημερησίως με συνολική δόση 25-50 mg.

• **Φαρμακοκινητική:**

- Από το στόμα εφάπαξ ημερησίως. Έντονο μεταβολισμό 1^{ης} δίοδου. Απομάκρυνση μέσω ούρων και κοπράνων. Πάνω από 90% συνδέονται με πρωτεΐνες πλάσματος.
- **Ανεπιθύμητες ενέργειες:**
- Παρόμοιες με αναστολείς ΜΕΑ. Δεν προκαλούν σοβαρό βήχα όπως οι αναστολείς ΜΕΑ. Για υπέρταση και καρδιακή ανεπάρκεια. Αντεδεικνύονται στην κύηση.

Ολμεσαρτάνη μεδοξομίλη (**olmetec, olartan**)

- Ανενεργό προφάρμακο, υδρολύεται πλήρως προς ενεργό μορφή, την ολμεσαρτάνη κατά την απορρόφησή του από το γαστρεντερικό.
- Χρόνος ημιζωής 10-15 ώρες.
- Κάθαρση μέσω μεταβολισμού στους νεφρούς και απέκκριση στη χολή. Αν και η νεφρική δυσλειτουργία και οι ηπατοπάθειες ελαττώνουν την κάθαρσή της, δεν απαιτείται προσαρμογή δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια προς μέτρια νεφρική ή ηπατική βλάβη.
- Από του στόματος δοσολογία είναι 20-40 mg άπαξ ημερησίως.

Τελμισαρτάνη (**micardis**)

- Χρόνος ημιζωής 24 ώρες.
- Καθαίρεται από την κυκλοφορία κυρίως μέσω απέκκρισής της στη χολή. Η κάθαρση επηρεάζεται από την ηπατική, αλλά όχι τη νεφρική, ανεπάρκεια.
- Συνιστώμενη από του στόματος δοσολογία είναι 40-80mg άπαξ ημερησίως.

Βαλσαρτάνη (diován)

- Χρόνος ημιζωής 9 ώρες.
- Η λήψη τροφής ελαττώνει σημαντικά την απορρόφησή της.
- Καθαίρεται από την κυκλοφορία από το ήπαρ (70% της συνολικής κάθαρσης). Η κάθαρση επηρεάζεται από την ηπατική, αλλά όχι τη νεφρική ανεπάρκεια.
- Από του στόματος δοσολογία είναι 80-120 mg άπαξ ημερησίως.

Αζιλσαρτάνη μεδοξομίλη

- Προφάρμακο, που υδρολύεται στη γαστρεντερική οδό προς ενεργό φάρμακο αζιλσαρτάνη.
- Διατίθεται σε δόσεις των 40 και 80 mg, που χορηγούνται άπαξ ημερησίως.
- Βιοδιαθεσιμότητα 60% και δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής.
- Χρόνος ημιζωής 11 ώρες.
- Απεκκρίνεται στα ούρα κατά 42% και στα κόπρανα κατά 55%.
- Δεν είναι αναγκαία η προσαρμογή δόσης στους ηλικιωμένους ή τους ασθενείς με νεφρική βλάβη ή ήπια προς μέτρια ηπατική βλάβη.
- Συνιστώμενη δόση 80 mg άπαξ ημερησίως.
- Διτίθεται σε συνδυασμό με διουρητικό χλωροθαλιδόνη (EDARBYCLOR) σε δισκία των 40/12.5 και 40/25 mg άπαξ ημερησίως.

Πίνακας 17.4 Αναστολείς MEA και ανταγωνιστές υποδοχέα αγγειοτενσίνης II

Αναστολείς MEA

Καπτοπρίλη, Σιλαζιπρίλη, Εναλαπρίλη, Φοσινοπρίλη, Ιμιδαπρίλη, Λισιναπρίλη, Μοεξιπρίλη, Περινδοπρίλη, Κουίνιπρίλη, Ραμπεπρίλη, Τρονδοπρίλη

Ανταγωνιστές υποδοχέα αγγειοτενσίνης II

Κανδεσαρτάνη, Επρουσαρτάνη, Ιρβεσαρτάνη, Λοσαρτάνη, Ολιμεσαρτάνη, Τελμισαρτάνη, Βαλσαρτάνη

- **Λοσαρτάνη (Cozaar)**
- Καντεσαρτάνη (Atacand)
- Βαλσαρτάνη (Diovan)
- Ιρβεσαρτάνη (Aprovel)
- Τελμισαρτάνη (Micardis, Pritor)

ΑΜΕΣΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΡΕΝΙΝΗΣ

- Αποτελούν μια νέα κατηγορία αντιϋπερτασικών φαρμάκων που αναστέλλουν τη ρενίνη.
- Το αγγειοτενσινογόνο είναι το μόνο ειδικό υπόστρωμα της ρενίνης και η μετατροπή του σε αγγειοτενσίνη I αποτελεί ρυθμοκαθοριστικό βήμα στην παραγωγή αγγειοτενσίνης II.
- Η ημιφουμαρική αλίσκιρηνή (**rasilez**) είναι ο μόνος άμεσος αναστολέας ρενίνης για κλινική χρήση.

- **Φαρμακολογικές δράσεις:**

- Ισχυρός αναστολέας ρενίνης. Μπλοκάρει την μετατροπή αγγειοτενσινογόνου σε αγγειοτενσίνη I, ελετώντας την επακόλουθη παραγωγή της αγγειοτενσίνης II.
- Ελαττώνει επίσης τα επίπεδα της αλδοστερόνης στο πλάσμα και τα ούρα και ενισχύει τη νατριούρηση.

- **Κλινική φαρμακολογία:**

- Συνιστώμενη από του στόματος δοσολογία είναι 150 ή 300 mg άπαξ ημερησίως. Χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα (2.5%), αλλά η υψηλή της συγγένεια και ισχύ αντιτροπούν τη χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα.

- Μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα εντός 3-6 ωρών. Χρόνος ημιζωής 20-45 ώρες.
- Τα λιπαρά γεύματα ελαττώνουν σημαντικά την απορρόφηση της αλισκιρένης.
- Αποβάλλεται αμετάβλητη στα κόπρανα και το 25% απεκκρίνεται στα ούρα.
- Καλά ανεκτή στους ηλικιωμένους, στους ασθενείς με ηπατοπάθεια και νεφρική ανεπάρκεια και στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

- Θεραπευτικές δράσεις αλισκιρένης στην υπέρταση: Αποτελεσματικός αντιϋπερτασικός παράγοντας που επάγει μια δοσοεξαρτώμενη (75-300 mg) ελάττωση της αρτηριακής πίεσης.
- Εξίσου αποτελεσματική με τους AMEA (ραμπριλίη), τους αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης II (λοσαρτάνη, ιβεσαρτάνη, βαλσαρτάνη) και την υδροχλωριαθειαζίδη στην ελάττωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ήπια προς μέτρια υπέρταση.
- Ο μακρός χρόνος ημιζωής της επιτρέπει τη διατήρηση της αντιϋπερτασικής της δράσης για πολλές μέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

- Η επίδραση της αλισκιρένης σε συνδυασμό με AMEA, αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης II και υδροχλωροθειαζίδη είναι αθροιστική στη μείωση της συστολικής και διαστολικής πίεσης σε σχέση με οποιαδήποτε μονοθεραπεία.
- Η αλισκιρένη είναι αποτελεσματικός αντιϋπερτασικός παράγοντας καλά ανεκτός τόσο ως μονοθεραπεία όσο και σε συνδυαστική θεραπεία.
- Έχει καρδιοπροστατευτική και νεφροπροστατευτική δράση στη συνδυαστική θεραπεία.
- Η αλισκιρένη συνίσταται σε ασθενείς, που δεν ανέχονται άλλα αντιϋπερτασικά φάρμακα, καθώς και σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για περαιτέρω έλεγχο της αρτηριακής πίεσης.

- **Ανεπιθύμητες ενέργειες:**

- Ήπια γαστρεντερικά συμπτώματα, όπως διάρροια σε υψηλές δόσεις (600 mg ημερησίως), κοιλιακό πόνο, δυσπεψία και γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, καφαλαλγία, ρινοφαρυγγίτιδα, ζάλη, κόπωση, λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, οσφυαλγία, αγγειοοίδημα και βήχα (λιγότερο συχνό σε σχέση με τους ΑΜΕΑ).
- Σπασίως, εξάνθημα, υπόταση, υπερκαλιαιμία, αυξημένο ουρικό οξύ, νεφρολιθίαση και ουρική αρθρίτιδα. Όχι στην κύηση.
- Ελαττώνει την απορρόφηση της φουροσεμίδης κατά 50%.