



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ  
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ  
Α΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
Δ/ΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ ΛΑΔΑΣ

**«ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΩΝ ΑΓΓΕΙΟΤΑΣΙΝΗΣ II  
(ΤΕΛΜΙΣΑΡΤΑΝΗ) ΣΤΗ ΘΡΟΜΒΟΓΕΝΕΣΗ ΚΑΙ  
ΣΤΗ ΜΕΤΑΓΕΥΜΑΤΙΚΗ ΥΠΕΡΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΣΕ  
ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ»**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΣΟΛΩΝΑ Θ. ΣΟΛΩΜΟΥ  
ΠΑΘΟΛΟΓΟΥ

ΑΘΗΝΑ 2013

## ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Ημερομηνία αίτησης εκπόνησης διατριβής: 21/04/2000

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής: 29/06/2000

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 07/02/2001

Ημερομηνία κατάθεσης της διατριβής: 09/07/2013

1<sup>η</sup> πρόοδος: 11/02/2004

2<sup>η</sup> πρόοδος: 03/11/2004

3<sup>η</sup> πρόοδος: 01/02/2008

**Μέλη τριμελούς επιτροπής:**

Καθηγητής Ν. Κατσιλάμπρος

Αναπλ. Καθηγητής Μ. Κυριακίδης

Αναπλ. Καθηγητής Δ. Παπαδογιάννης

**Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής:**

Καθηγητής Αθανάσιος-Μελέτιος Δημόπουλος

**Μέλη επταμελούς επιτροπής:**

Καθηγητής Ν. Κατσιλάμπρος

Καθηγητής Π. Σφηκάκης

Αναπλ. Καθηγητής Μ. Κυριακίδης

Αναπλ. Καθηγητής Δ. Παπαδογιάννης

Αναπλ. Καθηγητής Ν. Τεντολούρης

Επικ. Καθηγητής Κ. Μακρυλάκης

Επικ. Καθηγητής Α. Κόκκινος

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής υπό του Ιατρικού Τμήματος του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει την αποδοχή των γνώμων του συγγραφέως.

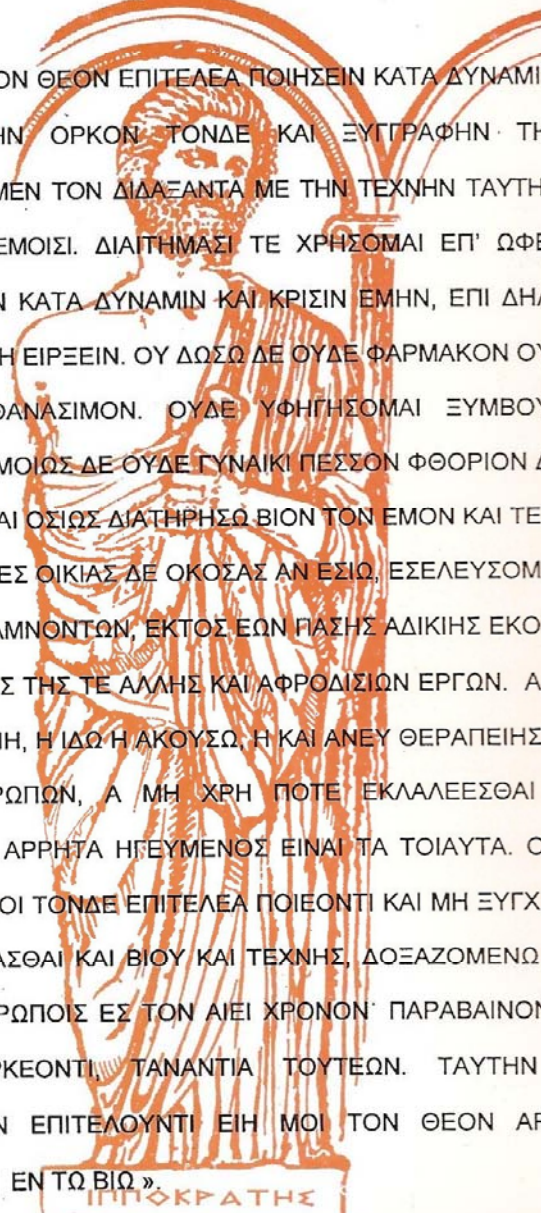
Νόμος 5343/1932, άρθρο 202, §2.

*Στους αγαπημένους μου γονείς*

*Στα παιδιά μου Αικατερίνα και Βασίλη*

*Στους Αναπληρωτές Καθηγητές  
κ. Δημήτριο Παπαδογιάννη  
και Γεώργιο Παπαζάχο†*

**ΕΚ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΥ ΟΡΚΟΥ  
ΚΕΙΜΕΝΟ**



« ΟΜΝΥΜΙ ΤΟΝ ΘΕΟΝ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ. ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΣΚΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ. ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ ΕΙΡΕΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ. ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ. ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ, Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΚΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΛΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ. ΤΑΥΤΗΝ ΤΗΝ ΕΠΑΓΓΕΛΙΑΝ ΕΠΙΤΕΛΟΥΝΤΙ ΕΙΗ ΜΟΙ ΤΟΝ ΘΕΟΝ ΑΡΩΓΟΝ ΚΤΗΣΑΣΘΑΙ ΕΝ ΤΩ ΒΙΩ ».

ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ

## ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΣ ΟΡΚΟΣ

### ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ

« ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΣΤΟ ΘΕΟ ΟΤΙ ΘΑ ΕΚΠΛΗΡΩΣΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ ΑΥΤΟ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ ΟΤΙ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΕΚΕΙΝΟΝ ΠΟΥ ΜΟΥ ΔΙΔΑΞΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ ΙΣΟΝ ΜΕ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ . ΟΤΙ ΘΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΩ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΔΙΑΙΤΑ ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΩΦΕΛΕΙΑ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΟΣΟ ΕΞΑΡΤΑΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ, ΚΑΙ ( ΥΠΟΣΧΟΜΑΙ ΟΤΙ ) ΘΑ ΤΟΥΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΩ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΑ.

ΔΕΝ ΘΑ ΧΟΡΗΓΗΣΩ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ, ΟΣΟ ΚΑΙ ΑΝ ΠΑΡΑΚΛΗΘΩ, ΟΥΤΕ ΘΑ ΥΠΟΔΕΙΩ ΤΕΤΟΙΑ ΣΥΜΒΟΥΛΗ. ΕΠΙΣΗΣ ΔΕΝ ΘΑ ΔΩΣΩ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΟ ΕΚΤΡΩΤΙΚΟ, ΑΓΝΗ ΚΑΙ ΚΑΘΑΡΗ ΘΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ. ΣΕ ΟΣΑ ΣΠΙΤΙΑ ΠΡΟΣΚΑΛΟΥΜΑΙ, ΘΑ ΜΠΑΙΝΩ ΓΙΑ ΤΟ ΚΑΛΟ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΚΡΑΤΩΝΤΑΣ ΤΟΝ ΕΑΥΤΟ ΜΟΥ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΘΕΑΗΜΑΤΙΚΗ ΑΔΙΚΙΑ Η ΑΛΛΗ ΔΙΑΦΘΟΡΑ ΚΑΙ ΠΡΟ ΠΑΝΤΩΝ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΑΦΡΟΔΙΣΙΑΚΗ ΠΡΑΞΗ .

ΟΣΑ ΔΕ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΘΑ ΔΩ Η ΘΑ ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΤΙΣ ΑΣΧΟΛΙΕΣ ΜΟΥ ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΖΩΗ, ΟΣΑ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΚΟΙΝΟΛΟΓΟΥΝΤΑΙ ΣΤΟΥΣ ΕΞΩ, ΘΑ ΤΑ ΑΠΟΣΙΩΠΩ, ΥΠΟΛΟΓΙΖΟΝΤΑΣ ΟΤΙ ΑΥΤΑ ΕΙΝΑΙ ΙΕΡΑ ΜΥΣΤΙΚΑ. ΟΣΟ ΛΟΙΠΟΝ ΘΑ ΤΗΡΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ, ΚΑΙ ΔΕΝ ΘΑ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΙΑΣΩ ΕΙΘΕ ΝΑ ΠΕΤΥΧΑΙΝΩ ΣΤΗ ΖΩΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ, ΕΧΟΝΤΑΣ ΚΑΛΟ ΟΝΟΜΑ ΠΑΝΤΟΤΕ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ ΕΑΝ ΟΜΩΣ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΩ ΚΑΙ ΓΙΝΩ ΕΠΙΟΡΚΟΣ, ΝΑ ΠΑΘΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ.

ΔΙΔΟΝΤΑΣ ΑΥΤΟ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΕΥΧΟΜΑΙ ΝΑ ΕΧΩ ΤΗ ΒΟΗΘΕΙΑ ΤΟΥ ΘΕΟΥ ΣΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ».

ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

<b><u>ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ</u></b> .....	8-14
<b><u>Ι.ΠΡΟΛΟΓΟΣ- ΕΙΣΑΓΩΓΗ</u></b> .....	15
<b><u>ΙΙ.ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u></b>	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ .....	17-24
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗ .....	25-46
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΘΡΟΜΒΟΓΕΝΕΣΗ .....	47-56
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΣΥΣΤΗΜΑ ΡΕΝΙΝΗΣ-ΑΓΓΕΙΟΤΑΣΙΝΗΣ-ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗΣ. 57-73	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΜΕΤΑΓΕΥΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΟΓΕΝΕΣΗ.....	74-82
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ.....	83-90
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΟΓΕΝΕΣΗ – ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΟΓΕΝΕΣΗ - ΤΕΛΜΙΣΑΡΤΑΝΗ.....	91-103
<b><u>ΙΙΙ.ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u></b>	
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	105-106
2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ .....	106
3. ΜΕΘΟΔΟΙ (ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ-ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ-ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ).....	107-108
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....	109-117
<b><u>ΙV. ΣΥΖΗΤΗΣΗ</u></b> .....	118-120
<b><u>V. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</u></b> .....	121
<b><u>VI. ΠΕΡΙΛΗΨΗ-SUMMARY</u></b> .....	122-123
<b><u>VII. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</u></b> .....	124-152

## **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

**Όνοματεπώνυμο:** ΣΟΛΩΝ Θ. ΣΟΛΩΜΟΥ

**Ημερομηνία γέννησης:** 14 Δεκεμβρίου 1955

**Τόπος γέννησης:** Λευκωσία, Κύπρος.

Ολοκλήρωση σπουδών μέσης εκπαίδευσης στο Παγκύπριο Γυμνάσιο το 1974 και και αποφοίτηση με βαθμό 18 (Δεκαοκτώ).

Αποφοίτηση από την **Ιατρική Σχολή του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης** το έτος 1982 με βαθμό «Λίαν καλώς».

**Υπηρεσία υπαίθρου :** Κολλίνες Αρκαδίας 1983-84.

**Λήψη ειδικότητας Παθολογίας** στο νοσοκομείο Νίκαιας-Πειραιά το 1989 (Διευθυντής: Δρ. Γεώργιος Γιαννακούρης).

**Παρούσα θέση:** Από τη λήψη της ειδικότητας και έκτοτε εργάζομαι στο νοσοκομείο Νίκαιας όπου από το 2010 ασκώ τα καθήκοντα του διευθυντού της Α΄ Παθολογικής Κλινικής.

### **Μετεκπαίδευση:**

Έχω μετεκπαιδευτεί στην Υπέρταση σε 2 περιόδους:

1. **Στο Υπερτασικό και Λιπιδαιμικό Ιατρείο** του Α΄ Καρδιολογικού Τμήματος του Νοσοκομείου Νίκαιας το 1992-93. Υπεύθυνος ο διευθυντής Δρ Ε. Παπαστεριάδης.
2. **Στο Υπερτασικό Ιατρείο της Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής** του Πανεπιστημίου Αθηνών το 1997-98. Υπεύθυνος ο Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας κος Δημήτριος Παπαδογιάννης.

### **Εκπαιδευτικό έργο:**

1. Διδασκαλία των γνωστικών αντικειμένων Σημειολογίας και Νοσολογίας των φοιτητών της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών (7<sup>ο</sup> και 8<sup>ο</sup> εξάμηνο) στην Α΄ Παθολογική Κλινική του νοσοκομείου Νίκαιας (ακαδημαϊκό έτος 1997-98 μέχρι και 2004).
2. Εκπαίδευση σε ειδικευόμενους ιατρούς του Νοσοκομείου Νίκαιας στο Υπερτασικό Ιατρείο από το έτος 1999 μέχρι σήμερα.



## ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΜΕ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Η ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΑΠΟΦΡΑΞΕΩΣ ΜΕΤΑ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΙΟΝΤΟΣ ΣΚΕΛΟΥΣ ΤΗΣ ΚΑΜΠΥΛΗΣ ΡΟΗΣ-ΟΓΚΟΥ (V-V).  
Γ. Μαθιουδάκης, Ε. Ευαγγελοπούλου, Κ Μπάρλας, Ι. Ροτζιώκος, Β. Βερμισώ, Α. Καρότσης. **Σ. Σολωμού**, Δ. Βενετούλης.  
6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων θώρακος, Αθήνα, 5-8/12/1991.
2. Η ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΔΕΙΚΤΩΝ ΑΕΡΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ (ΔΑΠ) ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ.  
Α. Καρότσης, Κ. Μπάρλας, Ι. Ροτζιώκος, Ι. Μαλέγκος, **Σ. Σολωμού**, Π. Περδικάκη, Η. Βλάμης, Γ. Παπαδάκης, Γ. Μαθιουδάκης.  
6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων θώρακος, Αθήνα, 5-8/12/1991.
3. Η ΤΑΞΙΝΟΜΗΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΤΩΝ ΣΥΝΑΡΤΗΣΕΩΝ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΕΩΣ ΤΟΥ ΚΑΤΙΟΝΤΟΣ ΣΚΕΛΟΥΣ ΤΗΣ ΕΚΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΚΑΜΠΥΛΗΣ ΡΟΗΣ-ΟΓΚΟΥ ΚΣ (Γ (Ρ)) ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΑΕΡΙΣΜΟΥ.  
Γ. Μαθιουδάκης, Ι. Κοττάκης, Ε. Ευαγγελοπούλου, **Σ. Σολωμού**, Ι. Ροτζιώκος, Ε. Αναγνωστάκης, Α. Καρότσης. 7ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Θεσσαλονίκη. 2-5 Δεκεμβρίου 1993.
4. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΩΝ Τ-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΥΠΟΠΛΗΘΥΣΜΩΝ ΣΤΗ Β-ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ (Β-ΧΛΛ) ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΟ ΚΛΙΝΙΚΟ ΣΤΑΔΙΟ ΚΑΙ ΤΗΝ ΥΠΟΓΑΜΑΣΦΑΙΡΙΝΑΙΜΙΑ.  
Γ. Δρίβα, Ν. Λαουτάρης, Σ. Αλεξιά, Μ. Σαμαρίδης, Ν. Νικολάου, Δ. Ζαγοραίος, Α. Μαρινοπούλου, Χ. Σιαμέτη, **Σ. Σολωμού**.  
Αιματολογικό Δίημερο, Λάρισα, 11-13 Νοεμβρίου 1994.
5. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΑΝΑΛΟΓΙΑΣ ΤΩΝ  $CD_4^+ : CDB_8^+$  Τ- ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ Π. ΜΥΕΛΩΜΑ. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΟ ΚΛΙΝΙΚΟ ΣΤΑΔΙΟ.  
Γ. Δρίβα, Ν. Λαουτάρης, Σ. Αλεξιά, Μ. Σαμαρίδης, **Σ. Σολωμού**, Ε. Ντενέζος, Α. Κωτσιγιάννη, Χ. Σιαμέτη, Γ. Μέξη.  
Αιματολογικό Δίημερο, Λάρισα 11-13 Νοεμβρίου 1994.
6. ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ΕΠΟΙΚΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΚΑΙ ΤΗΣ S-ΦΑΣΗΣ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΥΚΛΟΥ ΣΕ Β-ΜΗ HODGKIN ΛΕΜΦΩΜΑ.  
Γ. Δρίβα, Σ. Αλεξιά, Ε. Σαμαρίδης, Π. Μέξη, **Σ. Σολωμού**, Χ. Σιαμέτη.  
8<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ογκολογίας, Αθήνα 9-12 Νοεμβρίου 1995.

7. ΜΕΛΕΤΗ ΜΕ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΤΡΙΑ ΡΟΗΣ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΟΥ, ΤΗΣ ΠΛΟΕΙΔΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ S-ΦΑΣΗΣ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΥΚΛΟΥ ΣΕ ΟΞΕΙΑ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΚΑΙ Β-ΜΗ HODGKIN ΛΕΜΦΩΜΑ ΜΕ ΛΕΥΧΑΙΜΙΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ.  
Γ. Δρίβα, Σ. Αλεξιά, Ε. Σαμαρίδης, Π. Μέξη, **Σ. Σολωμού**, Χ. Σιαμέτη.  
8ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ογκολογίας, Αθήνα 9-12 Νοεμβρίου 1995.
8. ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΤΟΥ ΜΟΡΙΟΥ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ CD\* ΣΤΟ ΜΥΕΛΟ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ Π. ΜΥΕΛΩΜΑ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟ ΚΛΙΝΙΚΟ ΣΤΑΔΙΟ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ.  
Γ. Δρίβα, Σ. Αλεξιά, Ε. Σαμαρίδης, Γ. Ερωτοκρίτου, **Σ. Σολωμού**, Α. Αναστασιάδου, Δ. Παπαλέξη, Χ. Σιαμέτη.  
7ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη 14-17 Δεκεμβρίου 1995.
9. ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΥ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΥ ΤΟΥ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΔΥΣΚΡΑΣΙΩΝ ΜΕ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΗ ΕΝΤΟΠΙΣΗ.  
Ν. Λαουτάρης, Θ. Χατζής, Σ. Αλεξιά, Γ. Δρίβα, Γ. Ερωτοκρίτου, **Σ. Σολωμού**, Ε. Σαμαρίδης, Χ. Μπέλεση.  
8ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο, Αθήνα 6-9 Νοεμβρίου 1997.
10. Η ΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΟΚΤΡΕΟΤΙΔΙΟΥ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑΣ.  
**Σ. Σολωμού**, Δ. Βουτσινάς, Κ. Πουλόπουλος, Ν. Λάκης, Β. Βουρίκης, Ν. Γαλανάκης.  
27ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα 8-12 Μαΐου 2001.
11. ΡΥΘΜΙΣΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΟΥΣ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥΣ  
Παπαργυρίου Ι., Αβραμόπουλος Η., Παπαζάχος Γ., Παπαδογιάννης Δ., Παπαζάχου Ο., **Σολωμού Σ.**, Καρμανιόλας Κ., Κατσιλάμπρος Ν.  
7ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αρτηριακής Υπέρτασης, Αθήνα 1-3 Μαρτίου 2001.
12. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΣΤΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΥΠΟ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΣΕ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟ ΙΑΤΡΕΙΟ.  
**Σολωμού Σ.**, Παπαζάχου Ο., Θεοδόσης Π., Πουλάκη Μ., Δαούκου Μ., Κούκου Ε., Παπαργυρίου Ι., Παπαδογιάννης Δ.  
9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Παθολογίας, Αθήνα 6-11 Οκτωβρίου 2003.
13. ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΚΑΙ ΑΛΛΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ Β ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΎΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ  
Παπαζάχου Ο., Πουλάκη Μ., Κούκου Ε., Θεοδόσης Π., Δαούκου Μ., **Σολωμού Σ.**, Παπαργυρίου Ι., Παπαδογιάννης Δ.  
9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Παθολογίας, Αθήνα 6-11 Οκτωβρίου 2003.

14. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΚΑΙ ΑΛΛΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΕ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ.  
**Σ. Σολωμού**, Β. Παλόγλου, Δ. Βουτσινάς, Ν. Γαλανάκης.  
 30<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα 27 Απριλίου - 1 Μαΐου 2004.
15. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΕΝΟΣ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥ ΙΑΤΡΕΙΟΥ.  
 Ο. Παπαζάχου, Ε. Τσαγκαρόπουλος, **Σ. Σολωμού**, Η. Τσούγκος, Ι. Παπαργυρίου, Δ. Παπαδογιάννης.  
 1<sup>ο</sup> Συνέδριο Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Αθηνών, Αθήνα 4-6 Ιουνίου 2004.
16. ΜΕΛΕΤΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΗΜΙΠΑΡΕΣΗΣ ΣΤΗ ΜΕΤΡΗΘΕΙΣΑ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΣΤΟ ΠΑΣΧΟΝ ΑΚΡΟ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΗΚΑΝ ΣΕ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΡΙΤΟΒΑΘΜΙΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ.  
**Σ. Σολωμού**, Α. Γρίβας, θ. Σαχινίδης, Μ. Ψιλογιαννόπουλος-Τάγκαλος.  
 33<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα 2-5 Μαΐου 2007.
17. ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΑΙ ΣΥΝΟΔΩΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΗΜΙΠΛΗΓΙΑ ΠΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΗΚΑΝ ΣΕ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΡΙΤΟΒΑΘΜΙΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ.  
**Σ. Σολωμού**, Α. Γρίβας, θ. Σαχινίδης, Μ. Ψιλογιαννόπουλος-Τάγκαλος. 33<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα 2-5 Μαΐου 2007.
18. ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΣΕ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥΣ ΜΕ ΣΥΝΟΔΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ.  
 Παπαργυρίου Ι., Χανιώτης Δ., **Σολωμού Σ.**, Παπαδημητρίου Χ., Ντέντα Ε., Πέτσας Α., Παναγούλιας Γ., Χανιώτης Φ.  
 7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο Παχυσαρκίας Αθήνα 3-5 Απριλίου 2008.
19. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ ΣΕ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟ ΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΟ PROFILE.  
 Ι. Παπαργυρίου, Γ. Παναγούλιας, **Σ. Σολωμού**, Χ. Μπασαγιάννης, Χ. Μανιώτης, Ν. Σκληρός, Α. Πέτσας, Δ. Παπαδογιάννης.  
 11<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Λιπιδιολογίας, Αθηροσκλήρωσης και Αγγειακής Νόσου, Αθήνα 5-7 Ιουνίου 2008.
19. ΕΝΔΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ ΠΡΟΣΘΕΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ ΑΠΟ LISTERIA MONOCYTOGENES.  
**Σ. Σολωμού**, Ο. Κοσμοπούλου, Α. Παπαδάκη, Β. Πατάκας, Α. Πελεκάνου, Γ. Ερωτόκριτου, Ν. Γαλανάκης  
 37<sup>ο</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα 17-21 Μαΐου 2011.
20. ΨΥΧΟΓΕΝΗΣ ΑΝΟΡΕΞΙΑ: ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΟΡΩΔΟΥΣ ΑΤΡΟΦΙΑΣ ΜΥΕΛΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ ΣΕ ΔΥΟ ΑΣΘΕΝΕΙΣ.  
**Σ. Σολωμού**, Κ. Βαλλιανάτου, Ο. Κοσμοπούλου, Α. Πελεκάνου, Ε. Ουρανού, Π. Ντάσκα, Γ. Ερωτόκριτου.  
 38<sup>ο</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα 16-19 Μαΐου 2012.

## ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. CHANGES IN CD<sub>4</sub><sup>+</sup>: CD<sub>8</sub><sup>+</sup> RATIO AND M-PROTEIN CORRELATED WITH CLINICAL STAGE IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA.  
S. Driva, N. Laoutaris, S. Alexia, M. Samaridis, P. Mexi, E. Denezos, **S. Solomou**, Ch. Belesi, H. Manioudaki.  
XIII Meeting of the International Society of Haematology, Istanbul 3-8 September 1995.
2. DIAGNOSTIC APPLICATION OF TWO-COLOUR FLOW CYTOMETRY IN B-CHRONIC LYMPHOPROLIFERATIVE SYNDROMES.  
G. Driva, S. Alexia, S. Pagonis, **S. Solomou**.  
First Balkan Immunology Conference.  
Belgrade, Yugoslavia, November 29-December 2, 1995. Abstracts p. 54.
3. SOLITARY PLASMACYTOMA OF THE NECK, IMMUNOPHENOTYPIC CHARACTERISTICS OF ONE CASE AND COMPARISON WITH DISSEMINATED CASES.  
N. Laoutaris, T. Hatzis, S. Alexia G., Driva, G. Erotokritou, **S. Solomou**, E. Samarides, C. Belessi, E. Manioudaki, N. Galanakis.  
XIV Meeting of the International Society of Haematology, Stockholm, Sweden, August 30 - September 4, 1997.
4. TRANSIENT APLASTIC CRISIS DUE TO PARVOVIRUS B19 IN HETEROZYGOUS SICKLE CELL ANAEMIA AND CHRONIC IRON DEFICIENCY.  
T. Hatzis, N. Laoutaris, A. Mentis, A. Parasi, C. Belesi, E. Manioudaki, E. Samaridis, S. Alexia, T. Foudoulaki, E. Dimitriadou, **S. Solomou**, N. Nikolaou.  
ISH-EHA Combined Haematology Congress, Amsterdam 4-8 July 1998
5. RESPONSE AND NORMALIZATION RATES OF BLOOD PRESSURE AFTER TREATMENT WITH B-BLOCKERS OR DIURETICS IN MEN AND WOMEN.  
J. Papargyriou, N. Tentolouris, D. Papadoyiannis, G. Papazachos, **S. Solomou**, D. Theocharis, E. Kalieris, N. Katsilambros.  
11th European Meeting on Hypertension. Milan June 15-19 2001.
6. FREQUENCY OF TARGET ORGAN DAMAGE IN HYPERTENSIVE PATIENTS OF 3 OUTPATIENT CLINICS IN GREECE.  
I. Papargyriou, **S. Solomou**, G. Panagoulas, N. Tentolouris, E. Deda, A. Petsas, M. Psallas, D. Papadogiannis.  
17th European Meeting on Hypertension. Milan June 15-19, 2007.
7. IMPACT OF TELMISARTAN TREATMENT ON POSTPRANDIAL FIBRINOLYSIS IN ESSENTIAL HYPERTENSION.  
**S. Solomou**, I. Anyfantis, C. Basagiannis, D. Tsalta, I. Papargyriou, D. Papadogiannis.  
21<sup>st</sup> European Meeting on Hypertension, Milan, June 17-20, 2011.

## ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΙΑΤΡΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ  $\gamma$ GT ΣΕ ΟΜΑΔΑ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ.  
Γ.Γ. Γεωργιάδης, **Σ. Σολωμού**, Δ. Παναγιώτου, Π. Βιντζηλαίος.  
ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ, Τόμος 14, Τεύχος 4, σελ. 295-299,1991.
2. ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΚΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ (ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ).  
Γ. Γεωργιάδης, **Σ. Σολωμού**, Δ. Παναγιώτου, Π. Βαρδής.  
ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ, Τόμος 15, Τεύχος 1, σελ. 55-63,1992.
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΗΣ ΛΕΠΡΩΜΑΤΩΔΟΥΣ ΛΕΠΡΑΣ  
ΜΕ ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ.  
Ν. Ηλιόπουλος, **Σ. Σολωμού**  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ, Τόμος 6, Τεύχος 3, σελ. 233-234,  
1992
4. ΝΕΩΤΕΡΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΠΑ ΤΟΝ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΤΗΣ ΑΛΗΘΟΥΣ  
ΠΟΛΥΚΥΤΤΑΡΑΙΜΙΑΣ.  
**Σ. Σολωμού**, Ν. Ηλιόπουλος.  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ, Τόμος 6, Τεύχος 3, σελ. 261-  
263,1992
5. ΣΥΝΔΡΟΜΟ BRUGADA.  
Παπαζάχος Γ.Α., Ιερεμίας Δ.Ι., Παπαζάχου Ο.Γ., **Σολωμού Σ.Θ.**  
ΚΑΡΔΙΑ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΑ, Τόμος V, Τεύχος 6, σελ. 555-557, 2000.
6. ΕΝΔΗΜΙΚΟΣ ΕΞΑΝΘΗΜΑΤΙΚΟΣ ΤΥΦΟΣ.  
Βουτσινάς Δ., **Σολωμού Σ.**, Φούντας θ., Αναγνωστοπούλου Μ., Πανιάρα Ο.,  
Γαλανάκης Ν.  
ΙΑΤΡΙΚΗ 2000, Τόμος 78, Τεύχος 1, σελ. 75-78.
7. ΜΟΝΟΤΟΝΙΚΟΣ ΑΣΘΕΝΗΣ.  
Τσαγκαρόπουλος Ε.Ν., **Σολωμού Σ.Θ.**, Παπαζάχος Γ.Α.  
ΚΑΡΔΙΑ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΑ, Τόμος VI, Τεύχος 2, σελ. 174-176, 2001.

## ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

### ‘IMPACT OF TELMISARTAN TREATMENT ON POSTPRANDIAL FIBRINOLYSIS IN ESSENTIAL HYPERTENSION’

**S. Solomou**<sup>1</sup>, I. Anyfantis<sup>2</sup>, C. Basagiannis<sup>2</sup>, D. Tsalta<sup>2</sup>, I. Papargyriou<sup>2</sup>,  
D.Papadogiannis<sup>2</sup>. *1 First Department of Internal Medicine, Nikaia General Hospital,  
Piraeus, Greece, Piraeus-Greece, 2First Department Of Propaedeutic Medicine,  
Medical School of Athens, Athens-Greece*

Journal of Hypertension Vol 29, e-Supplement A, June 2011

**ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΣΕΜΙΝΑΡΙΩΝ -ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ**

1. Συμμετοχή στην Οργανωτική Επιτροπή του 14<sup>ου</sup> Εκπαιδευτικού Σεμιναρίου Μονάδας Αιμοδυναμικής & Επεμβατικής Καρδιολογίας με θέμα «Η Ενδοαγγειακή θεραπεία των αγγειακών βλαβών της καρδιάς καρωτίδων — νεφρικών και περιφερικών αγγείων». Νίκαια, 21 & 22 Οκτωβρίου 2003.
2. Συμμετοχή στην Οργανωτική Επιτροπή του Μετεκπαιδευτικού Σεμιναρίου με θέμα: «Αντιμετώπιση της Υπέρτασης». Νίκαια, 24 Ιανουαρίου 2004.

**ΟΜΙΛΙΕΣ ΣΕ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ**

- Ομιλία στο στρογγυλό τραπέζι «Η διάγνωση της Υπέρτασης. Τεχνικές μέτρησης. Η διερεύνηση του υπερτασικού. Το Μεταβολικό σύνδρομο», στα πλαίσια του Μετεκπαιδευτικού Σεμιναρίου «Αντιμετώπιση της Υπέρτασης». Νίκαια, 24 Ιανουαρίου 2004.

## **I. ΠΡΟΛΟΓΟΣ - ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί πανδημία της σύγχρονης εποχής και η επίπτωσή της διαρκώς αυξάνει στον παγκόσμιο πληθυσμό. Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί τον αιτιολογικό παράγοντα μεγάλου ποσοστού των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και της ισχαιμικής καρδιακής νόσου και σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως.

Οι περισσότερες επιπλοκές της αρτηριακής υπέρτασης όπως αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι θρομβωτικές και σχετίζονται με την αυξημένη υπερπηκτικότητα του αίματος σε υπέρτασικούς ασθενείς.

Για την αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης διάφορες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων έχουν αναπτυχθεί με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης. Τα αντιυπερτασικά φάρμακα πέραν της σημαντικής αντιυπερτασικής τους δράσης παρουσιάζουν και ποικίλες πλειοτροπικές δράσεις. Ειδικότερα οι ανταγωνιστές των υποδοχέων AT1 της αγγειοτασίνης II εμφανίζονται σε ποικίλες μελέτες να ευοδώνουν την ινωδολυτική δραστηριότητα.

Επιπροσθέτως η κατάσταση πήξης του αίματος πέραν της υπέρτασης επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες εκ των οποίων σημαντικό ρόλο διαδραματίζει και η διαίτα του ασθενούς. Οι παράγοντες πήξης και ινωδόλυσης του αίματος επηρεάζονται από την χρόνια διαίτα του ασθενούς και ιδιαίτερα η διαίτα πλούσια σε λιπαρά οξέα σχετίζεται με αυξημένη υπερπηκτικότητα του αίματος.

Στην παρούσα μελέτη αξιολογήσαμε την επίδραση της τελμισαρτάνης, ενός νεότερου ανταγωνιστή των υποδοχέων AT1 της αγγειοτασίνης II, στη θρομβογένεση και την μεταγευματική υπερπηκτικότητα των υπέρτασικών ασθενών.

Στο γεγονός αυτό συνέβαλε η ερευνητική δεινότητα του αναπληρωτού καθηγητού καρδιολογίας κ. Δημητρίου Παπαδογιάννη, τον οποίο πρωτίστως ευχαριστώ γιατί χωρίς τη βοήθεια του τίποτε δεν θα είχε καταγραφεί, ούτε μελετηθεί και κατηγοριοποιηθεί επαρκώς. Η πολύτιμη καθοδήγησή του ήταν καθοριστικός παράγοντας για την επιτυχία αυτού του πονήματος.

Ιδιαίτερος επίσης, ευχαριστώ και τον επίκουρο καθηγητή Παθολογίας και τ. διευθυντή της Α΄ Παθολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου Νικαίας κ. Νέαρχο Γαλανάκη, για την υποστήριξη και τη συμβολή του στην ολοκλήρωση αυτής της μελέτης.

Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων, ξεχωριστές ευχαριστίες οφείλω στον αγαπητό συνάδελφο ειδικευόμενο καρδιολόγο κ. Αντώνη Δεστούνη, για την καθοριστική συμβολή του στην περάτωση της συγγραφής της παρούσας μελέτης.

Αθήνα, Ιούλιος 2013

Σ.Σ.

## **II. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ**

### **Επιδημιολογικά στοιχεία**

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί τον πιο κοινό, εύκολα αναγνωρίσιμο και αναστρέψιμο παράγοντα κινδύνου για έμφραγμα μυοκαρδίου, ΑΕΕ, καρδιακή ανεπάρκεια, διαχωρισμό αορτής, κολπική μαρμαρυγή και περιφερική αρτηριακή νόσο. Εξαιτίας της αυξανόμενης παχυσαρκίας και της γήρανσης του πληθυσμού η επίπτωση παγκοσμίως της αρτηριακής υπέρτασης αυξάνει, με αποτέλεσμα έως το 2025 υπολογίζεται ότι 1,5 δισεκατομμύρια άνθρωποι θα πάσχουν. Επί του παρόντος 54% των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και 47% της ισχαιμικής καρδιακής νόσου αποδίδεται εις την αρτηριακή υπέρταση [1]. Επομένως η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως και ένα από τα κύρια προβλήματα δημόσιας υγείας σύμφωνα και με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας [2].

### **ΟΡΙΣΜΟΣ**

Ιστορικά μεγαλύτερη έμφαση είχε δοθεί στην διαστολική σε σχέση με τη συστολική αρτηριακή πίεση ως προγνωστικός παράγοντας καρδιαγγειακής θνησιμότητας και συμβαμάτων [3], γεγονός που αποτυπώθηκε και στις πρώτες κατευθυντήριες οδηγίες JNC [4]. Αρκετές και μεγάλες όμως επιδημιολογικές μελέτες κατέδειξαν συνεχή συσχέτιση τόσο με την διαστολική όσο και με την συστολική αρτηριακή πίεση τόσο της καρδιαγγειακής θνησιμότητας όσο και της θνητότητας [5]. Επιπροσθέτως τόσο η διαστολική όσο και η συστολική αρτηριακή υπέρταση συσχετίστηκαν με τη καρδιακή ανεπάρκεια, την περιφερική αρτηριακή νόσο και την νεφρική ανεπάρκεια [6]. Συνεπώς ο ορισμός της αρτηριακής υπέρτασης περιλαμβάνει τόσο τη συστολική όσο και τη διαστολική αρτηριακή πίεση όπως αποτυπώνεται στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης του 2007 στον παρακάτω πίνακα:

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ	ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ
Επιθυμητή	<120 και/ή	<80
Φυσιολογική	120-129 και/ή	80-84
Υψηλή φυσιολογική	130-139 και/ή	85-89
Βαθμού 1 υπέρταση	140-159 και/ή	90-99
Βαθμού 2 υπέρταση	160-179 και/ή	100-109
Βαθμού 3 υπέρταση	≥180 και/ή	≥110
Μεμονωμένη συστολική υπέρταση	≥140 και	<90

### **Σχήμα 1** ESH guidelines 2007.

Συγκριτικά με τις αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες Joint National Committee (JNC) 7 του 2003 [7] δεν ενσωματώνονται σε ενιαίο όρο της προϋπέρτασης οι κατηγορίες με φυσιολογική και υψηλή φυσιολογική αρτηριακή πίεση. Ακόμα και στη Frammigham Study ο κίνδυνος ανάπτυξης αρτηριακής υπέρτασης είναι πολύ υψηλότερος σε ασθενείς με υψηλή φυσιολογική πίεση σε σχέση με φυσιολογική [8].

Επιπλέον δημιουργείται επιπλέον κόστος και ανησυχία σε μεγάλο μέρος πληθυσμού με αποτέλεσμα αδικαιολόγητες ιατρικές επισκέψεις και εξετάσεις, ενώ συμπεριλαμβάνεται πληθυσμός με διαφορετικό καρδιαγγειακό προφίλ και όρια παρεμβάσεων που μπορεί να κυμαίνονται από απλές αλλαγές τρόπου ζωής έως και επιθετική αντιυπερτασική θεραπεία.

Πλέον η διάγνωση και αντιμετώπιση ασθενών με αρτηριακή υπέρταση περιλαμβάνει και τον υπολογισμό του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου, που προσδιορίζεται με την πιθανότητα καρδιαγγειακού συμβάντος την επόμενη δεκαετία και καθορίζεται ως χαμηλού, μέσου, υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες του 2007 όπως φαίνεται και στο σχήμα 2.

Blood pressure (mmHg)					
Other risk factors, OD or Disease	Normal SBP 120–129 or DBP 80–84	High normal SBP 130–139 or DBP 85–89	Grade 1 HT SBP 140–159 or DBP 90–99	Grade 2 HT SBP 160–179 or DBP 100–109	Grade 3 HT SBP ≥180 or DBP ≥110
No other risk factors	Average risk	Average risk	Low added risk	Moderate added risk	High added risk
1–2 risk factors	Low added risk	Low added risk	Moderate added risk	Moderate added risk	Very high added risk
3 or more risk factors, MS, OD or Diabetes	Moderate added risk	High added risk	High added risk	High added risk	Very high added risk
Established CV or renal disease	Very high added risk	Very high added risk	Very high added risk	Very high added risk	Very high added risk

**Σχήμα 2:** Ταξινόμηση καρδιαγγειακού κινδύνου (10ετής κίνδυνος για καρδιαγγειακό συμβάν) ESH 2007, κατευθυντήριες οδηγίες.

Οι ασθενείς με συγκεκριμένο προφίλ καρδιαγγειακού κινδύνου όπως διαβητικοί τύπου 1 και 2, ασθενείς με προηγμένη καρδιαγγειακό συμβάν όπως έμφραγμα μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή με αυξημένους μεμονωμένους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου κατατάσσονται αυτομάτως σε υψηλού κινδύνου και αντιμετωπίζονται επιθετικά. Όλοι οι υπόλοιποι ασθενείς μέσου και χαμηλού κινδύνου πρέπει να αξιολογούνται και κάθε φορά να επιβεβαιώνεται ο συνολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος ώστε να λαμβάνονται οι αντίστοιχες στρατηγικές αντιμετώπισης και θεραπείας. Διάφορα μαθηματικά μοντέλα έχουν αναπτυχθεί προκειμένου να ικανοποιήσουν την ανάγκη ακριβούς καθορισμού του καρδιαγγειακού κινδύνου όπως η Framingham data [9] καθώς και το SCORE project [10], ένα ευρωπαϊκό μοντέλο με εφαρμογή σε χώρες με χαμηλό ή μέτριο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η εφαρμογή αυτών των μοντέλων παραταύτα εμπεριέχει και περιορισμούς κυρίως όσον αφορά την μη αξιολόγηση της καταγραφής της χρονικής διάρκειας επίδρασης του κάθε παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, τον τρόπο αξιολόγησης και μέτρησης του κάθε παράγοντα κινδύνου, καθώς και της μη καταγραφής και άλλων παραμέτρων λόγω διαθεσιμότητας ή και κόστους. Παρακάτω καταγράφονται οι σημαντικότερες παράμετροι καρδιαγγειακού κινδύνου που πρέπει να συναξιολογούνται στον υπολογισμό του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες του 2007 (Πίνακας 1).

<b>Παράγοντες κινδύνου</b>	<b>Υποκλινικές βλάβες οργάνων-στόχων</b>
Συστολική και διαστολική ΑΠ	ΗΚΓικός LVH (Sokolow-Lyon >38mm, Cornell>2400)
Επίπεδα της πίεσης σφυγμού (σε ηλικιωμένους)	Υπερηχοκαρδιογραφικός (LVMI A>125g/m <sup>2</sup> , Γ>110 g/m <sup>2</sup> )
Κάπνισμα	Πάχος καρωτιδικού τοιχώματος (IMT>9mm) ή πλάκα
Δυσλιπιδαιμία TC>190mg/dl LDL>115 mg/dl, HDL A<40mg/dl, Γ<45mg/dl TG>150 mg/dl	Καρωτιδο-μηριαία ταχύτητα σφυγμικού κύματος PWV> 12 m/s
Γλυκόζη νηστείας 102-125 mg/dl	Σφυρο-βραχιόνιος δείκτης <0,9
Διαταραχή ανοχής γλυκόζης	Ήπια αύξηση της κρεατινίνης ορού (A:1,3-1,5 mg/dl, Γ:1,2-1,4 mg/dl)
Κοιλιακού τύπου παχυσαρκία: (περίμετρος μέσης A>102cm,Γ >88cm)	Χαμηλός ρυθμός σπειραματικής διήθησης (<60ml/min/1,73m <sup>2</sup> ), κάθαρση κρεατινίνης <60ml/min
Οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου: A<55 έτη, Γ<65 έτη	Μικρολευκωματινουρία 30-300mg/24h, λόγος αλβουμίνης-κρεατινίνης ≥22(A), ≥31(Γ) mg/g,
<b>Σακχαρώδης Διαβήτης</b>	<b>Καρδιαγγειακή ή νεφρική νόσος</b>
Γλυκόζη νηστείας ≥126 mg/dl σε διαδοχικές μετρήσεις	Αγγειοεγκεφαλική νόσος: Ισχαιμικό ΑΕΕ, εγκεφαλική αιμορραγία, παροδικό ΑΕΕ
Μετά φόρτιση ≥198 mg/dl	Έμφραγμα μυοκαρδίου, στηθάγχη, στεφανιαία επαναγγείωση, καρδιακή ανεπάρκεια
	Διαβητική νεφροπάθεια, πρωτεинуρία, διαταραχή νεφρικής λειτουργίας
	Περιφερική αρτηριακή νόσος
	Προχωρημένη αμφιβληστροειδοπάθεια: αιμορραγίες, εξιδρώματα, οίδημα οπτικής θηλής

**Πίνακας 1:** Παράμετροι καρδιαγγειακού κινδύνου (ESH κατευθυντήριες οδηγίες, Journal of Hypertension 2007).

Συνοπτικά στην αξιολόγηση της πιθανότητας καρδιαγγειακού συμβάντος την προσεχή δεκαετία περιλαμβάνεται η αξιολόγηση παραγόντων κινδύνου όπως η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, το φύλο, το κάπνισμα, η γλυκόζη νηστείας, η κοιλιακού τύπου παχυσαρκία και το οικογενειακό ιστορικό πρώιμου καρδιαγγειακού συμβάντος. Επιπλέον, υποκλινικές βλάβες οργάνων-στόχων όπως η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας ηλεκτροκαρδιογραφικώς ή υπερηχοκαρδιογραφικώς αναγνωρισθείσα, ο κνημοβραχιόνιος δείκτης, η κάθαρση κρεατινίνης και η μικροαλβουμινουρία, η καρωτιδομηριαία ταχύτητα μετάδοσης του σφυγμικού κύματος καθώς και το πάχος του μέσου χιτώνα των καρωτίδων επιδρούν στην αύξηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου. Εν κατακλείδι ο σακχαρώδης διαβήτης καθώς και η παρουσία αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή καρδιαγγειακής νόσου ή νεφρικής νόσου ή περιφερικής αρτηριοπάθειας κατατάσσουν τους ασθενείς σε υψηλού κινδύνου.

Συνοψίζοντας, στον ορισμό της αρτηριακής υπέρτασης πέραν της απλής καταγραφής των ορίων της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης απαιτείται συνανάγνωση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου καθώς και καταγραφή πιθανών δευτεροπαθών αιτίων αρτηριακής υπέρτασης.

## **ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ**

Η αρτηριακή πίεση μεταβάλλεται διαρκώς κατά τη διάρκεια της ημέρας ενώ παρουσιάζει και μεγάλη εποχική, νυχθημέρια διακύμανση ενώ και οι μετεωρολογικές μεταβολές επιδρούν στη διακύμανση της αρτηριακής πίεσης [11, 12]. Συνεπώς κρίνεται αναγκαία η καταγραφή της αρτηριακής πίεσης πολλαπλές φορές μέσα στην ημέρα, σε διαφορετικές περιστάσεις μέσα σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες του 2007. Σημαντικό ρόλο καταλαμβάνει η εξατομίκευση των μετρήσεων της αρτηριακής πίεσης, αφού άτομα με οριακές τιμές αρτηριακής πίεσης και χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου απαιτούν περισσότερες μετρήσεις σε μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, ενώ σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου με υψηλές τιμές αρτηριακής πίεσης η αξιολόγηση πραγματοποιείται σε εύλογα συντομότερο χρονικό διάστημα.

Η αξιολόγηση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να πραγματοποιηθεί με μετρήσεις στο ιατρείο ή στο σπίτι του ασθενούς και με τη χρήση της 24ωρης καταγραφής της αρτηριακής πίεσης.

## **ΜΕΤΡΗΣΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΣΤΟ ΙΑΤΡΕΙΟ**

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2007 η αξιολόγηση της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο πραγματοποιείται σε τουλάχιστον 2 ή 3 επισκέψεις κατά τις οποίες λαμβάνονται 2 μετρήσεις ανά επίσκεψη. Η καταγραφή γίνεται με υδραργυρικό σφυγμομανόμετρο του οποίου τα μηχανικά μέρη διατηρούνται σε άριστη λειτουργική κατάσταση. Άλλες αξιόπιστες συσκευές μέτρησης της αρτηριακής πίεσης, σύμφωνα με τις συστάσεις της Ευρωπαϊκής Εταιρείας υπέρτασης [13], μπορούν να χρησιμοποιηθούν, γεγονός που θα διευρυνθεί τα επόμενα χρόνια λόγω της απαγόρευσης της ιατρικής χρήσης του υδραργύρου. Η περιοδική αξιολόγηση και σύγκριση με το υδραργυρικό σφυγμομανόμετρο είναι απαραίτητη για την περαιτέρω χρήση αυτών των συσκευών.

Προ της καταγραφής της αρτηριακής πίεσης ο ασθενής θα πρέπει να παραμένει σε ήσυχο δωμάτιο χωρίς να έχει προηγηθεί η κατανάλωση καφέ, αλκοόλης και καπνίσματος για τουλάχιστον μισή ώρα προ της μέτρησης.

Ακολούθως κατά την μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο:

1. Λαμβάνονται 2 μετρήσεις με διαφορά 1-2 λεπτών ή και περισσότερες αν είναι πολύ διαφορετικές οι μετρήσεις μεταξύ τους.
2. Χρησιμοποιείται η κατάλληλη περιχειρίδα για το κατάλληλο πάχος βραχίονα (συνήθως 12-13εκ μήκος και 35 εκ περίμετρος και ανάλογα μικρότερα ή μεγαλύτερα μεγέθη).
3. Τοποθετείται η περιχειρίδα στο βραχίονα σε σημείο που να αντιστοιχεί στο ύψος της καρδιάς.
4. Χρησιμοποιείται η φάση Korotkov I και V (εξαφάνιση) για την καταγραφή της συστολικής και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης αντίστοιχα.
5. Κατά την πρώτη επίσκεψη του ασθενούς απαιτούνται μετρήσεις και στα δύο χέρια για την καταγραφή πιθανών διαφορών μεταξύ των δύο άνω άκρων και την ανάδειξη πιθανής περιφερικής αρτηριακής νόσου. Η υψηλότερη τιμή καταγράφεται ως η τιμή αναφοράς.

6. Καταγράφεται σε ειδικές ομάδες πληθυσμών όπως οι ηλικιωμένοι και οι διαβητικοί ασθενείς με υψηλή πιθανότητα εκδήλωσης ορθοστατικής υποτάσεως η αρτηριακή πίεση σε όρθια θέση στο πρώτο και στο πέμπτο λεπτό.
7. Καταγράφεται η καρδιακή συχνότητα για τουλάχιστον 30 sec μετά τη δεύτερη μέτρηση σε καθιστή θέση.

### **24ΩΡΗ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ**

Η 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης δεν υποκαθιστά τους συμβατικούς τρόπους αξιολόγησης της αρτηριακής πίεσης αλλά παρέχει επιπρόσθετες κλινικές πληροφορίες αφού καταγράφεται η αρτηριακή πίεση στην καθημερινή ζωή του ασθενούς η οποία παρουσιάζει μικρή συσχέτιση με τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο γραφείο σύμφωνα με μελέτες [14-16]. Αυτές οι μελέτες επιβεβαίωσαν ότι η 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης έχει καλύτερη συσχέτιση με βλάβες οργάνων-στόχων σε σύγκριση με τις μετρήσεις ιατροείου, καλύτερη προγνωστική ικανότητα του καρδιαγγειακού κινδύνου καθώς και ακριβέστερη καταγραφή της επίδρασης της αντιυπερτασικής αγωγής. Επιπλέον σημαντική κρίνεται η δυνατότητα καταγραφής και της νυκτερινής αρτηριακής πίεσης πέραν της πρωινής, αφού έχει αποδειχθεί η ανωτερότητα της προγνωστικής αξίας της νυκτερινής αρτηριακής πίεσης σε σχέση με την αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια της ημέρας [17] ενώ οι ασθενείς με μη επαρκή πτώση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της νύχτας (non-dippers)[18] σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο βλάβης οργάνων-στόχων [19-22].

Κατά την 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης θα πρέπει:

1. Να χρησιμοποιούνται μόνο συσκευές αξιολογημένες με βάση διεθνή πρωτόκολλα προτυποποίησης.
2. Να χρησιμοποιούνται περιχειρίδες κατάλληλες για το μέγεθος του βραχίονα και προτού γίνει χρήση της συσκευής να συγκρίνεται με το υδραργυρικό σφυγμομανόμετρο ώστε η διαφορά να μην υπερβαίνει  $\pm 5\text{mmHg}$ .
3. Η καταγραφή να γίνεται ανά 30 λεπτά και όχι παραπάνω.
4. Ο αυτόματος ρυθμός απομείωσης να μην υπερβαίνει τα 2 mmHg.
5. Ο ασθενής θα πρέπει κατά τη διάρκεια της μέτρησης να πραγματοποιεί τη συνηθισμένη καθημερινή δραστηριότητα.
6. Θα πρέπει να κρατεί το βραχίονα ακίνητο και σταθερό κατά τη μέτρηση.
7. Ο ασθενής θα πρέπει να καταγράφει σε ημερολόγιο πιθανά ανεπάντεχα γεγονότα καθώς και τις ώρες του μεσημεριανού και νυκτερινού ύπνου.
8. Θεωρείται αξιόπιστη η 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης αν περιλαμβάνει πάνω από το 70% των αναμενόμενων μετρήσεων και τουλάχιστον 12 πρωινές και 7 νυκτερινές μετρήσεις.
9. Οι φυσιολογικές τιμές αρτηριακής πίεσης στην 24ωρη καταγραφή περιλαμβάνουν 130/80 mmHg, 135/85mmHg και 120/70mmHg για την μέση, πρωινή και νυκτερινή καταγραφή της αρτηριακής πίεσης αντίστοιχα.
10. Επιμέρους αξιολογήσεις της πρωινής υπερτασικής αιχμής βρίσκονται ακόμα σε ερευνητικό στάδιο.

Η χρήση της 24ωρης καταγραφής αρτηριακής πίεσης προβλέπεται σε περιπτώσεις όπως:

- 1) Σημαντικής διαφοράς μετρήσεων μεταξύ των επισκέψεων στο γραφείο.
- 2) Όταν υψηλή αρτηριακή πίεση καταγράφεται σε ασθενείς χαμηλού συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου.
- 3) Όταν υπάρχει σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των μετρήσεων στο ιατρείο και στο σπίτι.
- 4) Όταν υπάρχει υψηλή υποψία ανθεκτικής στα φάρμακα υπέρτασης.
- 5) Επί πιθανών υποτασικών επεισοδίων σε ηλικιωμένους και διαβητικούς ασθενείς, και
- 6) Σε εγκύους με αυξημένη αρτηριακή πίεση στο γραφείο και υποψία προεκλαμψίας.

## **ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΣΤΟ ΣΠΙΤΙ**

Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο σπίτι από τον ίδιο τον ασθενή αν και δεν μπορεί να εξισωθεί με την πληθώρα των πληροφοριών που προέρχονται από την 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης, εντούτοις παρέχει αρκετές κλινικές πληροφορίες πέραν της μίας ημέρας καθώς παρουσιάζει αρκετά από τα πλεονεκτήματα της 24ωρης καταγραφής όπως καλή επαναληψιμότητα, αποφυγή του φαινομένου της “λευκής μπλούζας”, και καλύτερη προβλεπτική ικανότητα του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου και της βλάβης οργάνων-στόχων σε σχέση με τις μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο [17, 23, 24].

Η χρήση αξιόπιστων ημιαυτόματων ταλαντωσιμετρικών συσκευών, κυρίως του βραχίονα, η αποφυγή χρήσης του υδραργυρικού πιεσομέτρου, η καταγραφή της αρτηριακής πίεσης το πρωί και το βράδυ σε καθιστή θέση σε ηρεμία και με την περιχειρίδα στο βραχίονα στο ύψος της καρδιάς, η καταγραφή 2-3 μετρήσεων με διαφορά 1 λεπτού και όχι οι πολλαπλές και συνεχείς μετρήσεις καθώς και η ενημέρωση του ασθενούς για την μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης, συμβάλλουν στην ορθή καταγραφή και αξιολόγηση της αρτηριακής πίεσης στο σπίτι με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης του 2007.

Παρακάτω επισυνάπτονται οι φυσιολογικές τιμές της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο, το σπίτι και με 24ωρη καταγραφή (πίνακας 2):

	<b>Συστολική αρτηριακή πίεση</b>	<b>Διαστολική αρτηριακή πίεση</b>
<b>Ιατρείου</b>	140	90
<b>24ωρη</b>	125-130	80
<b>Ημέρας</b>	130-135	85
<b>Νύχτας</b>	120	70
<b>Σπίτι</b>	130-135	85

**Πίνακας 2:** Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες (ESH/ESC) 2007.

### **Φαινότυποι αρτηριακής υπέρτασης**

#### **1) Μεμονωμένη υπέρταση ιατρείου /Υπέρταση της λευκής μπλούζας**

Σε μερικούς ασθενείς παρατηρείται το φαινόμενο η αρτηριακή πίεση που καταγράφεται στο ιατρείο να είναι υψηλή σε σύγκριση με την αρτηριακή πίεση στο σπίτι ή και την 24ωρη καταγραφή που είναι φυσιολογικές. Το φαινόμενο ονομάζεται υπέρταση της λευκής μπλούζας ή μεμονωμένη υπέρταση ιατρείου και πρωτοπεριγράφηκε από τους Pickering et al[25] σε αντιδιαστολή με την επίδραση της “λευκής μπλούζας” στην αρτηριακή πίεση που οφείλεται στην αντίδραση σε ιατρικό ή νοσηλευτικό προσωπικό [26, 27].

Η επίπτωση της υπέρτασης της λευκής μπλούζας είναι γύρω στο 15% στο γενικό πληθυσμό και σε αυτήν αποδίδεται πάνω από το 1/3 των διαγνώσεων υπέρτασης παγκοσμίως [26, 27].

Εκτιμάται ότι ασθενείς με μεμονωμένη υπέρταση ιατρείου παρουσιάζουν μικρότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σχέση με ασθενείς με υψηλή αρτηριακή

πίεση ιατρείου και 24ωρης καταγραφής και επιπλέον υψηλότερο κίνδυνο βλάβης οργάνων-στόχων σε σχέση με νορμοτασικούς ασθενείς [28, 29], γεγονός που καθιστά την υπέρταση της λευκής μπλούζας όχι και τόσο αθώα κλινική οντότητα.

Η διάγνωση της υπέρτασης της λευκής μπλούζας περιλαμβάνει την διαπίστωση ότι σε τουλάχιστον 2-3 επισκέψεις ευρίσκονται επίπεδα αρτηριακής πίεσης  $\geq 140/90$  mmHg και ταυτόχρονα φυσιολογικές τιμές 24ωρης καταγραφής αρτηριακής πίεσης και πίεσης στο σπίτι. Ορισμένοι ασθενείς είναι δυνατόν να παρουσιάζουν αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης ιατρείου και σπιτιού και φυσιολογική 24ωρη καταγραφή πίεσης. Η περαιτέρω διερεύνηση ασθενών με υπέρταση λευκής μπλούζας περιλαμβάνει την αναζήτηση πιθανών βλαβών οργάνων-στόχων και των μεταβολικών παραγόντων κινδύνου, με στόχο την αξιολόγηση περαιτέρω του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου. Φαρμακευτική αγωγή προτείνεται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου ή με βλάβη οργάνου-στόχου ενώ στους υπολοίπους ασθενείς στενή παρακολούθηση και οδηγίες υγιεινο-διαιτητικής παρέμβασης.

## 2) Συγκεκαλυμμένη υπέρταση (masked hypertension)

Το αντίθετο φαινόμενο της υπέρτασης λευκής μπλούζας στο οποίο η αρτηριακή πίεση στο ιατρείο είναι φυσιολογική ( $<140/90$  mmHg) και η πίεση στο σπίτι ή στην 24ωρη καταγραφή είναι υψηλή, αποτελεί την συγκεκαλυμμένη αρτηριακή υπέρταση ή μεμονωμένη αρτηριακή πίεση εκτός ιατρείου. Η επίπτωση της νόσου είναι παρόμοια με αυτήν της υπέρτασης λευκής μπλούζας, ενώ περίπου 10-15% των ατόμων με φυσιολογική αρτηριακή πίεση στο ιατρείο αναμένεται να μεταπέσουν στον τύπο της συγκεκαλυμμένης υπέρτασης [28]. Επιπλέον οι ασθενείς με συγκεκαλυμμένη αρτηριακή υπέρταση παρουσιάζουν μεγαλύτερη επίπτωση βλάβης οργάνων-στόχων και μεταβολικών παραγόντων κινδύνου [28, 30].

## 3) Φαινόμενο βύθισης (Dipping)

Η μέση αρτηριακή υπέρταση κατά τη διάρκεια της νύχτας τόσο σε υγιείς όσο και σε υπερτασικούς παρουσιάζει πτώση σε σχέση με τις πρωινές τιμές τουλάχιστον κατά 15% [31]. Αποτυχία πτώσης πάνω από 10% συνιστούν το λεγόμενο φαινόμενο non-dipping. Στην αιτιοπαθογένεια του φαινομένου, αν και όχι ακόμα ξεκάθαρη, φαίνεται ότι συμμετέχουν τόσο ενδογενή ελλείμματα των νεφρών όσο και η επίδραση της μελατονίνης [32-34]. Ανεξάρτητα της υπέρτασης η παρουσία non-dipping αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη υπερτροφίας αριστεράς κοιλίας, καρδιακή ανεπάρκεια και άλλες καρδιαγγειακές επιπλοκές [21, 35-37], ενώ και η παρουσία εκσεσημασμένης μη απομείωσης της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της νύχτας και σημαντική αύξηση της πρωινής αρτηριακής πίεσης έχει σημαντικές αρνητικές δράσεις.

Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη το φαινόμενο έχει συνδεθεί και με μικρολευκωματινουρία και ταχύτερη εξέλιξη νεφροπάθειας [38, 39], και επιπροσθέτως η μη απομείωση (non dipping) αποτελεί παράγοντα κινδύνου για το ρυθμό μείωσης της σπειραματικής διήθησης, την τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια καθώς και το θάνατο μεταξύ των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο[40]. Επιπλέον η παρουσία της άπνοιας ύπνου πρέπει να αναζητάται σε non-dippers. Τέλος αβέβαιη παραμένει η ευεργετική ή μη επίδραση του αναστροφου φαινομένου του non-dipping (reverse non-dipping).



## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗ**

### **ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ**

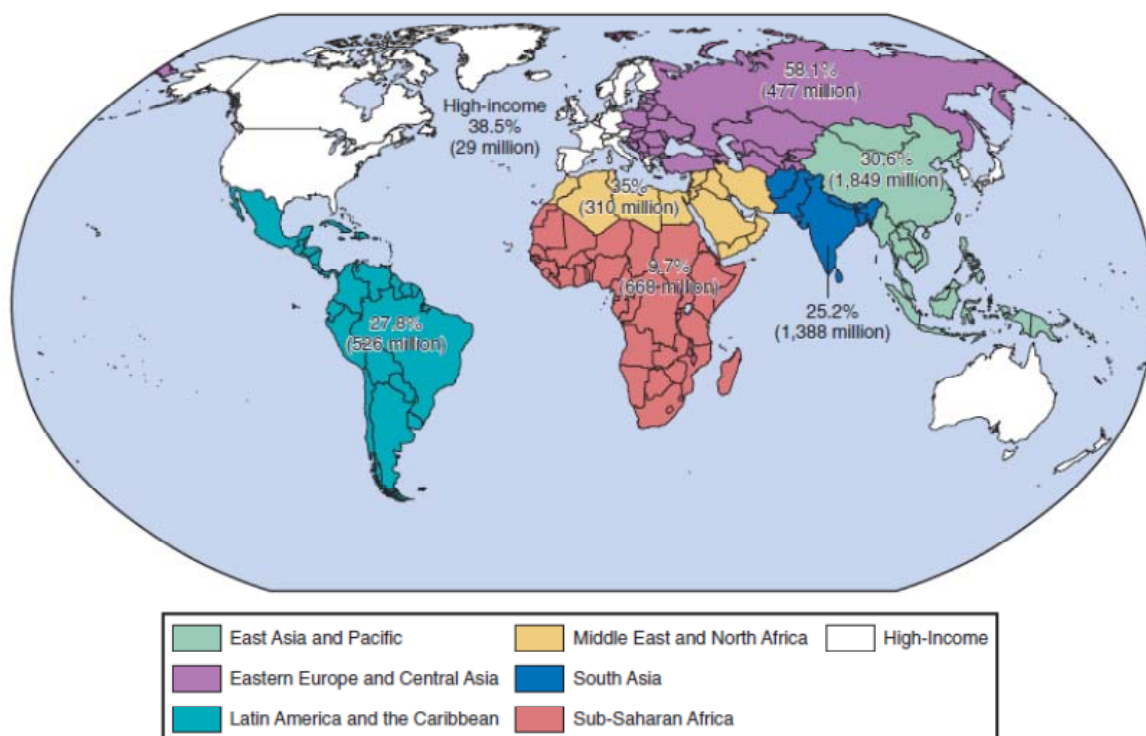
Η αθηρωμάτωση αποτελεί νόσο όχι μόνο της σύγχρονης εποχής αλλά τα πρώτα ίχνη της ιστορικά ανευρίσκονται στις αρτηρίες των Αιγυπτιακών μουμιών μετά νεκροτομικές μελέτες. Στον 20<sup>ο</sup> αιώνα η αστικοποίηση και η οικονομική ανάπτυξη οδήγησαν στην υιοθέτηση προτύπων πτωχής διατροφής (πλούσια σε πολυακόρεστα λίπη) και σε συνδυασμό με την έλλειψη φυσικής δραστηριότητας συνέβαλαν στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης. Επιπροσθέτως, η εξάλειψη της πρώιμης θνησιμότητας αποδιδόμενη σε μεταδοτικές ασθένειες και υποσιτισμό προώθησαν την αποκάλυψη της νόσου της αθηροσκλήρωσης σε επιδημική μορφή. Όλοι αυτοί οι παράγοντες συνέδραμαν ώστε πλέον η αθηρωματική νόσος να αποτελεί επιδημία της σύγχρονης κοινωνίας.

Πλέον οι αρτηρίες δεν αντιμετωπίζονται σαν ανελαστικοί σωλήνες και αυτό προέκυψε από πειράματα τόσο του Virchow όσο και του Rokitsansky τον 19<sup>ο</sup> αιώνα. Ο μεν πρώτος επιβεβαίωσε την παρουσία κυττάρων στην διαδικασία της αθηρογένεσης και κατέστησε την αθηρωματική νόσο ως πολλαπλασιαστική νόσο, ο δε δεύτερος θεώρησε ότι η αθηρωμάτωση προκύπτει από μια διαδικασία επούλωσης και απορρόφησης του θρόμβου. Στις αρχές του 20<sup>ου</sup> αιώνα πειράματα σε αρτηρίες πειραματόζωων επιβεβαίωσαν τη σημασία των λιπών στο σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας.

Ο όρος αθηρωμάτωση-αθήρωμα προέρχεται από την ελληνική λέξη αθήρι (πολτός καλαμποκάλευρου).

### **ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ**

Η αθηρωματική καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί την πρώτη αιτία πρώιμου θανάτου παγκοσμίως και επηρεάζει παρομοίως άνδρες και γυναίκες. Χαρακτηριστικά από όλους τους θανάτους σε Ευρωπαίους κάτω των 75 ετών το 42% αποδίδεται σε καρδιαγγειακά αίτια στις γυναίκες και το 38% στους άνδρες. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας το 2009 [41] η στεφανιαία νόσος αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως, αποτελεί πραγματική πανδημία η οποία δεν γνωρίζει σύνορα και ουσιαστικά αποτελεί επιβεβαίωση της προειδοποίησης του 1969: “Μεγαλύτερη επιδημία της ανθρωπότητας αποτελεί η στεφανιαία νόσος η οποία επηρεάζει όλο και νεώτερους. Σε λίγα χρόνια θα εξελιχθεί στη μεγαλύτερη επιδημία που έχει γνωρίσει το ανθρώπινο είδος εκτός αν αναστραφεί η τάση με την επικέντρωση της έρευνας στην αιτία και την πρόληψη”.



**Σχήμα 4:** Ποσοστό καρδιαγγειακών θανάτων επί της ολικής θνητότητας παγκοσμίως (Mathers et al 2001).

Στον ευρωπαϊκό χώρο οι θάνατοι από καρδιαγγειακά αίτια αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου με 60%. Εντούτοις διαπιστώνονται διαφοροποιήσεις μεταξύ κρατών εντός του Ευρωπαϊκού χώρου. Πιο συγκεκριμένα μέχρι τη διάλυση της Σοβιετικής Ένωσης οι θάνατοι από καρδιαγγειακά αίτια παρουσίαζαν σταθερή αύξηση σε αυτές τις χώρες με τα μεγαλύτερα ποσοστά να καταγράφονται σε Ουκρανία, Ρωσία και Βουλγαρία. Μετά το 1990 διαπιστώθηκε μια μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας σε χώρες με οικονομικό και εμπορικό μετασχηματισμό όπως Πολωνία, Τσεχία, Σλοβενία και Ουγγαρία, ενώ σε χώρες της πρώην Σοβιετικής Ένωσης που καθυστέρησαν οι μετασχηματισμοί η καρδιαγγειακή θνητότητα συνέχιζε να αυξάνει. Έως το 2002 σε Ευρώπη και Κεντρική Ασία τα ποσοστά καρδιαγγειακής θνητότητας ήταν μεγαλύτερα σε σχέση με την Βόρεια Αμερική και ιδίως υψηλά σε χώρες της πρώην Σοβιετικής Ένωσης, όπου επηρέαζαν κυρίως τους ηλικιωμένους λόγω ελλιπούς χρηματοδότησης των συστημάτων υγείας για την αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων σε πιο ηλικιωμένους ασθενείς [42]. Συνεπώς η αθηρωματική νόσος αποτελεί μια πανδημική νόσο με ποικίλες κοινωνικοοικονομικές προεκτάσεις.

## ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΗΣ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ

Η αθηροσκλήρωση αποτελεί νόσο των μεγάλων και μεσαίου μεγέθους αρτηριών και εκδηλώνεται κλινικά ανάλογα με το αγγείο που αποφράσσει με στεφανιαία νόσο (έμφραγμα μυοκαρδίου, ασταθή στηθάγχη, αιφνίδιο θάνατο), αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ισχαιμικού και αιμορραγικού τύπου) καθώς και με περιφερική αρτηριακή νόσο (διαλείπουσα χωλότητα, ανευρύσματα αορτής).

Η αθηροσκλήρωση αποτελεί μια πολύπλοκη διαδικασία προσβολής του έσω χιτώνα των αρτηριών με σημαντικό ρόλο να διαδράμει η φλεγμονή τόσο στη έναρξη όσο και στην πρόοδο της αθηρωματικής διεργασίας. Η αθηροσκλήρωση προσβάλλει εκλεκτικά διάφορες αρτηρίες με τις κλινικές εκδηλώσεις να εμφανίζονται σε συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα. Επιπλέον παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια στον χρόνο επώασης της νόσου αφού σε ορισμένες περιπτώσεις εμφανίζεται ήδη από την 2<sup>η</sup> και 3<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής. Παρόλο το μακρύ χρόνο επώασης της νόσου και τη μεγάλη περίοδο αδρανοποίησης, οι κλινικές εκδηλώσεις εμφανίζονται ξαφνικά με καταστροφικές συνήθως συνέπειες για τον ασθενή όπως έμφραγμα μυοκαρδίου και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Ένα άλλο σημείο χαρακτηριστικό της ετερογένειας των εκδηλώσεων της νόσου αποτελεί η πρόκληση σε άλλες αρτηρίες στενώσεων και αποφράξεων και σε άλλες εκτασίες και ανευρύσματα. Πιθανή θετική αναδιαμόρφωση ή και μηχανισμοί αναπλήρωσης ίσως αποτελούν εξηγήσεις του παθοφυσιολογικού μηχανισμού της ετερογένειας.

### Δομή φυσιολογικής αρτηρίας

#### **I. Ενδοθηλιακό κύτταρο**

Το ενδοθηλιακό κύτταρο του έσω χιτώνα των αρτηριών αποτελεί το κρίσιμο σημείο επαφής του κυκλοφορούντος αίματος με το αγγείο. Το αγγειακό ενδοθήλιο είναι μια μονήρης στοιβάδα από πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα που επενδύουν την έσω επιφάνεια του αγγειακού τοιχώματος. Το ενδοθηλιακό κύτταρο εμπεριέχει ποικιλία ρυθμιστικών μηχανισμών που δυνητικά συμμετέχουν στην παθογένεση της αθηρωματικής διαδικασίας. Το ενδοθήλιο για παράδειγμα συμμετέχει στη διατήρηση της ρευστότητας του αίματος φυσιολογικά μέσω της παραγωγής και έκφρασης μορίων heparan protean sulfate. Η ηπαρίνη που δρα ως συμπαράγοντας της αντιθρομβίνης III προκαλεί τη δράση αυτού του αναστολέα στη δέσμευση και αδρανοποίηση της θρομβίνης. Επιπλέον η επιφάνεια του ενδοθηλιακού κυττάρου περιέχει και θρομβομοδουλίνη η οποία συνδέεται με τα μόρια της θρομβίνης και ενισχύει τις αντιθρομβωτικές ιδιότητες με την ενεργοποίηση των πρωτεϊνών C και S, και είναι δυνατόν να παράγει και τον ιστικό ενεργοποιητή του πλασμινογόνου του τύπου της ουροκινάσης (tissue urokinase-type plasminogen activator) που καταλύει την ενεργοποίηση του πλασμινογόνου σε πλασμίνη, ένα ινωδολυτικό ένζυμο. Σημαντικό μόριο που παράγεται από το ενδοθήλιο αποτελεί το μονοξειδίο του αζώτου, ένα ισχυρό αγγειοδιασταλτικό μόριο, που ευοδώνεται από την ακετυλοχολίνη. Το NO παράγεται κατά τη μετατροπή του αμινοξέως L-αργινίνη σε L-κιτρουλίνη, μέσω του ενζύμου ενδοθηλιακή συνθετάση του NO (eNOS, NOSIII). Το NO παίζει κεντρικό ρόλο στη λειτουργία του ενδοθηλίου και έχει αγγειοδιασταλτικές, αντιθρομβωτικές και γενικά αντιαθηρωματικές δράσεις.

#### **Επιγραμματικά οι μηχανισμοί που επιτελεί το ενδοθήλιο είναι:**

1. Η ρύθμιση του αγγειακού τόνου και της ροής του αίματος (μέσω αγγειοδιασταλτικών και αγγειοσυσπαστικών ουσιών όπως NO, προστακυκλίνη, βραδυκινίνη, υπερπλωτικός ενδοθηλιακός παράγων EDHF και ενδοθηλίνη-1, θρομβοξάνη, προσταγλαδίνη H<sub>2</sub>, και αγγειοτασίνη II).
2. Ο έλεγχος της πήκτικότητας του αίματος μέσω ουσιών που ρυθμίζουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων, το σύστημα της πήξης και της ινωδολύσης

- (αντιθρομβωτικές ουσίες όπως οξείδιο του αζώτου, t-PA, PGI<sub>2</sub>, ηπαρίνες, θρομβομοντουλίνη και προθρομβωτικές όπως αναστολέας του ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1, παράγοντας von Willebrand, προστανοειδή, ιστικός παράγων, ενδοθηλίνη-1).
3. Έλεγχος φλεγμονωδών και ανοσολογικών μηχανισμών, και επίσης στη ρύθμιση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων του αγγειακού τοιχώματος μέσω κυτταροκινών και μορίων προσκόλλησης (διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης ICAM-1, αγγειακό μόριο προσκόλλησης VCAM-1, σελεκτίνες E-, P-, χημειοτακτική πρωτεΐνη μονοκυττάρων-1 MCP-1, ιντερλευκίνες και παράγοντας νέκρωσης όγκου TNF).

## II. Κύτταρο λείων μυϊκών ινών

Ο δεύτερος μεγάλος τύπος κυττάρων του φυσιολογικού αρτηριακού τοιχώματος αποτελούν οι λείες μυϊκές ίνες, με αρκετές λειτουργίες στη ομαλή αγγειακή ομοιοστάση και στόχο αρκετών θεραπειών στη καρδιαγγειακή φαρμακολογία και στην παθογένεση αρτηριακών νόσων. Ανώμαλος σπασμός των λείων μυϊκών ινών σε επίπεδο αρτηριών μπορεί να προκαλέσει αγγειόσπασμο, μια επιπλοκή της αθηρωμάτωσης που επιτείνει την ροή του αίματος διά των αγγείων. Επιπλέον, συνθέτουν την σύνθετη εξωκυττάρια ουσία που παίζει σημαντικό ρόλο στη φυσιολογική αγγειακή ομοιοστάση και στο σχηματισμό αθηρωματικών βλαβών. Άλλο ένα χαρακτηριστικό αυτών των κυττάρων αποτελεί η δυνατότητά τους να μεταναστεύουν και να πολλαπλασιάζονται συμβάλλοντας στο σχηματισμό υπερπλαστικών βλαβών του έσω χιτώνα όπως συμβαίνει στην αθηρωμάτωση και την επαναστένωση μετά εμφύτευση stent. Επιπροσθέτως, ο κυτταρικός θάνατος των λείων μυϊκών ινών μπορεί να οδηγήσει σε αποσταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας ή να επιτρέψει την αναδιαμόρφωση σε ανεύρυσμα του αγγείου.

## III. Έσω χιτώνας

Ο έσω χιτώνας είναι συνήθως λεπτός στη γέννηση και περιλαμβάνει ένα στρώμα ενδοθηλιακών κυττάρων που στηρίζονται σε μια βασική μεμβράνη που περιέχει κολλαγόνο τύπου IV, λαμινίνη, ινωδονεκτίνη (fibronectin), και άλλα εξωκυττάρια μόρια. Κατά την πάροδο της ηλικίας το στρώμα γίνεται πιο σύνθετο και επιπλέον περιλαμβάνει αρτηριακές λείες μυϊκές ίνες, κολλαγόνο τύπου I και III. Η παρουσία αυτού του πιο σύνθετου έσω χιτώνα είναι χαρακτηριστική στις αρτηρίες των περισσότερων ενηλίκων και κατά τόπους μπορεί να παρουσιάζουν μεγαλύτερη αύξηση.

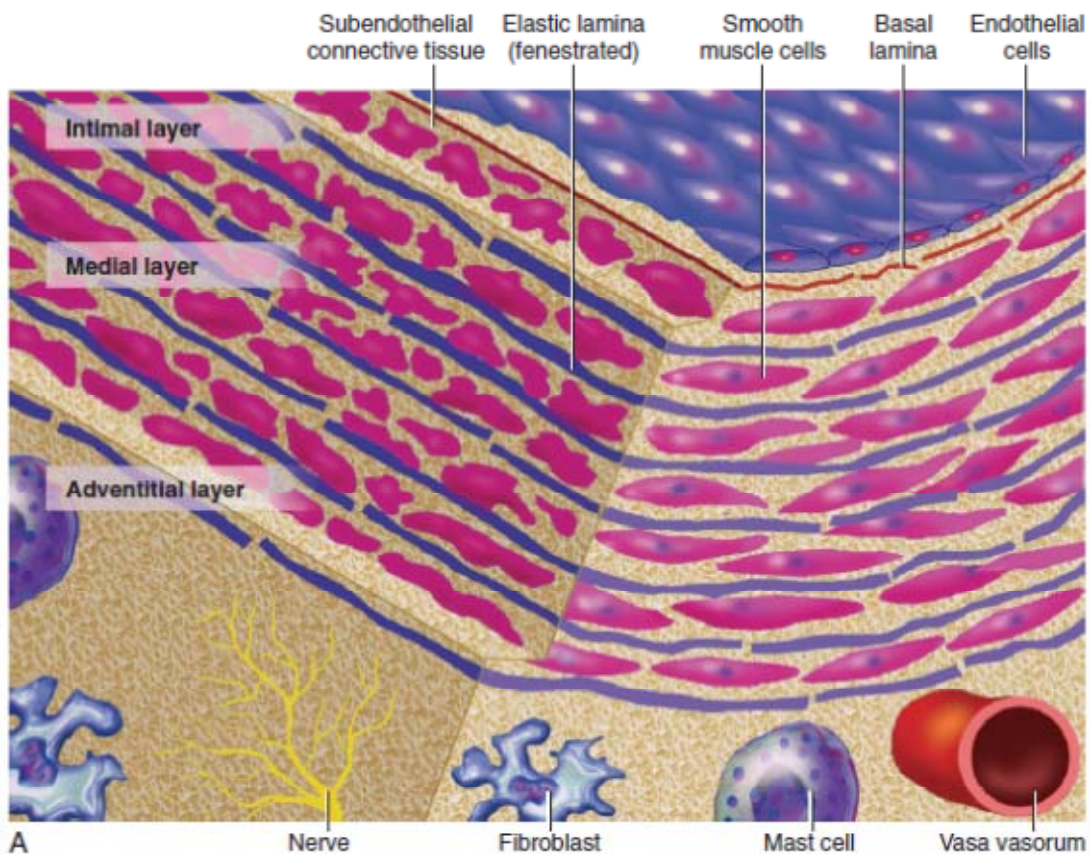
## IV. Μέσος χιτώνας

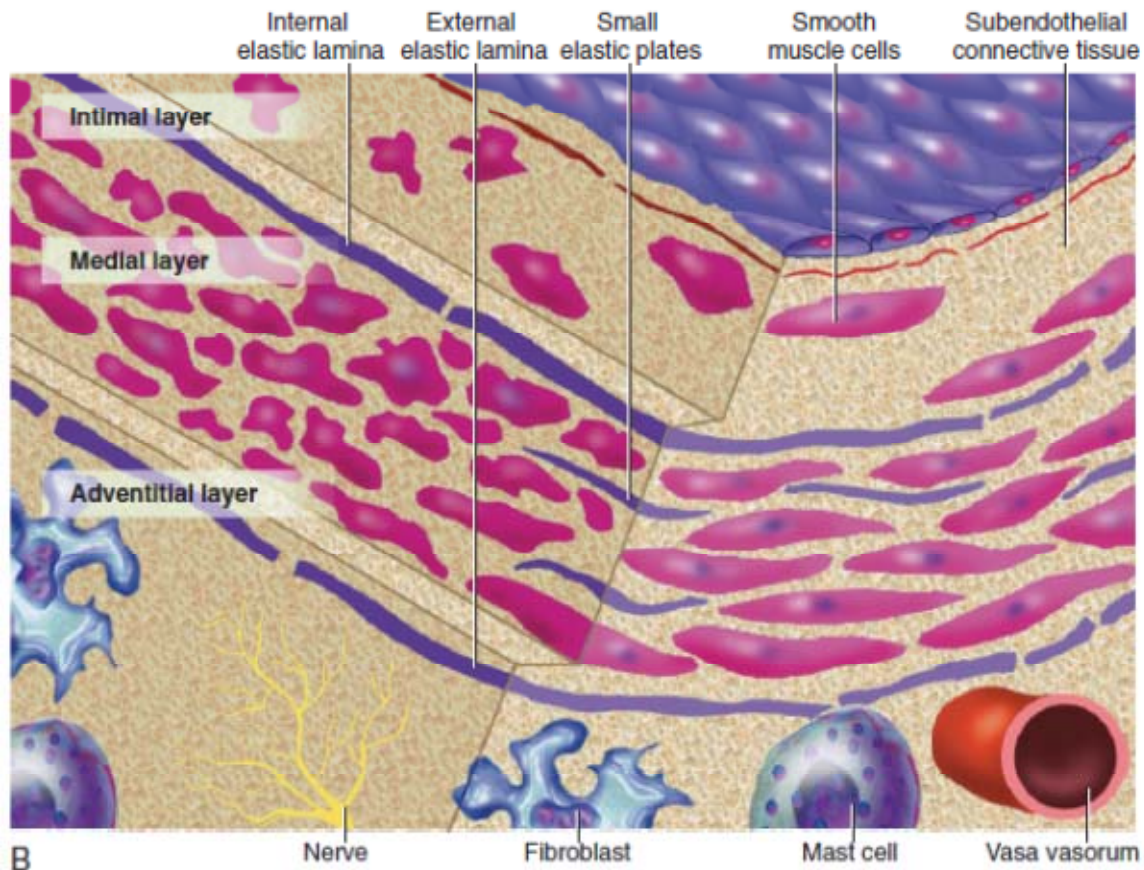
Ο μέσος χιτώνας μεγάλων αρτηριών όπως της αορτής περιλαμβάνει συγκεντρικά στρώματα λείων μυϊκών ινών εν μέσω στρωμάτων πλούσιων σε ελαστίνη. Κατά αυτόν τον τρόπο συμβάλλει στην απορρόφηση της κινητικής ενέργειας της συστολής της αριστεράς κοιλίας καθώς και στη διατήρηση της δομικής ακεραιότητας του αρτηριακού δένδρου. Οι λείες μυϊκές ίνες σπάνια πολλαπλασιάζονται σε φυσιολογικές αρτηρίες και ο τύπος της ομοιοστασίας

της εξωκυττάριας ουσίας υπερισχύει, αφού η εξωκυττάρια ουσία ούτε ατροφεί ούτε συγκεντρώνεται.

#### V. Έξω χιτώνας

Ελάχιστη προσοχή έχει ερευνητικά δοθεί στον έξω χιτώνα των αγγείων. Τα αγγεία των αγγείων και οι νευρικές απολήξεις εντοπίζονται στον έξω χιτώνα. Ο κυτταρικός πληθυσμός είναι πιο αραιοδομημένος συγκριτικά με τους άλλους χιτώνες και περιλαμβάνει κυρίως ινοβλάστες και μαστοκύτταρα (mast cells), με πιθανή συμμετοχή στο σχηματισμό αθηρωματικών πλακών με βάση μελέτες σε πειραματόζωα [43].





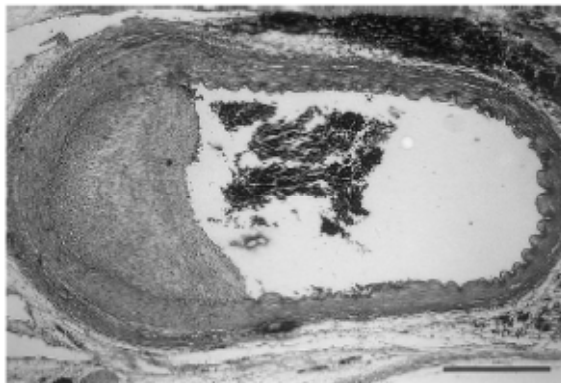
**Σχήμα 5:** Τύποι φυσιολογικών αρτηριών **A:**Ελαστική αρτηρία με χαρακτηριστική αυξημένη απεικόνιση των ελαστικών μεμβρανών **B:** Μυϊκή αρτηρία με αφθονία λείων μυϊκών κυττάρων πέριξ των οποίων υπάρχει κολλαγονική ουσία (Braunwald's Heart Disease 2008).

Σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία Καρδιολογίας (ΑΗΑ) η αθηρωματική πλάκα διακρίνεται σε:

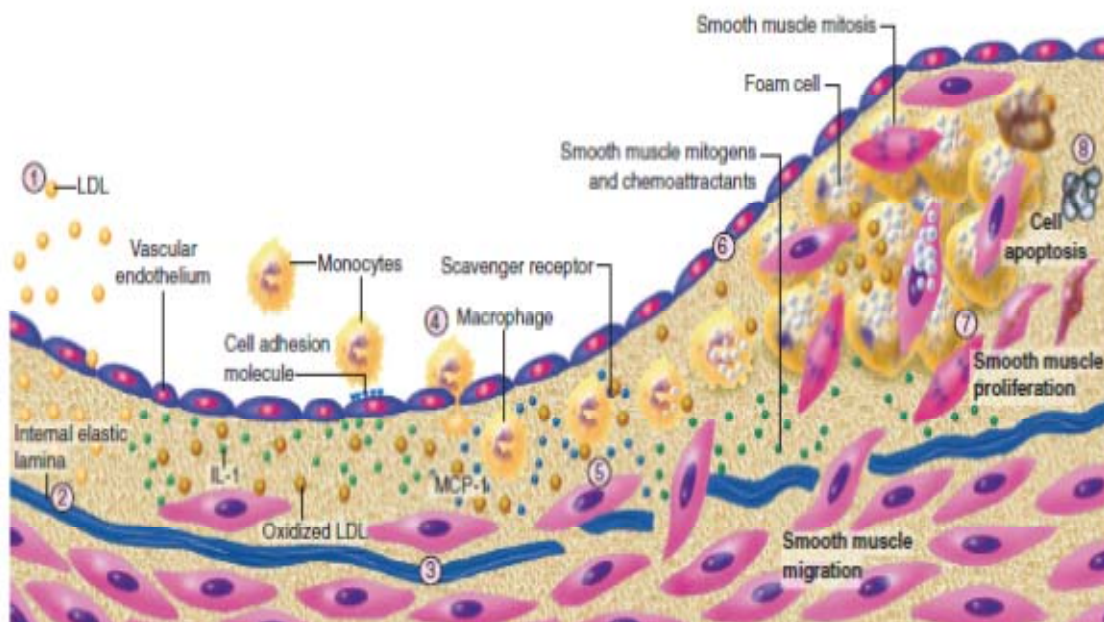
1. Βαθμού 0, με ή χωρίς πάχυνση του έσω χιτώνα και φυσιολογικός ιστός μακροσκοπικά.
2. Βαθμού 1, παρουσία μεμονωμένων μακροφάγων με λίπος, χωρίς εξωκυττάριο λίπος, διαφόρου βαθμού αντιδραστική πάχυνση έσω χιτώνα με λιπώδη επίχρωση που μακροσκοπικά αντιστοιχούν σε αρχική αθηρωματική βλάβη και πιθανή λιπώδη χρώση.
3. Βαθμού 2, με άφθονα αφρώδη κύτταρα δηλ. μακροφάγα που περιέχουν προϊόντα οξείδωσης λιπιδίων και χοληστερόλης, συχνά σε στρώματα με διακριτά σωματίδια εξωκυττάριου λίπους, χωρίς συσσωρεύσεις εξωκυττάριου λίπους και με διαφόρου βαθμού αντιδραστική πάχυνση έσω χιτώνα που αντιστοιχούν σε λιπώδεις γραμμώσεις μακροσκοπικά.
4. Βαθμού 3, με άφθονα αφρώδη κύτταρα με συσσώρευση εξωκυττάριων μικροσταγονιδίων λίπους ( $\geq 2$ ) και εναπόθεση συνδετικού ιστού που αντιστοιχεί σε δημιουργία λιπώδους πλάκας, επηρμένες λιπώδεις γραμμώσεις, ενδιάμεση ή μεταβατική νόσο και τη δημιουργία του λεγόμενου προαθηρώματος.

Οι παραπάνω αποτελούν πρώιμες βλάβες, οι οποίες αναπτύσσονται κατά τις 3 πρώτες δεκαετίες της ζωής και ιδιαίτερα σε σημεία με στροβιλώδη ροή του αίματος. Η περαιτέρω εξέλιξή τους επιταχύνεται από συνυπάρχοντες παράγοντες όπως το κάπνισμα, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπερλιπιδαιμία και άλλοι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

5. Βαθμού 4, που περιλαμβάνει άφθονα αφρώδη κύτταρα και εναπόθεση εξωκυτταρίου λίπους με καλώς περιγεγραμμένη περιοχή στον χιτώνα του αγγείου που συνιστά τον “λιπώδη πυρήνα” αλλά και με ενδοαυλική επιφάνεια που καλύπτεται από φυσιολογικό έσω χιτώνα και συνιστά το λεγόμενο “αθήρωμα” ή ινώδη πλάκα.
6. Βαθμού 5, με άφθονα αφρώδη κύτταρα και πολλαπλούς λιπώδεις πυρήνες στα όρια των οποίων υπάρχει εναπόθεση ινιδίων κολλαγόνου και σχηματισμός στοιβάδας ινώδους ιστού στα όρια του λιπώδους πυρήνα, η λεγόμενη και ινώδης κάψα. Αυτές οι βλάβες είναι δυνατόν να υποδιαιρεθούν σε Va όταν η ινώδης κάψα περιβάλλει ένα σαφώς αφοριζόμενο λιπώδη πυρήνα, τύπου Vb όταν έχουν ασβεστωθεί ο λιπώδης πυρήνας ή άλλα μέρη της βλάβης και σε βλάβες τύπου Vc όταν ο λιπώδης πυρήνας διακρίνεται λίγο ή καθόλου, λόγω της ασβέστωσης. Αυτές αποτελούν και τις λεγόμενες προχωρημένες βλάβες και συνιστούν το “ινοαθήρωμα”.
7. Βαθμού 6, που περιλαμβάνει όλα τα ανωτέρω και επιπλέον διάρρηξη του έσω χιτώνα και σχηματισμό ρωγμών και εξελκώσεων ιδίως στην περιφέρεια των βλαβών βαθμού 4, λόγω αφθονίας μακροφάγων. Πρόκειται για επιτεπλεγμένες βλάβες που είναι δυνατόν να περιλαμβάνουν από απλή λύση της συνέχειας (τύπος VIa), αιμορραγία ή αιμάτωμα (τύπου VIb), θρόμβωση (τύπου VIc), ή και με την συνύπαρξη όλων (τύπου VIabc).



**Εικόνα 1:** Εγκάρσια τομή έσω καρωτίδας 10 μηνών βρέφους με χαρακτηριστική απεικόνιση της πλάκας του έσω χιτώνα όπου στην ενήλικη ζωή εξελίσσεται σε αθηρωματική πλάκα. Weniger et al Circ Res 1999.



**Σχήμα 6:** Εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας **1.** Συγκέντρωση λιποπρωτεϊνών με συνοδό τροποποίηση **2.** Οξειδωτικό στρες **3.** Κυτοκίνες επάγουν την έκφραση μορίων προσκόλλησης και χημειοτακτικών παραγόντων **4.** Μονοκύτταρα του αίματος εισέρχονται στο αρτηριακό τοίχωμα **5.** Υποδοχείς διαμεσολαβούν την είσοδο τροποποιημένων λιποπρωτεϊνών και τον σχηματισμό των αφρωδών κυττάρων **6.** Λεία μυϊκά κύτταρα μεταναστεύουν από τον μέσο χιτώνα στον έσω **7.** Τα λεία μυϊκά κύτταρα πολλαπλασιάζονται και προάγουν την παραγωγή της εξωκυττάριας ουσίας και τον σχηματισμό λιποειδών γραμμώσεων **8.** Στα τελευταία στάδια πραγματοποιείται ασβέστωση που σε συνδυασμό με την ίωση και τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο των λείων μυϊκών κυττάρων σχηματίζεται η ινώδης κάψα που περιλαμβάνει τον πλούσιο σε λίπος πυρήνα (Braunwald's Heart Disease 2008).

### Συσσώρευση εξωκυττάριου λίπους

Κατά τη διάρκεια πλούσιας σε κορεσμένα λίπη και χοληστερόλη δίαιτας μικρά σωματίδια λιποπρωτεϊνών συγκεντρώνονται στον έσω χιτώνα της αρτηρίας και ιδιαίτερα τους πρωτεογλυκανικούς υποδοχείς, με τους οποίους και συνδέονται για μακρό χρονικό διάστημα, και έχουν τη τάση να συναθροίζονται σε σωρούς [44]. Αυτά τα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια συνδεδεμένα σε πρωτεογλυκάνες έχουν αυξημένη ευαισθησία στην ανάπτυξη οξειδωτικών μηχανισμών και άλλων χημικών διεργασιών αποτελώντας το πρώτο στάδιο της αθηρογένεσης. Ένζυμα όπως NADH/NADPH οξειδάσες καθώς και λιποοξυγενάσες εκφραζόμενες από διηθητικά λευκοκύτταρα ή και η μυελοϋπεροξειδάση μπορεί να σχετίζονται με την οξείδωση των λιποπρωτεϊνών σε αυτή τη φάση.



### **Συγκέντρωση λευκοκυττάρων**

Φυσιολογικά το ενδοθηλιακό κύτταρο αποφεύγει το σχηματισμό συνδέσεων με λευκοκύτταρα, και ακόμα και σε φλεγμαίνοντες ιστούς η συγκέντρωση και κυκλοφορία των λευκοκυττάρων συμβαίνει κυρίως στα μετατριχοειδικά φλεβίδια και όχι στις αρτηρίες. Σύντομα όμως μετά την υπερχοληστερολαιμία, διαπιστώνεται αυξημένη συγκέντρωση τόσο μονοκυττάρων όσο και T-λεμφοκυττάρων τα οποία συνδέονται με το ενδοθήλιο ή και περνούν διαμέσου αυτού και εισέρχονται στον έσω χιτώνα [45, 46]. Διάφορα μόρια προσκόλλησης της υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών συμμετέχουν ενεργά στη διαδικασία της αθηρογένεσης. Το μόριο προσκόλλησης VCAM-1 παίζει σημαντικό ρόλο στην προσκόλληση των λευκοκυττάρων, αφού αλληλεπιδρά με το VLA-4 το οποίο εκφράζεται στην επιφάνεια των διασυνδεόμενων με το αθήρωμα λευκοκυττάρων, όπως και το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης ICAM-1 λόγω της μεγάλης έκφρασής του σε αρκετά ενδοθηλιακά κύτταρα. Άλλη σημαντική κατηγορία αποτελούν οι σελεκτίνες ως μόρια προσκόλλησης των λευκοκυττάρων και ιδιαίτερα η P-σελεκτίνη ή CD62P ίσως να συμβάλλει περισσότερο στα πρώιμα στάδια της αθηρωμάτωσης.

Όταν διασυνδεθούν στην επιφάνεια του ενδοθηλίου τα λευκοκύτταρα το επόμενο βήμα αποτελεί η σήμανση ώστε τα λευκοκύτταρα να διεισδύσουν στο αρτηριακό τοίχωμα. Συγκεκριμένες πρωτεΐνες δρουν και αυτές είναι οι χυμοκίνες [47, 48]. Ιδιαίτερως η MCP-1 η οποία παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα σε απάντηση της οξειδωμένης λιποπρωτεΐνης και άλλων ερεθισμάτων οδηγεί σε στοχευμένη μετανάστευση των μονοκυττάρων. Άλλες χυμοκίνες που περιλαμβάνονται στην αθηρογένεση αποτελεί η IL-8 ενώ χυμοκίνες που αυξάνουν την παρουσία λεμφοκυττάρων στις αθηρωματικές πλάκες αποτελούν οι IP-10 ή CXCL10, I-TAC ή CXCL11, και MIG ή CXCL9 που βρίσκονται σε πειραματικό ακόμα στάδιο[49]. Χαρακτηριστικά άλλες κυτοκίνες όπως η IL-10, IL-4 παρουσιάζουν αντιαθηρογόνο δράση και ταυτόχρονα η γ-ιντερφερόνη παρουσιάζει και τις δύο δράσεις [50].

### **Σχηματισμός αφρώδων κυττάρων**

Τα μονοκύτταρα ευθύς ως εισέλθουν στο αρτηριακό τοίχωμα αρχίζουν να ενσωματώνουν λίπος και να σχηματίζουν τα αφρώδη κύτταρα. Σε αντίθεση με ότι πιστευόταν, οι υποδοχείς LDL δεν διαμεσολαβούν για την ενσωμάτωση λίπους παρόλο που εκφράζονται στην επιφάνεια των περισσότερων κυττάρων και αυτό διότι υπάρχει αποκλειστική ρύθμιση από τη χοληστερόλη, με αποτέλεσμα όταν το κύτταρο μέσω των υποδοχέων αυτών λάβει την απαιτούμενη χοληστερόλη για τις μεταβολικές του ανάγκες περιορίζεται η έκφραση του υποδοχέα σε μεταφραστικό επίπεδο. Αντί των υποδοχέων LDL, άλλα μόρια γνωστά ως scavengers receptors συμβάλλουν στην εκσεσημασμένη πρόσληψη λίπους και το σχηματισμό των αφρώδων κυττάρων [51, 52]. Ευθύς μόλις τα μονοκύτταρα εγκατασταθούν στον έσω χιτώνα και μετατραπούν σε αφρώδη κύτταρα αρχίζει ο πολλαπλασιασμός τους με τη διαμεσολάβηση μορίων όπως ο M-CSF (Macrophage Colony Stimulating Factor) καθώς και η IL-3 και ο GM-CSF (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor). Μέχρι αυτού του σημείου το αθήρωμα αποτελείται μόνο από αφρώδη κύτταρα και σχηματισμό λιπιδίων γραμμώσεων οι οποίες ίσως να μπορούν και να υποστρέψουν και χωρίς την ανάπτυξη επιλοκών όπως ίνωση, θρόμβωση ή και ασβέστωση που συμβαίνει στην προχωρημένη αθηρωματική πλάκα.

### **Ανοσολογικοί μηχανισμοί στην αθηρογένεση [53, 54]**

Τα αφρώδη μακροφάγα που συναθροίζονται στον έσω χιτώνα νωρίς στην διαδικασία της αθηρογένεσης, δεν δρουν μόνο ως απλές αποθήκες λίπους αλλά παράγουν και πληθώρα προφλεγμονωδών διαμεσολαβητών συμπεριλαμβανομένων και πρωτεϊνών όπως κυτταροκίνες, χυμοκίνες και λιπίδια όπως ο παράγων ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF). Αυτοί οι φλεγμονώδεις παράγοντες διαμεσολαβούν στην ανάπτυξη φλεγμονής στην πλάκα και συμβάλλουν στην πρόοδο της νόσου, αποτελώντας το ενδογενές σύστημα ανοσοποίησης που ενισχύει την φλεγμονώδη απάντηση και δεν στηρίζεται σε αντιγονικό ερέθισμα. Επιπροσθέτως, δεδομένη θεωρείται η ενεργοποίηση του μηχανισμού επίκτητης ανοσίας με δενδριτικά κύτταρα να παρουσιάζουν αντιγόνα σε T-κύτταρα της αθηρωματικής βλάβης. Υποψήφια αντιγόνα αποτελούν τροποποιημένες λιποπρωτεΐνες, heat-shock πρωτεΐνες, β-γλυκοπρωτεΐνες και λοιμώδεις παράγοντες [55, 56]. Τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα όπως δενδριτικά, μακροφάγα, επιτρέπουν την παρουσίαση του αντιγόνου και την επακόλουθη ενεργοποίηση των T-κυττάρων με αποτέλεσμα την παραγωγή ικανών ποσοτήτων κυτοκινών που ρυθμίζουν την αθηρογένεση. Τα T-βοηθητικά κύτταρα μπορεί να μεταπέσουν σε δύο κατηγορίες κυττάρων. Στην πρώτη κατηγορία τα Th1 παράγουν προφλεγμονώδεις παράγοντες όπως γ-ιντερφερόνη, lymphotoxin, CD40 ligand, και TNF-α (Tumor Necrosis Factor-α) που αποσταθεροποιούν την πλάκα και ενισχύουν την θρομβογένεση. Ο άλλος τύπος των κυττάρων Th2 παράγει κυτοκίνες όπως ιντερλευκίνη-10 που είναι δυνατόν να περιορίσει την φλεγμονή στην αθηρωματική πλάκα. Ο ρόλος των B-κυττάρων θέλει ακόμα περαιτέρω διερεύνηση, ενώ και η χυμική ανοσοποίηση μπορεί να έχει είτε αθηρογόνο είτε αντιαθηρογόνο δράση [57]. Αντισώματα που αναγνωρίζουν την οξειδωμένη LDL μπορούν να δράσουν προστατευτικά σε αθηρωμάτωση σε πειραματικό επίπεδο, παρατήρηση που συσχετίζεται με τη δυνατότητα εμβολιασμού με οξειδωμένη LDL για τον περιορισμό της αθηρωμάτωσης.

### **Λείες μυϊκές ίνες**

Η εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας μετά τη διαφοροποίηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας και τη μετανάστευση των λευκοκυττάρων περιλαμβάνει και την συμμετοχή των λείων μυϊκών ινών. Οι λείες μυϊκές ίνες είτε μεταναστεύουν από τον μέσο στον έσω χιτώνα νωρίς κατά τον σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας, ενώ και μελέτες καταδεικνύουν τη συμμετοχή και αιματογενώς προερχομένων λείων μυϊκών ινών [58, 59]. Ο παράγοντας PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) αποτελεί το σημαντικότερο χημειοτακτικό μόριο και υπερεκφράζεται στην αθηρωμάτωση. Ο πολλαπλασιασμός των λείων μυϊκών ινών που εμπλέκονται στο σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας δεν ακολουθούν ένα σταθερό πρότυπο αλλά είναι δυνατόν να εμφανίζονται με εξάρσεις, όπως κατά την ρήξη μιας αθηρωματικής πλάκας και την έκθεσή τους σε μιτογόνες ουσίες μεταξύ των οποίων και η θρομβίνη με αποτέλεσμα την μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό στην αθηρωματική πλάκα.

Επιπροσθέτως του πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών ινών, σημαντική λειτουργία στην αθηρωματική πλάκα αποτελεί και η απόπτωση ή προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος [60]. Σε απάντηση φλεγμονωδών κυτταροκινών, τα T-κύτταρα και η έκφραση

Fas-ligand οδηγούν στην κλασματοποίηση DNA και συνεπώς στην απόπτωση των λείων μυϊκών ινών.

Συμπερασματικά, οι λείες μυϊκές ίνες συμβάλλουν τόσο με τον πολλαπλασιασμό τους όσο και με τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατό τους στην προαγωγή της αθηρωματικής διαδικασίας.

### **Εξωκυττάρια ουσία [61]**

Σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας διαδραματίζει και η εξωκυττάρια ουσία του αρτηριακού τοιχώματος. Αυτή περιλαμβάνει το κολλαγόνο τύπου I και III, και πρωτεογλυκάνες όπως οι versican, biglycan, aggrecan, και decorin που παράγονται από τις λείες μυϊκές ίνες μετά ερεθισμό από χημειοτακτικούς παράγοντες όπως οι PDGF, TGF-β. Η παραγωγή της εξωκυττάριας ουσίας βασίζεται σε μια ισορροπία που περιλαμβάνει και καταβολικά ένζυμα όπως οι MMPs (matrix metalloproteinases) που συμβάλουν στην αποσύνθεση της εξωκυττάριας ουσίας. Με τη δράση αυτή διευκολύνεται η περαιτέρω μετανάστευση των λείων μυϊκών ινών στον έσω χιτώνα. Κατά τον τραυματισμό αρτηριών η υπερέκφραση αναστολέων πρωτεϊνών όπως TIMPs (tissue inhibitor of metalloproteinases) μπορεί να εμποδίσει την περαιτέρω μετανάστευση των λείων μυϊκών ινών από τον μέσο στον έσω χιτώνα.

### **Αγγειογένεση στην αθηρωματική πλάκα**

Κατά την ιστολογική εξέταση παρασκευασμάτων αθηρωματικής πλάκας διαπιστώνεται πλούσια νεοαγγείωση, γεγονός που καταδεικνύει ότι η αθηρωματική πλάκα κατά την εξέλιξή της αναλογικά με όγκο αναπτύσσει και το δικό της μικροαγγειακό δίκτυο [62]. Μόρια που συμβάλλουν στην νεοαγγειογένεση είναι οι VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), PlGF (Placental Growth Factor), oncostatin M ενώ μόρια προσκόλλησης όπως το VCAM-1 εκφράζονται στην επιφάνεια του μικροαγγειακού ενδοθηλίου. Η μικροαγγείωση συμβάλλει στην τροφοδοσία με O<sub>2</sub> και θρεπτικά στοιχεία στην ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας όπως ακριβώς συμβαίνει σε μια νεοπλασματική νόσο.

### **Ασβεστοποίηση της αθηρωματικής πλάκας [63, 64]**

Στις αθηρωματικές πλάκες συνήθως σχηματίζονται περιοχές έντονης ασβεστοποίησης γνωστές ήδη από την εποχή του Virchow. Ειδικά διαμορφωμένες λείες μυϊκές ίνες προάγουν την ασβεστοποίηση ευοδώνοντας την παραγωγή κατοπινών όπως οστεομορφογενετικές πρωτεΐνες ανάλογα του TGF-β, π.χ. μέσω Bone Morphogenetic Protein -4 (BNP-4). Άλλες πρωτεΐνες όπως η οστεοπροτεγερίνη ανταγωνίζονται την ασβεστοποίηση της αθηρωματικής πλάκας.

## **ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗΣ**

### **1. Αρτηριακές στενώσεις και κλινική σημασία**

Κατά την διάρκεια εξέλιξης της αθηρωματικής πλάκας η οποία συνήθως είναι χρόνια, σταθερή και ασυμπτωματική, μεσολαβούν και περίοδοι με έντονη εξέλιξη. Η φυσική εξέλιξη είναι η πλήρης απόφραξη του προσβληθέντος αγγείου. Αγγειογραφικές στενώσεις όμως μεγαλύτερες του 60% είναι δυνατόν να προκαλέσουν περιορισμούς στη ροή και ιδίως αν είναι αυξημένη η ζήτηση, χαρακτηριστικό της χρόνιας σταθερής στηθάγχης και της διαλείπουσας χωλότητας. Στον αντίποδα βρίσκονται περιπτώσεις οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου και ασταθούς στηθάγχης, χωρίς προηγηθείσα χρόνια σταθερή στηθάγχη όπου αναγνωρίζεται ο σημαντικός ρόλος της θρόμβωσης επιπλέοντας μια μη αποφρακτική βλάβη [65].

### **2. Ρήξη ινώδους κάψας**

Η ρήξη της ινώδους κάψας πιθανόν να οφείλεται σε μια ανισορροπία μεταξύ των δυνάμεων που τείνουν να αποδομήσουν την κάψα της αθηρωματικής πλάκας και στις δυνάμεις που την ενισχύουν. Το κολλαγόνο και ιδιαίτερα ο μεταβολισμός του παίζουν καθοριστικό ρόλο στην διατήρηση της ακεραιότητας της κάψας. Έτσι παράγοντες που ενισχύουν την σύνθεση κολλαγόνου από τις λείες μυϊκές ίνες όπως οι TGF- $\beta$  και PDGF στηρίζουν και τη δόμηση της ινώδους κάψας, ενώ μόρια όπως η ιντερφερόνη- $\gamma$  αναστέλλουν την σύνθεση κολλαγόνου. Πέραν της σύνθεσης κολλαγόνου, ο αυξημένος καταβολισμός της εξωκυττάριας ουσίας που συνθέτει την ινώδη κάψα μπορεί να συνεισφέρει στην αποδυνάμωση και συνεπώς στη ρήξη και την επακόλουθη θρόμβωση. Μεταλλοπρωτεΐνάσες και ελαστολυτικές καθεψίνες παράγονται από τα μακροφάγα και αποδομούν το κολλαγόνο και την ελαστίνη της εξωκυττάριας ουσίας [65]. Η ελάττωση του αριθμού των λείων μυϊκών ινών μέσω προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου, που συμβάλλουν στην παραγωγή κολλαγόνου για την επιδιόρθωση και τη διατήρηση της ινώδους κάψας, αποτελεί έναν ακόμα μηχανισμό στην αποδόμηση της ινώδους κάψας [66]. Επιπροσθέτως η παρουσία άφθονων μακροφάγων και μιας δεξαμενής λιπιδίων, συμβάλλει από μηχανικής απόψεως στην ρήξη της αθηρωματικής πλάκας στα σημεία συνδέσεως που θεωρούνται και πιο ευάλωτα, και από μεταβολικής σκοπιάς στην παραγωγή από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα ουσιών όπως κυτταροκίνες και ένζυμα, που συμβάλλουν στον καταβολισμό της εξωκυττάριας ουσίας και την απόπτωση των λείων μυϊκών ινών.

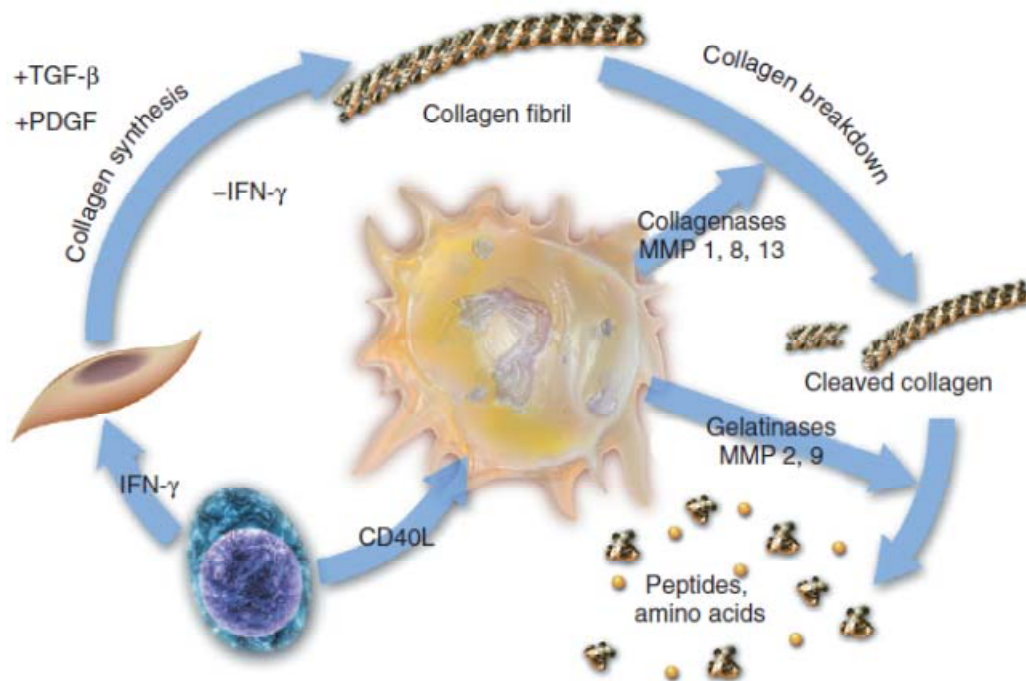
Συμπερασματικά, τόσο ο αυξημένος καταβολισμός του κολλαγόνου όσο και η απόπτωση των λείων μυϊκών ινών σε συνδυασμό με την συσσώρευση μακροφάγων και λίπους, συμβάλλουν καθοριστικά στην ρήξη της ινώδους κάψας και την δημιουργία θρόμβωσης στην αθηρωματική πλάκα.

### **3. Επιφανειακή διάβρωση της αθηρωματικής πλάκας**

Τα πειραματικά δεδομένα της διάβρωσης της αθηρωματικής πλάκας είναι ακόμα περιορισμένα. Πιθανόν ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος ενδοθηλιακών κυττάρων σε συνδυασμό με την δράση συγκεκριμένων μεταλλοπρωτεϊνών όπως οι γελατινάσες που αποδομούν το κολλαγόνο τύπου IV της βασικής μεμβράνης να επιδρούν καταλυτικά στην επιφανειακή διάβρωση της αθηρωματικής πλάκας (σχήμα 7).

Οι Kramer et al παρατήρησαν ότι οι ρήξεις της αθηρωματικής πλάκας συνδυάζονται με την επούλωση και αρκετούς θρόμβους που προκαλούν αιφνίδιο θάνατο, γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι μη αποφρακτικοί θρόμβοι είναι αρκετά πιο συχνοί προ του θανάτου από όσο πιστευόταν. Τα αιμοπετάλια στο σημείο της θρόμβωσης παράγουν PDGF ΚΑΙ TGF- $\beta$  που συμβάλλουν στην μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών, και η θρομβίνη διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών συμβάλλοντας στην επούλωση της ρηχθείσας αθηρωματικής πλάκας.

Η θρόμβωση δεν εξαρτάται μόνο από την “στέρεη κατάσταση” της πλάκας που μπορεί είτε να ραγεί είτε να διαβρωθεί αλλά και από την “υγρή φάση” του αίματος [65]. Η ποσότητα του ιστικού παράγοντα στον λιπώδη πυρήνα της πλάκας αλλά και τα επίπεδα ινωδογόνου του αίματος μπορούν να επιδράσουν είτε στην ρήξη της αθηρωματικής πλάκας είτε στον σχηματισμό του αποφρακτικού θρόμβου. Επιπροσθέτως, αναστολείς της ινωδολυσης όπως ο PAI-1 εμποδίζουν την ενεργοποίηση του ενδογενούς πλασμινογόνου να περιορίσει την ανάπτυξη του θρόμβου. Η φλεγμονή επηρεάζει και τις δύο φάσεις της θρομβογένεσης γεγονός που επιβεβαιώνεται σε πειραματικό και κλινικό επίπεδο.

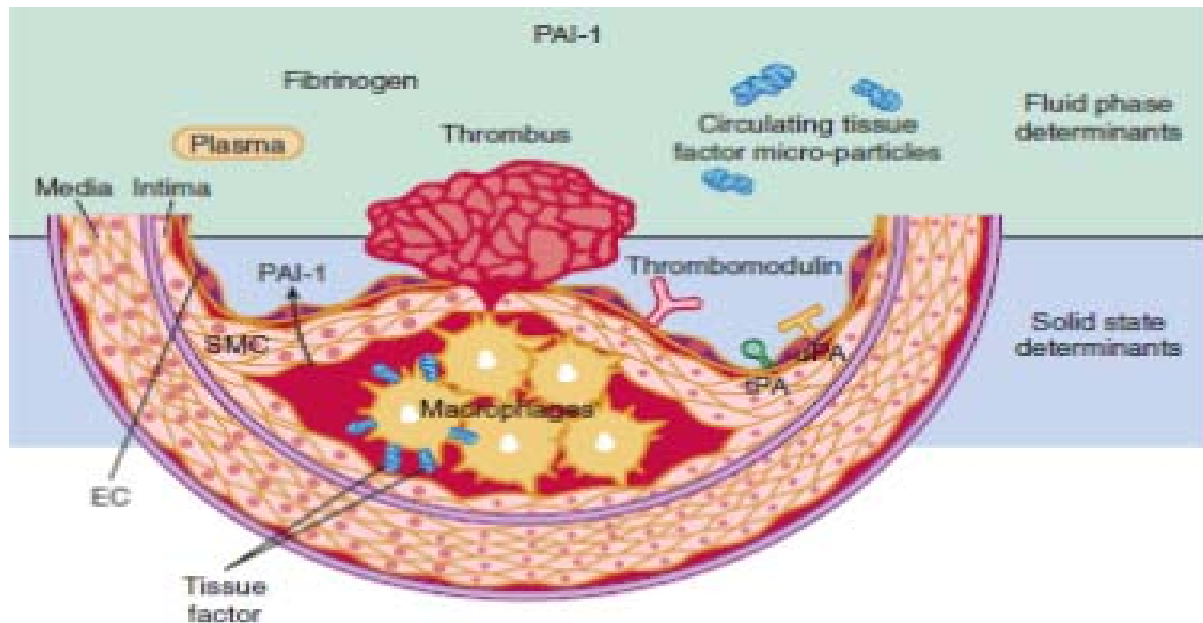


**Σχήμα 7.** Η φλεγμονή ρυθμίζει τα κολλαγονικά ινίδια που είναι δυνατόν να επιδρούν στη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας (Libby et al, J Intern Med 2008).

## 2. Θρόμβωση [66, 67]

Η θρόμβωση διαδραματίζει καταλυτικό ρόλο στην μετατροπή μιας χρόνιας σταθεράς και ασυμπτωματικής αθηρωματικής πλάκας σε οξεία συμπτωματική αθηρωμάτωση. Δύο είναι οι κύριοι μηχανισμοί ανάπτυξης θρόμβωσης στην αθηρωματική πλάκα: ο πρώτος μηχανισμός περιλαμβάνει την ρήξη της ινώδους κάψας και σ' αυτήν οφείλεται

η πλειονότητα των οξέων εμφραγμάτων μυοκαρδίου, και ο δεύτερος μηχανισμός περιλαμβάνει την επιφανειακή διάβρωση του έσω χιτώνα και σε αυτήν αποδίδονται το 25% των αιφνιδίων θανάτων από OEM και ιδιαίτερα σε γυναίκες. (σχήμα 8)



**Σχήμα 8.** Μοντέλα αθηροθρόμβωσης όπου μετά τη ρήξη της ινώδους κάψας η αλληλεπίδραση των πρωτεϊνών πήξης του αίματος με τη συμμετοχή του ιστικού παράγοντα τόσο των μακροφάγων όσο και της στερεής πλάκας οδηγεί στο σχηματισμό θρόμβου (Libby et al, Circulation 2011).

## ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗΣ

### **Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία**

Η δράση του ενδοθηλίου σε φυσιολογικές συνθήκες είναι εξαιρετικά σημαντική στη διατήρηση του φυσιολογικού αγγειακού τόνου και στη ρευστότητα του αίματος, εμποδίζοντας την περαιτέρω ανάπτυξη παραγόντων φλεγμονής. Το μονό στρώμα ενδοθηλιακών κυττάρων που περιβάλλει εκ των έσω τις αρτηρίες σχηματίζει ένα μοναδικό θρομβοανθεκτικό στρώμα μεταξύ του αίματος και των θρομβογόνων υπενδοθηλιακών ιστών. Η απώλεια της φυσιολογικής αγγειοκινητικότητας αποτελεί ένα πρώτο στάδιο στην ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας, και φαίνεται να προκαλείται από την απώλεια μονοξειδίου του αζώτου (NO) που ακολούθως οδηγεί στην έκφραση προθρομβωτικών μηχανισμών αλλά και στην αύξηση της σύνθεσης χημειοτακτικών ουσιών, μορίων προσκόλλησης και κυτταροκινών που συνολικά συμβάλλουν σε διαφορετικό βαθμό στην αθηρογένεση.

Η φυσιολογική αγγειοκινητική λειτουργία του ενδοθηλίου επηρεάζεται και διαταράσσεται από αρκετούς παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα, η δυσλιπιδαιμία, ο διαβήτης, η υπέρταση αλλά και νεότερους όπως η ομοκυστεϊναιμία, LpA2, CRP όπως καταγράφεται στον πίνακα 3:

<b>ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ</b>
Αυξημένη ηλικία
Ανδρικό φύλο
Οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου
Κάπνισμα
Αυξημένη χοληστερόλη
Μειωμένη HDL χοληστερόλη
Υπέρταση
Αυξημένη ομοκυστεϊνή ορού
Σακχαρώδης διαβήτης
Παχυσαρκία
Γεύμα πλούσιο σε λίπος

**Πίνακας 3.** Παράγοντες που σχετίζονται με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.

### **Παράγοντες φλεγμονής [54, 68, 69]**

Η φλεγμονή φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αθηρογένεση. Ειδικότερα μακροφάγα που μετατράπηκαν με την οξειδωμένη LDL σε αφρώδη κύτταρα παράγουν μια σειρά από παράγοντες φλεγμονής, κυτταροκίνες όπως MCP-1 (1 Monocyte-Chemotactic Protein), ICAM-1, GM-CSF, CD40 ligand, IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ . Η αξιολόγηση αυτών των βιοδεικτών και στην καθημερινή κλινική πράξη είναι εξαιρετικά δύσκολη και εξαιτίας του μικρού χρόνου ημισείας ζωής.

Άλλος σημαντικός δείκτης φλεγμονής και πρωτεΐνη της οξείας φάσης είναι και το ινωδογόνο, που επιπλέον συμμετέχει και στους μηχανισμούς θρομβογένεσης και σε συνδυασμό με την θρομβίνη συμμετέχει στο πρώτο στάδιο σχηματισμού θρόμβου μετά τον τραυματισμό του αγγείου [70]. Επιπλέον το ινωδογόνο σχετίζεται με το κάπνισμα, την ηλικία, την παχυσαρκία, το διαβήτη και την LDL-C και αρνητικά με την χρήση αλκοόλ, την άσκηση και τα επίπεδα HDL-C. Σε διάφορες μελέτες όπως η Frammigham Study κατέδειξαν θετική συσχέτιση μεταξύ του ινωδογόνου και μελλοντικού καρδιαγγειακού συμβάντος καθώς και σε μετανάλυση από τον Danesh et al 2005 [71] αρκετών μελετών ανέδειξε την ευθεία λογαριθμική συσχέτιση του ινωδογόνου με τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Μελέτες όμως μείωσης του ινωδογόνου είχαν απογοητευτικά αποτελέσματα και δεν ανέδειξαν θεραπευτικό και κλινικό όφελος από την μείωση του ινωδογόνου [72, 73].

Ο καλύτερος δείκτης φλεγμονής που έχει μελετηθεί είναι η πρωτεΐνη οξείας φάσης CRP (C-reactive protein). Η πρωτεΐνη οξείας φάσης CRP παράγεται κυρίως από τα ηπατοκύτταρα σε απάντηση κυτταροκινών όπως η IL-6 και ο TNF- $\alpha$  [74]. Αρκετές επιδημιολογικές μελέτες έχουν αναδείξει την σημαντική συσχέτιση της αυξημένης

συγκέντρωσης στο πλάσμα CRP και της επίπτωσης της αθηρωμάτωσης, της υποτροπής καρδιαγγειακού επεισοδίου σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο και της επίπτωσης του πρώτου επεισοδίου σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για αθηρωμάτωση [75, 76].

Υπάρχουν αρκετά αντικρουόμενα δεδομένα στη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με το αν η CRP αποτελεί μια απλή πρωτεΐνη οξείας φάσης που αυξάνει σε φλεγμονώδεις καταστάσεις όπως ο σχηματισμός αθηρωματικής πλάκας ή έχει σαφή αιτιοπαθογενετικό ρόλο στην αθηρωμάτωση [77-79]. Δεδομένα που ενισχύουν τον άμεσο αιτιοπαθογενετικό ρόλο αποτελούν η παρουσία CRP στην αθηρωματική βλάβη, η άμεση σύνδεση με την LDL που επιτρέπει την πρόσληψη από τα μακροφάγα χωρίς τροποποίηση, και επιπλέον η CRP επάγει την παραγωγή μορίων προσκόλλησης και χημειοτακτικών παραγόντων όπως η IL-6 και ο MCP-1 στην αθηρωματική πλάκα με αποτέλεσμα την τοπική φλεγμονώδη απάντηση και την προσέλκυση μακροφάγων και λευκοκυττάρων [80, 81]. Άλλες μελέτες και ιδιαίτερα γενετικές αντικρούουν τον αιτιοπαθογενετικό ρόλο της CRP στην αθηρωμάτωση. Ειδικότερα, οι Zacho et al 2008 [76] μελέτησαν 50000 άτομα με ή χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο και γνωστά επίπεδα CRP και 4 γενετικούς πολυμορφισμούς για CRP. Διαπίστωσαν ότι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος ήταν αυξημένος σε αυτούς με αυξημένα επίπεδα CRP, οι γονοτυπικοί συνδυασμοί προέβλεπαν τα επίπεδα CRP σε ποσοστό 64% με αποτέλεσμα δυνατότητα θεωρητικής πρόβλεψης του κινδύνου για έμφραγμα μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο σε ποσοστό 32 και 25% αντίστοιχα, και παρόλες αυτές τις θεωρητικές επισημάνσεις κανείς γονότυπος της CRP δεν μπορούσε να συσχετισθεί με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Επιπλέον σε άλλη γενετική μελέτη οι Elliot et al το 2009 [82] σε ανάλυση πάνω από 28000 άτομα και 100000 μάρτυρες, 5 γονότυποι συσχετίστηκαν με τα επίπεδα CRP αλλά κανένας από του συνδυασμούς αυτούς δεν συσχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση στεφανιαίας νόσου.

Ανεξάρτητα του αν η CRP τελικά αποτελεί παράγοντα ή διαμεσολαβητή της αθηρωματικής διαδικασίας, αρκετές επιδημιολογικές μελέτες έχουν καταδείξει ότι σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερική αρτηριακή νόσο και αιφνίδιο θάνατο σε υγιή πληθυσμό ακόμα και αν τα επίπεδα LDL-C και PAI-1 είναι χαμηλά [83]. Σύμφωνα με το Frammigham Risk Score η hsCRP προσθέτει σημαντική προγνωστική αξία και στην LDL-C αλλά και σε άλλους παράγοντες κινδύνου. Σύμφωνα με την Αμερικανική Ένωση Καρδιολογίας του 2003 η hsCRP σε επίπεδα 1,1 έως 3 και 3 mg/lιt θεωρούνται χαμηλού, μέσου και υψηλού αγγειακού κινδύνου αντίστοιχα όταν συνδυάζονται και με άλλους σχετικούς παράγοντες κινδύνου αθηρωμάτωσης. Επιπλέον η αξιολόγηση της hsCRP είναι στην ευχέρεια του κλινικού ιατρού όχι ως υποκατάστατο των LDL και HDL χοληστερόλης αλλά ως εργαλείο στην εκτίμηση του ολικού καρδιαγγειακού κινδύνου του ασθενούς.

Σημαντικό ρόλο στην καθιέρωση της θεραπείας με στατίνες στην μείωση της hsCRP σε ασθενείς με χαμηλή LDL και συνεπώς του καρδιαγγειακού κινδύνου διαδραμάτισε η μελέτη JUPITER [84]. Σε αυτήν αξιολογήθηκαν υγιείς άνδρες και γυναίκες με επίπεδα LDL<130 mg/dl και επίπεδα hsCRP >2 mg/lιt. Η χρήση της ροσουβαστατίνης οδήγησε σε μείωση 44% όλων των συμβαμάτων, 54% μείωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου, 48% των ΑΕΕ και 20% μείωση της ολικής θνητότητας.



Συνοψίζοντας η hsCRP :

1. Αποτελεί τον φλεγμονώδη παράγοντα με την σημαντικότερη κλινική χρησιμότητα στην αξιολόγηση της αθηρωμάτωσης.
2. Επίπεδα >3 mg/lit συνδυάζονται με υψηλό κίνδυνο για στεφανιαία νόσο.
3. Στην αξιολόγηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου η συνανάγνωση της CRP είναι χρήσιμη.
4. Η θεραπεία με στατίνες φαίνεται να συμβάλλει στην μείωση και της CRP και μέσω αυτής στην μείωση του φλεγμονώδους φορτίου της αθηρωματικής πλάκας.

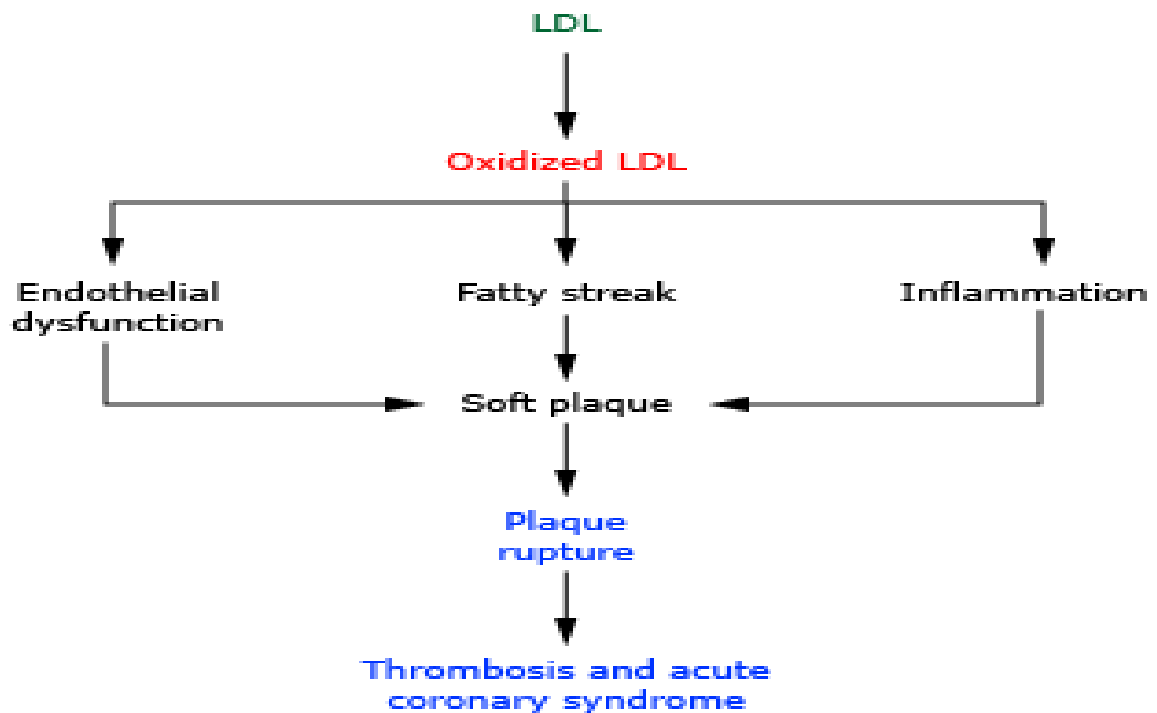
Άλλος σημαντικός φλεγμονώδης παράγοντας αποτελεί η φωσφολιπάση, Lipoprotein-associated Phospholipase A<sub>2</sub> (Lp-PLA<sub>2</sub>), που αποτελεί ένζυμο εκκρινόμενο από τα μακροφάγα του οποίου τα αυξημένα επίπεδα συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος μυοκαρδίου και ΑΕΕ [85]. Επιπλέον συνδυαζόμενο με τη μέτρηση της hsCRP αναγνωρίζει ασθενείς χαμηλού, μέσου και υψηλού κινδύνου σε πληθυσμούς μέσου κινδύνου [86]. Η Lp-PLA<sub>2</sub> δεν προτείνεται η χρήση της σαν διαγνωστικό εργαλείο σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου αλλά μέσου κινδύνου, με βάση αξιολόγηση των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου, για την αναγνώριση ασθενών με αυξημένο κίνδυνο για έμφραγμα μυοκαρδίου ή ΑΕΕ [87].

Η δυνατότητα γενετικών μελετών σε πληθυσμούς είτε με αυξημένο κίνδυνο αθηρωμάτωσης είτε με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, έχουν συνεισφέρει στην μελέτη γονιδίων και πολυμορφισμών που σχετίζονται με την αθηρωμάτωση. Χαρακτηριστικά ο Wettinger et al 2004 [88] μελέτησαν το φλεγμονώδες mRNA των κυκλοφορούντων λευκοκυττάρων σε ασθενείς με γνωστή στεφανιαία νόσο και σε υγιείς με αποτέλεσμα αυξημένη έκφραση φλεγμονωδών mRNA στους ασθενείς.

Επιπροσθέτως μελέτες σε πολυμορφισμούς όπως του toll-like receptor 4 gene που σχετίζεται με την διαφορετική φλεγμονώδη απάντηση σε Gram-αρνητικά βακτήρια, οι Kiechl et al 2002 [89] κατέδειξαν ότι ασθενείς με συγκεκριμένους πολυμορφισμούς όπως ο Asp299Gly συνδυάζονται με μειωμένη έκφραση των φλεγμονωδών δεικτών όπως CRP, IL-6 και μειωμένη επίπτωση αθηρωματικής κωφωτικής νόσου αλλά και αυξημένη επίπτωση βακτηριακών λοιμώξεων.

### **Δυσλιπιδαιμία**

Οι δυσλιπιδαιμίες παίζουν σημαντικό ρόλο στην αθηρογένεση και όπως έχει δειχθεί με πειράματα σε ζώα παρατηρήθηκε επιτάχυνση της αθηρογένεσης με δίαιτα υψηλή σε χοληστερόλη, ενώ και επίπεδα χοληστερόλης >150 mg/dl συνδυάζονται και με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο όπως φαίνεται και στο παρακάτω σχήμα 9:



**Σχήμα 9:** Αλληλεπίδραση της LDL με την αθηροθρόμβωση και την πρόκληση οξέως στεφανιαίου συνδρόμου. (Uptodate 2013).

Υψηλά επίπεδα χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL) και χαμηλά επίπεδα υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL) αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου αθηρωμάτωσης όπως διακριβώθηκε στα αποτελέσματα της Framingham Study [90].

Η LDL παρουσιάζει μέσω διαφόρων μηχανισμών κυρίως αθηρογόνο δράση. Ειδικότερα η LDL αρχικά συγκεντρώνεται στα αφρώδη κύτταρα, δηλαδή σε μακροφάγα πλούσια σε χοληστερινικούς εστέρες και όχι στο λιπώδη πυρήνα της αθηρωματικής πλάκας [91]. Ακολούθως και αφού προηγηθεί η οξειδωσή της εισέρχεται στα μακροφάγα μέσω ειδικών υποδοχέων όπως CD36 [92], και έτσι επιταχύνεται η συκέντρωση της χοληστερόλης. Επιπροσθέτως, φαίνεται ότι με την είσοδο της LDL εντός των μακροφάγων περιορίζεται η βλαπτική της επίδραση στο ενδοθήλιο με αντίτιμο την απόπτωση και νέκρωση των αφρώδων κυττάρων και την απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτταροκινών και προθρομβωτικών παραγόντων [93].

Η οξειδωμένη LDL διαδραματίζει καίριο ρόλο τόσο στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία όσο και στην συσσώρευση αιμοπεταλίων και την αποσταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας. Φαίνεται να την προάγει μέσω φλεγμονωδών και ανοσολογικών μηχανισμών και ιδιαίτερα με την απελευθέρωση από τα μακροφάγα κυτταροκινών και αντισωμάτων [94]. Κλινικά αυξημένα επίπεδα οξειδωμένης LDL συσχετίστηκαν με αυξημένη

επίπτωση οξέων στεφανιαίων συνδρόμων [95, 96]. Πρόβλημα στην κλινική χρήση ως βιοδείκτη της οξειδωμένης LDL αποτελεί η μη προτυποποίηση της μέτρησής της.

Σε αντίθεση με την LDL χοληστερόλη η HDL παρουσιάζει σημαντική αντιαθηρογόνο δράση που περιλαμβάνει ποικίλους μηχανισμούς όπως προστασία έναντι θρόμβωσης, προστασία του ενδοθηλίου και ανάστροφη μεταφορά χοληστερόλης. Ειδικότερα συμβάλλει στην απομάκρυνση της χοληστερόλης από το αγγειακό τοίχωμα ευνοώντας τον περιφερικό καταβολισμό της χοληστερόλης. Επιπλέον μεταφέρει αντιοξειδωτικά ένζυμα που μειώνουν τα επίπεδα των οξειδωμένων λιπιδίων στην αθηρωματική πλάκα συμβάλλοντας στην αντιαθηρογόνο δράση τους. Κλινικά σύμφωνα και με το Framingham Risk Assessment [97] επίπεδα HDL >75 mg/dl ευνοούν τη μακροζωία και <60 mg/dl αποτελούν βλαπτικό παράγοντα κινδύνου. Εντούτοις η αύξηση της HDL δεν έχει συσχετισθεί ακόμα με μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Ο ρόλος της υπερτριγλυκεριδαιμίας είναι λιγότερο διασαφηνισμένος στη διαδικασία της αθηρωμάτωσης και αυτό γιατί παρουσιάζει ανάστροφη συσχέτιση με την HDL-C. Κλινικά ο κίνδυνος στεφανιαίου επεισοδίου αυξάνει σε επίπεδα τριγλυκεριδίων νηστείας > 200mg/dl [98, 99]. Σημαντικά αμφιλεγόμενης σημασίας αποτελεί η οδηγία για μέτρηση και αξιολόγηση των τριγλυκεριδίων νηστείας, ενώ είναι γνωστός ο σημαντικός προγνωστικός ρόλος των τριγλυκεριδίων μεταγευματικά στην εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου [100, 101].

Επίσης αντικρουόμενος είναι ο ρόλος της λιποπρωτεΐνης (α) [Lp(a)] που είναι συνδυασμός της LDL λιποπρωτεΐνης apoB100 και της απολιποπρωτεΐνης A. Η Lp(a) φαίνεται να παρουσιάζει αθηρογόνο δράση αφού με τη σύνδεσή της στα μακροφάγα επάγει τον σχηματισμό αφρωδών κυττάρων [102]. Επιπροσθέτως, η παρόμοια γενετική αλληλουχία της απολιποπρωτεΐνης A με το πλασμινογόνο ίσως να οδηγεί στον ανταγωνισμό για τη σύνδεση με υποδοχείς στο ενδοθήλιο και έτσι να παρεμποδίζει την ενδογενή θρομβόλυση. Επιπλέον, σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες η σύνδεση της απολιποπρωτεΐνης A με τον αναστολέα του ιστικού παράγοντα οδηγεί στην αυξημένη έκφραση του PAI-1 με αποτέλεσμα την περαιτέρω σύνδεση των λιποπρωτεϊνών με την αθηροθρόμβωση [55]. Σύμφωνα με πρόσφατη μετανάλυση 36 μελετών και πάνω από 12000 τελικών καρδιαγγειακών καταληκτικών σημείων των, βρέθηκε ότι ο σχετικός κίνδυνος για στεφανιαία νόσο και ΑΕΕ ήταν 1,13 και 1,10 αντίστοιχα, με ελάχιστη άμβλυνση όταν έγινε προσαρμογή των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου αφού η Lp(a) έχει ελάχιστη συσχέτιση με αυτούς τους παράγοντες κινδύνου [103].

## **Υπέρταση**

Ήδη από τις πρώτες αναλύσεις της Framingham Study το 1951 είχε αναγνωριστεί η σημαντική επίδραση της αρτηριακής υπέρτασης στην ανάπτυξη αθηρωματικής νόσου [104]. Πλέον η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί μείζονα παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη αθηρωμάτωσης και ιδιαίτερα όσον αφορά την στεφανιαία και την εγκεφαλική κυκλοφορία [105, 106]. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της υπέρτασης περιλαμβάνει κυρίως την αυξημένη διατοίχωματική τάση στο αγγείο οδηγώντας σε ελαττωματικές επιδιορθωτικές διαδικασίες και σχηματισμό ανευρυσμάτων [107].

## Κάπνισμα

Εκτός από την ηλικία το κάπνισμα αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου για αθηρωματική νόσο και ιδιαίτερα τη στεφανιαία νόσο. Στις Ηνωμένες Πολιτείες το κάπνισμα υπολογίζεται ότι ευθύνεται για 400000 θανάτους ετησίως ενώ το 35-40% των θανάτων σχετίζεται με την στεφανιαία νόσο. Αρκετές μελέτες έχουν καταδείξει τις επιδράσεις του καπνίσματος στην αθηρωματική νόσο. Συγκρινόμενοι με μη καπνιστές οι καπνιστές που καπνίζουν πάνω από 20 τσιγάρα έχουν 2 με 3 φορές αυξημένο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο, και αυτοί που καπνίζουν 1-4 τσιγάρα ημερησίως επίσης αυξάνουν τον κίνδυνο καθιστώντας επομένως δοσοεξαρτώμενη την αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Επιπλέον το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου, περιφερικής αρτηριακής νόσου, ανευρυσμάτων και ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

Διάφοροι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί εμπλέκονται στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την αθηρωματική διαδικασία. Καταρχήν, η έκθεση στο κάπνισμα μειώνει την διαθεσιμότητα του NO και συνεπώς δρα βλαπτικά στη αγγειοκινητική λειτουργία του ενδοθηλίου [108]. Επιπλέον, το κάπνισμα σχετίζεται με την παρουσία αυξημένων επιπέδων φλεγμονωδών και θρομβωτικών παραγόντων όπως CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ , ινδογόνο και ομοκυστεΐνης. Επιπροσθέτως, η μακρά διάρκεια του καπνίσματος ευοδώνει την οξείδωση της LDL χοληστερόλης με αντίστοιχες βλαπτικές δράσεις στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, ενώ συγχρόνως αναστέλλει τη δράση της παραοξονάσης (paraoxonase) ενός ενζύμου που προστατεύει έναντι της οξείδωσης [109, 110]. Τέλος, το κάπνισμα ευοδώνει την τυχαία συνάθροιση αιμοπεταλίων και την προσκόλληση στο ενδοθήλιο με τα κατάλληλα μόρια προσκόλλησης, ενώ παράλληλα έχει βλαπτική επίδραση στις αντιθρομβωτικές και ινωδολυτικές ιδιότητες του ενδοθηλίου μέσω των παραγόντων όπως t-PA και tissue pathway factor inhibitor [111].

## Σακχαρώδης διαβήτης

Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη παρουσιάζουν 2 με 8 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα σε σχέση με μη διαβητικούς ασθενείς. Πέραν των αθηρογόνων δράσεων της υπερλιπιδαιμίας της σχετιζόμενης με το διαβήτη, πλήθος μελετών [112-114] καταδεικνύουν την επίδραση των υψηλών επιπέδων ινσουλίνης στην πρόοδο της αθηρωματικής νόσου.

Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα που συναθροίζονται κατά το σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας μπορούν και εκφράζουν τα περισσότερα insulin-signalling μόρια εκτός του IR substrate 1 και του glucose transporter 4 [115]. Αν και η ινσουλίνη φαίνεται να ενεργοποιεί διάφορα βιοχημικά μονοπάτια στα μακροφάγα όπως του IR/IRS2/PI3K/Akt περιορισμένες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί σε αυτό το αντικείμενο. Πρόσφατα οι Park et al 2012 [116] μελέτησαν την επίδραση της ινσουλίνης στο σχηματισμό των αφρωδών κυττάρων, και διαπίστωσαν ότι η ινσουλίνη προάγει την συγκέντρωση χοληστερόλης στο μακροφάγο μέσω υπερέκφρασης του CD36 και μείωσης της έκφρασης του ABCA-1. Μέσω των MCP-1 και interleukin-6 (IL-6), η αθηρωμάτωση και ο διαβήτης τύπου 2 παρουσιάζουν κοινά βιοχημικά μονοπάτια που συμβάλλουν στην ενεργοποίηση της φλεγμονής [117]. Οι Miller et al 2005 [118] ανέδειξαν την επίδραση της οξειδωμένης LDL στην επαγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών στα μακροφάγα στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

## **Ιστικός παράγοντας**

Ο ιστικός παράγοντας αποτελεί τον κύριο εκκινητή των μηχανισμών της πήξης, και σε προχωρημένη αθηρωμάτωση ανευρίσκεται στην πλάκα και είναι δυνατόν να συμβάλλει στην ανάπτυξη της θρόμβωσης αμέσως μετά τη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας. Επιπλέον παίζει ρόλο στην πρόοδο της αθηρωμάτωσης, και σύμφωνα με τους Hasenstab et al 2000 [119], υπερέκφραση του ιστικού παράγοντα οδήγησε σε αύξηση της νεοενδοθηλιακής περιοχής και το εύρος της πλάκας μέσω μηχανισμών αύξησης του τοιχωματικού θρόμβου, μετανάστευσης των λείων μυϊκών ινών και επιταχύνοντας την ενδοθηλιακή αναγέννηση μετά τη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας.

## **Αγγειοτασίνη II**

Σύμφωνα με τους Daugherty et al 2000 [120] σε apolipoprotein-E deficient ποντίκια η αγγειοτασίνη II προωθεί την αθηρωμάτωση ιδίως όταν συνδυάζεται με δυσλιπιδαιμία. Επιπλέον ίσως να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην ρύθμιση του πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών ινών και την παραγωγή της ενδοκυττάριας ουσίας [121, 122].

## **Ενδοθηλίνη-1**

Η ενδοθηλίνη-1 αποτελεί τόσο ισχυρό αγγειοσυσπαστικό παράγοντα όσο και μιτογόνο για τα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα και συμβάλλει σε όλα τα στάδια της αθηρωμάτωσης [123]. Η οξειδωμένη LDL ευοδώνει την παραγωγή της ενδοθηλίνης-1 και ενισχύει τις αγγειοσυσπαστικές της ιδιότητες [124]. Το τελικό ένζυμο για την παραγωγή της ενδοθηλίνης-1 (endothelin-converting enzyme) εκφράζεται στα λεία μυϊκά κύτταρα και στα μακροφάγα των στεφανιαίων αθηρωματικών βλαβών σε όλα τα στάδια ανάπτυξης της νόσου [123].

## **Ομοκυστεΐνη**

Η ομοκυστεΐνη αποτελεί αμινοξύ που προέρχεται από την απομεθυλίωση της μεθειονίνης. Ασθενείς με σπάνιες διαταραχές του μεταβολισμού της μεθειονίνης αναπτύσσουν σοβαρή υπερομοκυστεϊναιμία με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο πρόωμης αθηρωμάτωσης και θρομβοεμβολικών επεισοδίων, ενώ ήπιες προς μέτριες αυξήσεις της ομοκυστεΐνης ορού είναι πιο συχνές και οφείλονται σε έλλειψη φυλλικού οξέως είτε διαιτητικής αιτιολογίας είτε επειδή λαμβάνουν ανταγωνιστές του φυλλικού οξέως όπως μεθοτρεξάτη και καρβαμαζεπίνη, είτε λόγω υποθυρεοειδισμού ή χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Παρά τον αρχικό ενθουσιασμό η απουσία ενδείξεων ότι η ελάττωση της ομοκυστεΐνης μειώνει και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, υπάρχουν πληθυσμοί όπου η αξιολόγηση της ομοκυστεΐνης είναι σημαντική όπως ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και χωρίς παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου ή ασθενείς με πρόωμη αθηρωμάτωση ή οικογενειακό ιστορικό με έμφραγμα μυοκαρδίου και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο σε νεαρή ηλικία [125].

## **Χαρακτηριστικά ροής**

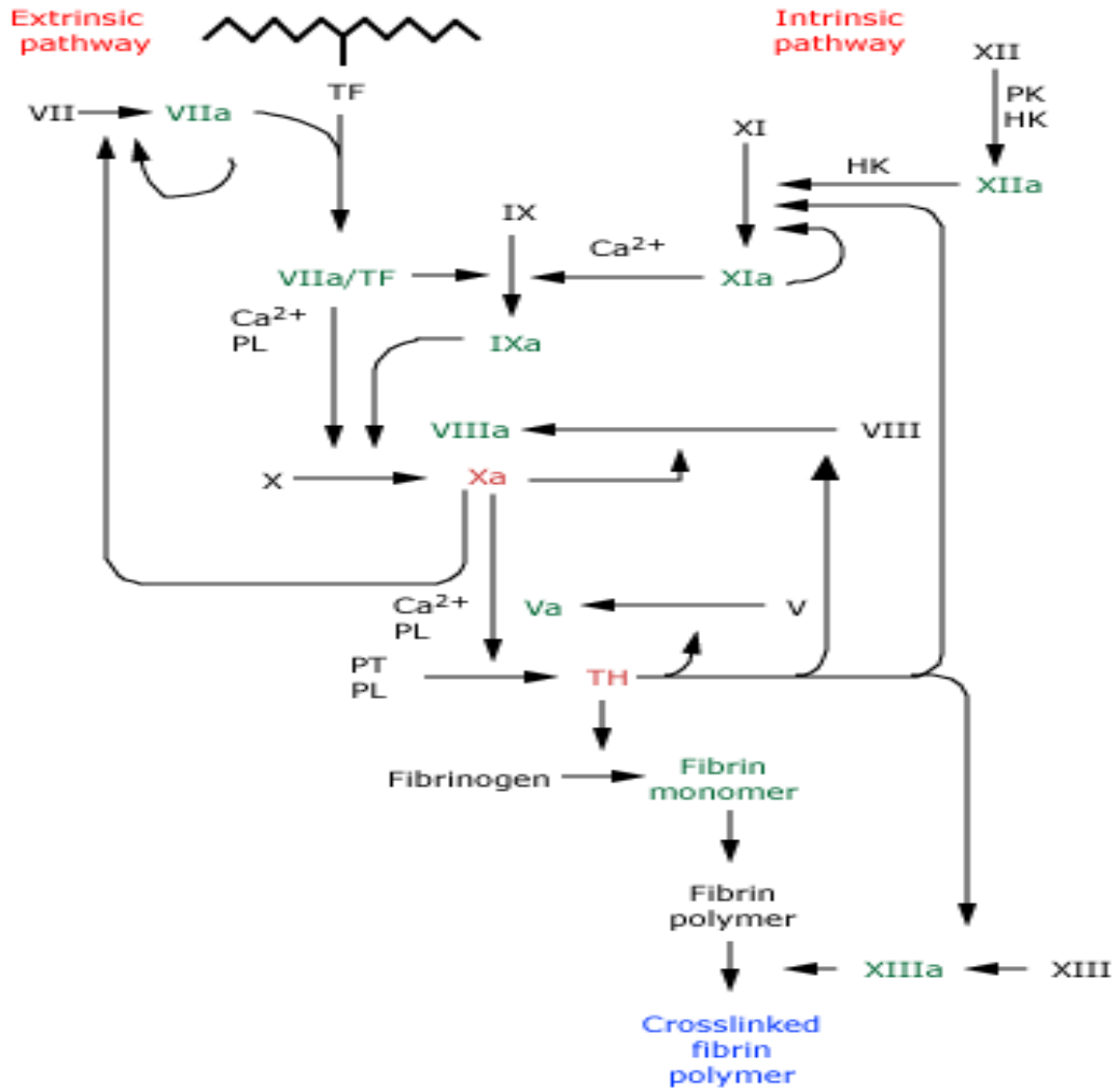
Συχνότερα σημεία ανάπτυξης αθηρωματικών βλαβών αποτελούν περιοχές κλάδων και διακλαδώσεων όπου η μεταβολή της αιματικής ροής και η χαμηλή διατοιχωματική

τάση είναι δυνατόν να επιδρούν στην ανάπτυξη της αθηρωμάτωσης. Ιδιαίτερα η χαμηλή διατοιχωματική τάση ως αποτέλεσμα της διαταραγμένης ενδοαυλικής ροής αίματος ευοδώνει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία [126], την συγκέντρωση λευκοκυττάρων και την συσσώρευση και τροποποίηση της LDL, αλλαγές διαμεσολαβούμενες από την απελευθέρωση NO από το ενδοθήλιο [127]. Οι στεφανιαίες αρτηρίες και η κοινή καρωτίδα αποτελούν τα σημεία του αρτηριακού δένδρου όπου αναπτύσσεται χαμηλή διατοιχωματική τάση [128, 129].

### **Χρόνια φλεγμονή**

Η χρόνια φλεγμονή φαίνεται να συμβάλλει στην ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας και οι κυριότεροι αιτιοπαθογενετικοί μικροοργανισμοί που έχουν μελετηθεί είναι τόσο βακτήρια όπως *Chlamydothila* (formerly *Chlamydia*) *pneumoniae* και *Helicobacter pylori* όσο και ιοί όπως *cytomegalovirus* (CMV), *enterovirus* (κυρίως *coxsackie B*), *hepatitis A* (HAV), και *herpes simplex virus* (HSV) τύπου 1 και 2. Οι μηχανισμοί της φλεγμονής είναι δυνατόν να δράσουν είτε μέσω της επαγωγής της συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης είτε με άμεση βλαπτική επίδραση στο αγγειακό ενδοθήλιο. Παρ' όλα τα άφθονα πειραματικά μοντέλα η κλινική χρησιμότητα της καταπολέμησης των μικροοργανισμών αυτών στην υποστροφή της αθηρωματικής πλάκας παραμένουν ακόμα αντικρουόμενα και αμφιλεγόμενα.

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΘΡΟΜΒΟΓΕΝΕΣΗ [130]



**Σχήμα 10.** Σχηματική αναπαράσταση του καταρράκτη της πήξης και του ρόλου του ιστικού παράγοντα στην έναρξη της πήξης (Adapted from Ferguson et al, Eur Heart J 1998; Suppl 19:8).

Η αιμόσταση αποτελεί έναν φυσιολογικό μηχανισμό άμυνας του οργανισμού που εμποδίζει την απώλεια αίματος από το τραυματισμένο αιμοφόρο αγγείο και συμβάλλει στη διατήρηση της βατότητας του αυλού και της δομικής ακεραιότητας του τοιχώματος του αγγείου. Η απρόσκοπτη ροή αίματος διασφαλίζεται φυσιολογικά από την ακεραιότητα του ενδοθηλίου που έχει και αντιθρομβωτικές ιδιότητες και σε περίπτωση

λύσης της συνεχείας του χάνονται αυτές οι ιδιότητες και ενεργοποιούνται αιμοστατικές δράσεις με την επαφή των αιμοπεταλίων με τις υπενδοθηλιακές στοιβάδες. Έτσι αρχικά προκύπτει η λεγόμενη και “προσωρινή” αιμόσταση με το σχηματισμό του πρωτογενούς αιμοστατικού θρόμβου (λευκός θρόμβος), και ακολουθεί η μόνιμη αιμόσταση με το σχηματισμό του δευτερογενούς αιμοστατικού θρόμβου (ερυθρός θρόμβος) που συμμετέχουν και ερυθρά αιμοσφαίρια.

Αρθροιστικά οι φάσεις της αιμόστασης περιλαμβάνουν:

1. Τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και το σχηματισμό αιμοπεταλιακού θρόμβου.
2. Ενεργοποίηση του ενδογενούς και εξωγενούς συστήματος της πήξης.
3. Ενεργοποίηση αντιθρομβωτικών ρυθμιστικών μηχανισμών και τερματισμός του μηχανισμού πήξης.
4. Ενεργοποίηση του συστήματος ινωδόλυσης και απομάκρυνση του θρόμβου.

## 1. Σχηματισμός αιμοπεταλιακού θρόμβου

Τα αιμοπετάλια συσσωρεύονται στο σημείο του τραυματισμού του αγγείου και σχηματίζουν έναν αρχικό προσωρινό αιμοπεταλιακό θρόμβο εντός δευτερολέπτων με στόχο τον περιορισμό της αιμορραγίας. Ο σχηματισμός του πρωτογενούς αυτού θρόμβου περιλαμβάνει 4 διαφορετικές διαδικασίες των αιμοπεταλίων:

- I. Την προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο υπενδοθήλιο.
- II. Τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και τη συγκόλληση μεταξύ τους.
- III. Την έκκριση πρωτεϊνών.
- IV. Την ενεργοποίηση προθρομβωτικών δράσεων όπως τον σχηματισμό θρομβίνης.

### Ενεργοποίηση αιμοπεταλίων

Διάφορα πρωτεϊνικά μόρια αποτελούν ισχυρούς ενεργοποιητές των αιμοπεταλίων φυσιολογικά, όπως το κολλαγόνο, η θρομβίνη, η επινεφρίνη καθώς και το ADP με διαφορετική δραστηριότητα. Ειδικότερα, το ακέραιο ενδοθήλιο παρουσιάζει αντιθρομβωτικές ιδιότητες και εμποδίζει την συγκόλληση των αιμοπεταλίων στην επιφάνειά του μέσω παραγωγής μορίων όπως της προστακυκλίνης αλλά και του NO. Σε περίπτωση λύσης της συνεχείας του ενδοθηλίου, τότε υπενδοθηλιακοί ιστοί αποκαλύπτονται και τα αιμοπετάλια έρχονται σε απευθείας επαφή με το κολλαγόνο, λαμινίνη και μικρονημάτια που συντελούν στην συγκόλληση, ενεργοποίηση και έκκριση πρωτεϊνών από τα αιμοπετάλια.

Οι γλυκοπρωτεΐνες GPIa/IIa (alpha2, beta1) και GPVI είναι δύο σημαντικοί κολλαγονικοί υποδοχείς στην συγκόλληση και ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων [131]. Άλλος σημαντικός μηχανισμός ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων περιλαμβάνει την θρομβίνη η οποία διαμεσολαβείται μέσω της οικογένειας G-πρωτεϊνών που συνδέονται με υποδοχείς protease-activated receptors (PARs) [132].



### **Συγκόλληση των αιμοπεταλίων**

Διάφοροι μηχανισμοί συμβάλλουν στην συγκόλληση των αιμοπεταλίων με τον σημαντικότερο να περιλαμβάνει τη σύνδεση των υποδοχέων GP Ib/IX/V της επιφάνειας των αιμοπεταλίων με τον παράγοντα von Willebrand (VWF) του υπενδοθηλίου [133]. Έλλειψη των αντίστοιχων υποδοχέων οδηγεί σε ασθένειες με αιμορραγική διάθεση όπως Bernard-Soulier και von Willebrand ασθένεια αντίστοιχα. Η προσκόλληση αυτή επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες όπως ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων, η ροή του αίματος και τη παρουσία διαφόρων πρωτεϊνών του πλάσματος. Επίσης το σχήμα των αιμοπεταλίων μεταβάλλεται με σχηματισμό ψευδοπόδων που ευνοούν την συγκόλληση των αιμοπεταλίων μεταξύ τους. Άλλοι μηχανισμοί συγκόλλησης περιλαμβάνουν τη σύνδεση των υποδοχέων GP Ia/IIa με το κολλαγόνο του υπενδοθηλίου [134].

### **Συσσώρευση αιμοπεταλίων [135, 136]**

Οι υποδοχείς GP IIb/IIIa που βρίσκονται στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων διαδραματίζουν το σημαντικότερο ρόλο στην συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Αποτελούν μέλη μιας υπεροικογένειας πρωτεϊνικών υποδοχέων συγκόλλησης, των αντικρινών, που ανευρίσκονται σε διάφορους τύπους κυττάρων. Ο υποδοχέας GP IIb/IIIa (integrin alpha IIb beta 3) βρίσκεται στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων σε μεγάλη αφθονία με 80000 ανά αιμοπετάλιο. Φυσιολογικά οι υποδοχείς αυτοί δεν δεσμεύουν το ινωδογόνο σε μη ενεργοποιημένα αιμοπετάλια. Όταν όμως ενεργοποιηθούν τα αιμοπετάλια είτε λόγω κολλαγόνου, θρομβίνης ή και ADP τότε ο υποδοχέας GP IIb/IIIa υφίσταται δομικές αλλαγές με αποτέλεσμα να μπορεί να συνδεθεί τόσο με το ινωδογόνο όσο και με τον παράγοντα VWF. Σημαντικό ρόλο στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων διαδραματίζει και η θρομβοξάνη A2 που προέρχεται από τα φωσφολιπίδια της αιμοπεταλιακής μεμβράνης.

Η αιμορραγική διάθεση της ασθένειας Glanzmann [137] με τις αντίστοιχες μεταλλάξεις στους υποδοχείς GP IIb/IIIa αλλά και η δράση των ανταγωνιστών GP IIb/IIIa στη στεφανιαία νόσο καταδεικνύουν την κλινική αξία των GP IIb/IIIa υποδοχέων.

### **Εκκριτική δράση αιμοπεταλίων**

Εξαιρετικά σημαντική είναι η έκκριση πρωτεϊνών εκ των αιμοπεταλίων με ποικίλη δράση στη διαδικασία της αιμόστασης. Παρατηρείται σημαντική έκκριση ADP και σεροτονίνης που μεταβάλλουν το σχήμα των αιμοπεταλίων, προσελκύουν περισσότερα αιμοπετάλια στις θέσεις τραυματισμού του ενδοθηλίου, ενεργοποιούν αιμοπετάλια ενώ η σεροτονίνη προκαλεί τοπικά αγγειοσυσπασση στην παρουσία ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας [138, 139]. Τα α-κοκκία των αιμοπεταλίων παράγουν ινωδογόνο πέραν του πλάσματος με σκοπό την ενίσχυση των σημείων ενδοθηλιακού τραυματισμού [140]. Επιπλέον εκκρίνονται πρωτεΐνες συγκόλλησης όπως θρομβοσπονδίνη και φμπρονεκτίνη που ενισχύουν και σταθεροποιούν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, αλλά και η θρομβοξάνη A2 συμβάλλει στην συσσώρευση και την αγγειοσυσπασση στο σημείο τραυματισμού του αγγείου. Επιπροσθέτως, τα αιμοπετάλια παράγουν και απελευθερώνουν αυξητικούς παράγοντες όπως ο Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) με ισχυρή επίδραση στον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων του

υπενδοθελίου, και συνεπώς στον πιθανό σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας στα σημεία αγγειακού τραυματισμού, καθώς και μορίων όπως η PDI (protein disulfide isomerase) που ενεργοποιεί τον ιστικό παράγοντα και αυτός με τη σειρά του ευοδώνει το σχηματισμό ινικής και αιμοπεταλιακού θρόμβου.[141, 142].

### **Προθρομβωτική δραστηριότητα**

Οι Kojima et al 1994 [143] κατέδειξαν ότι η προθρομβωτική δραστηριότητα των αιμοπεταλίων περιλαμβάνει κυρίως την έκθεση φωσφολιπιδίων όπως η φωσφατιδυλσερίνη, και τον σχηματισμό ενζυμικών συμπλεγμάτων με καταλυτικό ρόλο στην ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης.

## **2. Ο μηχανισμός της πήξης**

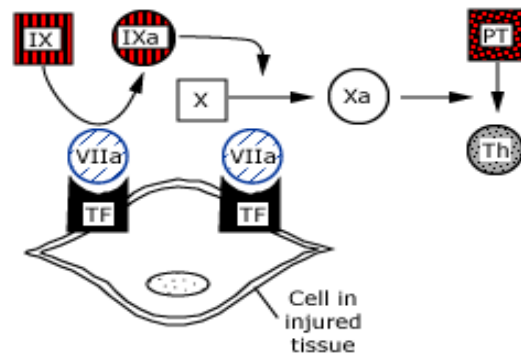
Ο μηχανισμός της πήξης αποτελεί έναν φυσιολογικό μηχανισμό άμυνας του οργανισμού που κινητοποιείται όταν το αίμα εξέλθει του αγγειακού αυλού και έρθει σε επαφή με το τραυματισμένο ενδοθήλιο. Τελικός σκοπός είναι ο πολυμερισμός του διαλυτού ινωδογόνου και ο σχηματισμός δικτύου αδιάλυτου ινώδους με τη δράση της ενεργοποιημένης θρομβίνης που και σε συνδυασμό με αιμοπετάλια και ερυθρά αιμοσφαίρια θα σταθεροποιήσουν τον αιμοπεταλιακό θρόμβο. Στον μηχανισμό της πήξης συμμετέχουν άνω των 20 πρωτεϊνών που βρίσκονται στο αίμα με την μορφή αδρανών προενζύμων (ζυμογόνα), οι οποίες με την ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης μετατρέπονται σε ενεργά ένζυμα με πολλαπλασιαστική δυνατότητα ενεργοποίησης των επομένων προενζύμων στον σχετικό καταρράκτη. Έτσι για παράδειγμα μικρός αριθμός μορίων του παράγοντα VIIa ενεργοποιεί περισσότερα μόρια του παράγοντα X και αυτός με τη σειρά του περισσότερα μόρια θρομβίνης που ακολούθως μετατρέπει το ινωδογόνο σε ινώδες.

Τα περισσότερα ανενεργά προένζυμα παράγονται στο ήπαρ, με την εξαίρεση του παράγοντα του VWF που συντίθεται στα μεγακαρυοκύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Οι Hansson et al το 2005 [144] περιέγραψαν μεταμεταφραστικές τροποποιήσεις αυτών των παραγόντων, με πιο χαρακτηριστικές αυτές των vitamin K-εξαρτώμενων παραγόντων πήξης όπως prothrombin, παράγοντες VII, IX, και X και αντιπηκτικές πρωτεΐνες όπως πρωτεΐνες C και S όπου τα καρβοξυλιωμένα γλουταμικού οξέως κατάλοιπα λειτουργούν σαν σημεία δέσμευσης του ασβεστίου απαραίτητα για το σχηματισμό μακρομοριακών συμπλεγμάτων [130].

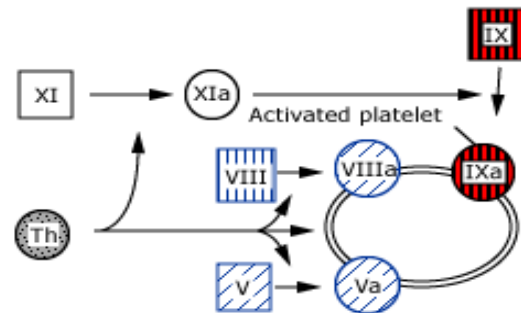
Ο μηχανισμός της πήξης περιλαμβάνει παραδοσιακά το ενδογενές και το εξωγενές μονοπάτι. Η ενδογενής οδός ενεργοποιείται από την έκθεση του αίματος στην ηλεκτροαρνητική επιφάνεια του ενδοθηλίου(όπως καολίνη, in vitro activated partial thromboplastin clotting time [aPTT]), ενώ η εξωγενής οδός με την έκθεση στον ιστικό παράγοντα στο σημείο του αγγειακού τραυματισμού ή ανάλογο του ιστικού παράγοντα (thromboplastin, in vitro prothrombin clotting time – PT). Βασικός σκοπός και των δύο οδών αποτελεί η ενεργοποίηση του παράγοντα X που αποτελεί συστατικό της προθρομβινάσης που καταλύει τη μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη το τελικό ένζυμο του καταρράκτη της πήξης που με τη σειρά του μετατρέπει το διαλυτό ινωδογόνο σε αδιάλυτο ινώδες.

**A Initiation**

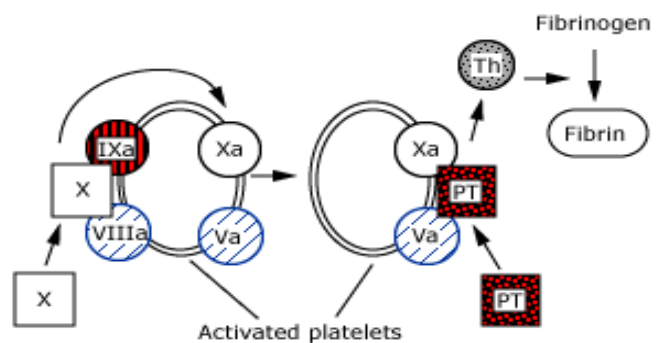
TF complexes with factor VIIa formed at the site of tissue injury; the subsequent activation of factor X and factor IX generate small amounts of thrombin

**B Amplification**

Thrombin activates platelets and cofactors (V, VII); coagulation factors and cofactors assemble on surface of activated platelets (VIIIa, Va, IXa); multiple feedback loops amplify the process

**C Propagation**

Assembled complexes continue cascade on surface of activated platelets; the prothrombinase complex converts prothrombin to thrombin which then converts fibrinogen to fibrin; this is followed by clot stabilization



**Σχήμα 11.** Μηχανισμός της πήξης που επάγεται από τον ιστικό παράγοντα μετά ιστικό τραυματισμό. (παράγοντες σε τετράγωνα αδρανείς μορφές και σε κύκλους παριστούν τις ενεργείς μορφές). Ferguson JJ, et al. Eur Heart J 1998.

Πέρα από τη παραδοσιακή διάκριση του μηχανισμού πήξης σε ενδογενή και εξωγενή οδό, μια νέα αντίληψη [105, 145] φαίνεται να επικρατεί και αυτή θεωρεί ότι η έκθεση του ιστικού παράγοντα στο σημείο της βλάβης (βλ. σχήμα 8) και η αλληλεπίδραση με τον παράγοντα VII αποτελεί την κύρια παθοφυσιολογική διαδικασία στην έναρξη της πήξης και οι υπόλοιποι παράγοντες (όπως VIII, IX, XI) της ενδογενούς οδού απλά ενισχύουν αυτή την διαδικασία, μόνο αφού μικρή ποσότητα θρομβίνης έχει παραχθεί. Η μικρή παραγωγή της θρομβίνης αρχικά φαίνεται με τη σειρά της να ενεργοποιεί αιμοπετάλια και παράγοντες όπως VIIIa, Va, IXa που με τη σειρά τους οδηγούν στο σχηματισμό μακρομοριακών συμπλεγμάτων όπως η προθρομβινάση που περιλαμβάνει τον παράγοντα Xa, Va και την προθρομβίνη. Η προθρομβινάση καταλύει εκ νέου την

αθρόα μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη. Η παραγωγή θρομβίνης από το σύμπλεγμα της προθρομβινάσης είναι 300000 πιο αποτελεσματική από αυτή που σχηματίζεται από την σύμπραξη του παράγοντα Xa και της προθρομβίνης μόνο. Επιπλέον η σύνδεση του παράγοντα Xa με τον παράγοντα Va προστατεύει από τη δράση κυκλοφορούντων αναστολέων όπως η αντιθρομβίνη.

### Εξωγενής οδός

Η καταστροφή του τοιχώματος του αγγείου οδηγεί στην έκφραση του ιστικού παράγοντα (TF) που αποτελεί γλυκοπρωτεΐνη της μεμβράνης και φυσιολογικά δεν εκφράζεται στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα ή μονοκύτταρα εκτός της ενδοθηλιακής βλάβης, αλλά εκφράζεται σε άλλες βιολογικές επιφάνειες όπως επιφάνειες οργάνων, δέρμα κτλ. [146]. Φυσιολογικά ο ιστικός παράγων είναι ανενεργός και ενεργοποιείται *in vivo* μετά κυτταρική λύση οπότε και συμμετέχει στην ενεργοποίηση του παράγοντα X και τη σύνδεση του παράγοντα VIIa. Η αδρανής κατάσταση οφείλεται στην παρουσία ελευθέρων καταλοίπων κυστεΐνης που διασυνδεόμενα προκαλούν την αλλοστερική αναδιαμόρφωση και συνεπώς την ενεργοποίηση του ιστικού παράγοντα [130].

Η ενεργοποίηση των παραγόντων VII, X, and IX αποτελεί το επόμενο βήμα του καταρράκτη της εξωγενούς οδού [147-149]. Ο ιστικός παράγοντας είναι απαραίτητος για την παραγωγή του ενεργοποιημένου παράγοντα VII. Το σύμπλεγμα TF-VIIa με τη σειρά του ενεργοποιεί τους παράγοντες X και IX. Η ενεργοποίηση του παράγοντα X πραγματοποιείται στον πεπτιδικό δεσμό Arg52-Ile53 της βαρέας αλυσού με αποτέλεσμα το σχηματισμό της σερινικής πρωτεάσης Xa. Ο παράγοντας VIIa σε σύμπλεγμα με τον παράγοντα IXa επίσης ενεργοποιεί τον παράγοντα X. Παρατηρούμε διπλή δυνατότητα ενεργοποίησης του παράγοντα X γεγονός που οφείλεται τόσο στις περιορισμένες ποσότητες του ιστικού παράγοντα, όσο και στην κυκλοφορία του αναστολέα του ιστικού παράγοντα (TFPI) που όταν συνδέεται με τον παράγοντα X αναστέλλει την δράση του συμπλέγματος TF/FVIIa [150].

Όταν ενεργοποιηθεί ο παράγοντας X τότε συνδέεται με τον παράγοντα V [105] που απελευθερώνεται από τα α-κοκκία των μακροφάγων κατά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων με τη διαμεσολάβηση της θρομβίνης σε ενεργό μορφή. Έτσι σχηματίζεται το σύμπλεγμα της προθρομβινάσης που μετατρέπει την προθρομβίνη (παράγοντας II) σε θρομβίνη (παράγοντας IIa). Με τη σειρά της η θρομβίνη μετατρέπει το ινώδογόνο σε ιώδες που υφίσταται πολυμερισμό. Επιπλέον ο ενεργοποιημένος παράγοντας XIII, που με τη σειρά του ενεργοποιείται από το σύμπλεγμα θρομβίνης, ιώδους και παράγοντα XIII, σταθεροποιεί και ευοδώνει την δημιουργία του δικτύου του ιώδους [151, 152].

### Ενδογενής οδός

Η επαφή με αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες οδηγεί στην ενεργοποίηση διάφορες πρωτεΐνες του πλάσματος όπως ο παράγοντας XII (Hageman factor), η προκαλλικρεΐνη (Fletcher factor) και το υψηλού μοριακού βάρους κινινογόνο (HMWK, Fitzgerald factor). Σημαντικό ρόλο στην αρχική ενεργοποίηση της ενδογενούς οδού διαδραματίζουν τα πολυφωσφορικά μόρια. Αποτελούν ανιονικά πολυμερή των

ορθοφωσφορικών συνδεόμενα με φωσφοανυδρικούς χημικούς δεσμούς. Σε μικροοργανισμούς συντίθενται από το ATP και χρησιμοποιούνται για την αποθήκευση ενέργειας [153], ενώ στα ανθρώπινα αιμοπετάλια εξαιτίας του ανιονικού φορτίου δρουν ως ισχυρά προθρομβωτικά μόρια και αντιπροσωπεύουν τις αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες με τις οποίες ενεργοποιείται η ενδογενής οδός. Χαρακτηριστικά μια λύση της συνεχείας του ενδοθηλίου ή λοίμωξη από μικροοργανισμό είναι δυνατόν να οδηγήσει στην παραγωγή τους. Παρουσιάζουν και άλλες προθρομβωτικές δράσεις όπως η ενίσχυση της ενεργοποίησης του παράγοντα V, πολυμερισμό του ινώδους, επιταχύνουν την ενεργοποίηση του παράγοντα XI από την θρομβίνη και περιορίζουν τη δράση του αναστολέα του ιστικού παράγοντα (TFPI). Τέλος η δραστηριότητα των πολυφωσφορικών μορίων (polyP) επηρεάζεται από το μέγεθος της αλύσου με αποτέλεσμα μακρές αλυσίδες να αποτελεσματικές και στις 4 δράσεις τους, ενώ μεσαίου μεγέθους αλυσίδες είναι λιγότερο αποτελεσματικές στην ενεργοποίηση της ενδογενούς οδού και περισσότερο στην επιτάχυνση των μηχανισμών πήξης όταν ενεργοποιηθούν [154].

Ακολουθώντας ο ενεργοποιημένος παράγοντας XII σε συνδυασμό με τον HMWK ενεργοποιεί τον παράγοντα XI που με τη σειρά του ενεργοποιεί τον παράγοντα IX. Επιπλέον ο ενεργοποιημένος παράγοντας IX σε συνδυασμό με τον παράγοντα VIIIa συγκροτούν την X-συνθάση με αποτέλεσμα το σχηματισμό του παράγοντα Xa. Ο παράγοντας VIII ενεργοποιείται τόσο από τον παράγοντα Xa όσο και από την θρομβίνη με συνέπεια όσο σχηματίζονται οι 2 αυτές πρωτεΐνες τόσο αυξάνει η ενεργοποίηση του παράγοντα VIII. Επιπροσθέτως η θρομβίνη αυξάνει την παραγωγή του παράγοντα Xa μέσω ενεργοποίησης του παράγοντα XI. Ακολουθεί η κοινή οδός με την εξωγενή που περιλαμβάνει τους παράγοντες V, προθρομβίνη και ινωδογόνο με τελικό στόχο την δημιουργία του δικτύου αδιάλυτου ινώδους.

### **3. Τερματισμός σχηματισμού θρόμβου και ρυθμιστικοί μηχανισμοί**

Διάφοροι ρυθμιστικοί μηχανισμοί συμβάλλουν καθοριστικά στον έλεγχο της αιμοστατικής απάντησης που είναι γρήγορη αρχικά και εστιασμένη τοπικά στο σημείο τραυματισμού, εμποδίζοντας την εξέλιξη σε θρόμβωση, αγγειακή φλεγμονή και καταστροφή ιστού. Η αραίωση των προθρομβωτικών παραγόντων, η κάθαρσή τους από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα και η ρυθμιστική δράση φυσικών βιοχημικών μονοπατιών στα ενδοθηλιακά κύτταρα συμβάλλουν καθοριστικά στον έλεγχο και περιορισμό της αιμοστατικής απάντησης [155].

Η φάση τερματισμού της πήξης περιλαμβάνει δύο αναστολές ενζύμων όπως η αντιθρομβίνη και τον αναστολέα του ιστικού παράγοντα (TFPI) καθώς και την οδό της πρωτεΐνης C. Επιπλέον η προστακυκλίνη, η θρομβοξάνη και το νιτρικό οξείδιο ρυθμίζουν την αγγειακή και αιμοπεταλιακή δραστηριότητα.

Ειδικότερα η αντιθρομβίνη (AT) αποτελεί μια πρωτεάση αναστολέα του πλάσματος που αδρανολογεί τα περισσότερα ενεργοποιημένα μόρια του καταρράκτη της πήξης, όπως θρομβίνη, παράγοντες Xa, IXa, XIIa και XIa, σχηματίζοντας αδρανή ισομοριακά συμπλέγματα [156]. Δομικά έχει δύο λειτουργικά σημεία, ένα ενεργό κέντρο Arg393-Ser394 και το σημείο σύνδεσης με την ηπαρίνη στο αμινοτελικό άκρο του μορίου [156]. Η σύνδεση ενδογενών ή εξωγενών ηπαρινών σε αυτό το άκρο της αντιθρομβίνης

οδηγεί σε ενεργοποίηση της κατά 1000 με 4000 φορές. Με αυτό τον τρόπο η αντιθρομβίνη που καλύπτει τα ενδοθηλιακά κύτταρα απενεργοποιεί ταχέως την κυκλοφορούσα θρομβίνη.

Όσο προχωράει η διαδικασία της πήξης η θρομβίνη συνδέεται με τη θρομβομοδουλίνη (TM) μια μεμβρανική πρωτεΐνη του ενδοθηλίου, με αποτέλεσμα μια δομική αλλαγή στο μόριο της θρομβίνης που πλέον ενεργοποιεί την πρωτεΐνη C, ενώ δεν προωθεί πλέον την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων στην μετατροπή του ινωδογόνου [157, 158]. Η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC) σε συνδυασμό με την πρωτεΐνη S απενεργοποιεί πρωτεολυτικά τους παράγοντες Va και VIIIa αδρανοποιώντας αντίστοιχα την προθρομβινάση και την ενδογενή X-συνθάση [159]. Η πρωτεΐνη S κυκλοφορεί σε δύο μορφές: στην ελεύθερη μορφή που είναι ενεργής και δρα ως αντιθρομβωτικό και στην άλλη μορφή που είναι συνδεδεμένη με τη C4b πρωτεΐνη του συμπληρώματος και λειτουργικά είναι αδρανής. Η C4b πρωτεΐνη του συμπληρώματος αποτελεί πρωτεΐνη οξείας φάσης που αυξάνει σε φλεγμονώδεις καταστάσεις, με αποτέλεσμα τη μείωση της ελεύθερης πρωτεΐνης S ενισχύοντας τη πιθανότητα θρόμβωσης.

Ο αναστολέας του ιστικού παράγοντα (TFPI) κυκλοφορεί στο πλάσμα σε πολύ μικρές συγκεντρώσεις και πρωταρχικά συντίθεται στο μικροαγγειακό ενδοθήλιο και αναστέλλει τον παράγοντα X με δύο τρόπους: άμεσα με απευθείας σύνδεση με τον παράγοντα Xa και έμμεσα με τον σχηματισμό συμπλέγματος με τον παράγοντα Xa που αναστέλλει το σύμπλεγμα TF/FVIIa και επομένως εμποδίζει την ενεργοποίηση της εξωγενούς οδού της πήξης [160, 161].

Το ακέραιο ενδοθήλιο που βρίσκεται σε επαφή με το παραβλαμμένο απελευθερώνει αραχιδονικό οξύ, το οποίο με τη δράση της κυκλοοξυγενάσης-1 (COX-1) μετατρέπεται σε θρομβοξάνη A2 (TXA2) και μέσω της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2) σε προστακυκλίνη (PGI2). Η θρομβοξάνη A2 αποτελεί ισχυρό διεγέρτη της συσσώρευσης αιμοπεταλίων και προκαλεί αγγειοσύσπαση, ενώ η προστακυκλίνη μέσω ενεργοποίησης της αδενυλικής κυκλάσης εμποδίζει την συσσώρευση αιμοπεταλίων και ανταγωνίζεται την επαγόμενη από την θρομβοξάνη αγγειοσύσπαση [162, 163]. Η χαμηλή δόση της ασπιρίνης μη αναστρέψιμα ακετυλιώνει και αναστέλλει την COX-1 για όλη τη διάρκεια ζωής του αιμοπεταλίου και σε μικρότερο βαθμό την COX2. Σε αντίθεση, τα ενδοθηλιακά κύτταρα μπορούν να παράγουν και COX-1 και COX-2 ενώ υψηλότερες δόσεις ασπιρίνης είναι απαραίτητες για την αναστολή της παραγωγής PGI2. [164]. Συνεπώς, παθοφυσιολογικά επιβεβαιώνονται τα οφέλη της χαμηλής δόσης ακετυλοσαλικυλικού οξέως σε αντίθεση με τη βλαπτική επίδραση των εκλεκτικών αναστολέων COX-2 στο καρδιαγγειακό.

Το μονοξείδιο του αζώτου σχηματίζεται από την L-αργινίνη στα ενδοθηλιακά κύτταρα μέσω κατάλυσης από την συνθετάση, nitric oxide synthase (NOS). Προκαλεί αγγειοδιαστολή και εμποδίζει την προσκόλληση και συσσωμάτωση αιμοπεταλίων μέσω του συστήματος της γουανυλικής κυκλάσης, ενώ αποδομείται από την αιμοσφαιρίνη λειτουργώντας σαν παρακρινική ορμόνη [165].

#### 4. Ινωδόλυση

Η αποκατάσταση της βατότητας του αγγείου μετά την ενεργοποίηση της αιμόστασης περιλαμβάνει εκτός της φυσικής επούλωσης και της αναδιαμόρφωσης του ιστού, την μετατροπή του πλασμινογόνου σε πλασμίνη ένα πρωτεολυτικό ένζυμο που συμβάλλει στην λύση του σχηματισθέντος θρόμβου [166]. Το πλασμινογόνο συνδέεται με το ινώδες και τον ιστικό ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (t-PA), σχηματίζοντας ένα σύμπλεγμα που με τη σειρά του καταλύει τη μετατροπή του ανενεργού πλασμινογόνου σε ενεργό πλασμίνη. Η πλασμίνη αποδομεί το ινωδογόνο και ποικιλία άλλων παραγόντων της πήξης, με αποτέλεσμα το σχηματισμό προϊόντων αποδόμησης του ινώδους (FDPs) με σημαντικότερο τα D-dimer, που αποτελείται από 2 D περιοχές διασυνδεδεμένες με τον παράγοντα XIII.

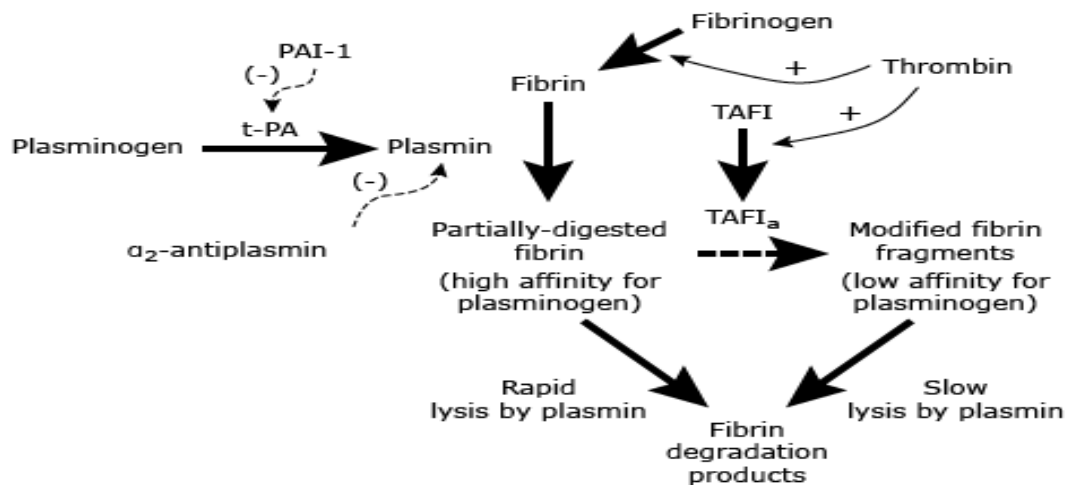
Το σύστημα ενεργοποίησης του πλασμινογόνου είναι παρόμοιας δόμησης με τον καταρράκτη της πήξης. Το αγγειακό ενδοθήλιο ρυθμίζει την δραστηριότητα της πλασμίνης μέσω έκκρισης ενεργοποιητών του πλασμινογόνου, όπως οι serine protease plasminogen activators t-PA και u-PA (tissue-type plasminogen activator and urokinase-type plasminogen activator), και ανασταλτών όπως plasminogen activator inhibitors (PAI-1 and PAI-2)[167].

Ο ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (t-PA) αποτελεί κυρίως ένζυμο του ενδοθηλιακού κυττάρου του οποίου η απελευθέρωση ρυθμίζεται από μια σειρά ουσιών όπως η θρομβίνη, η σεροτονίνη, η βραδυκίνη, κυτταροκίνες και επινεφρίνη και κυκλοφορεί στο πλάσμα σε σύμπλεγμα με το φυσικό του αναστολέα PAI-1 και μεταβολίζεται στο ήπαρ [168, 169]. Η ενεργοποίηση της πλασμίνης από τον t-PA συμβαίνει στην επιφάνεια του θρόμβου. Τόσο το ινωδογόνο όσο και ο t-PA συνδέονται στο ινώδες με αποτέλεσμα την παραλληλοποίηση του πλασμινογόνου και του t-PA και τον πολλαπλασιασμό της καταλυτικής δράσης του τελευταίου. Ο δεύτερος φυσιολογικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου είναι η ουροκινάση (u-PA) που βρίσκεται σε μεγάλες συγκεντρώσεις στα ούρα. Η ουροκινάση ενεργοποιεί το εξωαγγειακό τμήμα της ινωδόλυσης σε αντίθεση με τον ιστικό ενεργοποιητή που δρα στην έναρξη της ενδοαγγειακής ινωδόλυσης. Αρχικά εκκρίνεται ως προ-ουροκινάση ή single-chain urokinase-type plasminogen activator (scu-PA), και ακολούθως με τη δράση της πλασμίνης μετατρέπεται σε ουροκινάση με χαμηλή δραστηριότητα που αυξάνει όταν έλθει σε επαφή με το ινώδες.

Σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση του καταρράκτη της ινωδόλυσης διαδραματίζουν και οι αναστολείς των ενεργοποιητών του πλασμινογόνου και της πλασμίνης (σχήμα 12).

Οι αναστολείς του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (Plasminogen activator inhibitors-PAIs) περιλαμβάνουν τους PAI-1,-2,-3 και την πρωτεΐνη νεξίνη (protease néxine). Ο PAI-1 αποτελεί μια γλυκοπρωτεΐνη που εκκρίνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα α-κοκκία των αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια της ινωδόλυσης, ενώ η σύνθεση και έκκρισή του ρυθμίζεται από την θρομβίνη, την IL-1, την Lap (Lipid Accumulation Product) και τα κορτικοειδή. Ο PAI-2 βρίσκεται κυρίως στον πλακούντα και αναστέλλει την ουροκινάση και τον t-PA. Ο PAI-3 βρίσκεται στα ούρα και ομοίως αναστέλλει τους ενεργοποιητές του πλασμινογόνου αλλά και τη δράση της θρομβίνης και τέλος η πρωτεΐνη νεξίνη βρίσκεται στις καρδιακές μυϊκές ίνες και τα επιθηλιακά

κύτταρα του νεφρού και με τη σειρά της επιπλέον αναστέλλει την πλασμίνη, τον παράγοντα X και τη θρομβίνη [170].



**Σχήμα 12.** Ρύθμιση της ινωδολύσης από τους plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1),  $\alpha_2$ -antiplasmin, and thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) (UptoDate 2013 William P Fay, MD).

Στους αναστολείς της πλασμίνης [171] περιλαμβάνονται η  $\alpha_2$ -αντιπλασμίνη αλλά και η  $\alpha_2$ -μακροσφαιρίνη. Η  $\alpha_2$ -αντιπλασμίνη εκκρίνεται από το ήπαρ και τα αιμοπετάλια. Συνδέεται με τη βοήθεια του παράγοντα XIII στο δίκτυο ινώδους και ενισχύει την αντίσταση του θρόμβου στην πλασμίνη. Σε σχέση με το πλασμινογόνο η  $\alpha_2$ -αντιπλασμίνη παράγεται σε μικρότερες ποσότητες με αποτέλεσμα την εξάντλησή της σχετικά γρήγορα. Η  $\alpha_2$ -μακροσφαιρίνη είναι γλυκοπρωτεΐνη που αναστέλλει τον t-PA, την ουροκινάση, την καλικρεΐνη και το σύμπλεγμα στρεπτοκινάση-πλασμίνη.

Άλλος σημαντικός αναστολέας της ινωδολύσης είναι και ο thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI), που κυκλοφορεί στο πλάσμα και αποτελεί φυσιολογικό υπόστρωμα για το σύμπλεγμα θρομβίνης-θρομβομοδουλίνης [172]. Όταν το ινώδες αποδομείται από την πλασμίνη, λυσίνες εκτίθενται στο καρβοξυτελικό άκρο οι οποίες παρέχουν επιπρόσθετα σημεία σύνδεσης του πλασμινογόνου δημιουργώντας θετική ανατροφοδότηση στη λύση του θρόμβου. Αυτές οι λυσίνες είναι ευαίσθητες στη δράση καρβοξυπεπτιδασών όπως το προένζυμο της καρβοξυπεπτιδάσης-B που αποτελεί τον thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI). Ο ενεργοποιημένος TAFI αναστέλλει την ινωδολύση αποδομώντας τις λυσίνες του καρβοξυτελικού άκρου ελαττώνοντας την ενεργοποίηση του πλασμινογόνου καθυστερώντας την λύση του θρόμβου. Διαπιστώνουμε ότι το σύμπλεγμα θρομβίνης-θρομβομοδουλίνης δρα τόσο στην λύση του θρόμβου με την ενεργοποίηση της πρωτεΐνης C όσο και στην προστασία του με την ενεργοποίηση του TAFI, προστατεύοντας τον πρόσφατα σχηματισμένο θρόμβο από την πρόωρη λύση του. Η συγκέντρωση της θρομβίνης που απαιτείται για την ενεργοποίηση του TAFI είναι σαφώς μεγαλύτερη από αυτή που απαιτείται για σχηματισμό του ινώδους, με αποτέλεσμα η ενεργοποίηση του TAFI να απαιτεί ενίσχυση και επιτάχυνση της παραγωγής θρομβίνης μέσω ανατροφοδότησης από μικρές ποσότητες της θρομβίνης της ενεργοποίησης των παραγόντων V, VIII, XI.



## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΣΥΣΤΗΜΑ ΡΕΝΙΝΗΣ - ΑΓΓΕΙΟΤΑΣΙΝΗΣ-ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗΣ**

Το προσαγωγό αρτηριόλιο της πειραματικής συσκευής του νεφρού περιέχει εξειδικευμένα παραπειραματικά κύτταρα που συνθέτουν την προρενίνη η οποία με τη σειρά της μετατρέπεται σε ρενίνη. Η ενεργός ρενίνη αποθηκεύεται και απελευθερώνεται από τα εκκριτικά κοκκία. Η προρενίνη επίσης εκκρίνεται στην κυκλοφορία με τον ρόλο της να είναι ακόμη ασαφής, αν και υπάρχουν ενδείξεις ότι εντοπίζεται στην μήτρα διαδραματίζοντας κάποιο ρόλο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης [173, 174].

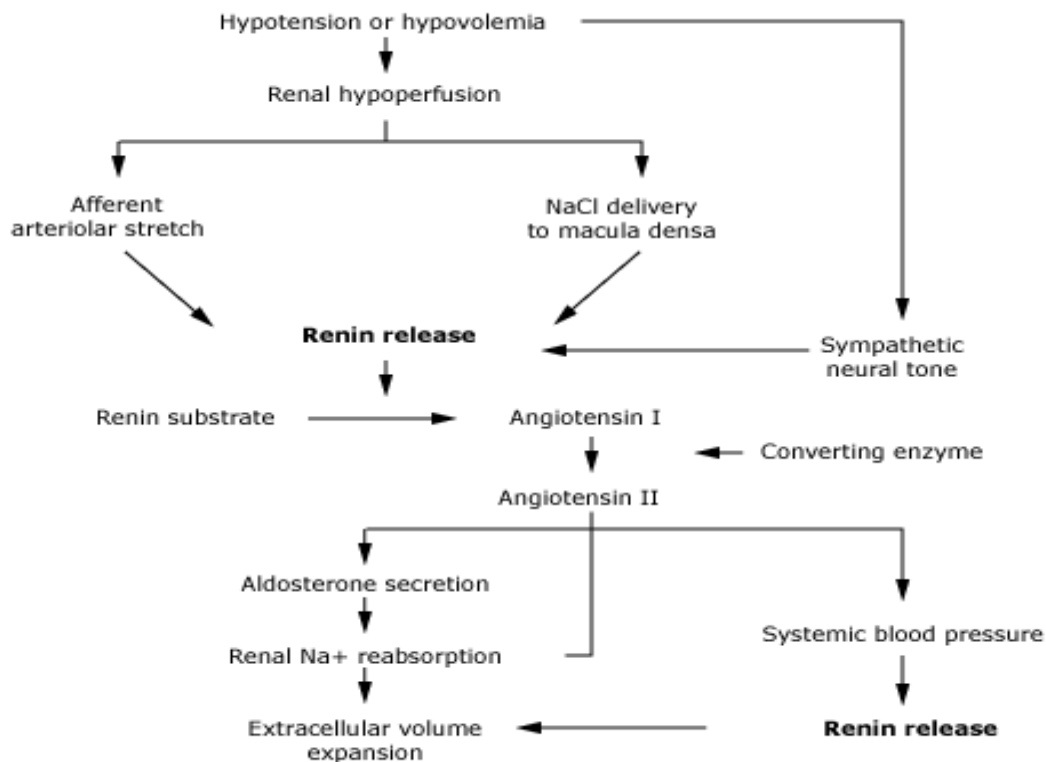
Η ανεπαρκής αιμάτωση του νεφρού λόγω υπότασης ή υποογκαιμίας και η αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα αποτελούν τα κύρια φυσιολογικά ερεθίσματα της έκκρισης ρενίνης. Μεγαλύτερη παραγωγή ρενίνης διαπιστώνεται στα φλοιϊκά σπειράματα σε σύγκριση με τα παραπυελικά, αντικατοπτρίζοντας την εγγύτητα στις ενδολόβιες αρτηρίες και συνεπώς και διαφορές αιμάτωσης.[175].

Ακολούθως η ρενίνη μετατρέπει το αγγειοτασινογόνο σε αγγειοτασίνη I η οποία παράγεται στο ήπαρ. Η αγγειοτασίνη I με τη σειρά της μετατρέπεται στο οκταπεπτιδίο αγγειοτασίνη II με μια ενζυμική αντίδραση που καταλύεται από το angiotensin converting enzyme (ACE) που εντοπίζεται στον πνεύμονα, τα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα, τους νεφρούς και άλλα όργανα [176]. Στους πνεύμονες η συγκέντρωσή του ACE είναι η υψηλότερη και θεωρούνταν η πνευμονική κυκλοφορία με τις μεγαλύτερες συγκεντρώσεις αγγειοτασίνης II. Αγγειοτασίνη II όμως συντίθεται και σε άλλα όργανα όπως αγγειακό ενδοθήλιο, εγκέφαλος, ενδοκρινείς αδένες κ.α. με την παρουσία εξωνεφρικών συστημάτων ρενίνης - αγγειοτασίνης [177]. Παράδειγμα τοπικής δράσης της αγγειοτασίνης II αποτελεί η υποογκαιμία, που οδηγεί σε αυξημένη έκκριση του νεφρικού m RNA σε ρενίνη και αγγειοτασινογόνο με τη δράση και τοπικών παραγόντων όπως NO, προσταγλαδίνες και ενδοθηλίνη. Το εγγύς σωληνάριο επίσης περιέχει ACE και υποδοχείς αγγειοτασίνης II, με αποτέλεσμα την διέγερση της επαναρρόφησης Na<sup>+</sup> και συνεπώς την τοπική δράση της αγγειοτασίνης II και τον περιορισμό της συστηματικής δράσης της [178, 179].

Άλλη τοπική δράση της αγγειοτασίνης II αποτελεί η παραγωγή της στο αγγειακό ενδοθήλιο με αποτέλεσμα τη ρύθμιση του αγγειακού τόνου και πιθανόν την ανάπτυξη υπέρτασης.

Οι τοπικές αυτές δράσεις της αγγειοτασίνης II εξηγούν τη σημαντική δραστηριότητα των αντιυπερτασικών φαρμάκων και δη των αναστολέων του ACE ακόμα και σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα ρενίνης [180].

Ένα σχετικό ένζυμο με το ACE έχει αναγνωριστεί και ονομάζεται ACE2, που κυρίως εκφράζεται στο ενδοθήλιο των στεφανιαίων και ενδονεφρικών αρτηριών και το επιθήλιο των νεφρικών σωληναρίων. Το ACE 2 δρα στην αγγειοτασίνη μετατρέποντάς την όχι σε αγγειοτασίνη II (1-8) αλλά στην ανενεργή αγγειοτασίνη 1-9 που με τη σειρά της μετατρέπεται σε αγγειοτασίνη 1-7 από το ACE, με ισχυρή αγγειοδιασταλτική δράση. Το ACE 2 δεν μεταβολίζει την βραδυκινίνη και δεν αναστέλλεται από τους αναστολείς ACE [181-183].



Σχήμα 13. Ρύθμιση του μηχανισμού ρενίνης –αγγειοτασίνης. (Uptodate 2013).

### Δράσεις της αγγειοτασίνης II

Οι κύριες δράσεις της αγγειοτασίνης II περιλαμβάνουν συστηματική αγγειοσυστολή και επαναρρόφηση  $\text{Na}^+$  και ύδατος. Οι δράσεις της αγγειοτασίνης II διαμεσολαβούνται από δύο ειδών υποδοχείς, τους AT1 που σχετίζονται με τις αγγειακές και νεφρικές δράσεις και τους AT2 υποδοχείς που ο ρόλος τους είναι ακόμα ασαφής και ίσως να σχετίζονται με τον πολλαπλασιασμό κυττάρων στο αρτηριακό τοίχωμα. Ειδικότερα οι AT1 εκφράζονται στο αγγειακό ενδοθήλιο, τους νεφρούς, τα επινεφρίδια, καρδιά, ήπαρ και εγκέφαλο, ενώ οι AT2 ανευρίσκονται στο έμβρυο και στους ενήλικες μόνο στο μυελό των επινεφριδίων, τη μήτρα, ωθήκες, αγγειακό ενδοθήλιο και συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου. Η δράση των AT2 υποδοχέων φαίνεται να περιλαμβάνει την αγγειοδιαστολή μέσω βραδυκινίνης και NO, σε αντίθεση με την κυρίως αγγειοσυσταλτική δράση των AT1 υποδοχέων.

Η επαναρρόφηση άλατος και ύδατος πραγματοποιείται μέσω δύο οδών. Η πρώτη περιλαμβάνει την έκκριση αλδοστερόνης από τον φλοιό των επινεφριδίων που ευοδώνει τη μεταφορά  $\text{Na}^+$  στα αθροιστικά σωληνάρια καθώς και με απευθείας δράση της αγγειοτασίνης II στα εγγύς σωληνάρια [184]. Η εγγύς δράση διαμεσολαβείται από την ενεργοποίηση του συστήματος  $\text{Na}^+ / \text{H}^+$  της βασικής μεμβράνης διαμέσου τόσο G πρωτεΐνης οδού όσο και φωσφατιδυλινοσιτόλης και της παραγωγής πρωτεΐνης C [185].

Η συστηματική αγγειοσύσπαση από την αγγειοτασίνη II πραγματοποιείται μέσω της αρτηριακής αγγειοσύσπασης και τη συνεπακόλουθη αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων και συνεπώς την άνοδο της συστηματικής αρτηριακής πίεσης. Η απευθείας δράση της αγγειοτασίνης II στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα πραγματοποιείται είτε μέσω του μηχανισμού της φωσφατιδυλινοσιτόλης, και συνεπώς την παραγωγή αραχιδονικού οξέως και προσταγλαδινών με αγγειοδιασταλτική δράση είτε μέσω της λιποοξυγενάσης σε παράγωγα του υδροξυεικοσιτετρανοϊκού οξέως με σημαντική αγγειοσυσπαστική δράση [186].

Άλλη σημαντική δράση της αγγειοτασίνης II αποτελεί και η ρύθμιση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (glomerular filtration rate, GFR). Η αγγειοτασίνη II προκαλεί αγγειοσύσπαση τόσο στο προσαγωγό όσο και στο απαγωγό αρτηρίδιο καθώς και στις μεσολόβιες αρτηρίες οι οποίες διαμεσολαβούνται από την τοπική παραγωγή θρομβοξάνης A2. Η συστηματική νεφρική αγγειοσύσπαση περιορίζεται τόσο από την παραγωγή αγγειοδιασταλτικών προσταγλαδινών από το σπείραμα, όσο και από την τοπική παραγωγή προστακυκλίνης διαμεσολαβούμενη από την αγγειοτασίνη II [187, 188]. Ενώ η αγγειοτασίνη II αποτελεί κατά βάση συστηματικό αγγειοσυσπαστικό παράγοντα, οι προσταγλαδίνες δρουν τοπικά και μεταβολίζονται γρήγορα στην κυκλοφορία ελαττώνοντας το βαθμό της νεφρικής αγγειοσύσπασης, διατηρώντας έτσι την νεφρική αιματική ροή και το ρυθμό σπειραματικής διήθησης [187].

### **Σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία**

Φυσιολογικά το ενδοθήλιο αποτελεί το μεγαλύτερο όργανο του σώματος και ελέγχει μέσω διαφόρων μηχανισμών τον αγγειακό τόνο ενώ εμποδίζει την συσσώρευση αιμοπεταλίων και την προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα. Αυτοί οι μηχανισμοί περιλαμβάνουν την ανταπόκριση σε μηχανικά ερεθίσματα καθώς και σε νευρορμονικά όπως ακετυλχολίνη, βραδυκινίνη, σεροτονίνη, αγγειοτασίνη II, ενδοθηλίνη-1 και ADP. Έτσι απελευθερώνονται είτε αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες όπως NO, προστακυκλίνη, C-type natriuretic peptide είτε αγγειοσυσπαστικοί όπως η αγγειοτασίνη II, θρομβοξάνη A2, ενδοθηλίνη-1 καθώς και προϊόντα O<sub>2</sub> (reactive oxygen species ROS) και ελεύθερες ρίζες. Επιπλέον παράγει προφλεγμονώδεις και προθρομβωτικούς παράγοντες όπως nuclear factor -κB, intercellular adhesion molecule-1, E-selectin, plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, tissue factor inhibitor, von Willebrand factor και ινωδογόνο συμβάλλοντας έτσι στη ρύθμιση τόσο της φλεγμονής όσο και της πήξης. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία περιλαμβάνει την παρουσία αλλαγών σε αγγειοκινητικά ερεθίσματα, πολλαπλασιασμό κυττάρων, συσσώρευση και συγκόλληση αιμοπεταλίων, αγγειακή διαπερατότητα και αλληλεπιδράσεις λευκοκυττάρων με το αγγειακό ενδοθήλιο. Για παράδειγμα ο αυξημένος τόνος του αγγειακού ενδοθηλίου αποδίδεται στην παραγωγή αγγειοσυσπαστικών πρωτεϊνών όπως αγγειοτασίνη II ή ενδοθηλίνη-1, και μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα NO ή σχηματισμό ROS ή αυξημένη δραστηριότητα κυκλοοξυγενάσης με αποτέλεσμα την απελευθέρωση μεταβολιτών εκ του αραχιδονικού οξέως με αγγειοσυσπαστική δράση [189, 190]. Η αγγειοτασίνη II αποτελεί ένα οκταπεπτίδιο που παρουσιάζει σημαντική δράση στο ενδοθήλιο ρυθμίζοντας τον αγγειακό τόνο, τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την ίνωση επιδρώντας συνεπώς στην παθοφυσιολογία των καρδιαγγειακών παθήσεων.

Η αγγειοτασίνη II που αποτελεί ένα από τα τελικά προϊόντα του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης, μεσολαβεί ποικιλία κυτταρικών δράσεων μέσω διέγερσης της παραγωγής των ενδοκυττάρων ROS [191] σε όλα τα κύτταρα του αγγειακού ενδοθηλίου συμπεριλαμβανομένων ενδοθηλιακών κυττάρων, λείων μυϊκών κυττάρων και ινοβλαστών [192] μέσω του μηχανισμού της NAD(P)H οξειδάσης που αποτελεί και την κύρια πηγή. Η NAD(P)H οξειδάση αποτελείται από 5 υπομονάδες όπως gp91phox, p22phox, p47phox, p67phox, και p40phox που σχετίζονται με G-πρωτεΐνες. Στην υπέρταση αυτές οι διαδικασίες ενισχύονται με αποτέλεσμα αυξημένη δραστηριότητα της οξειδάσης και συνεπακόλουθο οξειδωτικό στρες. Τα ROS με τη σειρά τους και μέσω διαφορετικών μονοπατιών όπως p38MAP kinase, JNK, ERK-5, και ERK 1/2, τυροσινικές κινάσες άνευ υποδοχέων (Src, JAK-2, STAT, p21Ras, Pyk-2, and Akt), ή με υποδοχείς (EGFR, IGFR, and PDGFR), τυροσινικές φωσφατάσες και redox-sensitive μεταγραφικοί παράγοντες (NF-κB, AP-1, and HIF-1) εμπλέκονται στην κυτταρική ανάπτυξη, μετανάστευση, έκφραση προφλεγμονωδών γονιδίων, εξωκυττάρων πρωτεϊνών και συστολής [191]. Όλες αυτές οι διεργασίες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο τόσο στην αγγειακή αναδιαμόρφωση όσο και στην ανάπτυξη της αθηρωμάτωσης.

Άλλες δράσεις της αγγειοτασίνης II και του συστήματος ρενίνης - αγγειοτασίνης - αλδοστερόνης περιλαμβάνει την αγγειακή βλάβη μέσω της ενδοθηλίνης (ET-1) η οποία εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης, του διαβήτη, της αθηρωμάτωσης, της ισχαιμικής καρδιακής νόσου και της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας [193]. Μέσω διαφόρων πειραματικών μελετών διαπιστώθηκε ότι η δια μέσου της αγγειοτασίνης II επαγωγή του redox-sensitive ERK συμβάλλει στην έκφραση του γονιδίου της ενδοθηλίνης [194], η ROS επάγει την σύνθεση της ET-1 από ενδοθηλιακά και λεία μυϊκά κύτταρα [195, 196] και στον αντίποδα η ET-1 επάγει την NAD(P)H οξειδάση αλλά και την οξειδάση της ξανθίνης και συνεπώς την παραγωγή ROS και σε αγγεία και σε λεία μυϊκά κύτταρα [197, 198]. Με την αύξηση του οξειδωτικού στρες στο αγγειακό τοίχωμα η ET-1 επάγει φλεγμονώδεις διεργασίες, την αγγειακή αναδιαμόρφωση και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία [193].

Η αγγειοτασίνη II επάγει τη σύνθεση της αλδοστερόνης μέσω των υποδοχέων AT1, η οποία με τη σειρά της αυξάνει τη δραστηριότητα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ACE) και έτσι αυξάνει τους υποδοχείς αγγειοτασίνης με αποτέλεσμα ένα φαύλο κύκλο ενίσχυσης της δράσης του συστήματος ρενίνης - αγγειοτασίνης - αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) με περαιτέρω βλαπτική επίδραση στο αγγειακό ενδοθήλιο [199]. Ειδικότερα η αλδοστερόνη δρα στις αγγειοκινητικές ιδιότητες του ενδοθηλίου είτε άμεσα είτε έμμεσα μέσω της αγγειοτασίνης II [200]. Οι Pu et al το 2003 [201] μετά έγχυση αλδοστερόνης σε ποντίκια διαπίστωσαν αυξημένη δραστηριότητα της NAD(P)H οξειδάσης και παραγωγή ROS με βλαπτική επίδραση στο ενδοθήλιο, ενώ άλλη οδός ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας μέσω της αλδοστερόνης αποτελεί αυτή της κυκλοξυγενάσης-2 σε υπερτασικά και νορμορτασικά ποντίκια όπως κατέδειξε ο Blanco-Rivero et al 2005 [202].

Σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η επίδραση της αγγειοτασίνης II στην επαγωγή της αντίστασης στην ινσουλίνη, αφού έχει δείχθει ότι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου και των υποδοχέων της αγγειοτασίνης βελτιώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη [203, 204]. Η αντίσταση στην ινσουλίνη επάγει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μέσω αυξημένης παραγωγής ROS στο αγγειακό ενδοθήλιο, μειωμένη ενεργοποίηση του eNOS, επαγόμενη phosphoinositide-3 kinase/Akt βιοχημικής οδού

με αποτέλεσμα αυξημένο καταβολισμό του NO και βλάβη της κυτταρικής μεμβράνης. Επιπλέον, η αντίσταση στην ινσουλίνη αναδιαμορφώνει τον αριθμό των υποδοχέων AT-1 με αποτέλεσμα την αυξημένη δραστηριότητα της επαγόμενης από την αγγειοτασίνη II NAD(P)H - οξειδάσης.

### **Επίδραση των φαρμάκων του ΣΡΑΑ στην ενδοθηλιακή λειτουργία**

Οι αναστολείς του άξονα του συστήματος ρενίνης - αγγειοτασίνης - αλδοστερόνης φαίνεται να περιορίζουν τις οξειδωτικές βλαπτικές επιδράσεις της αγγειοτασίνης II και της αλδοστερόνης στο αγγειακό ενδοθήλιο, με αποτέλεσμα την θετική τους επίδραση στην πρόοδο της καρδιαγγειακής νόσου. Έτσι σε διάφορες μελέτες οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου μόνοι τους ή σε συνδυασμό με διουρητικά, βελτιώνουν την ενδοθηλιακή λειτουργία και αποκαθιστούν την παραγωγή NO σε μοντέλα με πειραματόζωα [205-207] με μάλλον άμεση επίδραση στην ενδοθηλιακή λειτουργία και όχι μέσω της μείωσης της αρτηριακής πίεσης. Η ευεργετική επίδραση των αναστολέων του ACE προέρχονται όχι μόνο από τη μείωση της σύνθεσης αγγειοτασίνης II αλλά και λόγω του μειωμένου καταβολισμού της βραδυκινίνης που διεγείρει την σύνθεση NO και την απελευθέρωση προστακυκλίνης. Ο Schiffrin et al το 1995 ανέδειξε την βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας σε υποδόριες γλουτιαίες αρτηρίες υπερτασικών ασθενών ανεξάρτητα του ελέγχου της αρτηριακής πίεσης [208-210]. Επιπλέον οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτασίνης μέσω της απευθείας αναστολής της δράσης της αγγειοτασίνης II δρουν ευεργετικά στην ενδοθηλιακή λειτουργία. Ειδικότερα διάφορες μελέτες [211, 212] ανέδειξαν αυτή την ευεργετική επίδραση ανεξάρτητα του βαθμού ελέγχου της αρτηριακής πίεσης. Επιπροσθέτως η απευθείας δράση και αύξηση της παραγωγής αγγειοτασίνης II και η συνεπακόλουθη διέγερση των υποδοχέων AT 2, προκαλεί αυξημένη σύνθεση NO ή/και βραδυκινίνης ενώ αναστέλλει και την σύνθεση AT1 στην κυτταρική μεμβράνη [213, 214].

Διαπιστώνουμε συνεπώς ότι, τόσο οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου όσο και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης ανεξάρτητα της επίδρασής τους στην αρτηριακή πίεση, δρουν ευεργετικά στο αγγειακό ενδοθήλιο και το προστατεύουν από τις βλαπτικές επιδράσεις της αγγειοτασίνης II και της αλδοστερόνης σε ασθενείς με υπέρταση, διαβήτη, ινσουλινοαντίσταση και αθηρωματική νόσο.

### **Θρομβογένεση και σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης**

Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης αποτελεί σημαντικό ρυθμιστικό μηχανισμό του καρδιαγγειακού συστήματος. Χρόνια αυξημένη ενεργοποίηση του ΣΡΑΑ και ιδίως του άξονα αγγειοτασίνης II/μετατρεπτικό ένζυμο/υποδοχείς AT1 με τις αγγειοσυσπαστικές και μιτωτικές δράσεις, σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο οξείας θρόμβωσης μέσω αποσταθεροποίησης της αθηρωματικής πλάκας και ενίσχυσης της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και των μηχανισμών της πήξης [215]. Το ΣΡΑΑ αποτελείται από σειρά ενζυμικών μηχανισμών με τελικό προϊόν το σχηματισμό ενός οκταπεπτιδίου την αγγειοτασίνη II εκ του μετατρεπτικού ενζύμου (ACE). Μέσω των υποδοχέων AT1 η αγγειοτασίνη παρουσιάζει σημαντικές βλαπτικές επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα, ενώ παράλληλα η ανακάλυψη ενός ομολόγου ενζύμου του ACE του ACE 2 που καταλύει τη μετατροπή στο επταπεπτιδίο αγγειοτασίνη 1-7 [181, 216, 217] που με τον υποδοχέα της Mas φαίνεται να δρα αντίθετα στη δράση της

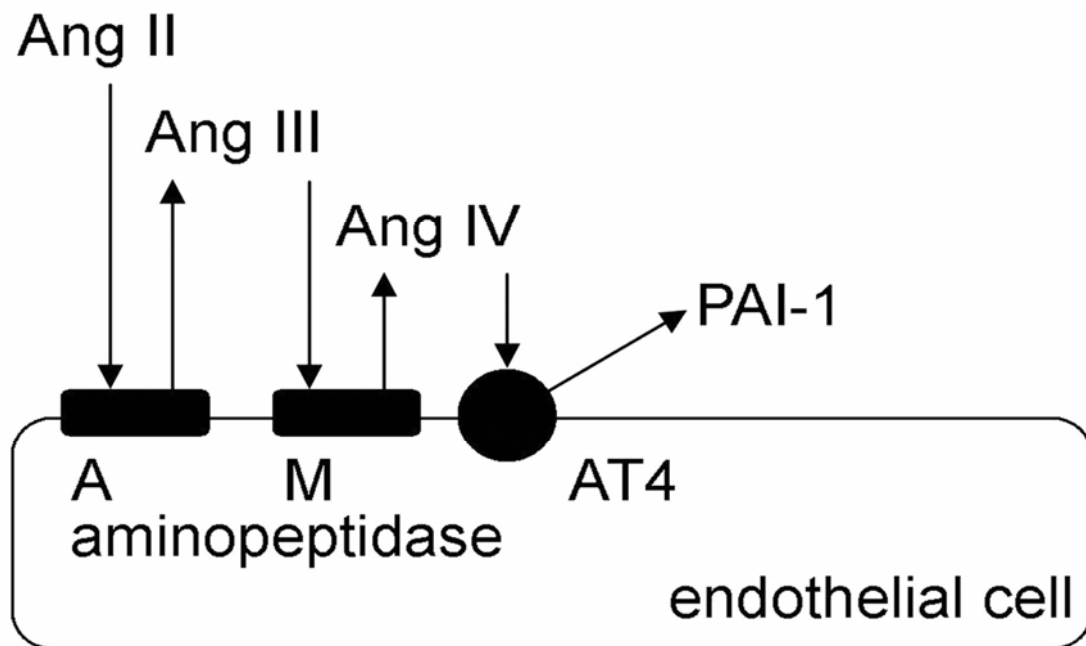
αγγειοτασίνης II και να παρουσιάζει ευεργετικές δράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα [218]. Συνεπώς κατόπιν μελετών προτάθηκε η ύπαρξη δύο μηχανισμών του συστήματος ρενίνης - αγγειοτασίνης - αλδοστερόνης με διαφορετική και αντίθετη δράση, ο ένας με προθρομβωτική, υπερτασική, αγγειοσυσπαστική και μιτωτική δράση που αποτελείται από το σύστημα ACE/αγγειοτασίνη II/AT1, και ο άλλος μηχανισμός που περιλαμβάνει ACE2/αγγειοτενίνη 1-7/Mas υποδοχείς που παρουσιάζουν αντιθρομβωτική δράση. Συμπερασματικά διαπιστώνουμε ότι το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης -αλδοστερόνης διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην πήξη του αίματος, και είναι δυνατόν να έχει και προθρομβωτικές και αντιθρομβωτικές ιδιότητες και δράσεις ανάλογα με το μόριο και την οδό που εμπλέκεται.

### **Σύστημα ρενίνης - αγγειοτασίνης - αλδοστερόνης και ινωδόλυση**

Ισχυρή ένδειξη συσχέτισης υφίσταται μεταξύ ελαττωμένης ινωδολυτικής δραστηριότητας και συστήματος ρενίνης - αγγειοτασίνης - αλδοστερόνης στην εξέλιξη κλινικών ισχαιμικών συμβαμάτων. Πολλές κλινικές μελέτες όπως CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) SAVE (the Survival and Ventricular Enlargement trial), SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) στα αποτελέσματα των οποίων οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ελάττωναν στη θνητότητα και θνησιμότητα σε ασθενείς με ελαττωμένη λειτουργικότητα της αριστεράς κοιλίας ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια [219-221], με αποτέλεσμα να καταδεικνύεται ότι η αναστολή του ΣΡΑΑ σχετίζεται με ελάττωση των ισχαιμικών κλινικών συμβαμάτων.

Πέραν της δράσης τους στην αρτηριακή πίεση η αγγειοτασίνη και η βραδυκινίνη επάγουν την έκφραση του PAI-1 καθώς και του t-PA [130, 222]. Έγχυση της αγγειοτασίνης II οδηγεί στην άμεση και δόσο-εξαρτώμενη αύξηση του PAI-1 τόσο σε νορμοτασικούς όσο και σε υπερτασικούς [222]. Η δράση αυτή οφείλεται σε απευθείας επίδραση της αγγειοτασίνης II στα ενδοθηλιακά και λεία μυικά κύτταρα [223, 224]. Με την παρουσία της αλδοστερόνης ενισχύεται η δράση της αγγειοτασίνης II στην επαγωγή της έκφρασης του PAI-1 σύμφωνα με μελέτη του Brown et al 2000 [130], χωρίς κάποια απευθείας δράση της αλδοστερόνης στην έκφραση του PAI-1. In vitro η έκφραση του PAI-1 διαμεσολαβείται από την αγγειοτασίνη IV, ένα εξαπεπτίδιο παράγωγο της αγγειοτασίνης II με υποδοχέα διακριτό σε σύγκριση με αυτόν του AT1 και AT2 της αγγειοτασίνης II [225]. Σε άλλες πειραματικές μελέτες έχει ανευρεθεί ότι η αγγειοτασίνη II έχει άμεση επίδραση στην έκφραση του PAI-1 μέσω των υποδοχέων AT1 που φαίνονται πιο σημαντικοί των AT2 in vivo. Αντίστοιχα οι Nakamura et al κατέδειξαν ότι η μέσω αγγειοτασίνης II έκφραση του PAI-1 σε καρδιακό, νεφρικό και ηπατικό ιστό μπορεί να ανασταλεί μέσω της έγχυσης ανταγωνιστή του AT1 [224] χωρίς να αποκλείει τη δράση ενός υποδοχέα 4 στην έκφραση του PAI-1. Ο Brown et al 1997 [130] κατέδειξε ότι σε υπερτασικούς η βραδυκινίνη αυξάνει τον κυκλοφορούντα t-PA, χωρίς αυτό να οφείλεται σε αλλαγές της τοπικής αιματικής ροής και χωρίς να επιδρά στα επίπεδα του PAI-1, και αντίστοιχα η αγγειοτασίνη II παρουσιάζει ελάχιστη δράση στα επίπεδα του t-PA. Διαπιστώνουμε ότι το σύστημα ρενίνης αγγειοτασίνης αλδοστερόνης ευνοεί τις θρομβωτικές δράσεις μέσω της αγγειοτασίνης II, που αυξάνει τον κυκλοφορούντα PAI-1 εμποδίζοντας την ινωδόλυση και παράλληλα μέσω αναστολής της βραδυκινίνης μειώνει τα επίπεδα του t-PA. Αντικρουόμενα δεδομένα

ακόμα υπάρχουν όσον αφορά το μηχανισμό της ενεργοποίησης της έκφρασης του PAI-1. Φαίνεται ότι η απευθείας δράση ανταγωνιστών των υποδοχέων AT-1 και AT-2 αυξάνει την έκφραση του PAI-1 καθώς επίσης και η διέγερση της έκφρασης των AT-4 μετά μετατροπή της αγγειοτασίνης I σε II και αυτής σε αγγειοτασίνη IV [130, 226, 227]. Η μετατροπή αυτή περιλαμβάνει τις αμινοπεπτιδάσες A και M που αποτελούν μεμβρανικές πρωτεΐνες του αγγειακού ενδοθηλίου όπως φαίνεται σχηματικά παρακάτω (σχήμα 14). Ανταγωνισμός των AT-4 μειώνει τα επίπεδα του PAI-1 [227].



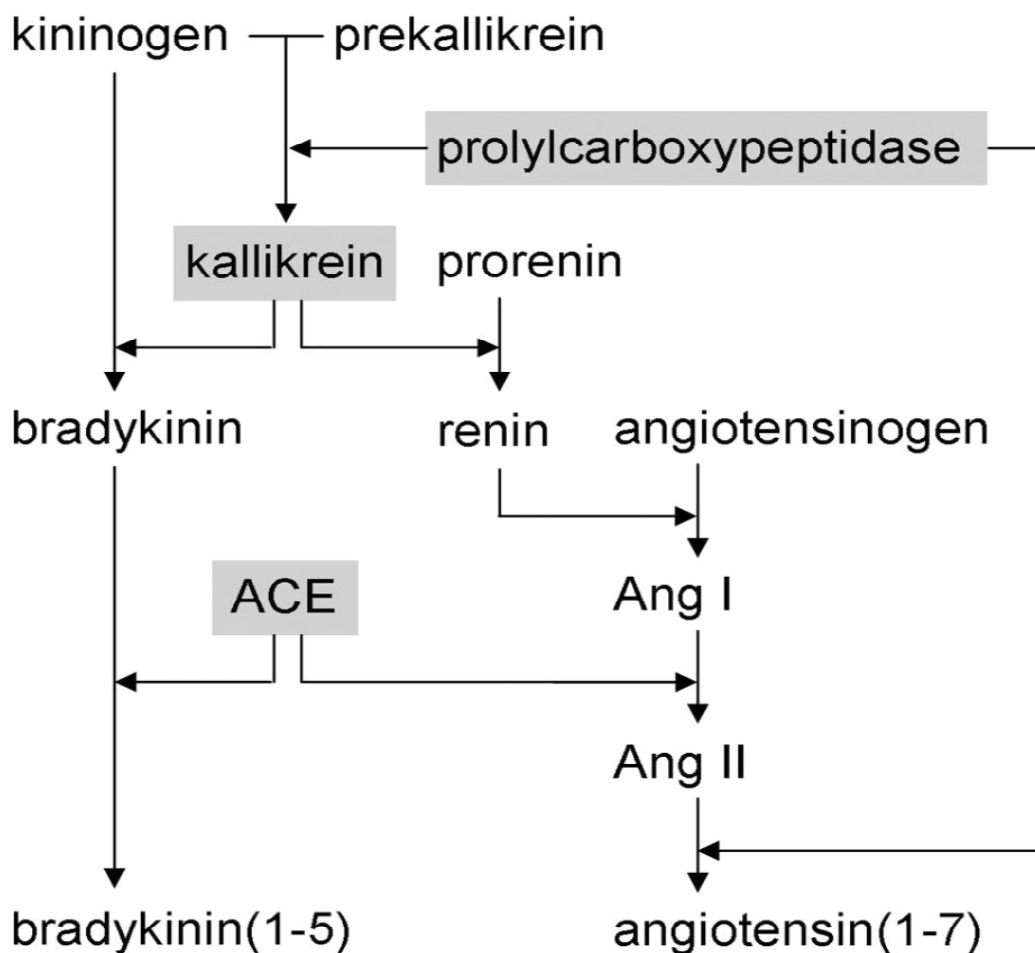
**Σχήμα 14.** Επίδραση των μορίων της αγγειοτασίνης στη έκφραση του PAI-1.(Uptodate 2013).

### Το σύστημα καλλικρεΐνης – κινίνης

Το σύστημα καλλικρεΐνης - κινίνης φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ινωδόλυση μέσω της παραγωγής του τελικού προϊόντος που αποτελεί τη βραδυκινίνη, η οποία αυξάνει την απελευθέρωση από τις αποθήκες του ενδοθηλίου του t-PA που ενεργοποιεί την ινωδόλυση. Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες τα ενδοθηλιακά κύτταρα μέσω της προκαρβοξυπεπτιδάσης (PRCP) ενεργοποιούν την προκαλλικρεΐνη σε καλλικρεΐνη η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί τον παράγοντα XII. Η ανενεργός προκαλλικρεΐνη μετατρέπεται σε καλλικρεΐνη αφού συνδεθεί με το κινινογόνο, εκ του οποίου θα προέλθει η βραδυκινίνη. Έτσι μέσω της PRCP ενεργοποιείται η καλλικρεΐνη και παράγεται η βραδυκινίνη εκ του κινινογόνου. Επιπλέον η PRCP αποδομεί την αγγειοτασίνη II. Η βραδυκινίνη παρουσιάζει διττό ρόλο. Αρχικά δρα στο ενδοθηλιακό υποδοχέα B2 που κινητοποιεί το ενδοκυττάριο Ca με αποτέλεσμα την απελευθέρωση NO και προσταγλαδινών και μέσω του ίδιου υποδοχέα απελευθερώνει t-PA από τα ενδοθηλιακά κύτταρα [228-230]. Πέρα από τη ενεργοποίηση του συστήματος κινίνης η καλλικρεΐνη θεωρητικά θα μπορούσε να διεγείρει την ενδογενή οδό της πήξης μέσω ενεργοποίησης του παράγοντα XII, η οποία με βάση μελέτες φαίνεται να ενεργοποιείται

μόνο σε καταστάσεις σήψης ή έκθεσης σε τεχνητές επιφάνειες όπως κατά τη διάρκεια καρδιοπνευμονικής παράκαμψης. Η παραγωγή της καλλικρεΐνης σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα βραδυκινίνης και παραγωγή t-PA, και ο παράγοντας XII είναι ασθενής ενεργοποιητής του πλασμινογόνου και συνεπώς της ινωδόλυσης [231, 232].

Εκτός από την ανταγωνιστική τους δράση τόσο στην πήξη όσο και στην ινωδόλυση, τα συστήματα ρενίνης - αγγειοτασίνης - αλδοστερόνης και καλλικρεΐνης-κινίνης παρουσιάζουν και απευθείας αλληλεπίδραση σε τρία διαφορετικά επίπεδα. Καταρχήν το ένζυμο PRCP, που εκφράζεται στις μεμβράνες των ενδοθηλιακών κυττάρων εμπλέκεται τόσο στην κατάλυση της μετατροπής της προκαλλικρεΐνης σε καλλικρεΐνη όσο και στην αποδόμηση της αγγειοτασίνης II σε αγγειοτασίνη 1-7 με αποτέλεσμα να ευοδώνει την αγγειοδιαστολή. Επιπλέον το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (ACE) καταλύει την αποδόμηση της βραδυκινίνης σε βραδυκινίνη 1-5 και μετατρέπει την αγγειοτασίνη I σε II και μέσω αυτών των δύο συστημάτων οδηγεί στην αγγειοσύσπαση και την αναστολή της ινωδόλυσης [233]. Το προϊόν αποδόμησης της βραδυκινίνης από το ACE η βραδυκινίνη 1-5 αναστέλλει τη μέσω θρομβίνης προσκόλληση των αιμοπεταλίων μέσω σύνδεσης με thrombin cleavage site στους υποδοχείς protease activated 1 και 4 [234, 235]. Τέλος η διέγερση των υποδοχέων AT2 ενισχύει το σχηματισμό βραδυκινίνης [241] (σχήμα 15).



**Σχήμα 15.** Αλληλεπίδραση του συστήματος καλλικρεΐνης-κινίνης με το σύστημα αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (Uptodate 2013).



### **Σύστημα ρενίνης - αγγειοτασίνης - αλδοστερόνης και μηχανισμοί πήξης**

Η αγγειοτασίνη I, II και III επάγουν την έκφραση του ιστικού παράγοντα TF mRNA σε ενδοθηλιακά κύτταρα ποντικών, μέσω διέγερσης των υποδοχέων AT1 και συνεπακόλουθη ενδοκυττάρια ενεργοποίηση των μεταγραφικών παραγόντων NF- $\kappa$ B και activator protein-1, με αποτέλεσμα να ενισχύεται η προθρομβωτική δράση του ενδοθηλίου [236, 237].

Επιπλέον σημαντικό ρόλο διαδραματίζει το σύστημα ρενίνης – αγγειοτασίνης - αλδοστερόνης στην ενεργοποίηση, συσσωρευση και συγκόλληση των αιμοπεταλίων. Ο Larsson et al διαπίστωσε ότι έγχυση αγγειοτασίνης II σε υγιείς εθελοντές προκαλούσε ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων σε ένα πρώιμο στάδιο [238]. Επιπλέον οι αναστολείς των AT-1 υποδοχέων εμποδίζουν μέσω της θρομβοξάνης A2 και προσταγλαδίνης H2 την προσκόλληση των αιμοπεταλίων, ενώ και το NO μέσω ενεργοποίησης της φωσφορυλίωσης των υποδοχέων θρομβοξάνης A2 και προσταγλαδίνης H2 φαίνεται να αναστέλλει την μέσω της TXA2 ενδοαιμοπεταλιακή οδό, γεγονός που δεν αποκλείει η ανασταλτική δράση των ανταγωνιστών AT1 να διαμεσολαβείται μέσω της προαναφερθείσας οδού [239-242].

Ο Kalinowski et al το 2002 [243] περιέγραψαν την ανασταλτική επίδραση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II AT-1 μέσω της απελευθέρωσης NO στην συγκέντρωση και προσκόλληση των αιμοπεταλίων.

Αντίστοιχα ο Gebhart et al το 2011 κατέδειξε ότι η επαγόμενη από αγγειοτασίνη II υπέρταση προκαλεί αναστρέψιμες μεταβολές στο γονιδίωμα των αιμοπεταλίων [244], με αποτέλεσμα αυξημένη αποδόμηση κυτταροσκελετικών πρωτεϊνών και συνεπακόλουθη αυξημένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, ενισχύοντας τις προθρομβωτικές ιδιότητες της αγγειοτασίνης II αν και οι ακριβείς μηχανισμοί δεν είναι διασαφηνισμένοι.

Πέραν της αγγειοτασίνης II και η ρενίνη φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην προθρομβωτική δραστηριότητα της υπέρτασης. Ειδικότερα οι Sechi et al το 2008 [245] ανέδειξαν την αυξημένη θετική συσχέτιση της δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος (PRA) με το ινωδογόνο, D-dimer και τον αναστολέα του πλασμινογόνου-1 (PAI-1) ανεξαρτήτως ηλικίας, φύλου, διάρκειας της υπέρτασης και καπνίσματος.

Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν και για την αλδοστερόνη πλάσματος. Οι Sawathiparnich et al. 2003 κατέδειξε τη συνεργιστική δράση της αλδοστερόνης με την αγγειοτασίνη II στην αύξηση της παραγωγής του αναστολέα του πλασμινογόνου PAI-1 [246]. Επίσης οι Brown et al [130] κατέδειξαν ότι η αλδοστερόνη αλληλεπιδρά με την αγγειοτασίνη II στην αύξηση της παραγωγής του PAI-1 από το αγγειακό ενδοθήλιο. Σε μοντέλο με ποντίκια ο ανταγωνισμός των υποδοχέων αλδοστερόνης περιορίζει την έκφραση του PAI-1 στους νεφρούς [130], και σε ανθρώπους οι συγκεντρώσεις του PAI-1 του πλάσματος συσχετίστηκαν με την αλδοστερόνη ορού τόσο σε υγιείς με περιορισμό άλατος όσο και σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό.[130].

Άλλο ενεργό προϊόν του συστήματος ρενίνης - αγγειοτασίνης - αλδοστερόνης αποτελεί η αγγειοτασίνη 1-7, που θεωρείται ότι δρα αντιρροπιστικά στις καρδιαγγειακές δράσεις της αγγειοτασίνης II. Πρόσφατα διαπιστώθηκε ο G protein-coupled υποδοχέας (GPCR) Mas σαν κύριος υποδοχέας της αγγειοτασίνης 1-7 [218]. Οι αντιθρομβωτικές ιδιότητες

της αγγειοτασίνης 1-7 περιλαμβάνουν την παραγωγή της προστακυκλίνης (PGI<sub>2</sub>) στο αίμα, την σύνδεση της αγγειοτασίνης 1-7 με τον υποδοχέα Mas και την απελευθέρωση NO τόσο από τα ενδοθηλιακά κύτταρα όσο και από τα αιμοπετάλια καθώς και την ενίσχυση της δράσης του NO [247, 248]. Επιπλέον η ενεργοποίηση του ενδοθηλιακού Mas από την αγγειοτασίνη 1-7 αυξάνει την παραγωγή NO και προστακυκλίνης [249]. Και οι δύο αυτοί διαμεσολαβητές αποτελούν σημαντικούς αντιθρομβωτικούς παράγοντες στην αιμοστατική διαδικασία. Οι Fraga-Silva et al το 2010 [250] κατέδειξαν τη διττή δράση του ACE 2 που πέραν του σχηματισμού της αγγειοτασίνης II που παρουσιάζει σαφείς προθρομβωτικές ιδιότητες, είναι δυνατόν η ενεργοποίηση του άξονα ACE2/Ang-(1-7)/Mas μέσω του ενεργοποιητή του ACE 2 XNT να προστατεύει από την θρόμβωση, μέσω της μείωσης του σχηματισμού θρόμβου και της ελάττωσης της προσκόλλησης των αιμοπεταλίων στα αγγεία.

Η αγγειοτασίνη 1-9 αποτελεί πεπτίδιο το οποίο ανευρίσκεται στο πλάσμα υγιών εθελοντών και σε ασθενείς υπό θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, αυξάνεται στο πλάσμα και τον καρδιακό ιστό πειραματικών μοντέλων μετά έμφραγμα μυοκαρδίου [251, 252], και παράγεται από την αγγειοτασίνη I από CPA ή CPA-like ένζυμο ή από το ένζυμο ACE-2 [217, 253]. Σύμφωνα με τους Campbell *et al.* σε *in vitro* μελέτες η αγγειοτασίνη 1-9 αποτελεί το 50% των επιπέδων της αγγειοτασίνης I [254]. Σε ανθρώπους και δη καρδιακό ιστό τα κύρια προϊόντα της αποδόμησης της αγγειοτασίνης I αποτελούν η αγγειοτασίνη 1-9 και αγγειοτασίνη II μέσω των ενζύμων χυμάσης, καρβοξυπετιδάσης A και ACE [253]. Επιπλέον ο Snyder *et al* κατέδειξε ότι τα κύρια προϊόντα της μετατροπής της αγγειοτασίνης I στα αιμοπετάλια δεν είναι η αγγειοτασίνη II, αλλά η αγγειοτασίνη 1-9 [255, 256]. Όλα τα παραπάνω καταδεικνύουν την σημασία της αγγειοτασίνης 1-9 στο σύστημα ρενίνης – αγγειοτασίνης - αλδοστερόνης στην καρδιά, τους νεφρούς και τα αιμοπετάλια. Τα δεδομένα για τη δράση της αγγειοτασίνης 1-9 είναι και λίγα και αμφιλεγόμενα. Καταρχήν θεωρήθηκε η αγγειοτασίνη 1-9 σαν ισχυρός ανταγωνιστικός αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης σε πολύ μικρότερες συγκεντρώσεις από την αγγειοτασίνη I, τόσο σε καρδιακό ιστό όσο και στα αιμοπετάλια [253][264]. Επιπλέον η αγγειοτασίνη 1-9, όπως η αγγειοτασίνη 1-7 και οι αναστολείς του ACE, αυξάνουν το NO και την απελευθέρωση αραχιδονικού οξέως λόγω της αυξημένης δράσης της βραδυκινίνης μέσω των υποδοχέων B2 [257, 258]. Οι Kramkowski *et al* [259] έδειξαν ότι η αγγειοτασίνη 1-9 εγχεόμενη σε ποντίκια ενισχύει τη θρομβωτική διαδικασία. Ο μηχανισμός φαίνεται αρκετά περίπλοκος και περιλαμβάνει την αύξηση σχηματισμού ινώδους, την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και του υποδοχέα AT1, καθώς και η δράση της αγγειοτασίνης 1-9 να διαμεσολαβείται από την αγγειοτασίνη II η οποία σχηματίζεται από την αγγειοτασίνη 1-9 με τη βοήθεια ενζύμων που κυκλοφορούν στο αίμα ή και των αιμοπεταλίων. Η αγγειοτασίνη II επιταχύνει την φλεβική και αρτηριακή θρόμβωση [260, 261], ενώ η αγγειοτασίνη 1-7 αναστέλλει την θρομβωτική διαδικασία σε υπερτασικά πειραματόζωα [262]. Σύμφωνα με τους Kramkowski *et al* 2010 [259], υπάρχουν *in vivo* ενδείξεις ότι η αγγειοτασίνη 1-9 παρουσιάζει προθρομβωτική δράση και ότι ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια και συνεπώς αναγνωρίζεται ως ενισχυτής της ενδαγγειακής αρτηριακής θρόμβωσης.

## ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΣΡΑΑ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΟΓΕΝΕΣΗ

Η υπέρταση αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου τόσο για εγκεφαλικό επεισόδιο όσο και για έμφραγμα του μυοκαρδίου αντικατοπτρίζοντας την προθρομβωτική κατάσταση των υπερτασικών ασθενών. Διάφορες ρεολογικές, αιμοστατικές, ενδοθηλιακές και αιμοπεταλιακές δυσλειτουργίες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στις θρομβωτικές επιπλοκές της αρτηριακής υπέρτασης. Αυτή η προθρομβωτική κατάσταση των υπερτασικών ασθενών φαίνεται να συμβάλλει στον αυξημένο κίνδυνο της βλάβης των οργάνων στόχων ή ακόμα και μέσω δεικτών υπερπηκτικότητας να υπάρχει δυνατότητα να προβλέπουν μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάντα. Η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης - αγγειοτασίνης - αλδοστερόνης που είναι πιο εμφαντική στην υπέρταση φαίνεται να επάγει την προθρομβωτική διάθεση των υπερτασικών ασθενών. Μέσω της αγγειοτασίνης II και του υποδοχέα της AT1 προκαλούνται διάφορες επιβλαβείς δράσεις όπως η αγγειοσυσπασση, η ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος, η αύξηση και πολλαπλασιασμός των λείων μυϊκών κυττάρων, η αγγειακή φλεγμονή και η απελευθέρωση προϊόντων οξειδωσης με αποτέλεσμα την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Η αγγειοτενσίνη II δρα ανταγωνιστικά στη δράση του NO, διεγείρει τη παραγωγή προσκολλητικών μορίων και του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου PAI-1 αυξάνοντας τον κίνδυνο της θρόμβωσης. Οι Sawathirarnich et al. 2003 [246] κατέδειξαν ότι η αλδοστερόνη και η αγγειοτασίνη II έχουν συνεργιστική δράση στην αύξηση της παραγωγής PAI-1 σε ανθρώπους, ενώ επόμενες μελέτες των Sechi et al. 2008 [245] έχουν αναδείξει τη δράση τόσο της ρενίνης όσο και της αλδοστερόνης στην επαγωγή της προθρομβωτικής κατάστασης στην υπέρταση. Επιπλέον το ΣΡΑΑ διαδραματίζει σημαντικό ρόλο και στην παθολογία της αθηρωμάτωσης. Επιδρά όχι μόνο στον αγγειακό τόνο αλλά επίσης διαταράσσει την ισορροπία του αιμοστατικού μηχανισμού προκαλώντας δυσλειτουργία τόσο στο αγγειακό ενδοθήλιο και τα αιμοπετάλια όσο και στην ινωδόλυση και τους μηχανισμούς της πήξης. Επομένως είναι σημαντική όχι μόνο η απλή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης αλλά και των αιμοστατικών μηχανισμών στη μακροχρόνια αντιυπερτασική θεραπεία. Συνεπώς η θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης με αναστολείς του άξονα ρενίνης - αγγειοτασίνης - αλδοστερόνης ίσως να διαδραματίζει ρόλο στην αναστροφή προθρομβωτικών διαδικασιών της υπέρτασης και μείωση των θρομβωτικών επιπλοκών της, όπως αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και έμφραγμα του μυοκαρδίου. Διαρκώς νέα στοιχεία προστίθενται στην αντιθρομβωτική δράση των αναστολέων του ΣΡΑΑ. Τόσο οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου όσο και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων AT1 αποτελεσματικά μειώνουν την αρτηριακή πίεση, αλλά οι διαφορές στη κλινική τους δράση μπορεί να εξηγηθεί από πιθανές διαφορές στη δράση τους στους αιμοστατικούς μηχανισμούς.

Η σύγχρονη αντιυπερτασική θεραπεία δεν εστιάζεται μόνο στην αποκλειστική μείωση της αρτηριακής πίεσης αλλά και στην τροποποίηση σημαντικών προγνωστικών δεικτών όπως στην ενδοθηλιακή και αιμοπεταλιακή δυσλειτουργία ή και τις ανωμαλίες του μηχανισμού πήξης και της ινωδόλυσης. Οι Remkova et al. το 2008 [263] πέραν της ομαλοποίησης της αρτηριακής πίεσης διαπίστωσαν ότι μετά 1 μήνα συνεχούς θεραπείας με περινδοπρίλη ελάττωση παραγόντων όπως, plasma vWF antigen, sPsel, sGrV, PAI-1 antigen and tPA antigen καθώς και ελάττωση sEPCR and fibrinogen μετά μηνιαία θεραπεία με έναν ανταγωνιστή των υποδοχέων AT1 την τελμισαρτάνη, γεγονός που καταδεικνύει την ευεργετική επίδραση και των δύο αντιυπερτασικών φαρμάκων στη

προθρομβωτική δράση της αρτηριακής υπέρτασης. Συγκεκριμένα η μείωση του παράγοντα vWF μετά θεραπεία με περινδοπρίλη αναδεικνύει την βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας στην υπέρταση. Αντίθετα η τελμισαρτάνη δεν μπόρεσε να καταδείξει σημαντική μείωση του προαναφερθέντος παράγοντα, παρόμοια ευρήματα είχαμε σε άλλη έρευνα από τους Ghiadoni *et al.* 2003 [264] που ανέδειξε ότι μόνο η θεραπεία με περινδοπρίλη και όχι με τελμισαρτάνη βελτίωσε την προκαλούμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή. Από τους Taddei *et al.* 2002 [265] προτάθηκε ο μηχανισμός δράσης της περινδοπρίλης να οφείλεται στο μηχανισμό της βραδυκινίνης. Η υπόθεση ότι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης παρουσιάζουν και αγγειακή και αντιαθηρωματική δράση αποτέλεσε τη βάση της υπόθεσης της μελέτης EUROPA, των Ferrari *et al.* 2003 [266], που κατέδειξε μείωση στην καρδιαγγειακή θνητότητα και στην επίπτωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς υπό χρόνια θεραπεία με περινδοπρίλη, ακόμα και σε σταθερούς ασθενείς μικρότερου καρδιαγγειακού κινδύνου. Το θετικό αποτέλεσμα ήταν σαφές ακόμα και σε ασθενείς με φυσιολογική αρτηριακή πίεση και δεν συσχετίστηκε με την ελάττωση της αρτηριακής πίεσης. Οι Cecconi *et al.* το 2007 [267], μέσω της υπομελέτης PERTINENT μελέτησαν τις επιδράσεις της περινδοπρίλης στην ενδοθηλιακή λειτουργία, τη θρόμβωση και τη φλεγμονή. Μετά 1 χρόνο θεραπείας με περινδοπρίλη 8 mg την ημέρα διαπιστώθηκε άμεση ευεργετική επίδραση της περινδοπρίλης στο αγγειακό ενδοθήλιο και επιπλέον συσχετίστηκε με μείωση του παράγοντα vW, αρχικά αυξημένων επιπέδων και δη σε διαβητικούς ασθενείς υποδηλώνοντας ενδοθηλιακή βλάβη. Άλλη μελέτη από τους Remkova *et al.* το 2008 [263], κατέδειξε ότι ακόμα και βραχύχρονη δράση της περινδοπρίλης για ένα μόλις μήνα στη μισή δόση σε σχέση με την μελέτη EUROPA παρουσίαζε ευεργετική επίδραση στη λειτουργία του ενδοθηλίου ακόμα και σε ασθενείς χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου χωρίς στεφανιαία νόσο. Σε ασθενείς με υπέρταση αρχικού σταδίου χωρίς μικρολευκωματουρία, που αποτελεί δείκτη εκτεταμένης ενδοθηλιακής λειτουργίας, μόνο μικρές αλλαγές παρατηρήθηκαν σε αθεράπευτους υπερτασικούς και καμιά αλλαγή στην TM κατά βραχεία θεραπεία με περινδοπρίλη και τελμισαρτάνη από τους Remkova *et al.* 2008 [263]. Αντιυπερτασική θεραπεία υπό περινδοπρίλη αλλά όχι υπό τελμισαρτάνη διαπιστώθηκε ότι μειώνει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μέσω μείωσης sPsel και sGpV, δεικτών αιμοπεταλιακής ενεργοποίησης όπως ανέδειξαν οι Remkova *et al.* 2008 [263]. Σε άλλη μελέτη από τους Riondino *et al.* 1999 [268] ομαλοποίηση της αρτηριακής πίεσης σε ηλικιωμένους υπερτασικούς με αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου και/ή αναστολέα διαύλων ασβεστίου οδήγησε σε ελάττωση της P-selectin του πλάσματος ενεργοποιητή των αιμοπεταλίων. Οι Okrucká-Remková *et al.* 1998 [269] κατέδειξαν ότι η βελτίωση της λειτουργίας των αιμοπεταλίων σε υπερτασικούς κατά τη θεραπεία με περινδοπρίλη βρίσκεται σε συμφωνία με προηγούμενα ευρήματα ελάττωσης της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων σε παρόμοια ομάδα ασθενών. Τα ανωτέρω ευρήματα αντικατοπτρίζουν ένα μηχανισμό για την περινδοπρίλη που περιλαμβάνει προστασία του αγγειακού τοιχώματος και βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας. Αυτή η υπόθεση υποστηρίζεται και από ευρήματα ότι η περινδοπρίλη ευοδώνει την αναστολή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων από τα ενδοθηλιακά κύτταρα της ανθρώπινης ομφαλικής φλέβας (Human Umbilical Vein Endothelial Cells) HUVEC. Οι Kishi *et al.* 2003 [270] διαπίστωσαν ότι αυξημένες ενδοθηλιακές αντιαιμοπεταλιακές ιδιότητες (μετά απελευθέρωση προστακυκλίνης κυρίως) σταθεροποιούσαν τα αιμοπετάλια με αποτέλεσμα να γίνονται λιγότερο ευαίσθητα στη δράση αγωνιστών. Συνεπώς η περινδοπρίλη παρουσιάζει την ικανότητα αναστολής της αιμοπεταλιακής συγκόλλησης,

ενισχύοντας αντιαιμοπεταλιακούς μηχανισμούς του ενδοθηλίου. Η ίδια ομάδα κατέδειξε ότι η καντεσαρτάνη δεν παρουσίαζε καμία επίδραση στην αναστολή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων από την ομάδα κυττάρων HUVEC. Τα αιμοπετάλια εκφράζουν υποδοχείς της αγγειοτασίνης II τους AT1, και συνεπώς η δράση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου μπορεί να αποδοθεί στην μείωση της αγγειοτασίνης II. Παρ' όλα αυτά οι Montón *et al.* 2000 [241] κατέδειξε ότι η χορήγηση εξωγενούς αγγειοτασίνης II δεν τροποποιεί την αιμοπεταλιακή ενεργοποίηση. Έτσι η δράση μερικών αναστολέων του άξονα ΣΡΑΑ είναι να μειώνουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων ανεξάρτητα της αγγειοτασίνης II.

Ειδικότερα η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μπορεί να ανασταλεί όταν το ενδοθήλιο είναι ακέραιο μέσω αυξημένης απελευθέρωσης προστακυκλίνης και NO, που επάγεται από τα αυξημένα επίπεδα βραδυκινίνης εξαιτίας αναστολής του μετατρεπτικού ενζύμου, μηχανισμός που δεν ανευρίσκεται σε ασθενείς θεραπευόμενους με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης. Η θεραπεία με τελμισαρτάνη δεν ανέδειξε μεταβολές σε δείκτες ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων σε υπερτασικούς ασθενείς σύμφωνα με μελέτη των Remková *et al.* το 2008 [263].

Φάρμακα που στοχεύουν τον άξονα ρενίνης - αγγειοτασίνης - αλδοστερόνης παρουσιάζουν και συμπαθητικοανασταλτική δράση, με αποτέλεσμα η μείωση στην απελευθέρωση των κατεχολαμινών μπορεί να δρα ευεργετικά στην λειτουργία των αιμοπεταλίων σε υπερτασικούς ασθενείς. Οι Sakata *et al.* το 2002 [271] έδειξαν ότι οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II είναι δυνατόν να επιδρούν αρνητικά στην ινωδόλυση μέσω αύξησης της αγγειοτασίνης IV λόγω αύξησης της αγγειοτασίνης II. Αντίστοιχα οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου επιδρούν στην ινωδόλυση τόσο με μείωση της μέσω της αγγειοτασίνης II επαγόμενης απελευθέρωσης του PAI-1, όσο και με αύξηση της μέσω βραδυκινίνης επαγόμενης απελευθέρωσης του tPA από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Οι Matsumoto *et al.* 2003 [272] κατέδειξαν ότι η περινδοπρίλη αυξάνει την ικανότητα της βραδυκινίνης να διεγείρει την απελευθέρωση του tPA στην στεφανιαία κυκλοφορία, χωρίς όμως η λοσαρτάνη να παρουσιάζει παρόμοια δραστηριότητα. Η αναστολή του μετατρεπτικού ενζύμου φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματική από τον ανταγωνισμό των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II όπως ανέδειξαν διάφορες συγκριτικές μελέτες. Για παράδειγμα σε μετεμνηνοπασιακές υπερτασικές γυναίκες τα επίπεδα του PAI-1 μειώθηκαν με τραντολαπρίλη αλλά όχι με λοσαρτάνη [273].

Διφορούμενα είναι τα αποτελέσματα διαφόρων μελετών όσον αφορά τη δράση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II στην ινωδόλυση, με άλλες να υποστηρίζουν ότι δεν έχουν καμία επίδραση και άλλες ότι μειώνουν ή ακόμα και αυξάνουν τα επίπεδα του PAI-1. Η αιτιολογία αυτών των διαφορών δεν είναι ξεκάθαρη, αλλά ίσως να οφείλεται σε διαφορετικά φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά χαρακτηριστικά των διαφόρων ανταγωνιστών των υποδοχέων AT1. Για παράδειγμα, μια πιθανή εξήγηση θα μπορούσε να είναι ότι διαφορετικοί υποτύποι υποδοχέων από τους AT1 μπορεί να εμπλέκονται στη ρύθμιση της ενδοθηλιακής έκφρασης του PAI-1. Επίσης αντικρουόμενα είναι τα δεδομένα και για την επίδραση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου στην ινωδόλυση. Για παράδειγμα οι Remková *et al.* 2008 [263] κατέδειξαν ότι η περινδοπρίλη ευνοεί την ινωδόλυση, μέσω της μείωσης τόσο του PAI-1 όσο και του tPA ενώ η τελμισαρτάνη δεν επιδρά στην ινωδόλυση σε ασθενείς με

ιδιοπαθή υπέρταση. Αυτές οι διαφορές φαίνονται να σχετίζονται με αλλαγές σε μεταβολίτες της αγγειοτασίνης. Παρομοίως οι Erdem *et al.* 1999 [233], και οι Fogari *et al.* 2002 [273] κατέδειξαν ότι τα επίπεδα του PAI-1 είναι ελαττωμένα μετά θεραπεία με περινδοπρίλη. Αντίστοιχα οι Shao *et al.* το 2007 [274] σε *in vitro* μελέτες έδειξαν ότι η έκφραση του PAI-1 μειώνεται από την τελμισαρτάνη εξαιτίας των λιποφιλικών και αντιοξειδωτικών ιδιοτήτων της. Επιπλέον, μετά θεραπεία με τελμισαρτάνη η μείωση της πρωτεΐνης C (soluble endothelial protein C receptor, spec) πιθανόν να συνέβαλε στη μείωση του θρομβωτικού κινδύνου στην υπέρταση, μέσω της βελτίωσης της λειτουργικότητας του ενδοθηλίου των μεγάλου μεγέθους αρτηριών [263].

Η επίδραση στα επίπεδα του ινωδογόνου πλάσματος κατέδειξαν διφορούμενα αποτελέσματα. Θεραπεία είτε με ιβεσαρτάνη ή ατενολόλη [275] είτε με τελμισαρτάνη (Remkova *et al.* 2008) [263]) έδειξε σημαντική μείωση του ινωδογόνου πλάσματος, αλλά οι Nagel *et al.* 2006 [276] σε 20 ασθενείς με ινσουλινοαντίσταση μετά θεραπεία με τελμισαρτάνη δεν διαπίστωσαν καμία μεταβολή στα επίπεδα του ινωδογόνου πλάσματος. Σε άλλες μελέτες με υπερτασικούς ασθενείς τα επίπεδα του ινωδογόνου πλάσματος μειώθηκαν κατά τη θεραπεία με περινδοπρίλη (Fogari *et al.* 1998) [273]) αλλά όχι κατά τη θεραπεία με λοσαρτάνη [273, 277]. Αντίστοιχα καμία μεταβολή στα επίπεδα του ινωδογόνου είχε παρατηρηθεί σε αρκετές μελέτες είτε μετά θεραπεία με εναλαπρίλη [277] ή περινδοπρίλη [263, 278]. Ακόμα δεν έχει επαρκώς διευκρινιστεί αν η μείωση των επιπέδων του ινωδογόνου σχετίζεται με την αντίστοιχη μείωση της αρτηριακής πίεσης ή αν συσχετίζεται με τις προϋπάρχουσες ιδιότητες αυτών των φαρμάκων. Οι Makris *et al.* το 2000 [275] θεώρησαν ότι ο μηχανισμός μείωσης του ινωδογόνου οφείλεται είτε στην αιμοδιάλυση από τους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες είτε από τη μείωση της ακαμψίας των ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Ελάχιστες είναι οι πληροφορίες από μελέτες για τη δράση των άλλων αναστολέων του συστήματος ρενίνης - αγγειοτασίνης - αλδοστερόνης, όπως οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αλδοστερόνης καθώς και οι αναστολείς ρενίνης, στους δείκτες αιμόστασης στην υπέρταση. Οι Ma *et al.* το 2005 [279] κατέδειξαν ότι η σπειρονολακτόνη μέσω του ανταγωνισμού των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών εμποδίζουν την επίδραση του ΣΡΑΑ στον PAI-1 σε νορμοτασικούς και βελτιώνουν την ινωδόλυση σε υπερτασικούς με σημαντική μείωση του PAI-1. Επιπλέον σε πειραματικά μοντέλα χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας η προσθήκη της σπειρονολακτόνης στην τραντολαπρίλη είχε ευεργετική επίδραση στη ρύθμιση της ισορροπίας ανάμεσα στο σχηματισμό του NO και του υπεροξειδίου ανιόντος [280]. Σε αντίστοιχο πειραματικό μοντέλο η μονοθεραπεία με αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου ή με εκλεκτικό ανταγωνιστή των υποδοχέων της αλδοστερόνης όπως η επλερερόνη, μερικώς μείωσαν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων με επιπλέον μείωση σε συνδυασμένη θεραπεία [281]. Οι Serebruanu *et al.* 2008 [282] έδειξαν ότι σε θεραπευτικές δόσεις η αλισκιρένη, ένας αναστολέας της ρενίνης, δεν επιδρά στους αιμοστατικούς δείκτες *in vitro* και συνεπώς προτείνεται η περαιτέρω μελέτη των αντιθρομβωτικών ιδιοτήτων της αλισκιρένης σε *ex vivo* κλινικά εργαστήρια.

Συνοψίζοντας, η επίδραση της αναστολής του συστήματος ρενίνης - αγγειοτασίνης - αλδοστερόνης στην πρόληψη καρδιαγγειακών συμβάντων σε ασθενείς με αθηρωματική αγγειακή νόσο, φαίνεται να συσχετίζεται με επιπρόσθετες δράσεις αυτών των ανταγωνιστών του συστήματος πέραν της αντιυπερτασικής. Διάφορες μελέτες

καταδεικνύουν ευεργετική επίδραση τόσο των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου, όσο και των ανταγωνιστών των υποδοχέων AT1 στην προθρομβωτική κατάσταση της υπέρτασης[130]. Πέραν αυτής της δράσης και η ίδια η μείωση της αρτηριακής πίεσης επιδρά στη μείωση του θρομβωτικού κινδύνου. Συνεπώς η αντιθρομβωτική δράση των ανταγωνιστών του συστήματος ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης δρα προς όφελος της διατήρησης της λειτουργίας του καρδιαγγειακού συστήματος.

Φυσιολογικά η αγγειοτασίνη II επάγει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και συμβάλλει στην προσκόλληση των αιμοπεταλίων. Συνεπώς, θεωρητικά καταστέλλοντας τη δράση της αγγειοτασίνης II είτε με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου είτε με ανταγωνιστές των υποδοχέων AT1 επιτυγχάνεται σημαντική αντιαιμοπεταλιακή δράση. Επιπλέον, ένας επιπρόσθετος μηχανισμός για αντισυσσωρευτική και αντισυγκολλητική δράση των ανταγωνιστών των υποδοχέων AT1 λοσαρτάνη και βαλσαρτάνη που ίσως περιλαμβάνει το NO, περιγράφηκε από τους Kalinowski et al 2002 [243]. Χαρακτηριστικά αυτά τα φάρμακα παρουσιάζουν μεγαλύτερη δράση στην απελευθέρωση NO από τα αιμοπετάλια σε σχέση με τα ενδοθηλιακά κύτταρα και αυτή η δράση συσχετίστηκε με το βαθμό αναστολής της συγκέντρωσης και συγκόλλησης των αιμοπεταλίων. Διαφορετικές μελέτες συγκλίνουν σε διαφορετικά συμπεράσματα αναφορικά με τη δράση των ανταγωνιστών των υποδοχέων AT1 και των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης II στη λειτουργία των αιμοπεταλίων, γεγονός που κύρια οφείλεται στο διαφορετικό σχεδιασμό των μελετών και των ομάδων ασθενών που περιλαμβάνονται. Άλλη αιτιολογία αυτών των διαφορών ίσως είναι ότι η υπέρταση συνδυάζεται με δυσλειτουργία του ενδοθηλιακού κυττάρου και με σημαντική ενδογενή δράση του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης [283]. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης έχουν έμμεση επίδραση στη λειτουργία των αιμοπεταλίων μέσω της μείωσης του σχηματισμού των, σε αντίθεση με τους ανταγωνιστές των υποδοχέων AT1 που απευθείας συνδέονται με τους υποδοχείς της αγγειοτασίνης στα αιμοπετάλια και παρουσιάζουν άμεση αντιαιμοπεταλιακή δράση. Οι Pathansali et al 2000 [284] χαρακτηριστικά περιγράφουν σε μικρό αριθμό ασθενών, ότι η 6 εβδομάδων θεραπεία με λοσαρτάνη μείωσε το μέγεθος των μεγακαρυοκυττάρων και επιμήκυνε τον χρόνο ροής.

<b>Φάρμακο</b>	<b>Συγγραφείς</b>	<b>Λειτουργία</b>	<b>Δράση</b>
<b>ΑΜΕΑ</b>			
Καπτοπρίλη 25 mg	Someya et al	ADP-επαγόμενη συσσώρευση	Μείωση
Καπτοπρίλη 25-50 mg	Birkebaek et al	ADP-επαγόμενη συσσώρευση	Καμμία μεταβολή
Κιναλαπρίλη 20 mg	Gupta et al	ADP-επαγόμενη συσσώρευση	Καμμία μεταβολή
Εναλαπρίλη 10-20 mg	Li-Saw-Hee et al	ADP-επαγόμενη συσσώρευση	Καμμία μεταβολή
Καπτοπρίλη 25-50 mg	Muller et al	Αδρενεργικοί υποδοχείς αιμοπεταλίων	Μείωση
Εναλαπρίλη 20 mg	Hernandez-Hernandez et al	ADP-επαγόμενη συσσώρευση	Αύξηση
<b>ΑΤII</b>			
Λοσαρτάνη 50-100 mg	Li-Saw-Hee et al	Soluble P-selectin	Καμμία μεταβολή
Λοσαρτάνη 50-100 mg	Pathansali et al	<ul style="list-style-type: none"> <li>Μέγεθος μεγακαρυοκυττάρων</li> <li>χρόνος ροής</li> <li>συσσώρευση</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Μείωση</li> <li>Αύξηση</li> <li>Καμία επίδραση</li> </ul>
Λοσαρτάνη 100 mg	Levy et al	Συσσώρευση αιμοπεταλίων	Μείωση
Λοσαρτάνη και βαλσαρτάνη	Kalinowski et al	<ul style="list-style-type: none"> <li>NO απελευθέρωση in vitro</li> <li>Κολλαγονοεξαρτώμενη συσσώρευση</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Αύξηση</li> <li>Μείωση</li> </ul>

**Πίνακας 3:** Επίδραση των αναστολέων MEA και AT1 στη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Blann et al, Hypertension 2003.



Markers	RAS inhibiting agents	Effect	Mechanism
<i>Endothelial function</i>	ACE inhibitors	Beneficial (benazepril - Tomiyama <i>et al.</i> 1998, perindopril - Erdem <i>et al.</i> 1999, Ghiadoni <i>et al.</i> 2003, Ceconi <i>et al.</i> 2007, Remková <i>et al.</i> 2008, quinapril - Hlubocká <i>et al.</i> 2002) or neutral (cilazapril - Trifiletti <i>et al.</i> 1997)	Bradykinin-dependent mechanism
	ARBs	Neutral (losartan - Matsumoto <i>et al.</i> 2003, telmisartan - Ghiadoni <i>et al.</i> 2003, Remková <i>et al.</i> 2008)	Bradykinin-dependent mechanism is absent
<i>Platelet function</i>	ACE inhibitors	Beneficial (perindopril - Okrucká <i>et al.</i> 1998, Riondino <i>et al.</i> 1999, Kishi <i>et al.</i> 2003, Remková <i>et al.</i> 2008, trandolapril - Schäfer <i>et al.</i> 2003) or neutral (cilazapril - Trifiletti <i>et al.</i> 1997, quinapril - Hlubocká <i>et al.</i> 2002)	Enhanced endothelial antiplatelet properties (increased prostacyclin and nitric oxide release) induced by elevated bradykinin levels
	ARBs	Neutral (candesartan - Kishi <i>et al.</i> 2003, telmisartan - Remková <i>et al.</i> 2008)	This mechanism is absent
<i>Fibrinolysis</i>	ACE inhibitors	Beneficial (benazepril - Tomiyama <i>et al.</i> 1998, perindopril - Erdem <i>et al.</i> 1999, Fogari <i>et al.</i> 2002, Matsumoto <i>et al.</i> 2003, Remková <i>et al.</i> 2008, trandolapril - Fogari 2001a, quinapril - Sakata 2002) or neutral (cilazapril - Trifiletti <i>et al.</i> 1997)	Inhibition of angiotensin II-mediated PAI-1 release and/or stimulation of bradykinin induced tPA release from endothelial cells
	ARBs	Neutral (losartan - Fogari <i>et al.</i> 2001a, Fogari <i>et al.</i> 2001b, Matsumoto <i>et al.</i> 2003, valsartan, irbesartan - Fogari <i>et al.</i> 2001b, eprosartan - Dielis <i>et al.</i> 2007, telmisartan - Remková <i>et al.</i> 2008) or even harmful (candesartan - Fogari <i>et al.</i> 2001b, losartan - Sakata <i>et al.</i> 2002, Erlinger <i>et al.</i> 2002, Koh <i>et al.</i> 2004)	Increased angiotensin IV (due to angiotensin II increase) and its effect on endothelial PAI-1 expression and increase of PAI-1 levels
<i>Fibrinogen</i>	ACE inhibitors	Neutral (perindopril - Remková and Kratochvířová 2000, Remková <i>et al.</i> 2008, enalapril - Li-Saw-Hee <i>et al.</i> 2001) or even beneficial (perindopril - Fogari <i>et al.</i> 1998)	Unknown mechanism, probably hemodilution due to vasodilation or decrease in blood cell rigidity
	ARBs	Neutral (losartan - Fogari <i>et al.</i> 1998, Li-Saw-Hee <i>et al.</i> 2001, telmisartan - Nagel <i>et al.</i> 2006) or even beneficial (irbesartan - Makris <i>et al.</i> 2000, telmisartan - Remková <i>et al.</i> 2008)	
<i>Other sEPCR</i>	ACE inhibitors	Neutral (perindopril - Remková <i>et al.</i> 2008)	
	ARBs	Beneficial (telmisartan - Remková <i>et al.</i> 2008)	Unknown mechanism (improved function of large arteries?)

**Πίνακας 4.** Επίδραση διαφόρων αναστολέων του συστήματος ρενίνης - αγγειοτασίνης - αλδοστερόνης στη θρομβογένεση. Remkova et al, Phys. Res 2010.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΜΕΤΑΓΕΥΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΟΓΕΝΕΣΗ**

### **ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ**

Ήδη από τα μέσα του 20<sup>ου</sup> αιώνα οι σημαντικές μεταβολές στις διατροφικές συνήθειες και ειδικότερα η αύξηση της κατανάλωσης κρέατος και γαλακτοκομικών προϊόντων, θεωρήθηκε υπεύθυνη για την αύξηση της επίπτωσης της στεφανιαίας νόσου κατά τα τελευταία 40 χρόνια. Οι Morris et al [285] μελετώντας νεκροτομικά ευρήματα στο Νοσοκομείο του Λονδίνου μεταξύ 1908 και 1949 διαπίστωσαν ότι και στα δύο φύλα το ποσοστό των ασθενών με προχωρημένη αποφρακτική στεφανιαία αθηρωματική νόσο ήταν μεγαλύτερο την περίοδο 1944-1949 σε σχέση με την περίοδο 1908-1913. Συνεπώς απέδωσε την σημαντική αύξηση της επίπτωσης της στεφανιαίας νόσου κατά την μεταπολεμική περίοδο όχι τόσο στην αθηρωμάτωση αλλά σε επιδημία θρόμβωσης των στεφανιαίων αγγείων. Συγκεκριμένα την απέδωσε είτε σε αύξηση της πηκτικότητας του αίματος είτε σε αυξημένη δυσλειτουργία του αρτηριακού τοιχώματος που επάγει την πήξη. Σήμερα αυτές οι βλάβες αναγνωρίζονται ως ασταθείς και προς ρήξη, με αποτέλεσμα έκθεση του ιστικού παράγοντα συμπαράγοντα του FVII ενεργοποιώντας τη διαδικασία της πήξης [286]. Στα τέλη του 1940 οι Duncan και Waldron μελέτησαν την επίδραση της έγχυσης λίπους και διαπίστωσαν ότι σε γεύματα πλούσια σε λίπος παρατηρήθηκε μείωση του χρόνου πήξης μεταγευματικά σε σχέση με τον χρόνο πήξης στη νηστεία. Αυτά τα αρχικά πειράματα οδήγησαν σε λάθος συμπεράσματα λόγω της έλλειψης γνώσης σχετικά με τα αιμοπετάλια, μια πλούσια πηγή θρομβωτικών φωσφολιπιδίων όταν ενεργοποιούνται. Στις αρχές του 1950 ο Hugh Sinclair [287] θεωρούσε ότι υπήρχε μια υγιεινή ισορροπία μεταξύ απαραίτητων και μη απαραίτητων λιπαρών οξέων, και η μετατροπή σε trans-λιπαρά οξέα δημιουργεί ανώμαλα φωσφολιπίδια στην κυτταρική μεμβράνη με συνέπεια την διαταραχή της πηκτικότητας. Λίγα χρόνια αργότερα ο Bangham επιβεβαίωσε ότι η ικανότητα των φωσφολιπιδίων να προάγουν τη πηκτικότητα οφείλεται στην ηλεκτραρνητικότητα των επιφανειών που ανευρίσκονται [288]. Έως το 1970 ελάχιστη πρόοδος σημειώθηκε στην κατανόηση της επίδρασης των λιπιδίων της διαίτας στη θρόμβωση. Τότε οι Kim et al. διαπίστωσαν ότι διαίτα πλούσια σε λίπος που αυξάνει την χοληστερόλη αυξάνει αντίστοιχα και τους παράγοντες της πήξης χωρίς όμως να μπορέσουν να περιγράψουν κάποιο μηχανισμό [289]. Μετά το 1980 όπου έγινε και σαφής η αγγειογραφική παρακολούθηση της θρομβολυτικής θεραπείας δηλαδή της λύσης του αποφρακτικού θρόμβου σε ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου, έγινε αποδεκτή η θεωρία της θρόμβωσης στην αιτοπαθογένεια του εμφράγματος του μυοκαρδίου [290].

### **A. ΑΙΜΟΣΤΑΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΛΙΠΟΣ**

Η συσχέτιση μεταξύ διαίτας που αυξάνει τη χοληστερόλη και παραγόντων πήξης πρωτοπεριγράφηκε από τους Μητρόπουλο και Espouf που διαπίστωσαν αυξημένα επίπεδα προθρομβίνης, παραγόντων VII και X σε κουνέλια μετά διαίτα πλούσια σε λίπος [291]. Το 1995 οι Bladbjerg et al. χρησιμοποίησαν πειραματικές δίαιτες σε υγιείς άρρενες πλούσιες σε κορεσμένα λιπαρά οξέα [C18: 0 (diet S) or C12:0 + C14:0 (diet ML)] για 3 εβδομάδες με διαφορετική σύνθεση λιπαρών οξέων. Οι παράγοντες FVII:c

καθώς και FVII protein, F 1+2 και οι εξαρτώμενοι από την Vit.K FII, FX και η πρωτεΐνη C ήταν σημαντικά πιο μειωμένοι στη δίαιτα S συγκριτικά με την δίαιτα ML [292].

Η μελέτη Northwick Park Heart Study (NPHS) κατέδειξε μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της δραστηριότητας του παράγοντα VIIc σε αίμα όχι νηστείας και του κινδύνου θανατηφόρου καρδιαγγειακής νόσου [293]. Αυτή η συσχέτιση αν και δεν επιβεβαιώθηκε οδήγησε σε περισσότερη έρευνα αναφορικά με τη συσχέτιση του λίπους της δίαιτας και του παράγοντα VII. Οι Miller GJ et al στην πρώτη μελέτη σε ανθρώπους της συσχέτισης μεταξύ του παράγοντα VII και της δίαιτας, οι ασθενείς κατανάλωσαν τη συνηθισμένη τους δίαιτα καθώς και δίαιτες πλούσιες και φτωχές σε λιπαρά οξέα σε τυχαία σειρά, και μετρήθηκαν τα επίπεδα του FVIIc και triacylglycerol σε 2-3 ημέρες διαφορά. Διαπίστωσαν αύξηση των επιπέδων του FVIIc μετά δίαιτα πλούσια σε λιπαρά οξέα και καμία επίδραση στα επίπεδα των εξαρτώμενων από τη βιταμίνη-K πρωτεϊνών, που θα μπορούσαν να είχαν αυξηθεί αν διαρκούσε περισσότερο η δίαιτα πλούσια σε κορεσμένα λιπαρά οξέα [294].

Η σύνθεση του λίπους που καταναλώνεται είναι δυνατόν να ρυθμίζει την ενεργοποίηση του FVIIc. Έτσι οι Μητρόπουλος et al [295] κατέδειξαν ότι πλάσμα πλούσιο σε λιπαρά οξέα C18:0 ευνοούν την ενεργοποίηση του FVII ενώ δίαιτες πλούσιες σε μη κορεσμένα λιπαρά οξέα δεν επηρεάζουν [296]. Οι Kelly et al.[297] έδειξαν χαμηλότερα επίπεδα νηστείας του FVIIc μετά δίαιτα πλούσια σε C18:0 λιπαρά οξέα σε σχέση με C16:0 καθώς και οι Tholstrup et al. συνέκριναν δίαιτες πλούσιες σε C18:0 λιπαρά οξέα σε σχέση με C12:0–C16:0 με αποτέλεσμα τα επίπεδα του FVIIc να είναι σημαντικά χαμηλότερα στην πρώτη δίαιτα [298]. Επίσης διάφορες μελέτες συνέκριναν την επίδραση κορεσμένων, πολυακόρεστων και μονοακόρεστων λιπαρών οξέων στον παράγοντα FVII. Συμπερασματικά, δίαιτες πλούσιες σε κορεσμένα λιπαρά οξέα οδηγούν σε αυξημένες συγκεντρώσεις των παραγόντων εξαρτώμενων από τη βιταμίνη K. Έτσι επιβεβαιώνεται η θετική συσχέτιση της συνήθους διατροφής με κορεσμένα λιπαρά οξέα με τους παράγοντες FVIIc και FVIIag σε μεσήλικες του Λονδίνου [299, 300], του παράγοντα FVIIc στη μελέτη Seven Countries Study καθώς και στη μελέτη Rotterdam Study [301]. Παραμένει ασαφής η επίδραση της σύνθεσης του λίπους στην ενεργοποίηση της προθρομβίνης.

Η παροδική αύξηση του FVIIc μετά πλούσια σε δίαιτα λίπος αλλά όχι μετά δίαιτα πτωχή σε λίπος είναι διαπιστωμένη. Αυτή η δράση οφείλεται στην ενεργοποίηση του FVII αφού ένα απλό γεύμα δεν αυξάνει και τη συγκέντρωσή του. Αυτή η ενεργοποίηση παρατηρείται 2-3 ώρες μεταγευματικά και εμμένει για 8 ώρες με χαρακτηριστικά δοσο-εξαρτώμενης απάντησης [302]. Αντίστοιχα ενεργοποιείται μετά πλούσιο γεύμα και ο παράγων IX [303]. Λιπαρά οξέα που περιέχουν C18:1 φαίνεται να αποτελούν τον κύριο διαιτητικό παράγοντα των μεταγευματικών αλλαγών του FVIIa. Σε μελέτη των Μητρόπουλος et al [304] σε πολυπαραγοντική ανάλυση, λιπαρά οξέα C18:0 συσχετίζονταν καλύτερα σε σχέση με λιπαρά οξέα C18:1. Άλλες μελέτες [305, 306] κατέδειξαν ότι όσο μεγαλύτερη η περιεκτικότητα σε C18:1 της δίαιτας τόσο πιο μεγάλη η ενεργοποίηση του παράγοντα VII. Οι Sanders et al καθώς και οι Tholstrup et al. με τη σειρά τους αντίστοιχα κατέδειξαν ότι τα επίπεδα του παράγοντα VII μετά γεύμα πλούσιο σε κορεσμένα λιπαρά οξέα (saturated fatty acids, SFA) ήταν μικρότερα σε σχέση με τα γεύματα πλούσια σε πολυακόρεστα (polysaturated fatty acids, PFA) και

μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (monounsaturated fatty acids, MUFA) [298, 302]. Δύο μελέτες συνέκριναν το υπόβαθρο της διαίτας με κορεσμένα και μονοακόρεστα λιπαρά οξέα της αντίδρασης του FVIIa σε ένα γεύμα. Τα επίπεδα του FVII νηστείας δεν μεταβλήθηκαν και στις δύο δίαιτες, αλλά μεταγευματικά υπήρχε σημαντική διαφοροποίηση και τα επίπεδα FVIIa [307] and FVIIc [308] ήταν υψηλότερα σε διαίτα με κορεσμένα λιπαρά οξέα. Συνοψίζοντας αν και η βιβλιογραφία παρουσιάζει αρκετά αντικρουόμενα αποτελέσματα, φαίνεται ότι τα κορεσμένα λιπαρά οξέα C12–C16 SFA αποτελούν τον κύριο διαιτητικό παράγοντα που επιδρά στα επίπεδα του FVIIag χωρίς καμία παροδική μεταβολή σε ένα και μόνο απλό γεύμα. Αντίστοιχα σε σταθερή συνήθη διαίτα με κορεσμένα λιπαρά οξέα συμβαίνει παροδική μεταγευματική μεταβολή του FVII, που καθορίζεται κυρίως από την παρουσία στη διαίτα των C18:1 λιπαρών οξέων. Η επίδραση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων είναι ενδιάμεση μεταξύ των MUFA και SFA γευμάτων. Παρόλ' αυτά οι Zampelas et al [309] περιέγραψαν ότι όταν η βασική διαίτα είναι MUFA, η μεταγευματική ενεργοποίηση του FVII ήταν πιο ενισχυμένη μετά γεύμα πλούσιο σε SFA σε σχέση με γεύμα πλούσιο σε MUFA.

Αρκετές μελέτες [310-312] επιβεβαιώνουν ότι οι επιδράσεις της διαίτας σε λίπος στην μεταγευματική ενεργοποίηση του παράγοντα VII δεν διαμεσολαβούνται από τα επίπεδα τριακυλγλυκερόλης του πλάσματος. Σε ανεπάρκεια λιποπρωτεϊνικής λιπάσης τα αυξημένα επίπεδα τριακυλγλυκερόλης δεν οδηγούν σε ενεργοποίηση του FVII. Οι διαφορές μεταξύ του παράγοντα VII και της τριακυλγλυκερόλης που παρατηρήθηκαν σε αρκετές μελέτες καταδεικνύουν ότι ο βαθμός της μεταγευματικής λιπαιμίας δεν ευθύνεται απόλυτα για το βαθμό ενεργοποίησης του παράγοντα της πήξης. Συνεπώς το λίπος στη συνήθη διαίτα και ειδικότερα C18:1, πρέπει να συμμετέχει στην ενεργοποίηση του συστήματος πήξης ανεξάρτητα από την μεταγευματική λιπαιμία.

Η ενεργοποίηση των ενζύμων και των υποκαταστάτων τους στο μηχανισμό της πήξης απαιτεί μια φωσφολιπιδική επιφάνεια. Τα κύτταρα μπορούν να παρέχουν αυτή την επιφάνεια αλλά μόνο όταν η φωσφατιδυλοσερίνη και η φωσφατιδυλοαιθανολαμίνη, ανιονικά φωσφολιπίδια, βρίσκονται στην εξωτερική επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης. Για παράδειγμα, σε απενεργοποιημένα αιμοπετάλια αυτά τα φωσφολιπίδια βρίσκονται εσωτερικά και ενεργοποιούνται μετατιθέμενα στην εξωτερική επιφάνεια όπου και συνδέονται με πρωτεΐνες του μηχανισμού της πήξης, εξαρτώμενες από την Vit-K με ένα μηχανισμό ασβεστιο-εξαρτώμενο [313]. Παρ' όλο που η VLDL δεν φαίνεται να επιδρά στην ενεργοποίηση του παράγοντα VII σε παρουσία του ιστικού παράγοντα, φυσιολογικές συγκεντρώσεις VLDL παρέχουν την κατάλληλη επιφάνεια για αντιδράσεις της διαδικασίας πήξης, όπως ο σχηματισμός θρομβίνης όταν προϋπάρχει το σύμπλεγμα FVIIa–TF [314]. Χαρακτηριστικά όμως η μεταγευματική ενεργοποίηση του παράγοντα VII δεν συσχετίζεται με την παραγωγή της θρομβίνης ή με τη δραστηριότητα της θρομβίνης στο ινωδογόνο.

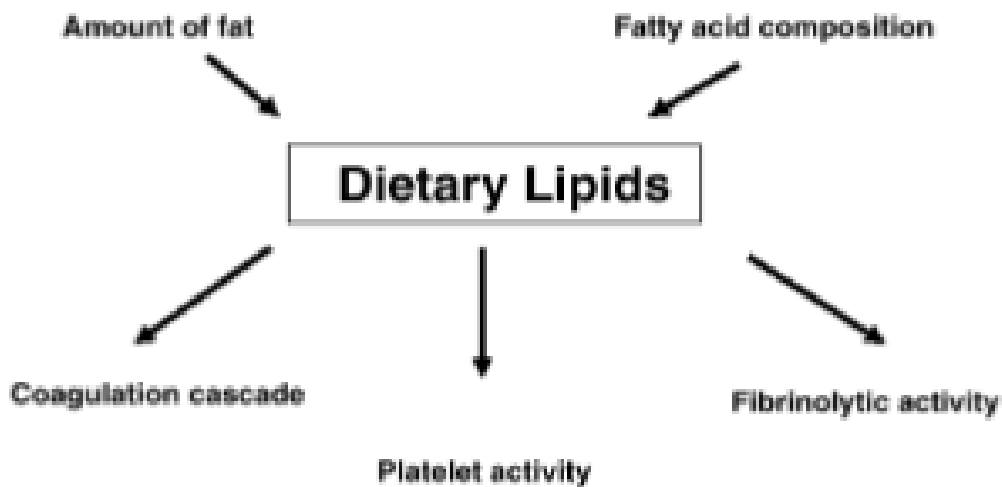
Όταν η τριακυλγλυκερόλη των χυλομικρών βρεθεί στην κυκλοφορία υδρολύεται με αποτέλεσμα το σχηματισμό των ελευθέρων λιπαρών οξέων. Επιπλέον, η απολιποπρωτεΐνη A1 (apo-A1) και φωσφολιπίδια απελευθερώνονται και οδηγούν στο σχηματισμό της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (high density lipoprotein, HDL) [315]. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι η ικανότητα του ορού να επάγει την έξοδο της χοληστερόλης από τα κύτταρα αυξάνεται μεταγευματικά και η apo-A1 δέχεται το μεγαλύτερο ποσοστό αυτής της χοληστερόλης [316]. Αυτά τα φαινόμενα αποτελούν συστατικά της ανάστροφης μετακίνησης της χοληστερόλης από τα περιφερικά κύτταρα στο ήπαρ για απέκκριση. Αυτή η διαδικασία ενισχύεται όταν η apo-A1 αλληλεπιδρά με πρωτεΐνη μεταφορέα της κυτταρικής μεμβράνης η οποία και ονομάζεται ATP binding

cassette (ABC) transporter-A1, η οποία και μεταφέρει φωσφατιδυλοσερίνη και χοληστερόλη στην επιφάνεια του κυττάρου [317, 318]. Ο Hamon et al. ανέδειξε ότι η μεταφορά της φωσφατιδυλοσερίνης από την ABC-A1 περικλείει την ανάπτυξη θρομβωτικών ιδιοτήτων στην κυτταρική επιφάνεια [317]. Όλοι οι εξαρτώμενοι από την βιταμίνη K παράγοντες της πήξης, συνδέονται με τις κυτταρικές μεμβράνες όπου η ενεργοποίηση ενισχύεται από την φωσφατιδυλοσερίνη. Ο Miller et al. [319] προκειμένου να επιδείξει την επίδραση της apo-A1 στην ενεργοποίηση του παράγοντα VII έγχυσε συνθετική apo-A1/phosphatidylcholine σε υγιείς εθελοντές ενώ απέφυγαν τη λήψη λίπους από του στόματος. Αυτή η έγχυση αυξάνει στο πλάσμα την συγκέντρωση pre-beta HDL και διεγείρει την ανάστροφη μεταφορά χοληστερόλης προς το ήπαρ για απέκκριση [320]. Αυτή η έγχυση συσχετίστηκε με αύξηση της ενεργοποίησης του παράγοντα FVIIa για πάνω από 12 ώρες ενώ σε μια κανονική ημέρα παρατηρείται σταθερή μείωση. Ενώ η μέσω apo-A1 διέγερση της μετάθεσης της φωσφατιδυλοσερίνης μπορεί να εξηγήσει την επίδραση της συνολικής πρόσληψης λίπους στην μεταγευματική ενεργοποίηση του FVII, δεν εξηγεί την ειδική δράση των λιπαρών οξέων C18:1 στην έκφραση και την ενεργοποίηση του ABC-A1 μέσω των υποδοχέων peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) [321]. Η ενεργοποίηση των PPARs που συμμετέχουν στην έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με την αποθήκευση και καταβολισμό του λίπους, πραγματοποιείται όταν λιπόφιλοι σύνδεσμοι συνδέονται με αντίστοιχες περιοχές. Διάφορες ισομορφές των PPARs συνδέονται με διαφορετικά λιπαρά οξέα όπως C18:1, C18:2 και linolenic acid (C18:3) [322], ενώ και η έκφραση του γονιδίου ABC-A1 μπορεί να επαχθεί από τους PPARs ενεργοποιητές [323].

Συνεπώς για την μεταγευματική ενεργοποίηση του FVII μπορεί να μην διαδραματίζει ρόλο μόνο στο μέγεθος που η πρόσληψη λίπους διεγείρει τη μεταφορά apo-A1 σε ABC-A1 μεταφορείς, αλλά και στο μέγεθος που τα λιπαρά οξέα C18:1 και πιθανόν C18:2 ενισχύουν την δραστηριότητα του ABC-A1 μέσω της ενεργοποίησης των PPARs.

Ο ABC-A1 μεταφορέας δεν βρίσκεται στον αυλό του αγγειακού ενδοθηλίου, με αποτέλεσμα η μεταγευματική ενεργοποίηση του FVII μετά μετάθεση των φωσφολιπιδίων να αποτελεί ένα εξωαγγειακό γεγονός με μεταφορά του FVIIa στην κυκλοφορία μέσω της λέμφου. Αντίστοιχα και το σύμπλεγμα TFPI-FXa φαίνεται να παρουσιάζει εξωαγγειακή σύνδεση [324]. Συνεπώς η εξωαγγειακή ενεργοποίηση των παραγόντων FVII, FIX και FX δεν αναμένεται να ενεργοποιούν τη θρομβίνη και τον σχηματισμό του ινώδους, επειδή τα αιμοπετάλια είναι ενδοαγγειακά, η συγκέντρωση ινωδογόνου είναι εξαιρετικά χαμηλή εξωαγγειακά και ο παράγοντας X αποτελεσματικά αναστέλλεται από τον TF.

Σημαντικό ρόλο στην αιμόσταση διαδραματίζει και η θρομβίνη που καθορίζει το μέγεθος του αιμοστατικού θρόμβου ή την θρομβωτική διαδικασία κυρίως σε φλεβικές περιοχές. Πρόσφατα νέοι δείκτες έχουν αναπτυχθεί που καταγράφουν την παραγωγή της θρομβίνης και συνολικά αξιολογούν την θρομβωτική διαδικασία. Χαρακτηριστικό παράδειγμα η αξιολόγηση του δείκτη του δυναμικού της ενδογενούς θρομβίνης (endogenous thrombin potential, ETP), με αρκετές μελέτες να τον συσχετίζουν με τη φλεβοθρόμβωση καθώς και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Οι Sanchez et al 2012 [325] κατέγραψαν ότι δίαιτα πλούσια σε λιπαρά οξέα αυξάνει τον ETP σε πειραματόζωα και ανοίγει τον δρόμο για πιθανές διαιτητικές οδηγίες πρόληψης σε ασθενείς με φλεβοθρόμβωση.



**Σχήμα 16.** Αλληλεπίδραση των λιπών με τους αιμοστατικούς παράγοντες. A.K. Duttaroy Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (2005).

Ο ιστικός παράγοντας (tissue factor, TF) συνδέεται με τον παράγοντα VIIa, και το σύμπλεγμα αυτό προάγει τη ενεργοποίηση του παράγοντα X με αποτέλεσμα το σχηματισμό θρομβίνης και την παραγωγή του ινώδους. Αναστολή του ιστικού παράγοντα επιτυγχάνεται με τον tissue factor pathway inhibitor (TFPI). Οι Motton et al 2005 έδωσαν σε υγιείς εθελοντές να καταναλώσουν γεύμα μέτριας περιεκτικότητας σε λιπαρά οξέα (40%), παρόμοια με της διαίτας των αναπτυγμένων χωρών, και κατέγραψαν τις μεταγευματικές μεταβολές των tissue factor, thrombin antithrombin (TAT) complexes, TFPI και TNF $\alpha$ . Συμπερασματικά παρατήρησαν αύξηση των επιπέδων του ιστικού παράγοντα που δεν επανερχόταν στα αρχικά επίπεδα ακόμα και 6 ώρες μεταγευματικά. Συνεπώς σε μια τυπική διαίτα με μέτρια περιεκτικότητα σε λιπαρά οξέα διαπιστώνονται αυξημένα επίπεδα του ιστικού παράγοντα με αποτέλεσμα να ευοδώνεται η προθρομβωτική κατάσταση.

### PAI-1

Μελέτες in vitro κατέδειξαν ότι τα ακόρεστα λιπαρά οξέα αυξάνουν την έκφραση mRNA PAI-1 και την έκκριση από τα ενδοθηλιακά κύτταρα [326]. Ο Nilsson et al [327] κατέγραψαν ότι τα λιπαρά οξέα C16:0 και C18:0 δεν είχαν καμία επίδραση στην έκφραση και απέκκριση του PAI-1 από τα ενδοθηλιακά κύτταρα ενώ τα λιπαρά οξέα C18:1, C18:2, C18:3 και το εικοσιπεντανοϊκό οξύ (eicosapentaenoic Acid, EPA) αύξησαν τα επίπεδα του PAI-1. Οι Ye et al. αντίστοιχα κατέδειξαν ότι η θεραπεία ενδοθηλιακών κυττάρων με λιπαρά οξέα τύπου C18:1, C18:2 ή C18:3 (αλλά όχι C18:0), οδήγησαν σε αύξηση της έκφρασης του PAI-1 mRNA και της έκκρισης πρωτεϊνών. Αυξημένη επαγωγή της δραστηριότητας του PAI-1 παρατηρήθηκε όταν αυξήθηκε το ποσό του PPAR-DNA στα ενδοθηλιακά κύτταρα [325]. Τέτοιες μελέτες προτείνουν ότι

τα C18 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα αύξησαν την έκφραση και απέκκριση του PAI-1 δρώντας σαν ενεργοποιητές των PPARs. In vitro μελέτες προβλέπουν ότι δίαιτες πλούσιες σε μονοακόρεστα και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα συσχετίζονται με αύξηση των επιπέδων του PAI-1 στο πλάσμα. Η βιβλιογραφία όμως παραμένει διφορούμενη σε αυτό το σημείο [328]. Μια πιθανή εξήγηση αποτελεί το γεγονός ότι η έκφραση και ο μεταβολισμός του PAI-1 είναι πολυπαραγοντικός. Χαρακτηριστικά οι Lopez-Segura et al κατέδειξαν ότι δίαιτα πλούσια σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα μείωσε όχι μόνο το PAI-1 αλλά και τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας [329]. Επομένως η ινσουλίνη είναι δυνατόν να ελέγχει την επίδραση των λιπαρών οξέων στην παραγωγή του PAI-1 όπως προτάθηκε από τους Ihara et al [330]. Η μεταγευματική τριγλυκεριδαίμια μπορεί να συσχετίζεται με αύξηση των επιπέδων του PAI-1 με αποτέλεσμα την αυξημένη πιθανότητα θρομβωτικής απόφραξης ενός αγγείου μετά ρήξη της αθηρωματικής πλάκας σύμφωνα με αρκετές μελέτες αν και όχι όλες. Επιπλέον η αυξημένη δραστηριότητα του PAI-1 φαίνεται να συσχετίζεται με αυξημένα επίπεδα τριακυγλυκερόλης νηστείας, την παχυσαρκία και την αντίσταση στην ινσουλίνη, με αποτέλεσμα η μείωση των επιπέδων αυτών με ελάττωση του σωματικού βάρους και τροποποιημένη σε δίαιτα του λίπους να οδηγεί σε αύξηση της ινωδολυτικής δραστηριότητας [331]. Μεταγευματική λιπαιμία που προκαλείται από γεύματα πλούσια σε λιπαρά οξέα τύπου oleate ή palmitate δεν επιδρούν αρνητικά στην ινωδόλυση. Η παρουσία ενός αλληλομόρφου γονιδίου 4G σε πολυμορφισμό του ενισχυτή του γονιδίου του PAI-1 συσχετίζεται με αύξηση της δραστηριότητας και της συγκέντρωσής του [325]. Οι Byrne et al κατέγραψαν αύξηση του PAI-1 μετά γεύμα πλούσιο σε λίπος, και μάλιστα αυξήθηκε τόσο μεταξύ αυτών που έφεραν το 4G αλληλόμορφο γονίδιο όσο και σε ομόζυγους για το 5G αλληλόμορφο γονίδιο. Υπάρχουν αναφορές ότι η δραστηριότητα του PAI-1 σε ομόζυγους 5G/5G είναι κατά 40-50% μειωμένη σε σχέση με αυτούς που φέρουν μόνο ένα ή περισσότερα 4G αλληλόμορφα γονίδια. Εντούτοις η κερκαδιανή μεταβολή του συστήματος ινωδόλυσης φαίνεται πιο αυξημένη στους φέροντες το 4G αλληλόμορφο γονίδιο. Αυτή η γενετική ποικιλομορφία θα μπορούσε κάλλιστα να αποτελέσει μια σημαντική πηγή σύγχυσης στον διαφόρων μελετών που περιλαμβάνουν την καταγραφή της συγκέντρωσης και της δραστηριότητας του PAI-1.

Πρόσφατα οι Delgado-Lista et al 2008 [332] διαπίστωσαν ότι μεταγευματικά ισχύει μια προθρομβωτική κατάσταση με αύξηση των θρομβοξανών και των D-dimer καθώς και μείωση του t-PA, η οποία καθορίζεται από την κατανάλωση λίπους τόσο σε ένα και μόνο γεύμα όσο και εβδομάδες προγενέστερα. Ειδικότερα δίαιτα πλούσια σε παρθένο ελαιόλαδο (πλούσια σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα), ακολουθούμενη από γεύμα επίσης πλούσιο σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα προάγει αντιθρομβωτικές δράσεις στον παράγοντα VII σε σύγκριση με άλλα διαιτητικά μοντέλα πλούσια σε κορεσμένα λιπαρά οξέα ή ω3-λιπαρά οξέα. Ιδιαίτερα τα κορεσμένα λιπαρά οξέα, επάγουν μια αύξηση στον θρομβοφιλικό παράγοντα PAI-1. Συνεπώς επάγεται ένα θρομβωτικό περιβάλλον που ευνοεί τη δημιουργία οξέων θρομβωτικών επεισοδίων.

### Αιμοπετάλια

Η υπεραντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων και η συσσώρευση και προσκόλλησή τους στο σημείο της βλάβης του αθηρωματικού αγγείου είναι εξαιρετικά σημαντική για την παθογένεση της καρδιαγγειακής νόσου. Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και σταθεροποίηση των αθηρωματικών

πλακών. Αρκετές μελέτες έχουν καταδείξει ότι λειτουργικές και βιοχημικές παράμετροι των αιμοπεταλίων επηρεάζονται από τα επίπεδα των λιπαρών οξέων της διαίτας [333, 334]. Εξαιρετικά δύσκολη ήταν η απόκτηση αξιόπιστων και αναπαραγωγικών μελετών σχετικά με την συμπεριφορά των αιμοπεταλίων σε πειραματικές και επιδημιολογικές μελέτες εξαιτίας της ευαισθησίας των στο χειρισμό. Σε πρόσφατη μελέτη οι Smith et al [335] κατέδειξαν ότι ο εμπλουτισμός της διαίτας με μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, συσχετίζεται με μείωση στη συγκολλητική απάντηση των αιμοπεταλίων στο ADP και το αραχιδονικό οξύ (AA). Εντούτοις άλλες μελέτες αναφέρουν είτε καμία επίδραση είτε επίταση της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων [336, 337]. Αντίστοιχα αρκετές μελέτες αναφέρουν ελαττωμένα επίπεδα θρομβοσφαιρίνης, ειδική των αιμοπεταλίων πρωτεΐνη που σχετίζεται με την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μετά δίαιτα πλούσια σε ακόρεστα λιπαρά οξέα. Η επίδραση της διαίτας λίπους στην συγκόλληση των αιμοπεταλίων είναι ακόμα αντικρουόμενη. Οι Aoki et al το 2006 [338] κατέδειξαν ότι μετά 18 εβδομάδες διαίτας πλούσιας σε λίπος πειραματικών ποντικών, ευνοείται η αυξημένη αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων καταγεγραμμένη με το τεστ shear-induced platelet function και συνεπώς στη δυναμική πήξη, ενώ 12 εβδομάδες μετά δεν παρατηρείται κάποια μεταβολή, με πιθανότερο μηχανισμό την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και τη μειωμένη σύνθεση και απελευθέρωση NO με αποτέλεσμα αύξηση της συσσώρευσης και συγκόλλησης των αιμοπεταλίων. Επιπλέον η αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων μειώθηκε μετά 18 εβδομάδες διαίτας πτωχής σε λίπος σε σχέση με δίαιτα διάρκειας 12 εβδομάδων. Είναι γνωστό ότι συστατικά του λίπους διαίτας επηρεάζουν τη δράση του παράγοντα VII και ειδικότερα ο λόγος πολυακόρεστα/κορεσμένα λιπαρά οξέα (P/S ratio). Ο λόγος P/S στη δίαιτα με χαμηλό ποσοστό λίπους ήταν υψηλός με αποτέλεσμα την μειωμένη δραστηριότητα του παράγοντα VII μετά 18 εβδομάδες διαίτας με αποτέλεσμα μέσω ελάττωσης της παραγωγής θρομβίνης, την αναστολή του μηχανισμού της πήξης και της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Σε υπερτριγλυκεριδαιμικούς ασθενείς η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων συσχετίστηκε με το αντιγόνο επιφανείας των αιμοπεταλίων GP53 [339]. Επίσης η LDL πλάσματος ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια ρυθμίζοντας την δραστηριότητα του διαύλου  $Na^+ /K^+$  [105]. Μεταγευματική ενεργοποίηση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων στο κολλαγόνο και την ADP ήταν χαμηλότερη στην ομάδα που ελάμβανε βούτυρο στη διατροφή σε σχέση με την ομάδα ελέγχου [340]. Οι Turpeinen et al κατέγραψαν ότι λιπαρά οξέα όπως το στεατικό οξύ, 18:0 και trans-λιπαρά οξέα επιδρούν στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και την παραγωγή της ενδοθηλιακής προστακυκλίνης PGI<sub>2</sub>. Ενώ το ολεϊκό οξύ φαίνεται να μην έχει κάποια επίδραση στην αιμοπεταλιακή λειτουργία, τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα αναστέλλουν και τη μέσω κολλαγόνου και μέσω ADP συσσώρευση των αιμοπεταλίων αλλά δεν επιδρούν στην μέσω αραχιδονικού οξέως συσσώρευση. Το αραχιδονικό οξύ αποτελεί την πηγή τόσο της θρομβοξάνης A<sub>2</sub>, που παράγεται στα αιμοπετάλια, όσο και της προστακυκλίνης, που παράγεται στο ενδοθήλιο. Έτσι σε ασθένειες με αυξημένο θρομβωτικό φορτίο διαπιστώνεται αύξηση της θρομβοξάνης A<sub>2</sub> και η προστακυκλίνη μειώνεται, ενώ το αντίθετο εμφανίζεται σε ασθένειες με αιμορραγική διάθεση. Αυξημένη έκφραση της translocase των λιπαρών οξέων (FAT/CD36) στα αιμοπετάλια ευοδώνει την πρόσληψη αραχιδονικού οξέως από τα αιμοπετάλια και την αυξημένη παραγωγή θρομβοξάνης A<sub>2</sub> [341]. Αντίστοιχα, δίαιτες πλούσιες σε λινολεϊκό οξύ και 18:2n-6 λιπαρά οξέα αυξάνουν τους υποδοχείς της προστακυκλίνης στα αιμοπετάλια συγκριτικά με δίαιτες πλούσιες σε stearate ή oleate λιπαρά οξέα [342]. Αυξημένα επίπεδα διαιτητικών n-3 λιπαρών οξέων μειώνουν τα επίπεδα του αραχιδονικού οξέως



(AA) στους ιστούς μέσω αναστολής τη σύνθεσης από το αρχέγονο μόριο του λινολεϊκού οξέος. Επιπλέον το εικοσιπεντανοϊκό οξύ (EPA) ανταγωνιστικά αναστέλλει την οξυγενοποίηση του αραχιδονικού οξέως (AA) μέσω της κυκλοοξυγενάσης και της λιποοξυγενάσης με αποτέλεσμα η μετατροπή σε TXA3 αντί TXA2 να οδηγεί την ισορροπία TXA2-PGI2 υπέρ της αντιαιμοπεταλιακής δράσης. Συνοψίζοντας τα λιπαρά οξέα δίαιτας είναι δυνατόν να επιδρούν στην αιμοπεταλιακή λειτουργία ρυθμίζοντας τα επίπεδα του αραχιδονικού οξέος (AA) στην κυτταρική μεμβράνη.

Ο κίνδυνος στεφανιαίας νόσου φαίνεται να μειώνεται με την αυξημένη κατανάλωση ψαριών [343] ή λινολεϊκού οξέος [344]. Στη μελέτη GISSI κατανάλωση 1 g/ημέρα των *n*-3 PUFA λιπαρών οξέων προστατεύει εκ του καρδιαγγειακού κινδύνου [345]. Ενώ δεν φαίνεται να έχουν καμία επίδραση στην ενεργοποίηση του παράγοντα VII νηστείας ή μεταγευματικά, εντούτοις τα ιχθυέλαια φαίνεται να επιδρούν στην ινωδόλυση. Ήδη από αρκετά παλιά είχε περιγραφεί η μείωση της σύνθεσης της θρομβοξάνης A2 και η ρύθμιση της δραστηριότητας των αιμοπεταλίων [346] με την επίδραση των ιχθυελίων.

Αρκετές μελέτες έχουν καταδείξει τη σημαντική ευεργετική επίδραση της λεγόμενης Μεσογειακής δίαιτας πλούσιας σε κατανάλωση C18:1 λιπαρών οξέων και μέτρια σε κατανάλωση ψαριού στο καρδιαγγειακό σύστημα [347]. Όμως η υψηλή κατανάλωση C18 ακόρεστων λιπαρών οξέων συσχετίζεται και με αυξημένη παραγωγή του VIIa και αυξημένη δραστηριότητα του PAI-1. Αυτή η παράδοξη κινητοποίηση μπορεί να συσχετίζεται με την ίδια τη πολλαπλή επίδραση των ακόρεστων λιπαρών οξέων στους αιμοστατικούς παράγοντες κινδύνου, αλλά και την πολυπαραγοντική αιτιολογία της στεφανιαίας νόσου. Έτσι σε υψηλή σε μονοακόρεστα δίαιτα ο κίνδυνος ανάπτυξης ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας είναι ελάχιστος, όταν το αρτηριακό τοίχωμα είναι φυσιολογικό και τα επίπεδα του FVII και PAI-1 δεν συμβάλλουν στον κίνδυνο στεφανιαίας θρόμβωσης. Αντίστοιχα, συνδυασμός ασταθών αθηρωματικών πλακών και δίαιτας πλούσιας σε κορεσμένα λιπαρά οξέα C18:1, αυξάνουν τα επίπεδα και τη δράση των FVII και PAI-1, με αποτέλεσμα αυξημένη πιθανότητα θρόμβου σε περίπτωση ρήξης της αθηρωματικής πλάκας.

Μεταγευματική τριγλυκεριδαιμία φαίνεται να συσχετίζεται με τη στεφανιαία νόσο μέσω αύξησης των επιπέδων τόσο του PAI-1 όσο και του FVIIc [348]. Η μεταγευματική λιπαιμία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου μερικώς αυξάνοντας την δραστηριότητα του PAI-1 και του FVII, οι οποίοι επηρεάζονται σαφώς από την δίαιτα. Συνεπώς, δίαιτες πλούσιες σε λιπαρά οξέα οξέως επάγουν την αύξηση και την ενεργοποίηση του παράγοντα VII, ενώ η οξεία επίδραση στον PAI-1 παρουσιάζει διαφορετικά αποτελέσματα.

Σημαντική φαίνεται και η επίδραση της δίαιτας σχετικά με τα γονίδια στους μηχανισμούς της πήξης και της ινωδόλυσης. Περίπου το 1/3 της ποικιλομορφίας δράσης του παράγοντα VII μπορεί να αποδοθεί από τον πολυμορφισμό R353Q με αποτέλεσμα αντικατάσταση στη θέση 353 γουανίνης με αδενίνη και σχηματισμό γλουταμίνης αντί της αργινίνης. Δύο μελέτες [349, 350] συσχετίζουν αυτόν τον πολυμορφισμό με τη μεταγευματική ενεργοποίηση του παράγοντα VII, και ειδικότερα οι Mennen et al 1999 κατέδειξαν τη σημαντική επίδραση του R353Q πολυμορφισμού στην μεταγευματική απάντηση σε υγιείς ηλικιωμένες γυναίκες [ισχυρότερη μεταγευματική ενεργοποίηση του VII σε ομόζυγες για το R (RR) σε σύγκριση με όσες

έφεραν Q (RQ ή QQ)]. Παρόμοιες μελέτες σε άρρενες δεν είχαν τα ίδια αποτελέσματα μεταγευματικά, αλλά η ενεργοποίηση του παράγοντα VII νηστείας ήταν σαφώς χαμηλότερη σε όσους έφεραν RQ γονότυπο σε σχέση με τον RR [350, 351].

## **B. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ ΣΤΗΝ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ**

Μελέτες παρατήρησης έχουν καταδείξει την επίδραση στον καρδιαγγειακό κίνδυνο των διαφόρων πηγών πρωτεΐνης [352]. Συνεπώς, δίαιτες πλούσιες σε κόκκινο κρέας ως πηγή πρωτεΐνης, αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο ο οποίος αντίστοιχα μειώνεται όταν αντικατασταθεί από γαλακτοκομικά ή και ψάρια. Οι Mortensen et al το 2010 συνέκριναν την επίδραση διαφορετικών πηγών πρωτεϊνών (casein, whey, cod, και gluten) σε δίαιτες πλούσιες σε λιπαρά οξέα στους παράγοντες του μηχανισμού της πήξης και της ινωδόλυσης. Ειδικότερα, μελετήθηκαν οι επιδράσεις αυτών των πρωτεϊνών σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 όσον αφορά τη μεταγευματική απάντηση των παραγόντων VII και PAI-1. Και οι τέσσερις πηγές πρωτεϊνών προστιθέμενες σε γεύματα πλούσια σε λίπος, μείωσαν τα επίπεδα των παραγόντων αυτών χωρίς να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους, αλλά τα επίπεδα των VII και PAI-1 δεν μεταβλήθηκαν οξέως.

## **Γ. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΩΝ ΣΤΗΝ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ**

Οι Cox et al 2011 [351] μελέτησαν την επίδραση της κατανάλωσης υδατανθράκων τόσο νηστείας όσο και μεταγευματικά, και διαπίστωσαν ότι η κατανάλωση δίαιτας πλούσιας σε φρουκτόζη για 10 εβδομάδες αυξάνει τα επίπεδα του MCP-1, PAI-1, και E-selectin νηστείας, καθώς και τις μεταγευματικές συγκεντρώσεις του PAI-1 σε αντίθεση με δίαιτα πλούσια σε γλυκόζη. Συνεπώς δίαιτα πλούσια σε φρουκτόζη αυξάνει τόσο τη προφλεγμονώδη όσο και τη προθρομβωτική κατάσταση.

Η υπεργλυκαιμία σχετίζεται με αυξημένη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και αυξάνει τον κίνδυνο θρομβώσεων σε άτομα με διαβήτη τύπου 2 και καρδιαγγειακή νόσο. Οι Ahuja et al το 2012 [353] κατέγραψαν την οξεία επίδραση γευμάτων με χαμηλό και υψηλό γλυκαιμικό δείκτη στην συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν μείωση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων μεταγευματικά, ανεξαρτήτως των γευμάτων, με διαφορετικό γλυκαιμικό δείκτη που επάγουν διαφορετικά επίπεδα έκκρισης ινσουλίνης και γλυκόζης.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ**

### **1. ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ**

Τα διουρητικά έχουν αποτελέσει τη βάση αρκετών μελετών ιδίως στους ηλικιωμένους με σημαντική μείωση των καταληκτικών σημείων. Γενικώς διακρίνονται σε τέσσερις μείζονες κατηγορίες ανάλογα το σημείο στο οποίο εμποδίζουν την επαναρρόφηση του νατρίου:

1. Διουρητικά της αγκύλης. Τα διουρητικά της αγκύλης δρουν στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle.
2. Διουρητικά τύπου θειαζίδης που δρουν στο άπω σωληνάριο.
3. Κάλιο-συντηρητικά διουρητικά που δρουν στα αλδοστερονο-ευαίσθητα κύρια κύτταρα των αθροιστικών σωληναρίων του φλοιού.
4. Ακεταζολαμίδη και μαννιτόλη που δρουν μερικώς στο εγγύς σωληνάριο.

Καθένα από τα κύτταρα που μεταφέρουν νάτριο περιέχουν μια αντλία  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  στην βασική μεμβράνη. Αυτές οι αντλίες χρησιμεύουν για την επαναφορά του νατρίου στη συστηματική κυκλοφορία ενώ ταυτόχρονα διατηρούν τα επίπεδα του νατρίου σε χαμηλά επίπεδα εντός του κυττάρου. Ιδιαίτερα η επαναφορά του νατρίου στα κύτταρα είναι σημαντική και διαμεσολαβείται από έναν διαμεμβρανικό φορέα ή ένα κανάλι νατρίου, αφού σωματίδια δεν μπορούν να περάσουν το διπλό στρώμα λιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης. Κάθε τμήμα του νεφρώνα εμπεριέχει και ένα ή περισσότερα μοναδικά συστήματα εισόδου του νατρίου, και η δυνατότητα αναστολής του κάθε μηχανισμού εξηγεί και την διαφορετικότητα της δράσης των διουρητικών. Το μεγαλύτερο ποσοστό νατρίου επαναρροφάται στο εγγύς σωληνάριο (60-65%) καθώς και στην αγκύλη του Henle (20%). Τα διουρητικά συστήνονται σαν θεραπεία πρώτης γραμμής στην υπέρταση και είναι εξαιρετικά αποτελεσματικά στη μείωση της στεφανιαίας νόσου, της καρδιακής ανεπάρκειας, του ΑΕΕ και της καρδιαγγειακής και ολικής θνητότητας σε σχέση με placebo [354]. Τα διουρητικά είναι εξαιρετικά φθηνά με εξαιρετική χρησιμότητα είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα. Ιδιαίτερα αποτελεσματικά συνδυάζονται με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου ή και ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης I. Η ελάττωση του νατρίου και η μείωση του όγκου έχουν ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση ρενίνης, που αντισταθμίζεται από τον παραπάνω συνδυασμό με αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου και ανταγωνιστή των υποδοχέων αγγειοτασίνης. Οι αγγειακές επιπλοκές της υπέρτασης όπως ΑΕΕ και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια που σχετίζονται άμεσα με το ύψος της αρτηριακής πίεσης μειώνονται, σε αντίθεση με τη στεφανιαία νόσο που με τη χρήση των διουρητικών δεν δείχνουν τόσο σημαντική μείωση [354]. Φαίνεται σημαντικό ρόλο να διαδραματίζουν οι μεταβολικές ανεπιθύμητες ενέργειες ιδιαίτερα στα λιπίδια και την ευαισθησία της ινσουλίνης καθώς και η υποκαλιαιμία και υπομαγνησιαμία [355]. Άλλη σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια αποτελεί η σεξουαλική δυσλειτουργία με μικρότερη επίδραση στους νεότερους κάτω των 60 ετών [356]. Η χρήση των διουρητικών στην SHEP study συνδυάστηκε με αυξημένη εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη μέσω της υποκαλιαιμίας [357].

Παρ' όλες τις επιφυλάξεις σχετικά με τις μεταβολικές ανεπιθύμητες ενέργειες των διουρητικών όπως αυξημένη επίπτωση πρωτοεμφανιζόμενου διαβήτη σε υψηλές δόσεις, χαμηλές δόσεις διουρητικών αποτελούν επιλογή θεραπείας σε ηλικιωμένους, παχύσαρκους και μαύρους. Ιδιαίτερα αποτελεσματικά φαίνεται να είναι τα διουρητικά σε ηλικιωμένους όπως κατέδειξαν οι μελέτες SHEP και ALLHAT με μέση ηλικία άνω των 60 ετών [358, 359]. Σε αυτές τις μελέτες η δόση αυξήθηκε αλλά φαίνεται καλύτερη στρατηγική θεραπείας είναι η διατήρηση χαμηλής της δοσολογίας του διουρητικού και προσθήκη ενός άλλου αντιυπερτασικού όπως στη μελέτη HYVET [360] όπου προστέθηκε ένας αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου.

## **2. Β-ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ**

Οι β-αναστολείς αρχικά φαίνεται να προκαλούν μείωση της καρδιακής συχνότητας, του όγκου παλμού και τελικά της καρδιακής παροχής σε ένα πρώιμο στάδιο χωρίς να συμβάλλουν στη μείωση της αρτηριακής πίεσης, εξαιτίας αντανακλαστικών μηχανισμών που αυξάνουν της α-αδρενεργική αγγειοσύσπαση με αποτέλεσμα αύξηση συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων. Μέρους μετά την β-αναστολή των υποδοχέων του νευρώνα αναστέλλεται η απελευθέρωση νορεπινεφρίνης, γεγονός που ερμηνεύει την μείωση των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων στα φυσιολογικά επίπεδα με τελικό αποτέλεσμα τη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Στην περίπτωση β-αναστολέων με αγγειοδιασταλτική δράση με α-αναστολή υπάρχει μια αρχική μείωση των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων και σχετικά ταχεία μείωση της αρτηριακής πίεσης. Πλέον οι β-αναστολείς δεν χρησιμοποιούνται σαν αρχική μονοθεραπεία σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση αλλά περισσότερο σε ειδικές κατηγορίες ασθενών δεδομένου των αρκετών ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως ο αυξημένος κίνδυνος διαβήτη λόγω της ελαττωμένης ευαισθησίας στην ινσουλίνη, αύξηση των τριγλυκεριδίων πλάσματος και μείωση της HDL χοληστερόλης, αύξηση του σωματικού βάρους, εύκολη κόπωση με αποτέλεσμα μείωση της φυσικής δραστηριότητας, και σύμφωνα με υπομελέτη της ASCOT μεγαλύτερη μείωση της κεντρικής από την περιφερική αρτηριακή πίεση [361]. Οι β-αναστολείς όπως και τα διουρητικά ιδιαίτερα όταν συνδυάζονται, έχουν ανεπιθύμητες μεταβολικές ενέργειες και προάγουν την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη [362, 363] σε ασθενείς με προδιάθεση ή και μεταβολικό σύνδρομο και διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη. Σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες του 2007 οι β-αναστολείς υποβαθμίστηκαν σαν αρχική επιλογή θεραπείας σε υπερτασικούς ασθενείς [364]. Σε μετανάλυση 22 μελετών από τους Bangalore et al 2008 [365] σε β-αναστολείς, καταγράφεται η ανάστροφη σχέση μεταξύ της μείωσης της καρδιακής συχνότητας που επιτυγχάνεται από τους β-αναστολείς και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων (όσο πιο χαμηλή η καρδιακή συχνότητα τόσο πιο υψηλή η επίπτωση των συμβαμάτων), συμπεριλαμβανομένων του εμφράγματος του μυοκαρδίου και της καρδιακής ανεπάρκειας. Στον αντίποδα, πρόσφατη μετανάλυση 147 μελετών κατέγραψε μόνο μια μικρή κατωτερότητα των β-αναστολέων στην πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου αλλά παρόμοια αποτελεσματικότητα στην πρόληψη στεφανιαίων συμβαμάτων και καρδιακής ανεπάρκειας και υψηλότερη δραστηριότητα σε σχέση με άλλα φάρμακα σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο [366]. Μια άλλη πρόσφατη δημοσίευση της 20 ετούς παρακολούθησης της UKPDS μελέτης που συγκρίνει την ατενολόλη με την καπτοπρίλη σε διαβητικούς, καταγράφει παρόμοια επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων αλλά μεγαλύτερη μείωση της ολικής θνητότητας στους ασθενείς με ατενολόλη [367]. Συνολικά οι β-αναστολείς δεν

φαίνονται να υπολείπονται των υπολοίπων αντιυπερτασικών φαρμάκων στη δυνατότητα μείωσης της αρτηριακής πίεσης [368]. Μελέτες όπως η CAFE [361] καταδεικνύουν ότι για την ίδια αρτηριακή πίεση του βραχίονα, η κεντρική αρτηριακή πίεση με τους β-αναστολείς είναι υψηλότερη σε σχέση με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα πιθανόν λόγω βραδυκαρδίας ή και περιφερικής αγγειοσύσπασης με αποτέλεσμα μεγαλύτερη αντανάκλαση κύματος σφυγμού, γεγονός που απαιτεί περαιτέρω διερεύνησης για την κλινική σημασία. Συγκρινόμενοι με τους άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες όπως οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου και οι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου σε μελέτες, οι β-αναστολείς φαίνεται να είναι λιγότερο αποτελεσματικοί στην μείωση της αυξημένης μάζας της αριστεράς κοιλίας, της καρωτιδικής πάχυνσης του έσω χιτώνα, της αορτικής σκληρίας με αποτέλεσμα μικρότερη καρδιαγγειακή προστασία μακροπρόθεσμα [363, 369]. Οι β-αναστολείς δεν αποτελούν μια ομογενοποιημένη κατηγορία φαρμάκων και υπάρχουν αγγειοδιασταλτικοί β-αναστολείς όπως η σελιπρολόλη, η καρβεδιλόλη και η νεμπιβολόλη που δεν εμφανίζουν τις προαναφερθείσες ιδιότητες. Για παράδειγμα στη μελέτη GEMINI [370] η καρβεδιλόλη έχει λιγότερες ανεπιθύμητες δράσεις στην γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, ολική χοληστερόλη και τριγλυκερίδια σε σχέση με την μετοπρολόλη και η νεμπιβολόλη και φαίνεται να βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη [371]. Συνεπώς, αυτοί οι νεότεροι β-αναστολείς μπορούν να χρησιμοποιούνται αντί της μετοπρολόλης και της ατενολόλης σε ασθενείς με επηρεασμένο μεταβολικό προφίλ αν και η αντιυπερτασική τους δράση φαίνεται να υπολείπεται.

### **3. ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΔΙΑΥΛΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ**

Οι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου συγκρίνονται αρκετά ικανοποιητικά με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα και είναι πιο αποτελεσματικά στην προστασία έναντι του ΑΕΕ [372]. Οι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου δρουν κυρίως μέσω της περιφερικής αρτηριακής αγγειοδιαστολής με συνέπεια την μείωση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων σε συνδυασμό με μικρή διουρητική δράση κυρίως των βραχείας δράσης διυδροπυριδινών. Επιπλέον επάγουν ρυθμιστικούς μηχανισμούς που λειτουργούν μέσω της διέγερσης της ρενίνης και το σχηματισμό αγγειοτασίνης, με αποτέλεσμα την αντανάκλαστική απελευθέρωση της νορεπινεφρίνης. Καμία αρνητική ινότροπη δράση δεν εντοπίζεται σε ασθενείς με φυσιολογική μυοκαρδιακή λειτουργία. Κατηγοριοποιούνται ανάλογα με την επίδρασή τους στις κατεχολαμίνες του πλάσματος σε διυδροπυριδίνες και μη-διυδροπυριδίνες όπως η βεραπαμίλη και η διλτιαζέμη. Οι διυδροπυριδίνες αντανάκλαστικά ενεργοποιούν το αδρενεργικό σύστημα να αυξήσει τις κατεχολαμίνες μέσω της οριακής αύξησης της δραστηριότητας της ρενίνης πλάσματος [373]. Στον αντίποδα οι μη-διυδροπυριδίνες τείνουν να μειώσουν τα επίπεδα των κατεχολαμινών. Στην μελέτη ASCOT η αμλοδιπίνη συνδυαζόμενη με έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου παρουσιάζει μεγαλύτερη αντιυπερτασική δραστηριότητα και καλύτερη προστασία έναντι καρδιαγγειακών συμβάντων, της ολικής θνητότητας και της εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη σε σχέση με αντιυπερτασική θεραπεία βασιζόμενη στην ατενολόλη. Οι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικοί σε ηλικιωμένους και μπορούν να επιλεγούν ως μονοθεραπεία κυρίως επί ενδείξεων όπως η σταθερή στηθάγχη, το φαινόμενο Raynaud ή και υπερκοιλιακές ταχυκαρδίες (οι μη-διυδροπυριδίνες). Στην παρούσα φάση μόνο μακράς δράσης ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου χρησιμοποιούνται στην θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης.

Συγκρινόμενα με τα διουρητικά οι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου είναι σαφώς πιο ακριβοί αλλά δεν παρουσιάζουν μεταβολικές ανεπιθύμητες ενέργειες στη γλυκόζη, τους ηλεκτρολύτες, το ουρικό οξύ ή και στο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών. Στην ALLHAT [359] μελέτη οι δείκτες νεφρικής λειτουργίας διατηρήθηκαν καλύτερα με ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου σε σχέση με τα διουρητικά, ενώ συγκρινόμενοι με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου ή και ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης παρουσίαζαν καλύτερη προστασία έναντι των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Στη μελέτη INVEST ο συνδυασμός βεραπαμίλης –τραντολαπρίλης συνεκρίθη ικανοποιητικά σε σχέση με το συνδυασμό ατενολόλης-υδροχλωροθειαζίδης αναφορικά με τα στεφανιαία συμβάντα [374].

Συνοψίζοντας, συγκρινόμενοι με placebo σε μελέτες οι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου μείωσαν την επίπτωση των ΑΕΕ, της στεφανιαίας νόσου, τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα και την επίπτωση του καρδιαγγειακού θανάτου με αντικρουόμενα αποτελέσματα όσον αφορά τη καρδιακή ανεπάρκεια. Μια πρόσφατη μετανάλυση των Law et al κατέγραψε ότι σε μελέτες που συγκρίνονται αντιυπερτασικά με placebo, η δραστηριότητα των ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου στην πρόληψη της καρδιακής ανεπάρκειας ήταν ελαφρά μικρότερη σε σχέση με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες [366]. Συγκρινόμενοι με συμβατικές θεραπείες των διουρητικών και των β-αναστολέων είχαν παρόμοια επίδραση στον καρδιαγγειακό κίνδυνο και την ολική θνητότητα, ευεργετική επίδραση στην επίπτωση του ΑΕΕ και μικρότερη συχνότητα εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη [359].

#### **4. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΤΡΕΠΤΙΚΟΥ ΕΝΖΥΜΟΥ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ**

Η καπτοπρίλη ιστορικά αποτέλεσε την πρώτη ουσία της κατηγορίας, ενώ τώρα έχουν αναπτυχθεί και άλλοι. Η κύρια δράση τους εντοπίζεται στα περιφερικά αρτηριόλια προκαλώντας αγγειοδιαστολή και μείωση των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων. Έμμεση αναστολή της αδρενεργικής δραστηριότητας επίσης προωθεί την αρτηριακή αγγειοδιαστολή. Η ενεργοποίηση του παρασυμπαθητικού είναι επίσης πιθανή. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου παρουσιάζουν σχετικά λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες (όπως βήχας και αγγειοοίδημα), ευκολία στη χρήση, ικανοποιητική φαρμακοκινητική με επίπεδη καμπύλη απάντησης στη δόση, καθώς και ελάχιστες αντενδείξεις όπως η εγκυμοσύνη και η αμφοτερόπλευρη στένωση νεφρικών αρτηριών. Επιπλέον, μέσω διαστολής του νεφρικού απαγωγού αρτηριολίου με αποτέλεσμα μείωση της ενδοσπειραματικής πίεσης προκαλούν περιστασιακά την αύξηση της κρεατινίνης ορού καθώς και υπερκαλιαιμία, ιδιαίτερα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία όταν συνδυάζονται με καλιοσυντηρητικά όπως η σπειρονολακτόνη και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης. Εύκολα συνδυάζονται με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα και είναι καλά ανεκτά σε ηλικιωμένους. Στη μελέτη HOPE επιβεβαιώνεται ο ρόλος τους στην καρδιαγγειακή προστασία σε ασθενείς υψηλού κινδύνου [106]. Σε ήπια προς μέτρια υπέρταση οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν μονοθεραπεία ακόμα και σε ασθενείς με χαμηλή ρενίνη, οπότε και ο περιορισμός της πρόσληψης άλατος είναι σημαντικός [375]. Η διαφορά του ποσοστού που ανταποκρίνεται στη μονοθεραπεία αυτή μπορεί να οφείλεται είτε στην ποικίλη πρόσληψη άλατος είτε στην διαφορετική δραστηριότητα στον μηχανισμό της ρενίνης-αγγειοτασίνης. Η θεραπεία βασισμένη σε αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου είναι καλύτερη συγκρινόμενη με placebo έναντι του ΑΕΕ, της στεφανιαίας

νόσου, της καρδιακής ανεπάρκειας και της ολικής θνητότητας [376]. Σε σχέση με τα διουρητικά και τους β-αναστολείς είχε λιγότερη ευεργετική επίδραση έναντι του ΑΕΕ, και συγκρινόμενη με τους ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου είχε καλύτερη επίδραση στην πρόληψη της καρδιακής ανεπάρκειας, χειρότερη έναντι του ΑΕΕ και παρόμοια όσον αφορά τη στεφανιαία νόσο, τον καρδιαγγειακό θάνατο και την ολική θνητότητα. Στη μελέτη PROGRESS σε ασθενείς με αγγειοεγκεφαλική νόσο, ο συνδυασμός της περινδοπρίλης με το διουρητικό ινδαπαμίδη ήταν πιο αποτελεσματικός σε σχέση με την περινδοπρίλη μόνη της όσον αφορά την προστασία έναντι του ΑΕΕ [377]. Επιπλέον, στη μελέτη EUROPA η περινδοπρίλη είχε προστατευτική δράση σε στεφανιαίους ασθενείς μειώνοντας τον κίνδυνο επανεμφράγματος [378] με σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης. Σε υπέρταση νεφροαγγειακής αιτιολογίας με υψηλά επίπεδα ρενίνης πλάσματος, η αναστολή του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης αποτελεί μια λογική επιλογή με προσοχή στο φαινόμενο της πρώτης δόσης και την πιθανή υπόταση που προκαλεί. Σε ασθενείς που λαμβάνουν τις συνήθεις δόσεις των αναστολέων του ΜΕΑ ο ρυθμός πειραματικής διήθησης αρχικά υποχωρεί και επανέρχεται γρήγορα σε ασθενείς με ετερόπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας αλλά όχι σε αμφοτερόπλευρη στένωση. Σε αυτές τις περιπτώσεις η τακτική παρακολούθηση της νεφρικής αιματικής ροής και λειτουργίας είναι απαραίτητη. Επιπροσθέτως στη μελέτη UKPDS [379] η καπτοπρίλη δεν ήταν ανώτερη των β-αναστολέων στα μείζονα καταληκτικά σημεία, αλλά με μικρότερη αύξηση σωματικού βάρους και λιγότερα αντιδιαβητικά δισκία. Τόσο οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου όσο και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης όταν χρησιμοποιούνταν σε πρωτεϊνουρικούς ασθενείς μαζί, οι δύο δεν ήταν ανώτεροι του ενός ξεχωριστά, και επιπλέον συνδυάστηκαν με περισσότερα συμβάντα νεφρικής δυσλειτουργίας όπως κατέδειξαν οι Bakris et al [380]. Συχνά οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου συνδυάζονται με τα θειαζιδικά διουρητικά, με στόχο τόσο την ενίσχυση της αντιυπερτασικής τους δράσης όσο και τη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών τους δεδομένου του ανταγωνισμού τους στη ρενίνη. Ο συνδυασμός με β-αναστολέα δεν είναι τόσο δόκιμος με εξαίρεση την καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ ο συνδυασμός με ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου χρησιμοποιείται ευρέως στην υπέρταση επιδρώντας τόσο στο σύστημα ρενίνης – αγγειοτασίνης όσο και στις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις [381], ενώ μειώνεται και το οίδημα σφυρών που προκαλούν οι διυδροπυριδίνες. Επιπροσθέτως, στη μελέτη ACCOMPLISH ο συνδυασμός βεναζεπρίλης με αμλοδιπίνη ήταν πιο αποτελεσματικός στην μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων σε σχέση με το συνδυασμό βεναζεπρίλης με το διουρητικό υδροχλωροθειαζίδη [382]. Συνοψίζοντας, πέραν της μείωσης της αρτηριακής πίεσης οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης φαίνεται να παρουσιάζουν και αγγειακή προστασία, ιδιαίτερα σε διαβητικούς και ασθενείς με νεφρική νόσο. Επιπλέον συνδυάζονται ικανοποιητικά με διουρητικά και ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου με σχετικά σπάνιες παρενέργειες.

## **5. ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ II**

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II δρουν στο συγκεκριμένο υποδοχέα της αγγειοτασίνης II, η οποία παρουσιάζει ποικίλες αρνητικές δράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα όπως υπερτροφία του μυοκαρδίου, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία με μειωμένη απελευθέρωση του NO, προαγωγή της φλεγμονής και του αθηρώματος, αυξημένη πρόσληψη LDL χοληστερόλης, αυξημένη ενδοπείραματική πίεση, αυξημένη σύνθεση αλδοστερόνης καθώς και αύξηση του ινωδογόνου. Αρχικό πρότυπο

ήταν η λοσαρτάνη αλλά αργότερα δημιουργήθηκαν και άλλοι παράγοντες. Αποτελούν τη ταχύτερα αναπτυσσόμενη κατηγορία αντιυπερτασικών φαρμάκων σε Αμερική και Ευρώπη εξαιτίας των ελαχίστων παρενεργειών, και ιδιαίτερα της απουσίας βήχα που εμφανίζεται σε ποσοστό 10% των ασθενών που λαμβάνουν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, αλλά και της εκτεταμένης εμπορικής χρήσης τους. Παρουσιάζουν καλύτερη δραστικότητα έναντι των β-αναστολέων όσον αφορά την υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας σύμφωνα με τη μελέτη LIFE [383], αλλά όχι καλύτεροι των ΑΜΕΑ στην καρδιακή ανεπάρκεια και σε μετεμφραγματικούς ασθενείς [376]. Αντικρουόμενα είναι τα αποτελέσματα όσον αφορά τη σύγκρισή τους έναντι του ΑΕΕ και της καρδιακής ανακοπής. Στη μελέτη ONTARGET η τελμισαρτάνη δεν ήταν ανώτερη της ραμιπρίλης στη εμφάνιση διαβήτη και άλλων καταληκτικών σημείων, δεδομένου ότι η τελμισαρτάνη δεν ταυτίζεται με τους άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II αναφορικά με τη δράση της στο μεταβολισμό της γλυκόζης. Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II φαίνεται να μην προτιμώνται έναντι των ΑΜΕΑ εξαιτίας του υψηλού κόστους, αλλά μόνο σε περιπτώσεις ανεπιθύμητων ενεργειών από τους ΑΜΕΑ. Παρόλ' αυτά οι ανταγωνιστές των υποδοχέων ΑΤII παρουσιάζουν καλύτερη καρδιαγγειακή προστασία [376] χωρίς τις ανεπιθύμητες ενέργειες των ΑΜΕΑ και ικανοποιητικό έλεγχο της υπέρτασης.

## **6. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΡΕΝΙΝΗΣ**

Ο πρώτος άμεσος αναστολέας της ρενίνης αποτελεί η αλισκιρένη, η οποία σαφώς μειώνει την αρτηριακή πίεση όπως και τα άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα [384]. Παρουσιάζει ικανοποιητική 24ωρη δράση και ίσως να περιορίζεται η δραστικότητά της μέσω της παθολογικά αυξημένης έκκρισης ρενίνης σύμφωνα με μελέτη του Sealey et al το 2007 [385]. Πρόσφατα ο οργανισμός U.S. Food and Drug Administration (FDA) 2011 ενέκρινε το συνδυασμό της αλισκιρένης και με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα όπως η αμλοδιπίνη και η υδροχλωροθειαζίδη. Ποικίλες είναι οι μελέτες επίδρασης της αλισκιρένης στην υποστροφή βλαβών οργάνων στόχων. Έτσι σε διαβητικούς υπερτασικούς με πρωτεϊνουρία η αλισκιρένη σε συνδυασμό με ανταγωνιστή των υποδοχέων αγγειοτασίνης, είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση της πρωτεϊνουρίας σε σχέση με τη δράση του ανταγωνιστή του υποδοχέα αγγειοτασίνης ξεχωριστά [386], ενώ δεν παρουσίασε παρόμοια αποτελεσματικότητα σε υπερτασικούς ασθενείς με υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας [387]. Η αλισκιρένη παρουσιάζει ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες και η διάρροια σε δόσεις υψηλότερες από τις συνιστώμενες φαίνεται να είναι η κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια [388].

## **7. ΑΛΛΑ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ**

Άλλη κατηγορία αντιυπερτασικών φαρμάκων αποτελούν οι α-ανταγωνιστές των υποδοχέων α1 όπως η πραζοσίνη, τεραζοσίνη και δοξαζοσίνη. Πλεονεκτούν έναντι των άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων εξαιτίας της απουσίας μεταβολικών ανεπιθύμητων ενεργειών, εντούτοις όμως παρουσιάζουν άλλες όπως ζάλη, διάρροια, ορθοστατική υπόταση και ταχυκαρδία. Επίσης συχνή είναι και η ανάπτυξη ανοχής σε μακροχρόνια χορήγηση οπότε και συνιστάται είτε η αύξηση της δοσολογίας τους είτε η συγχορήγηση διουρητικών. Η κατακράτηση υγρών μπορεί να εξηγήσει την διακοπή του σκέλους της μελέτης ALLHAT με δοξαζοσίνη εξαιτίας της αύξησης της επίπτωσης της καρδιακής ανεπάρκειας [389] συγκρινόμενη με το διουρητικό. Συνεπώς οι α1-ανταγωνιστές δεν



χρησιμοποιούνται ως αρχική επιλογή σε μονοθεραπεία, παρόλη τη μελέτη TOMH όπου σε συνδυασμό με αλλαγές του τρόπου ζωής, η μονοθεραπεία με δοξαζοσίνη σε ασθενείς με ήπια υπέρταση μείωσε την αρτηριακή πίεση παρόμοια και με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες [390], με συνακόλουθη μείωση της χοληστερόλης και λιγότερη επίπτωση σεξουαλικής δυσλειτουργίας. Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων α1 μπορούν κάλλιστα να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς με χαρακτηριστικά μεταβολικού συνδρόμου αλλά και σε άρρενες με καλοήγη υπερτροφία του προστάτη, όπου και παρέχουν συμπτωματική ανακούφιση [391]. Οι ανταγωνιστές α1 υποδοχέων όπως η δοξαζοσίνη συνδυάζονται ικανοποιητικά και με άλλους παράγοντες και μειώνουν εντυπωσιακά την αρτηριακή πίεση ως τρίτη επιλογή θεραπείας όπως στη μελέτη ASCOT . Τέλος η φαινοξυβενζαμίνη και η φαινολαμίνη που αποτελούν συνδυασμό αναστολέων α1 και α2 υποδοχέων χρησιμοποιούνται στο φαιοχρωμοκύτωμα.

Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες αποτελούν τα αγγειοδιασταλτικά όπως η υδραλαζίνη σαν τρίτη επιλογή θεραπείας με ενίσχυση των ευεργετικών ιδιοτήτων της με τη συγχορήγηση διουρητικού και αδρενεργικού αναστολέα. Χρησιμοποιείται ευρέως στον τρίτο κόσμο λόγω χαμηλού κόστους, ενώ οπουδήποτε αλλού εξαιτίας του κινδύνου ανάπτυξης συστηματικού ερυθηματώδους λύκου και απουσία υποστροφής της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας έχει αντικατασταθεί από τους ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου. Η μινοξιδίλη αποτελεί ισχυρό μακράς δράσης αγγειοδιασταλτικό παράγοντα που δρα στους διαύλους καλίου. Πέραν της εκσεσημασμένης επαναρρόφησης νατρίου επιπλέον προκαλεί υπερτρίχωση, με αποτέλεσμα να περιορίζεται η χρήση του σε άρρενες με σοβαρή ανθεκτική υπέρταση ή νεφρική ανεπάρκεια λόγω αγγειοδιαστολής των νεφρικών αρτηριών. Περιστασιακά είναι δυνατόν να προκαλέσει περικαρδίτιδα.

Τέλος μια άλλη κατηγορία αντιυπερτασικών φαρμάκων αποτελούν οι κεντρικά δρώντες αδρενεργικοί αναστολείς όπως η μεθυλντόπα, η ρεσερπίνη, η κλονιδίνη κ.ά. Η μεθυλντόπα χρησιμοποιείται ευρέως παρά τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στο ήπαρ και το αίμα δρώντας στους α2 υποδοχείς. Η κλονιδίνη παρουσιάζει όλες τις ευεργετικές δράσεις της μεθυλντόπα αλλά χωρίς τις αυτοάνοσες ανεπιθύμητες ενέργειες.

### **ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

Σύμφωνα με την αναθεώρηση των Ευρωπαϊκών κατευθυντήριων οδηγιών του 2009, στη μεγάλη πλειονότητα των υπερτασικών ασθενών θα απαιτηθεί συνδυασμός αντιυπερτασικών φαρμάκων για την αποτελεσματική ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Συνεπώς συνιστώμενη θεραπεία επιλογής αποτελεί η προσθήκη στο αρχικό φάρμακο και δεύτερο άλλης κατηγορίας, εκτός αν πρέπει να αποσυρθεί το πρώτο λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ή και λόγω περιορισμένης δραστηριότητας στη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Ο συνδυασμός δύο φαρμάκων εξαρχής είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικός σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου με επιθυμητή την άμεση ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Σημαντικό ρόλο στην επιτυχία της αντιυπερτασικής αγωγής διαδραματίζει και η συμμόρφωση στην θεραπεία καθημερινά και ως εκ τούτου προτείνεται η χρήση του συνδυασμού σε ένα και μόνο χάπι. Σύμφωνα και με τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2007 αρκετοί συνδυασμοί δύο φαρμάκων είναι κατάλληλοι για κλινική χρήση. Παρ'όλα αυτά ενδείξεις από διάφορες μελέτες καθιστούν

τους συνδυασμούς του αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου ή των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II ή και των ανταγωνιστών των διαύλων ασβεστίου με διουρητικά τους πλέον ασφαλείς και κλινικά αποτελεσματικούς, με ιδιαίτερη προσοχή στο συνδυασμό αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου/ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, λόγω της αύξησης των ανεπιθύμητων ενεργειών και ιδιαίτερα της νεφρικής δυσλειτουργίας και των ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Επιπλέον, ο συνδυασμός β-αναστολέα με διουρητικό λόγω της αυξημένης συχνότητας εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη θα πρέπει να αποφεύγεται. Σε λιγότερο από 15-20% των υπερτασικών ασθενών ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης δεν μπορεί να επιτευχθεί με το συνδυασμό δύο φαρμάκων και απαιτείται η προσθήκη και τρίτου, όπως ο συνδυασμός του διουρητικού με τον αναστολέα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης και τον ανταγωνιστή διαύλων ασβεστίου σε αποτελεσματικές δόσεις.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΟΓΕΝΕΣΗ –** **ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΟΓΕΝΕΣΗ -** **ΤΕΛΜΙΣΑΡΤΑΝΗ**

Η υπέρταση αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου, αθηρωμάτωσης και αγγειοεγκεφαλικής νόσου. Στην αρτηριακή υπέρταση τα αρτηριακά τοιχώματα εκτίθενται στην επίδραση του αίματος που κινείται με υψηλή ταχύτητα εντός αυτών λόγω της υψηλής πίεσης, αλλά η υπέρταση παρουσιάζει κυρίως θρομβωτικές επιπλοκές, όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το ΑΕΕ παρά αιμορραγικές, αποτελώντας το λεγόμενο θρομβωτικό παράδοξο της υπέρτασης ή “Birmingham paradox” [392]. Η κολπική μαρμαρυγή, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας μπορούν με τη σειρά τους δρώντας άμεσα ή έμμεσα ως αποτέλεσμα της αρρυθμιστής αρτηριακής πίεσης να ενεργοποιήσουν την προθρομβωτική κατάσταση της υπέρτασης [393, 394]. Η υπέρταση ικανοποιεί τη τριάδα του Virchow δηλαδή ανωμαλίες στο αγγειακό τοίχωμα, στο αίμα και στη ροή του αίματος με αποτέλεσμα να προάγει τη θρομβογένεση. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που προάγει η αρτηριακή υπέρταση, οι δυσλειτουργίες αιμοστατικών και ινωδολυτικών παραγόντων του αίματος καθώς και η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, συνιστούν τη σύγχρονη τριάδα της θρομβογένεσης στην αρτηριακή υπέρταση.

### **Επίδραση της υπέρτασης στα αιμοπετάλια**

Τα αιμοπετάλια υπερτασικών ασθενών παρουσιάζουν διαφοροποιήσεις σε σχέση με τα αιμοπετάλια των νορμοτασικών ασθενών ιδίως αναφορικά με το μέγεθος, το σχήμα, τον όγκο και τη διάρκεια ζωής [395] καθώς και αυξημένη τάση συσσώρευσης και προσκόλλησης. Επίσης διαπιστώνονται αυξημένοι βιοχημικοί δείκτες ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων όπως η θρομβοσφαιρίνη [396], η Ρ-σελεκτίνη [397] και αυξημένα επίπεδα ενδοκυττάριου ασβεστίου [398]. Η αυξημένη τάση στα αιμοπετάλια των υπερτασικών ασθενών οδηγεί στην αυξημένη απελευθέρωση μικροσωματιδίων που επάγουν την παραγωγή της θρομβίνης και την προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο αρτηριακό τοίχωμα, ενώ με την περιεκτικότητά τους σε γλυκοπρωτεΐνες IIb και IIIa καθώς και σε θρομβοσπονδίνη και Ρ-σελεκτίνη, οδηγούν στην σύνδεση με το υπενδοθηλιακό στρώμα προκαλώντας ακόμη μεγαλύτερη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων [399]. Αυξημένος αιματοκρίτης και γλοιότητα του αίματος σε υπερτασικούς ασθενείς μπορεί επίσης να ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια [400]. Αθηρωματικές αλλοιώσεις συμβάλλουν επίσης στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων πιθανόν μέσω του δυσλειτουργικού ενδοθηλίου και συνεπώς προθρομβωτικού όπως για παράδειγμα στην έκφραση του ιστικού παράγοντα και άλλων τοπικών μικρομεταβολών [401]. Ειδικότερα μετά αγγειακό τραυματισμό και έκθεση του πλούσιου σε κολλαγόνο υπενδοθηλίου, ο ιστικός παράγοντας καθώς και ο παράγοντας von Willebrand υπερεκφράζονται και από το δυσλειτουργικό ενδοθήλιο με αποτέλεσμα τη θρόμβωση. Επιπλέον μειώνεται η παραγωγή NO, ενός αποτελεσματικού αναστολέα των αιμοπεταλίων, με συνέπεια την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων σε υπερτασικούς ασθενείς [402]. Παρόμοια μείωση διαπιστώνεται και στα επίπεδα των βραδυκινινών, ισχυροί διεγέρτες της παραγωγής NO.

Μεταβολές στα επίπεδα των κατεχολαμινών που παρατηρούνται σε υπερτασικούς ασθενείς είναι δυνατόν να επάγουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων δεδομένου ότι

τα αιμοπετάλια των υπερτασικών είναι πιο ευαίσθητα στην επίδραση των κυκλοφορούντων κατεχολαμινών. Στην υπέρταση ο αριθμός των α2 αδρενεργικών υποδοχέων στα αιμοπετάλια αυξάνεται με αποτέλεσμα αυξημένη απάντηση στις κατεχολαμίνες [403]. Κατεχολαμίνες όπως η ισοπρεναλίνη καθώς και η αγγειοτασίνη II επάγουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και την συσσώρευσή τους [404] και επιπλέον αυξάνουν το ενδοκυττάριο ασβέστιο στα αιμοπετάλια, γεγονός που συσχετίζεται με την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων στην υπέρταση [405]. Ταυτόχρονα γενετικοί πολυμορφισμοί των α2 αδρενεργικών υποδοχέων σχετιζόμενων με την υπέρταση είναι δυνατόν να αυξάνουν την επαγόμενη από αδρεναλίνη προσκόλληση των αιμοπεταλίων [406].

Επιπροσθέτως, συνοσηρότητες και παράγοντες κινδύνου που συσχετίζονται με την υπέρταση είναι δυνατόν να διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο σε αλλαγές των αιμοπεταλίων ανεξάρτητα της υψηλής αρτηριακής πίεσης. Η κολπική μαρμαρυγή επάγει την αυξημένη πηκτικότητα του αίματος και την αυξημένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων κυρίως μέσω της ενδοκολπικής στροβιλώδους ροής [393]. Επιπροσθέτως, ο σακχαρώδης διαβήτης και η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας που σχετίζονται με την αρτηριακή υπέρταση παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα P-σελεκτίνης, και πιθανώς έτσι αιτιολογείται η ενεργοποίηση σε διάφορα στάδια των αιμοπεταλίων των διαβητικών [407, 408].

### **Επίδραση της υπέρτασης στο ενδοθήλιο**

Σε ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση το ενδοθήλιο που αποτελεί και το όριο μεταξύ του αίματος και του αγγείου εκτίθεται σε αυξημένες πιέσεις. Αυτό προκαλεί βλάβες στο ενδοθήλιο και συνεπακόλουθη δυσλειτουργία του. Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) που παράγεται κυρίως εκ του ενδοθηλίου φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου. Μελέτες έχουν καταδείξει ότι η δραστηριότητα του NO ηρεμίας σε υπερτασικούς ασθενείς είναι ελαττωμένη [409]. Σημαντικός είναι και ο ρόλος του ανιόντος του υπεροξειδίου, από τους κύριους παράγοντες βιοδιαθεσιμότητας του NO στο οξειδωτικό stress που έχει συσχετισθεί με καρδιαγγειακές νόσους και την υπέρταση [410]. Συμπερασματικά, μείωση του NO οδηγεί σε δυσλειτουργία του μηχανισμού της αγγειοδιαστολής και αύξηση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων, με αποτέλεσμα την αύξηση της αρτηριακής πίεσης οδηγώντας σε έναν φαύλο κύκλο [411].

### **Επίδραση της υπέρτασης στους μηχανισμούς της πήξης και της ινωδόλυσης**

Η θρομβογένεση βασίζεται σε μια ισορροπία μεταξύ των μηχανισμών της πήξης και της ινωδόλυσης και αρκετά από τα συστατικά αυτών και των δύο μηχανισμών συσχετίζονται με την αρτηριακή υπέρταση και τις επιπλοκές της. Για παράδειγμα, η ινωδόλυση συμβάλλει στην αποφυγή της ενδοαγγειακής θρόμβωσης και το τελικό αποτέλεσμα του ινωδολυτικού μηχανισμού βασίζεται σε μια ισορροπία μεταξύ των ενεργοποιητών του πλασμινογόνου (t-PA) και των αναστολέων του (PAI-1). Αυτοί οι παράγοντες συντίθενται στο ενδοθήλιο και τις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων. Η αλληλουχία της ινωδόλυσης περιλαμβάνει και την ενεργοποίηση του πλασμινογόνου σε πλασμίνη. Ακολούθως η πλασμίνη βοηθάει στη λύση του ινώδους και ευοδώνει την ενεργοποίηση φλεγμονωδών κυτταροκινών όπως ο TGF-β, ο οποίος με τη σειρά του

αναστέλλει την μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων. Στη μελέτη Framingham Offspring Study τα επίπεδα του πλάσματος PAI-1 αυξήθηκαν σαν αποτέλεσμα της αυξημένης συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης, και αυτή η συσχέτιση παρέμεινε ανεξαρτήτως ηλικίας, δείκτη μάζας-σώματος, καπνίσματος, πρόσληψης αλκοόλ, σακχαρώδη διαβήτη και επιπέδων ολικής χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων [412]. Η συσχέτιση μεταξύ υπέρτασης και δυσλειτουργικής ινωδόλυσης είναι δυνατόν να περιλαμβάνει και άλλους παράγοντες όπως η ινσουλινοαντίσταση [413] και η δυσλιπιδαιμία [414]. Έτσι, σε υπερτασικούς ασθενείς με ινσουλινοαντίσταση κα συνεπακόλουθη υπερινσουλιναίμια τα επίπεδα του PAI-1 είναι αυξημένα [413], ενώ σε μελέτες παρέμβασης με προσπάθεια μείωσης της ινσουλινοαντίστασης είτε μέσω διαίτας είτε μέσω φυσικής άσκησης ή μετφορμίνης διαπιστώθηκε μια παράλληλη μείωση της ινσουλίνης με τον παράγοντα PAI-1 [415]. Σε συμφωνία με τα παραπάνω in vitro μελέτες κατέδειξαν ότι η ινσουλίνη είναι δυνατόν να ρυθμίζει την απελευθέρωση του PAI-1 εκ του ενδοθηλίου ή των ηπατοκυττάρων είτε άμεσα είτε έμμεσα μέσω ποιοτικών ή ποσοτικών τροποποιήσεων των λιποπρωτεϊνών [416]. Επιπροσθέτως υψηλά επίπεδα διμερών ινώδους (fibrin D-dimer) σε υπερτασικούς ασθενείς αποτελούν δείκτη ενδοαγγειακού σχηματισμού ινώδους και θρομβογένεσης [417]. Αυτά τα προϊόντα καταβολισμού του ινώδους ίσως να παρουσιάζουν προγνωστική αξία στον καθορισμό των αρτηριακών θρομβωτικών γεγονότων [418].

## **ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΟΓΕΝΕΣΗ**

Δεδομένου της συσχέτισης μεταξύ υπέρτασης και θρομβογένεσης λογικά προκύπτει ότι η αντιυπερτασική θεραπεία είναι δυνατόν να αναστέλλει τη διαδικασία της θρόμβωσης. Παρ'ολ'αυτά η αντιυπερτασική θεραπεία δεν δρα ομοιόμορφα στην αναστολή της θρομβογένεσης, εξαιτίας τόσο της πολυπλοκότητας των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της αρτηριακής υπέρτασης όσο και της διαφορετικής αιτιολογίας της από ασθενή σε ασθενή. Έτσι αποτελεί ερωτηματικό αν οι μεταβολές που παρατηρούνται με την αντιυπερτασική θεραπεία οφείλονται στη μείωση της αρτηριακής πίεσης per se ή σε άλλες δράσεις της αντιυπερτασικής θεραπείας. Οι Andersson et al 1998 κατέδειξαν ότι σε υπερτασικούς ασθενείς υπό θεραπευτική αγωγή παρουσίαζαν φτωχότερα κλινικά αποτελέσματα σε σχέση με νορμοτασικούς ασθενείς ακόμη και με καλή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης [419]. Αυτή η δυσαρμονία αποδόθηκε στην αδυναμία των αντιυπερτασικών φαρμάκων να διορθώσουν την προθρομβωτική κατάσταση που συσχετίζεται με την αρτηριακή υπέρταση.

### **1. ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ**

Λίγες και αμφιλεγόμενες είναι οι μελέτες της διεθνούς βιβλιογραφίας αναφορικά με την επίδραση των διουρητικών στη ισορροπία του ινωδολυτικού συστήματος. Υψηλότερες τιμές PAI-1 πλάσματος διεπιστώθηκαν μετά μακρόχρονη χορήγηση υδροχλωροθειαζίδης σε υγιείς εθελοντές [420]. Αυτή η επίδραση ίσως να συσχετίζεται με την επαγόμενη από τα διουρητικά ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης - αγγειοτασίνης με επακόλουθη έκφραση του PAI-1. Στον αντίποδα, ανταγωνιστές των υποδοχέων της αλδοστερόνης όπως η σπειρονολακτόνη φαίνεται να βελτιώνει την ινωδολυτική διαδικασία σε υπερτασικούς ασθενείς μειώνοντας τα επίπεδα του PAI-1 και αυξάνοντας την δραστηριότητα του t-PA [421].

## 2. Β-ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

Διάφορα δεδομένα καταδεικνύουν ότι οι εκλεκτικοί β-αναστολείς και ιδίως αυτοί με ενδογενή συμπαθομιμητική δράση είτε δεν επηρεάζουν την ινωδόλυση είτε την βελτιώνουν μειώνοντας τα επίπεδα του PAI-1 [422, 423] και αυξάνοντας την δραστηριότητα του t-PA[422]. Αντιθέτως μη εκλεκτικοί β-αναστολείς παρουσιάζουν δυσμενή επίδραση στην ινωδόλυση κυρίως μειώνοντας τα επίπεδα δραστηριότητας του t-PA [424]. Συνεπώς είναι δυνατόν οι α2 αδρενεργικοί υποδοχείς να συμμετέχουν άμεσα στη σύνθεση και απελευθέρωση του t-PA, αλλά και εναλλακτικά η επίδραση στον tPA έμμεσα είναι δυνατόν να καθορίζεται από τις μεταβολικές επιδράσεις των μη εκλεκτικών β-αναστολέων.

Οι αναστολείς του αδρενεργικού συστήματος επηρεάζουν την λειτουργία των αιμοπεταλίων μέσω των μηχανισμών της ADP επαγόμενης συσσώρευσης των αιμοπεταλίων τόσο in vitro όσο και in vivo. Επιπλέον είναι δυνατόν να επιδρούν στον μεταβολισμό του ασβεστίου εμποδίζοντας τη μετάδοση σημάτων μέσω της οδού της φωσφολιπάσης C/πρωτεϊνικής κινάσης C [425]. Ο παρακάτω πίνακας επίσης καταδεικνύει την επίδραση των διαφόρων αναστολέων του αδρενεργικού συστήματος στην λειτουργία των αιμοπεταλίων ανά μελέτη:

Φάρμακο	Συγγραφείς	Λειτουργία	Δράση
<b>Β-αναστολείς</b>			
Προπρανολόλη 80 mg	Hansen et al	ADP-επαγόμενη συσσώρευση	Αύξηση
Προπρανολόλη 40-120 mg	Ding et al	Β-θρομβοσφαιρίνη Πολλαπλές συσσωρεύσεις	Μείωση
Προπρανολόλη 80 mg	Winther et al	ADP-επαγόμενη συσσώρευση	Καμμία μεταβολή
Προπρανολόλη	Larsson et al	Συσσώρευση	Αύξηση
Βοπινδολόλη 1 mg	Winther et al	ADP-επαγόμενη συσσώρευση	Καμία μεταβολή
Μετοπρολόλη 100 mg	Winther et al	ADP-επαγόμενη συσσώρευση	Καμία μεταβολή
Ατενολόλη 100 mg	Gleerup et al	Β-θρομβοσφαιρίνη	Αύξηση
Ατενολόλη 80 mg	Smith et al	Συσσώρευση	Καμία μεταβολή
Ατενολόλη 50 mg	Knight et al	Συσσώρευση	Αύξηση
<b>Α-αναστολείς</b>			
Πραζοσίνη 2-8 mg	Okrucka et al	ADP-επαγόμενη συσσώρευση	Καμία μεταβολή
Ουραπιδιλίλη	Spah et al	ADP-επαγόμενη συσσώρευση	Μείωση
Τεραζοσίνη 1-4 mg	Hernandez et al	ADP-επαγόμενη συσσώρευση	Καμία μεταβολή
Δοξαζοσίνη	Hernandez et al	ADP-επαγόμενη συσσώρευση	Μείωση
Δοξαζοσίνη	Hernandez et al	ADP-επαγόμενη συσσώρευση	Μείωση
Φαιντολαμίνη	Kimura/Okuda	Επινεφρίνη- επαγόμενη είσοδος Ca	Αναστολή

**Πίνακας 5.** Επίδραση των αναστολέων του αδρενεργικού συστήματος στη θρομβογένεση. Blann et al, Hypertension 2003.

Από τα παραπάνω προκύπτει ασυμφωνία μεταξύ των διαφόρων φαρμάκων στην επίδρασή τους στην συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Οι Gleerup et al [426] κατέδειξαν ότι η θεραπεία με ατενολόλη και ισραδιπίνη συσχετίστηκε με ελάττωση του αναστολέα PAI-1, που συμμετέχει στην ινωδόλυση και εντοπίζεται στα αιμοπετάλια και σε άλλα κύτταρα, με αποτέλεσμα παρόλο που περιορίζεται ο κίνδυνος θρόμβωσης ελάχιστη φαίνεται η επίδραση στην υπέρταση του εν λόγω συνδυασμού. Οι Falciani et al [427] μελέτησαν την επίδραση της νεμπιβολόλης στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και διαπίστωσαν ότι είναι δυνατόν να πραγματοποιείται μέσω ενός NO-εξαρτώμενου μηχανισμού.

### 3. Α-ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

Αν και περιορισμένα δεδομένα υφίστανται για τις επιδράσεις των ανταγωνιστών των αδρενεργικών υποδοχέων, η δοξαζοσίνη αναφέρεται ότι ευνοεί την ινωδολυτική ισορροπία αυξάνοντας τα επίπεδα πλάσματος του t-PA [428], και αυτή η επίδραση συσχετίζεται με την ικανότητα της δοξαζοσίνης να μειώνει τα τριγλυκερίδια καθώς και την αντοχή στην ινσουλίνη. Αντίστοιχα οι Hernandez et al [429, 430] διαπίστωσαν ότι είναι δυνατόν να ελαττώνουν την επαγόμενη από ADP συσσώρευση των αιμοπεταλίων.

### 4. ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΔΙΑΥΛΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ

Οι διυδροπυριδίνες επηρεάζουν το ινωδολυτικό σύστημα αυξάνοντας τη δραστηριότητα του t-PA πλάσματος σύμφωνα με τους Fogari et al 2003 [273]. Οι μηχανισμοί αυτής της δράσης δεν είναι σαφείς, αλλά φαίνεται ότι η επίδραση των ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου στο αγγειακό ενδοθήλιο συμβάλλει καθοριστικά, δεδομένου ότι τόσο ο PAI-1 όσο και ο t-PA παράγονται στο ενδοθήλιο με αποτέλεσμα η βελτίωση της λειτουργίας του να δρα ευεργετικά στο ινωδολυτικό σύστημα. Η βελτίωση της λειτουργίας του ενδοθηλίου επιτυγχάνεται μέσω των αντιοξειδωτικών ιδιοτήτων των ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου και των επιδράσεών τους στην έκφραση και τη δραστηριότητα της συνθέσεως του NO (NOS) [431].

Ο ρόλος του ασβεστίου στον κυτταρικό μεταβολισμό καθορίζει και την σημαντική επίδραση των ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου στην λειτουργία των αιμοπεταλίων. Αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου συμβάλλει καθοριστικά, στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων σύμφωνα με τους Rosado et al 2002. Αυτή η λειτουργία διαμεσολαβείται από τους διαύλους ασβεστίου οι οποίοι ανοίγουν σε απάντηση κλασσικών αγωνιστών-υποδοχέων όπως η θρομβίνη, η αδρεναλίνη και το ADP. Συνεπώς θεωρητικά μπλοκάροντας τους διαύλους ασβεστίου εμποδίζεται η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Επομένως οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου φαίνεται να είναι αποτελεσματικοί στην αναστολή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* όπως καταγράφεται και από τον παρακάτω πίνακα :

Φάρμακο	Συγγραφείς	Λειτουργία	Δράση
<b>Β-αναστολείς</b>			
Νιφεδιπίνη 20-40 mg	Birkebaek et al	Παράγοντας αιμοπεταλίων 4	Καμία μεταβολή
Ισραδιπίνη 2.5 mg	Gleerup et al	ADP-επαγόμενη συσσώρευση	Μείωση
Διλτιαζέμη mg	Pechan et al	ADP-επαγόμενη συσσώρευση	Μείωση
Νιτρεδιπίνη 10-20 mg	Muller et al	Α-αδρενεργικοί υποδοχείς αιμοπεταλίων	Καμία μεταβολή
Φελοδιπίνη	Sengelov et al	Παράγοντας αιμοπεταλίων 4	Μείωση
Αμλοδιπίνη 10 mg	Hernandez-Hernandez et al	ADP-επαγόμενη συσσώρευση	Μείωση
Βεραπαμίλη 80-200 mg	Ding et al	B-θρομβοσφαιρίνη	Μείωση
Βεραπαμίλη	Addonizio et al	ADP-επαγόμενη συσσώρευση	Μείωση
Εφονιδιπίνη 40 mg	Nomura et al	Διαλυτή P-selectin, CD62	Μείωση

**Πίνακας 6.** Επίδραση των ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου στη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Blann et al, Hypertension 2003.

Οι Jones et al 524 κατέγραψαν ότι η βεραπαμίλη και η νισολδιπίνη αναστέλλουν τους μηχανισμούς συσσώρευσης των αιμοπεταλίων ενώ οι Sengelov et al διαπίστωσαν ότι η φελοδιπίνη ελαττώνει την αποκοκκίωση σε υγιείς νέους άρρνες στην ηρεμία και την άσκηση, ενώ δεν παρουσιάζει καμία επίδραση στην απελευθέρωση θρομβοξάνης. Οι Gleerup et al [426] κατέγραψαν ότι η αμλοδιπίνη ενισχύει την έκφραση της P-σελεκτίνης (αυξημένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων) και αυξημένη αποκοκκίωση, ενώ οι Addonizio et al κατέγραψαν ότι η βεραπαμίλη ήταν σχετικά αναποτελεσματική σαν αναστολέας της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Παρόλ' αυτά η ίδια ομάδα αργότερα κατέγραψε ότι η βεραπαμίλη και η διλτιαζέμη αποτελούν αναστολείς της επαγόμενης από την επινεφρίνη ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, και ότι η βεραπαμίλη παρουσιάζει μεγαλύτερη αντιαιμοπεταλιακή δραστηριότητα από την διλτιαζέμη [432].

## 5. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΤΡΕΠΤΙΚΟΥ ΕΝΖΥΜΟΥ

Πειραματικές μελέτες κατέδειξαν ότι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου μειώνουν την έκφραση του PAI-1 σε υγιείς και σε αορτικά τοιχώματα ποντικών μετά τραυματισμό [433]. Στις περισσότερες κλινικές μελέτες [273] αλλά όχι σε όλες [434, 435], οι αναστολείς MEA συσχετίζονται με μείωση του PAI-1 και η διαφορά αυτή πιθανόν να οφείλεται σε διαφορετικό σχεδιασμό της μελέτης και ειδικότερα στο μελετώμενο πληθυσμό (μετεμφραγματικοί, υπέρτασικοί ή νορμοτασικοί), στη κατάσταση ενεργοποίησης του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης και στη διάρκεια της μελέτης. Η επίδραση των αναστολέων MEA στον t-PA είναι ακόμα πιο αμφιλεγόμενη με άλλες μελέτες να καταδεικνύουν αύξηση [436], άλλες μείωση [434] και άλλες καμία μεταβολή [437]. Η ευεργετική επίδραση των αναστολέων MEA στο



ινωδολυτικό σύστημα στις περισσότερες μελέτες συσχετίζονται με την αναστολή σχηματισμού της αγγειοτασίνης II, την αναστολή του καταβολισμού της κινίνης με αποτέλεσμα την αύξηση στο πλάσμα των επιπέδων βραδυκινίνης, ενός ισχυρού διεγέρτη της παραγωγής t-PA, και την βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη δεδομένου ότι η ινσουλινοαντίσταση και η επακόλουθη υπερινσουλιναμία συχνά συσχετίζονται με διαταραχές της ινωδολύσης [414].

## 6. ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ

Αντίστοιχα αντικρουόμενα είναι τα αποτελέσματα μελετών σχετικά με τις επιδράσεις των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II στην ινωδολύση με άλλες να καταδεικνύουν καμία μεταβολή [273, 438] και άλλες μείωση των επιπέδων του PAI-1 [233, 275]. Διαφορές των υπό μελέτη πληθυσμών, διάρκεια θεραπείας και μεθοδολογικά σφάλματα φαίνεται να συμβάλλουν στην ετερογένεια των αποτελεσμάτων των μελετών. Η απουσία επίδρασης των ανταγωνιστών AT1 ίσως να οφείλεται στο ότι άλλες κατηγορίες υποδοχέων από τους AT1 διαμεσολαβούν την επίδραση της αγγειοτασίνης II στην έκφραση του PAI-1 όπως οι AT4 που συνδέονται με το εξαπεπτίδιο αγγειοτασίνη IV. Συνεπώς η αναστολή της μετατροπής της αγγειοτασίνης II από τους αναστολείς MEA εμποδίζει την έκφραση του PAI-1, ενώ οι ανταγωνιστές AT1 ίσως να μην επιδρούν στην δράση της αγγειοτασίνης II στην έκφραση του PAI-1. Η διαφοροποίηση των δράσεων μεταξύ των αναστολέων MEA και των ανταγωνιστών AT1 στο ινωδολυτικό σύστημα ίσως να οφείλεται στην διαφορετική δράση τους στο σύστημα ρενίνης –αγγειοτασίνης και ίσως και στην ευαισθησία της ινσουλίνης. Συγκεκριμένα οι ανταγωνιστές AT1 δεν επιδρούν στο μεταβολισμό της βραδυκινίνης που ενεργοποιεί την σύνθεση και απελευθέρωση του t-PA, και παρ' όλο ότι μειώνουν την επίπτωση του διαβήτη σε μερικές μελέτες [439, 440] σε άλλες δεν παρουσιάζουν εμφανή δράση στην ευαισθησία της ινσουλίνης [425].

Φυσιολογικά η αγγειοτασίνη II επάγει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και προάγει την συσσώρευσή τους. Συνεπώς μπλοκάροντας τη δράση της αγγειοτασίνης II χρησιμοποιώντας είτε αναστολείς MEA είτε ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης παρουσιάζονται άμεσες αντιαιμοπεταλιακές δράσεις [130, 238]. Ένας επιπρόσθετος μηχανισμός έναντι της συσσώρευσης και προσκόλλησης των αιμοπεταλίων των ανταγωνιστών υποδοχέων AT1 λοσαρτάνης και βαλσαρτάνης ίσως είναι και το NO. Αυτοί οι ανταγωνιστές παρουσιάζουν ως και 70% μεγαλύτερη δυνατότητα απελευθέρωσης του NO στα αιμοπετάλια σε σχέση με τα ενδοθηλιακά κύτταρα, και αυτή η ιδιότητα συσχετίστηκε με τη δυνατότητα αναστολής της προσκόλλησης και συσσώρευσης των αιμοπεταλίων [243]. Παρ' όλα τα πειραματικά και κλινικά δεδομένα, μικρή συμφωνία υφίσταται μεταξύ των διαφόρων φαρμάκων που επιδρούν στον άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης στις μελέτες όπως απεικονίζεται και στον παρακάτω πίνακα:

Φάρμακο	Συγγραφείς	Λειτουργία	Δράση
<b>ΑΜΕΑ</b>			
Καπτοπρίλη 25 mg	Someya et al	ADP-επαγόμενη συσσώρευση	Μείωση
Καπτοπρίλη 25-50 mg	Birkebaek et al	ADP-επαγόμενη συσσώρευση	Καμμία μεταβολή
Κιναλαπρίλη 20 mg	Gupta et al	ADP-επαγόμενη συσσώρευση	Καμμία μεταβολή
Εναλαπρίλη 10-20 mg	Li-Saw-Hee et al	ADP-επαγόμενη συσσώρευση	Καμμία μεταβολή
Καπτοπρίλη 25-50 mg	Muller et al	Αδρενεργικοί υποδοχείς αιμοπεταλίων	Μείωση
Εναλαπρίλη 20 mg	Hernandez-Hernandez et al	ADP-επαγόμενη συσσώρευση	Αύξηση
<b>ΑΤΙ</b>			
Λοσαρτάνη 50-100 mg	Li-Saw-Hee et al	Soluble P-selectin	Καμμία μεταβολή
Λοσαρτάνη 50-100 mg	Pathansali et al	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μέγεθος μεγακαρυοκυττάρων</li> <li>• χρόνος ροής</li> <li>• συσσώρευση</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μείωση</li> <li>• Αύξηση</li> <li>• Καμμία επίδραση</li> </ul>
Λοσαρτάνη 100 mg	Levy et al	Συσσώρευση αιμοπεταλίων	Μείωση
Λοσαρτάνη και βαλσαρτάνη	Kalinowski et al	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NO απελευθέρωση in vitro</li> <li>• Κολλαγονοεξαρτώμενη συσσώρευση</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αύξηση</li> <li>• Μείωση</li> </ul>

**Πίνακας 3:** Επίδραση των αναστολέων MEA και AT1 στη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Blann et al, Hypertension 2003.

Μία από τις αιτιολογίες αυτών των διαφορών ίσως να οφείλεται στο ότι οι υπερτασικοί παρουσιάζουν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, με αποτέλεσμα ενδογενή δραστηριότητα του μετατρεπτικού ενζύμου [283]. Οι αναστολείς MEA παρουσιάζουν έμμεση επίδραση στην αγγειοτασίνη II των αιμοπεταλίων παρεμποδίζοντας τον σχηματισμό της, ενώ οι ανταγωνιστές AT1 απευθείας δρουν στους υποδοχείς της αγγειοτασίνης με αποτέλεσμα άμεση αντιαιμοπεταλιακή δράση. Για παράδειγμα, μια άμεση αντιαιμοπεταλιακή δράση in vitro μπορεί να οφείλεται στον ανταγωνισμό έναντι των υποδοχέων της θρομβοξάνης A2 και όχι στην αναστολή της σύνθεσής της [441, 442]. Σύμφωνα με τους Pathansali et al [284] θεραπεία για 6 εβδομάδες με λοσαρτάνη κατέδειξαν μείωση του μεγέθους των μεγακαρυοκυττάρων και επιμήκυνση του χρόνου ροής αν και ο αριθμός των ασθενών ήταν περιορισμένος.

## ΤΕΛΜΙΣΑΡΤΑΝΗ

### **Φαρμακολογία της τελμισαρτάνης [443]**

Η τελμισαρτάνη συνδέεται με τον υποδοχέα AT1 σε μεγάλες ποσότητες αλλά αναστρέψιμα σε σχέση με τους άλλους ανταγωνιστές των AT1. Παράλληλα ενώ συνδέεται επί μακρό χρονικό διάστημα με τους υποδοχείς AT1 η σύνδεση με τους υποδοχείς AT2 είναι εξαιρετικά μικρή όπως και με τους υποδοχείς για την ακετυλοχολίνη, κατεχολαμίνες, ντοπαμίνη, ισταμίνη, σεροτονίνη ή τους υποδοχείς ιμιπραμίνης. Επιπλέον αποτελεί λιπόφιλο μόριο που ευοδώνει την απορρόφηση μέσω του στόματος, και παρουσιάζει πλεονεκτήματα όσον αφορά την απορρόφηση και την κυτταρική διείσδυση όπως καταγράφεται με τον μεγάλο όγκο κατανομής 500L. Σε αντίθεση με τους άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων AT1 που εκκρίνονται από τους νεφρούς, άνω του 90% της τελμισαρτάνης απεκκρίνεται από την εντερική οδό. Ο χρόνος ημισείας ζωής υπερβαίνει τις 24 ώρες αιτιολογώντας τη μεγάλη διάρκεια δράσης της τελμισαρτάνης. Σε υγιείς εθελοντές έχει καταδειχθεί ότι η τελμισαρτάνη μειώνει την απάντηση στην εξωγενή αγγειοτασίνη II κατά 90% και η αναστολή κατά 40% επιμένει για 24 ώρες [444]. Επιπλέον η τελμισαρτάνη ρυθμίζει τον υποδοχέα peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR), που αποτελεί θεραπευτικό στόχο στην θεραπεία της ινσουλινοαντίστασης, του διαβήτη και του μεταβολικού συνδρόμου [445]. Υπάρχουν διαρκώς αυξανόμενες ενδείξεις ότι η ενεργοποίηση του PPAR αυξάνει την παραγωγή της αντιγονεκτίνης που παρουσιάζει αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές και αντιμιτογόνες δράσεις στο αγγειακό τοίχωμα, μειώνοντας τους κινδύνους της αθηρωμάτωσης [446, 447]. Η επίδραση της τελμισαρτάνης στην ενεργοποίηση του PPAR είναι ισχυρότερη συγκρινόμενη με τους άλλους ανταγωνιστές AT1 και σε μεγαλύτερες ποσότητες [448]. Συνεπώς οι μοναδικές επιδράσεις της τελμισαρτάνης στην ενεργοποίηση του PPAR σε θεραπευτικές δόσεις μπορούν να εξηγήσουν τις πλειοτροπικές δράσεις της τελμισαρτάνης στο διαβήτη και την καρδιαγγειακή νόσο συνολικά.

Η τελμισαρτάνη αποτελεί ανταγωνιστή των υποδοχέων αγγειοτασίνης II, η οποία εγκρίθηκε από τον Food and Drug Administration (FDA) τον Νοέμβριο του 1998. Σε μετανάλυση 28 τυχαιοποιημένων μελετών που περιελάμβανε 5157 ασθενείς, η τελμισαρτάνη παρουσίαζε υπεροχή όσον αφορά την ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε σχέση με διαφορετικούς ανταγωνιστές του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (εναλαπρίλη, ραμιπρίλη, περινδοπρίλη), λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, και καλύτερη ανοχή από υπερτασικούς ασθενείς [449]. Σε άλλη μετανάλυση 11 μελετών με 1832 ασθενείς η τελμισαρτάνη συγκριτικά με λοσαρτάνη μείωσε τόσο την συστολική όσο και την διαστολική αρτηριακή πίεση αλλά και σημαντική μείωση της 24ωρης καταγραφής της αρτηριακής πίεσης [450]. Οι Williams et al [451] μέσω ανάλυσης των δεδομένων της PRISMA I και II (Prospective, Randomized Investigation of the Safety and efficacy of Micardis vs ramipril using Ambulatory BP monitoring) επιβεβαίωσαν την μακρά 24ωρη δράση της της τελμισαρτάνης.

Η μελέτη HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) επιβεβαίωσε ότι η μικροαλβουμινουρία αποτελεί σημαντικό καρδιαγγειακό παράγοντα κινδύνου. Στη μελέτη DETAIL (Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril) η τελμισαρτάνη δεν ήταν κατώτερη της εναλαπρίλης στη πρόληψη της νεφρικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με διαβήτη [452]. Επιπλέον στη μελέτη INNOVATION (Incipient to Overt: Angiotensin II Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy) σε

527 διαβητικούς υπερτασικούς και νορμοτασικούς ασθενείς με μικροαλβουμινουρία η τελμισαρτάνη μείωσε σε νορμοτασικούς ασθενείς τη μετάβαση σε νεφροπάθεια δηλώνοντας δράση ανεξάρτητη της μείωσης της αρτηριακής πίεσης [453]. Στη μελέτη VIVALDI (inVestIgate the efficacy of telmisartan versus VALsartan in hypertensive type 2 Diabetic) τόσο η τελμισαρτάνη όσο και η βαλσαρτάνη μείωσαν παρόμοια την 24ωρη έκκριση πρωτεΐνης ούρων τουλάχιστον κατά 33% μετά 12 μήνες θεραπείας σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς, δράση που αποδόθηκε αποκλειστικά στη μείωση της αρτηριακής πίεσης [454]. Παρόλ' αυτά στη μελέτη AMADEO (A comparison of telMisartan versus losArtan in hypertensive type 2 DiabEtic patients with Overt nephropathy) η τελμισαρτάνη παρουσίαζε ανώτερες νεφροπροστατευτικές ιδιότητες σε σχέση με τη λοσαρτάνη [455].

Πολλαπλές τυχαιοποιημένες μελέτες κατέδειξαν μείωση θνητότητας και εισαγωγών σε νοσοκομεία ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, όταν ελάμβαναν ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης II [456]. Η μελέτη ONTARGET [106] αποτελεί μια μελέτη ορόσημο στο ρόλο των ανταγωνιστών AT1 στη μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Η μελέτη συμπεριέλαβε ασθενείς με στεφανιαία, περιφερική αγγειακή και εγκεφαλική νόσο ή διαβήτη με βλάβη οργάνου στόχου. Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 25620 ασθενείς να λάβουν τελμισαρτάνη 80 mg/ημέρα και ραμιπρίλη 10 mg/ημέρα ή και συνδυασμό των δύο φαρμάκων και παρακολούθησαν για 56 μήνες. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο περιελάμβανε θάνατο από καρδιαγγειακά αίτια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, AEE και νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια. Η τελμισαρτάνη είχε παρόμοια δράση με την ραμιπρίλη στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο, είχε λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ειδικά όσον αφορά τον βήχα και το αγγειοοίδημα αλλά μεγαλύτερα ποσοστά υποτασικών επεισοδίων συγκριτικά με τη ραμιπρίλη. Ο συνδυασμός των δύο φαρμάκων δεν βελτίωσε τα αποτελέσματα και συσχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά διακοπής της φαρμακευτικής αγωγής. Συνοψίζοντας, προκύπτει ότι η αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης (ΣΡΑΑ) μέσω της τελμισαρτάνης ή μέσω της ραμιπρίλης μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, και ότι η τελμισαρτάνη είναι συγκρίσιμη με την ραμιπρίλη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για σακχαρώδη διαβήτη ή με αγγειακή νόσο με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως βήχας και αγγειοοίδημα.

Στη μελέτη TRANSCEND 5926 ασθενείς υψηλού κινδύνου χωρίς καλή ανοχή στους AMEA τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν τελμισαρτάνη ή placebo [106]. Μετά 56 μήνες παρακολούθησης η τελμισαρτάνη δεν μείωσε το καταληκτικό σημείο του καρδιαγγειακού θανάτου, του OEM, του AEE και των νοσηλείων για καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο ή με διαβήτη με βλάβη οργάνου-στόχου τελικού σταδίου. Παρόλ' αυτά μείωσε το δευτερογενές καταληκτικό σημείο για καρδιαγγειακό θάνατο, έμφραγμα μυοκαρδίου και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο που αποτέλεσε το καταληκτικό σημείο της HOPE μελέτης. Συνεπώς, η μελέτη TRANSCEND επιβεβαίωσε το ρόλο των ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς υψηλού κινδύνου χωρίς να αντιπαρατίθεται στη μελέτη ONTARGET. Επιπλέον η μελέτη PRoFESS (PREventiOn regimen For Effectively avoiding Second Strokes) που περιελάμβανε 20322 ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο τις προηγούμενες 120 ημέρες επιβεβαίωσε τα χρονο-εξαρτώμενα πλεονεκτήματα της τελμισαρτάνης, δεδομένου ότι μετά 6 μήνες θεραπείας με τελμισαρτάνη μειώθηκαν οι υποτροπές του AEE [106].

Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου είναι γνωστό ότι μειώνουν την μάζα της αριστεράς κοιλίας. Οι επιδράσεις της τελμισαρτάνης και της ραμιπρίλης στη μάζα της αριστεράς κοιλίας μελετήθηκαν σε μια ανάλυση της ONTARGET και της TRANSCEND [457]. Μετά 5 χρόνια θεραπείας η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας στην ομάδα της τελμισαρτάνης μειώθηκε στατιστικά σημαντικά σε σχέση με την placebo ομάδα. Και επιπλέον μειώθηκε η εμφάνιση νέας υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας σε ασθενείς κατά 37% συγκρινόμενη με την placebo ομάδα. Στη μελέτη ONTARGET η τελμισαρτάνη κατέδειξε μικρή υπεροχή στη μείωση της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας σε σχέση με την ραμιπρίλη αλλά όχι στατιστικά σημαντική. Η μεγαλύτερη υποστροφή της μάζας της αριστεράς κοιλίας με έναν ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης συγκριτικά με τους α-MEA ίσως να αποδίδεται στην υπερενεργοποίηση της αγγειοτασίνης II του υποδοχέα AT2 μετά την αναστολή των υποδοχέων AT1.

Ενδείξεις υπάρχουν σχετικά και με τον ρόλο του συστήματος της ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης στη κοιλιακή μαρμαρυγή και πιθανός ρόλος των α-MEA και των ανταγωνιστών των AT1 στη πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη της κοιλιακής μαρμαρυγής. Σε μετανάλυση 23 τυχαιοποιημένων μελετών η αναστολή του ΣΡΑΑ μείωσε τον κίνδυνο της κοιλιακής μαρμαρυγής. Στη πρωτογενή πρόληψη η αναστολή του ΣΡΑΑ ήταν αποτελεσματική στην καρδιακή ανεπάρκεια, την υπέρταση και την υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας. Στη δευτερογενή πρόληψη η προσθήκη ενός αναστολέα του ΣΡΑΑ σε συνδυασμό με αντιαρρυθμικά φάρμακα ήταν αποτελεσματική [458]. Συνοψίζοντας η αναστολή του ΣΡΑΑ διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην πρόληψη της κοιλιακής μαρμαρυγής αλλά σίγουρα απαιτούνται περισσότερες μελέτες.

Η αναστολή του ΣΡΑΑ ίσως να επιδρά στην πρόληψη του σακχαρώδους διαβήτη. Στη μελέτη HOPE η ραμιπρίλη μείωνε την εμφάνιση του σακχαρώδη διαβήτη ενώ στην DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) δεν μείωνε το πρωτογενές καταληκτικό σημείο του σακχαρώδη διαβήτη ή του θανάτου σε ασθενείς με επηρεασμένη ανοχή στη γλυκόζη, αν και η παρακολούθηση ήταν μόλις 3 έτη [459]. Σε μια άλλη μετανάλυση 13 μελετών οι αναστολείς του ΣΡΑΑ μείωσαν την εμφάνιση του ΣΔ σε ασθενείς με υπέρταση ή άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου [460]. Στη μελέτη ONTARGET επίπτωση εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη ήταν παρόμοια τόσο στην ομάδα της τελμισαρτάνης όσο και στην ραμιπρίλη [106] και στη μελέτη PRoFESS η τελμισαρτάνη δεν μείωσε την εμφάνιση ΣΔ σε ασθενείς με ΑΕΕ [106]. Αντιθέτως στη μελέτη TRANSCEND η τελμισαρτάνη μείωσε σημαντικά σε σχέση με placebo την εμφάνιση του ΣΔ [106]. Εν τέλει η τελμισαρτάνη φαίνεται να αποτελεί αγωνιστή της peroxisome proliferator activated receptor-gamma (PPAR). Μελέτες *in vitro* και σε πειραματόζωα και περιορισμένες κλινικές μελέτες καταδεικνύουν τη σημαντική επίδραση της τελμισαρτάνης ως ρυθμιστή του PPAR, με τις πλειοτροπικές της δράσεις στη πρόληψη και θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη και της καρδιαγγειακής νόσου [461, 462].

Η τελμισαρτάνη έλαβε αρχικά άδεια κυκλοφορίας από τον FDA για θεραπεία της υπέρτασης τον Νοέμβριο του 1998, και τον Οκτώβριο του 2009 βάσει των αποτελεσμάτων της ONTARGET η τελμισαρτάνη αποτέλεσε τον πρώτο ανταγωνιστή των AT1 υποδοχέων που έλαβε έγκριση για την μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς υψηλού κινδύνου που δεν μπορούν να λάβουν α-MEA. Η τελμισαρτάνη παρουσιάζει ικανοποιητική 24ωρη δράση και συνεπώς έλεγχο της αρτηριακής πίεσης, αν και παρόμοια ή μεγαλύτερη μείωση της λευκωματουρίας σε σχέση με τη

βαλσαρτάνη, ενώ ενδείξεις φαίνεται να υπάρχουν για τη μείωση της εμφάνισης ΣΔ και κολπικής μαρμαρυγής. Καταλήγοντας, η τελμισαρτάνη παρέχει ικανοποιητική καρδιαγγειακή προστασία σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με καλή ανοχή στη θεραπεία όπως κατέδειξαν οι μελέτες ONTARGET και TRANSCEND.

Η τελμισαρτάνη, εκ των ανωτέρω, προκύπτει ότι παρουσιάζει πέραν της αντιυπερτασικής δράσης και σημαντικές πλειοτροπικές δράσεις. Ειδικότερα οι Remkova et al 2008 μελέτησαν την επίδραση της τελμισαρτάνης και της περινδοπρίλης, ενός δηλαδή ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης AT1 και ενός αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου στην ινωδολύση και τον μηχανισμό πήξης υπερτασικών ασθενών. Και οι δύο παράγοντες μείωσαν ή ομαλοποίησαν την αρτηριακή πίεση. Μελετήθηκαν παράγοντες όπως η θρομβομοδοουλίνη πλάσματος (TM), ο παράγοντας von Willebrand (vWF), ο παράγοντας 4 των αιμοπεταλίων (PF4), η διαλυτή P-σελεκτίνη (sPsel), η διαλυτή γλυκοπρωτεΐνη V (sGpV) ως δείκτες in vivo ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου 1 (PAI-1) και το αντιγόνο του ιστικού τύπου ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (t-PA) σαν δείκτες της ινωδολυτικής διαδικασίας, και ο υποδοχέας της διαλυτής ενδοθηλιακής πρωτεΐνης C (sEPCR) ως δείκτης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Συγκριτικά η περινδοπρίλη μείωσε τα επίπεδα του vWF, sPsel, sGpV, PAI-1 και t-PA πλάσματος μετά 1 μήνα θεραπείας και η τελμισαρτάνη αντίστοιχα μείωσε τα επίπεδα sEPCR και ινωδογόνου πλάσματος ενώ καμία επίδραση δεν διαπιστώθηκε σε TM, betaTG και PF4. Πιθανώς επιβεβαιώνεται η ευεργετική επίδραση της τελμισαρτάνης στην καρδιαγγειακή θνητότητα και μέσω των αντιθρομβωτικών ιδιοτήτων που φαίνεται να παρουσιάζει το μόριο της τελμισαρτάνης.

Σημαντική παρουσιάζεται και η επίδραση της τελμισαρτάνης στην ενδοθηλιακή λειτουργία μειώνοντας την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και συνεπώς συμβάλλοντας στην πρόληψη των βλαβών οργάνων-στόχων, ένα από τα πρώτα στάδια της αγγειακής βλάβης που συσχετίζεται με το οξειδωτικό στρες [463]. Η τελμισαρτάνη μείωσε την παραγωγή υπεροξειδίου και την δραστηριότητα της nicotinamide adenine dinucleotide phosphate [NAD(P)H] οξειδάσης που αποτελούν δείκτες οξειδωτικού στρες σε επίμυες με έλλειψη απολιποπρωτεΐνης E και επιπλέον μείωσε το μέγεθος των αθηρωματικών βλαβών [464]. Παράλληλα η τελμισαρτάνη μείωσε την έκφραση της NAD(P)H οξειδάσης και αύξησε την έκφραση της ενδοθηλιακής NO συνθετάσης με αποτέλεσμα τη μείωση του οξειδωτικού στρες [465]. Το οξειδωτικό στρες επάγει τη συγκέντρωση των τελικών προϊόντων της γλυκοζυλίωσης (advanced glycation end products, AGE) και αυτά αποτελούν σημαντική αιτία μικροαγγειακής βλάβης που παρατηρείται στην υπεργλυκαιμία του διαβήτη. Σε ενδοθηλιακά κύτταρα οι Nakamura et al 2005 [466] διαπίστωσαν ότι η τελμισαρτάνη εμποδίζει την επαγόμενη από την αγγειοτασίνη II υπερέκφραση των AGEs. Επίσης η τελμισαρτάνη μειώνει το επαγόμενο από την αγγειοτασίνη II οξειδωτικό στρες και συνεπώς καταστέλλει την έκφραση του Platelet-derived growth factor (PDGF-β), που αποτελεί μιτογόνο που υπερεκφράζεται από το οξειδωτικό στρες και φλεγμονώδη ερεθίσματα, παράγεται από τα λεία μυϊκά κύτταρα και συσχετίζεται με την μικροαγγειοπάθεια του διαβήτη [467, 468]. Κλινικά βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας καταγράφηκε στη μελέτη TRENDY (Telmisartan versus Ramipril in renal ENdothelial DYsfunction) όπου τόσο η τελμισαρτάνη 40 mg όσο και η ραμιπρίλη 5 mg βελτίωσαν την ενδοθηλιακή λειτουργία, όπως αξιολογήθηκε με την μέτρηση της νεφρικής ροής πλάσματος μετά έγχυση NG-monomethyl-L-arginine

acetate (l-NMMA) σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια υπέρταση και νόρμο-ή μικροαλβουμινουρία [469]. Επιπλέον, διαπιστώθηκε βελτίωση της ροοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής της βραχιονίου αρτηρίας μεγαλύτερη με τελμισαρτάνη σε σχέση με ραμιπρίλη σε μη υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 σύμφωνα με τους Symeonides et al.

## **III. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Παρ'όλο που η επίπτωση των θανάτων από καρδιαγγειακά συμβάντα παρουσιάζει μείωση τη τελευταία δεκαετία, η καρδιαγγειακή νόσος παραμένει σε πανδημική μορφή. Το 2006 η καρδιαγγειακή νόσος ήταν υπεύθυνη για το 34,6% των θανάτων στις ΗΠΑ και αντίστοιχα δυσθεώρητο καταγράφεται το άμεσο και έμμεσο κόστος της καρδιαγγειακής νόσου [130]. Για αυτούς τους λόγους έχει καταβληθεί τεράστια προσπάθεια στην κατεύθυνση της θεραπείας της καρδιαγγειακής νόσου και του ελέγχου των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου.

Η υπέρταση αποτελεί μια υπερπηκτική κατάσταση αφού πληρεί και τα τρία κριτήρια της τριάδας του Virchow που περιλαμβάνει αλλαγές στην περιεκτικότητα του αίματος, στα αγγεία και την αιματική ροή. Η τάση αυτή ενισχύεται από την διαπίστωση ότι οι περισσότερες επιπλοκές της αρτηριακής υπέρτασης είναι θρομβωτικές παρά αιμορραγικές, και ότι οι βλάβες σε όργανα - στόχους οφείλονται κυρίως σε θρομβωτικά φαινόμενα [470]. Σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της αθηρωματικής διαδικασίας αλλά και της αρτηριακής υπέρτασης διαδραματίζει ο άξονας ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης.

Η χρόνια ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης συμβάλλει καθοριστικά στη παθογένεση της αθηρωμάτωσης, στην υπέρταση, στην υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, στο έμφραγμα του μυοκαρδίου και στην καρδιακή ανεπάρκεια [155]. Ειδικότερα η αγγειοτασίνη II παρουσιάζει ποικίλες δράσεις που ευοδώνουν την αθηρωματική διαδικασία όπως αγγειοσύσπαση, αύξηση και πολλαπλασιασμός λείων μυικών κυττάρων, ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος, αγγειακή φλεγμονή, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου [471]. Πέραν της συμβολής της αγγειοτασίνης II στην παθοφυσιολογία της αθηρωμάτωσης, το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης δρα καταλυτικά και στις επιπλοκές της αθηρωμάτωσης, επιδρώντας όχι μόνο στο αγγειακό ενδοθήλιο αλλά και διαταράσσοντας και την ισορροπία του μηχανισμού αιμόστασης, δημιουργώντας ανωμαλίες στην λειτουργία του ενδοθηλίου και των αιμοπεταλίων, τον μηχανισμό της πήξης και της ινωδολύσης [271, 472]. Συνεπώς, η αναστολή του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης δεν ρυθμίζει μόνο την αρτηριακή πίεση αλλά παρουσιάζει και ποικίλες πλειοτροπικές δράσεις όπως η αναστροφή των προθρομβωτικών ανωμαλιών που ευοδώνουν τις επιπλοκές της αθηρωμάτωσης. Συνεπώς, η θεραπεία της υπέρτασης με αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης είναι δυνατόν να μειώσει το αυξημένο θρομβωτικό φορτίο περιορίζοντας και τις αντίστοιχες επιπλοκές.

Ο προστατευτικός ρόλος των αναστολέων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης έναντι αθηροθρομβωτικών επιπλοκών αποτελεί αντικείμενο εκσεσημασμένης ερευνητικής δραστηριότητας και ειδικότερα ο μηχανισμός πρόληψης των θρομβώσεων. Η αναστολή του άξονα μπορεί να επιτευχθεί τόσο μέσω της αναστολής του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης όσο και με απευθείας ανταγωνισμό των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II. Και οι δύο ελαττώνουν αποτελεσματικά την αρτηριακή πίεση αλλά παρουσιάζουν διαφορές στα κλινικά αποτελέσματα, γεγονός που είναι δυνατόν να αποδοθεί στις διαφορετικές πλειοτροπικές τους δράσεις μέσω της επίδρασης της αγγειοτασίνης II στους μηχανισμούς της

καρδιαγγειακής και νεφρικής νόσου αλλά και στις διαφορετικές δράσεις στον μηχανισμό της αιμόστασης.

Η τελμισαρτάνη αποτελεί έναν ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II με μοναδικές φαρμακολογικές ιδιότητες όπως μακρύτερος χρόνος δράσης σε σχέση με άλλους ανταγωνιστές ATII, με αποτέλεσμα μεγαλύτερες και διαρκέστερες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης. Εκτός της σημαντικής αντιυπερτασικής δράσης της τελμισαρτάνης υπάρχουν κλινικές ενδείξεις και για σημαντικές πλειοτροπικές δράσεις, όπως η μείωση της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας, της αρτηριακής ανελαστικότητας και της επίπτωσης της κολπικής μαρμαρυγής ενώ παρέχει και νεφροπροστασία. Επιπρόσθετες ενδείξεις υπάρχουν και για άλλες δράσεις της τελμισαρτάνης όπως η βελτίωση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, βελτίωση μεταβολικών παραμέτρων και η ευεργετική δράση στην αγγειοεγκεφαλική νόσο όπως προέκυψε και από τη μελέτη ONTARGET [106]. Οι Remkova et al το 2008 [263] αξιολόγησαν την επίδραση της τελμισαρτάνης συγκριτικά με την περινδοπρίλη καταλήγοντας σε αντιφατικά αποτελέσματα σε σχέση με in vitro μελέτες των Shao et al 2007 [274] όπου η τελμισαρτάνη μείωνε την έκφραση του PAI-1.

Ο μηχανισμός της αιμόστασης επηρεάζεται από αρκετούς παράγοντες είτε ενδογενείς όπως γενετικοί παράγοντες και το φύλο, είτε εξωγενείς και κυρίως περιβαλλοντικοί παράγοντες. Από τους εξωγενείς παράγοντες η διαίτα διαδραματίζει τον πιο καθοριστικό ρόλο. Η προθρομβωτική κατάσταση χαρακτηρίζει τις δυτικές κοινωνίες εξαιτίας της πλούσιας διατροφής σε κορεσμένα λιπαρά οξέα, σε αντιδιαστολή με τη Μεσογειακή διαίτα και την αυξημένη περιεκτικότητα σε ω-3 λιπαρά οξέα και συνεπώς την χαμηλότερη επίπτωση καρδιαγγειακών ασθενειών. Αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας αποτελούν οι διατροφικές μεταβολές τόσο μετά μακροχρόνια διατροφή όσο και μετά ένα και μόνο γεύμα που είναι δυνατόν να επάγουν τον μηχανισμό της πήξης. Ωρες μετά ένα γεύμα πλούσιο σε λίπη σημαντικές αλλαγές συμβαίνουν στον μηχανισμό της πήξης ωθώντας σε αύξηση προθρομβωτικών καταστάσεων [105, 298, 316, 325, 379, 473-475]. Επιπροσθέτως η υπέρταση συσχετίζεται με την μεταγευματική υπερτριγλυκεριδαμία, η οποία συνοδεύεται από σειρά αθηρογενετικών ανωμαλιών όπως η προθρομβωτική κατάσταση και η αυξημένη αγγειακή φλεγμονή [298, 303, 476]. Συνεπώς η αντιυπερτασική θεραπεία μέσω της επίδρασης στις επιπλοκές της μεταγευματικής υπερτριγλυκεριδαμίας είναι δυνατόν να δρα πλειοτροπικά και στην μεταγευματική υπερπηκτικότητα.

## **ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης αποτελεί τη διερεύνηση της διαφοράς στη θρομβογένεση μεταξύ υγιών και υπερτασικών ασθενών. Πρόκειται για προοπτική μελέτη όπου και αξιολογήθηκαν υπερτασικοί ασθενείς σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες αναφορικά με τη θρομβογένεση, καθώς και μετά κατανάλωση συγκεκριμένης ποσότητας και περιεκτικότητας γεύματος οπότε και καταγράφηκε η μεταγευματική μεταβολή της θρομβογένεσης. Επιπλέον, αξιολογήθηκε η επίδραση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II και ειδικότερα της τελμισαρτάνης στην θρομβογένεση σε υπερτασικούς ασθενείς προ- και μετά τα γεύματα.

## **ΜΕΘΟΔΟΙ**

### **Μελέτη πληθυσμού και σχεδιασμός**

Πρόκειται για μία προοπτική ανοιχτή μελέτη η οποία περιλαμβάνει Καυκάσιους ενήλικες ασθενείς με ιδιοπαθή μη επιπλεγμένη υπέρταση, που παραπέμπονταν ή προσέρχονταν οι ίδιοι στο εξωτερικό τακτικό ιατρείο Υπέρτασης της Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του Λαϊκού Νοσοκομείου την περίοδο 2000-2004.

Στα κριτήρια αποκλεισμού συμπεριελήφθησαν άτομα με :

- δευτεροπαθή υπέρταση.
- διαστολική ΑΠ>120mmHg ή συστολική ΑΠ >220mmHg ιατρείου.
- σακχαρώδη διαβήτη (υπό φαρμακευτική αγωγή ή διαταραχή ανοχής γλυκόζης).
- στεφανιαία νόσο (ιστορικό σταθερής και ασταθούς στηθάγχης, προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου, χειρουργηθείσα στεφανιαία νόσος).
- συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή σοβαρού βαθμού βαλβιδοπάθειες (χειρουργηθείσες ή μη).
- ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη πλάσματος>1,5mg/dl στους άνδρες και >1,4 mg/dl στις γυναίκες).
- Λήψη υποχοληστερολαιμικής, αντιπηκτικής ή αντιαιμοπεταλιακής αγωγής.

Συνολικά μελετήθηκαν 42 ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση και 21 υγιείς μάρτυρες ηλικίας μεγαλύτερης των 18 ετών. Οι ασθενείς δεν ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή ή μελετήθηκαν ένα μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας και εισάγονταν στη μελέτη ασθενείς με διαστολική ΑΠ>90mmHg.

Στη συνέχεια όλοι οι ασθενείς με διαστολική αρτηριακή πίεση ιατρείου > 90mmHg υποβλήθηκαν σε 24ωρη περιπατητική παρακολούθηση της ΑΠ (ABP) κατά την εισαγωγή στη μελέτη καθώς και μετά ένα μήνα. Οι υγιείς μάρτυρες δεν υποβλήθηκαν σε 24ωρη καταγραφή. Η μέτρηση της 24ωρης περιπατητικής αρτηριακής πίεσης πραγματοποιήθηκε με συσκευή Spacelabs 90207 (Spacelabs, Redmond, WA, ΗΠΑ). Η περιχειρίδα τοποθετείτο, ανάλογα με την περίμετρο του βραχίονα, στο μη κυρίαρχο χέρι. Οι μετρήσεις ελήφθησαν κατά τη διάρκεια μιας κανονικής εργάσιμης ημέρας, με μεσοδιαστήματα 20 λεπτών κατά τη διάρκεια της ημέρας και 30 λεπτών κατά την διάρκεια της νύχτας. Τα κατώτατα όρια για τον ορισμό της υπέρτασης προσδιορίστηκαν σε 130/80 χιλιοστά Hg (για 24-h), 135/85 χιλιοστά Hg (για τη διάρκεια της ημέρας) και 120/70 χιλιοστά Hg (για τη διάρκεια της νύχτας) σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESH/ESC. Αποδεκτές θεωρήθηκαν οι μετρήσεις που περιελάμβαναν τουλάχιστον 12 έγκυρες μετρήσεις κατά τη διάρκεια της ημέρας και 7 κατά τη διάρκεια της νύχτας.

Στους υπερτασικούς ασθενείς μετά την αρχική περίοδο χωρίς αντιυπερτασική θεραπεία, γινόταν η λήψη εργαστηριακών εξετάσεων προ γεύματος μεταξύ 0800 και 0900 πμ. Ακολουθούσε λιπαρό γεύμα που περιελάμβανε 2 φρυγανιές, 1 μερίδα 10 γρ. βούτυρο Luiprak, 1 κουταλιά μέλι καθώς και 1 τεμάχιο τυρί Flair της ΦΑΓΕ και αποτελούνταν από 206 θερμίδες (Kcal) με 4,44 γρ πρωτεΐνες και 9,62 γρ λίπη (9,2 γρ κορεσμένα

λιπαρά οξέα) και 18,61 γρ υδατάνθρακες. Τέσσερις ώρες μετά τη λήψη του γεύματος ακολουθούσε εκ νέου αιμοληψία.

Ακολουθούσε η έναρξη της αντιπερτασικής θεραπείας με τελμισαρτάνη 80mg με τιτλοποίηση μέχρι 160 mg μετά ένα μήνα επί μη ικανοποιητικής αρχικής ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης. Μετά ένα μήνα από την έναρξη της αγωγής με τελμισαρτάνη ακολουθούσε και δεύτερη αιμοληψία προ- και μετά γεύματος.

Παρομοίως, στους υγιείς μάρτυρες γινόταν λήψη εργαστηριακών εξετάσεων προ της λήψης του λιπαρού γεύματος με την ως άνω αναφερόμενη περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες, λίπη και πρωτεΐνες. Εν συνεχεία τέσσερις ώρες μετά τη λήψη του γεύματος ακολουθούσε και δεύτερη αιμοληψία. Η αιμοληψία στους υγιείς μάρτυρες γινόταν μία φορά κατά την ένταξη στην μελέτη.

### **Εργαστηριακή ανάλυση**

Τα δείγματα αίματος ελήφθησαν από όλους τους ασθενείς από τη μεσοβασιλική φλέβα μεταξύ 0800 πμ και 0900 πμ με πεταλούδα χωρίς σύριγγα (για αποφυγή στροβιλισμού) σε καθιστή θέση, μετά 12 ώρες νηστείας και αποφυγής αλκοόλ. Η φυγοκέντρηση και η συλλογή του ορού προς εργαστηριακή ανάλυση ολοκληρωνόνταν άμεσα. Το αίμα συγκεντρωνόταν σε αντιπηκτικό όπως το εθυλεναδιαμινικό τετρακετικό οξύ και το πλάσμα προετοιμαζόταν για άμεση φυγοκέντρηση στις 3000 στροφές/λεπτό για 10 λεπτά στους 4° C. Τα δείγματα του πλάσματος συγκεντρώνονταν και καταψύχονταν στους -70° C μέχρι τη χρήση τους.

Η γλυκόζη νηστείας (Glu), η ολική χοληστερόλη (TC), η υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL), τα τριγλυκερίδια (TG), η κρεατινίνη, η ουρία ορού, ηλεκτρολύτες (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>), το ουρικό οξύ, γενική εξέταση αίματος αναλύθηκαν με ενζυματικές μεθόδους από ένα αναλυτή Hitachi 7170A analyzer (Japan) από εξειδικευμένο τεχνολόγο που δεν γνώριζε τη μελέτη. Τα επίπεδα του αντιγόνου του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1) και του αντιγόνου του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου t-PA (tissue Plasminogen Activator) μετρήθηκαν με ELISA methods (Shanghai Taiyang Biotech Co, China). Όλα τα δείγματα καταμετρήθηκαν δύο φορές και οι μεταξύ των δειγμάτων αλλά και του ίδιου δείγματος συντελεστές διακύμανσης ήταν μικρότερες του 5%.

### **Στατιστική ανάλυση**

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του SPSS statistical analysis software (version 16.0: SPSS Inc, Chicago, IL) και περιελάμβανε τόσο την ανάλυση δημογραφικών δεδομένων όσο και την ανάλυση στόχου. Όλα τα δημογραφικά δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσοι όροι με σταθερές αποκλίσεις. Ο μη συσχετισμένος έλεγχος t (t-test) χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της διαφοράς των μέσων όρων των συνόλων τιμών. Η απλή ανάλυση διακύμανσης (ANOVA) χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση διαφορών προγευματικά και μεταγευματικά. Στατιστικά σημαντικές διαφορές θεωρήθηκαν όταν P-value<0,05.

## **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

Συνολικά μελετήθηκαν 42 ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση και 21 υγιείς μάρτυρες ηλικίας μεγαλύτερης των 18 ετών χωρίς απώλειες κατά τη διάρκεια της μελέτης και όλοι ολοκλήρωσαν το πρωτόκολλο της μελέτης.

### **Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά**

Συνολικά αξιολογήθηκαν στην παρούσα μελέτη 42 ασθενείς υπέρτατικοί (61% άνδρες) με μέση ηλικία 51,31 έτη καθώς και 21 υγιείς μάρτυρες (81% άνδρες) με μέση ηλικία 53,18 έτη. Οι δύο ομάδες πληθυσμών δεν διέφεραν στατιστικά μεταξύ τους τόσο στην ηλικία όσο και στο βάρος (53,18 έτη σε υγιείς έναντι 51,31 σε υπέρτατικούς και 85,18 Kg έναντι 84,92 Kg αντίστοιχα). Επιπροσθέτως οι δύο υπό μελέτη πληθυσμοί δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά σε επίπεδο λιπιδαιμικού προφίλ [ολική χοληστερόλη σε υγιείς  $260,45 \pm 33,00$ mg/dl έναντι  $240,64 \pm 42,39$  mg/dl σε υπέρτατικούς, HDL χοληστερόλη  $49,0$  mg/dl  $\pm 11,41$  έναντι  $50,72$  mg/dl  $\pm 10,57$ , Τριγλυκερίδια (mg/dL)  $163,68 \pm 79,97$  έναντι  $131,51 \pm 60,56$ , ουρικό οξύ (mg/dL)  $5,29 \pm 1,30$  έναντι  $4,92 \pm 1,71$ ]. Σε επίπεδο νεφρικής λειτουργίας διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση των υγιών μαρτύρων σε σχέση με τους υπέρτατικούς ασθενείς [κρεατινίνη (mg/dL)  $1,06 \pm 0,19$  έναντι  $0,97 \pm 0,14$  με  $p < 0,05$ ]. Αναφορικά με το βασικό επίπεδο πήκτικότητας δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των υγιών και των υπέρτατικών ασθενών [ινωδογόνο (mg/dL)  $356,33 \pm 56,46$  σε υγιείς έναντι  $370,88 \pm 92,56$  σε υπέρτατικούς ασθενείς αντίστοιχα, PAI-1 (IU/mL)  $49,32 \pm 30,41$  έναντι  $48,43 \pm 34,81$  αντίστοιχα, t-PA (ng/mL)  $11,09 \pm 2,78$  έναντι  $11,30 \pm 4,22$  σε υπέρτατικούς ασθενείς αντίστοιχα]. Η μέση συστολική αρτηριακή πίεση της 24ωρης καταγραφής στους υπέρτατικούς ασθενείς προσδιορίστηκε σε  $144,28 \pm 9,34$  mmHg και αντίστοιχα η μέση διαστολική αρτηριακή πίεση  $92,28 \pm 5,90$  mmHg. (πίνακας 1).

**Πίνακας 1. Κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού**

	<b>Μάρτυρες</b>	<b>Υπερτασικοί ασθενείς</b>
N Άνδρες	17	26
Γυναίκες	4	16
Ηλικία (έτη)	53,18 ± 8,32	51,31 ± 10,18
Βάρος (kg)	85,18 ± 11,47	84,92 ± 13,62
Αιμοσφαιρίνη (gr%)	14,38 ± 1,14	14,55 ± 1,18
Λευκά (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	6,30 ± 1,61	7,17 ± 1,75
Αιμοπετάλια (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	226,77 ± 52,09	248,05 ± 55,81
Γλυκόζη (mg/dL)	104,45 ± 10,84	104,51 ± 15,28
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	260,45 ± 33,00	240,64 ± 42,39
HDL χοληστερόλη (mg/dL)	49,00 ± 11,41	50,72 ± 10,57
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	163,68 ± 79,97	131,51 ± 60,56
Ουρία (mg/dL)	36,27 ± 7,80	33,54 ± 9,74
Κρεατινίνη (mg/dL)	1,06 ± 0,19	0,97 ± 0,14*
Ουρικό οξύ (mg/dL)	5,29 ± 1,30	4,92 ± 1,71
K <sup>+</sup> (mEq/L)	4,63 ± 0,31	4,68 ± 0,33
Na <sup>+</sup> (mEq/L)	141,95 ± 2,90	141,08 ± 4,22
Ca <sup>++</sup> (mg%)	4,97 ± 0,16	5,02 ± 0,23
Ινωδογόνο (mg/dL)	356,33 ± 56,46	370,88 ± 92,56
PAI-1 (IU/mL)	49,32 ± 30,41	48,43 ± 34,81
t-PA (ng/mL)	11,09 ± 2,78	11,30 ± 4,22
ΣΑΠ (μ.ο. 24ωρης καταγραφής) (mmHg)	-	144,28 ± 9,34
ΔΑΠ (μ.ο. 24ωρης καταγραφής) (mmHg)	-	92,28 ± 5,90

\*p&lt;0,05

Όπως φαίνεται και στον πίνακα 2, δεν διαπιστώνεται στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα σε υπερτασικούς και υγιείς μάρτυρες στο λιπιδαιμικό προφίλ προ- και μεταγευματικά αναφορικά με την ολική χοληστερόλη και την HDL χοληστερόλη, σε αντίθεση με τα τριγλυκερίδια τα οποία μεταβάλλονται μετά το γεύμα και στις δύο υπό μελέτη ομάδες. Αντίστοιχα, διαπιστώνεται σημαντική διαφοροποίηση στο πηκτολογικό προφίλ των υγιών μαρτύρων και συγκεκριμένα μείωση μεταγευματικά (περιλαμβάνει το ινωδογόνο, PAI-1 και t-PA). Στους υπερτασικούς ασθενείς διαπιστώθηκε μείωση μεταγευματικά στα επίπεδα PAI-1 και t-PA στατιστικά σημαντική καθώς και αύξηση των επιπέδων του ινωδογόνου αλλά μη στατιστικά σημαντική (πίνακας 2).

**Πίνακας 2. Μεταβολές στις τιμές λιπιδίων και δεικτών ινωδόλυσης από την προγευματική στη μεταγευματική φάση σε υπερτασικούς ασθενείς και υγιείς μάρτυρες.**

	Υπερτασικοί	Μάρτυρες
Δ Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	-1,15 ± 23,19 p=0,758	-3,59 ± 25,16 p=0,511
Δ HDL χοληστερόλη (mg/dL)	-0,92 ± 4,97 p=0,261	0,04 ± 4,30 p=0,961
Δ Τριγλυκερίδια (mg/dL)	40,57 ± 33,08 p<0,001	62,59 ± 40,15 p<0,001
Δ Ινωδογόνο (mg/dL)	4,09 ± 77,4 p=0,767	-19,69 ± 28,94 p=0,03
Δ PAI-1 (ng/mL)	-25,15 ± 31,33 p<0,001	-27,76 ± 22,02 p<0,001
Δ t-PA (ng/mL)	-1,61 ± 2,09 p<0,001	-1,45 ± 1,92 p=0,002

Στην ομάδα των υπερτασικών ασθενών μετά ένα μήνα έναρξης θεραπείας με τελμισαρτάνη δεν διαπιστώθηκε διαφοροποίηση προγευματικά και μεταγευματικά στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης και της HDL χοληστερόλης [Δ Ολική χοληστερόλη (mg/dL) -0,51 ± 22,99, p=0,989 και Δ HDL χοληστερόλη (mg/dL) -0,71 ± 4,28, p=0,313] και στατιστικά σημαντική αύξηση στα τριγλυκερίδια μεταγευματικά [Δ Τριγλυκερίδια (mg/dL), 36,66 ± 53,35, p<0,001]. Παράλληλα διαπιστώθηκε μη στατιστικά σημαντική μείωση του ινωδογόνου μεταγευματικά σε ασθενείς που έλαβαν τελμισαρτάνη (Δ Ινωδογόνο (mg/dL), -6,0 ± 46,80, p=0,481), ενώ στατιστικά σημαντική ήταν η μείωση του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1) καθώς και του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (t-PA) (πίνακας 3).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Μεταβολές στις τιμές λιπιδίων και δεικτών ινωδόλυσης από την προγευματική στη μεταγευματική φάση σε υπερτασικούς ασθενείς μετά από θεραπεία με τελμισαρτάνη.**

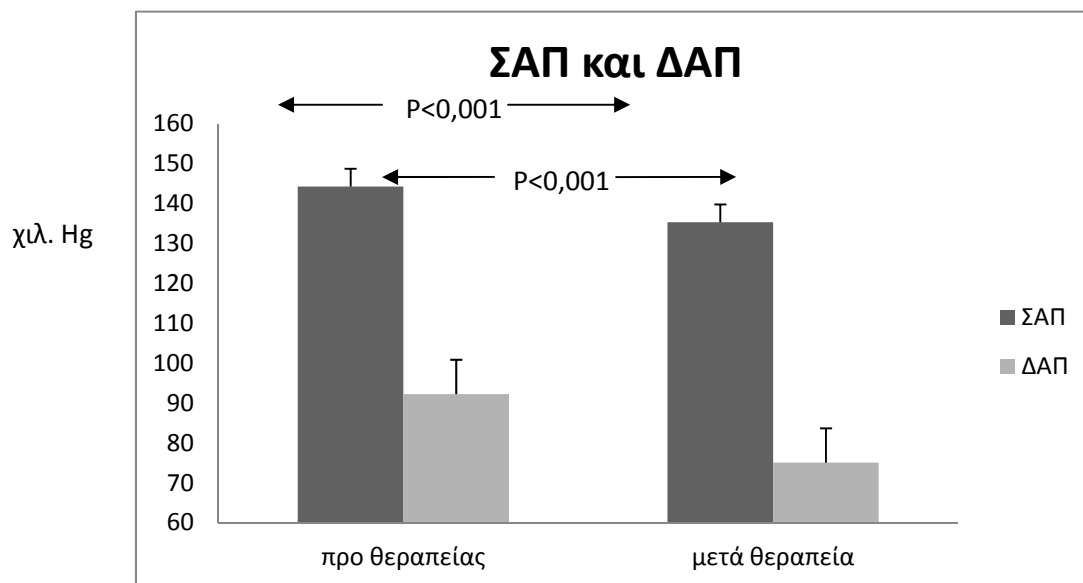
Δ Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	-0,51 ± 22,99	p=0,989
Δ HDL χοληστερόλη (mg/dL)	-0,71 ± 4,28	p=0,313
Δ Τριγλυκερίδια (mg/dL)	36,66 ± 53,35	p<0,001
Δ Ινωδογόνο (mg/dL)	-6,0 ± 46.80	p=0,481
Δ PAI-1 (IU/mL)	-22,48 ± 25,49	p<0,001
Δ t-PA (ng/mL)	-1,02 ± 2.64	p=0,027

Μετά ένα μήνα θεραπείας με τελμισαρτάνη δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές των λιπιδίων και τους δείκτες ινωδόλυσης των υπερτασικών ασθενών (πίνακας 4). Αντίστοιχα η συστολική (ΣΑΠ) και η διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) της 24ωρης καταγραφής μειώθηκαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ενώ η καρδιακή συχνότητα (ΚΣ) δεν μεταβλήθηκε [Δ ΣΑΠ (mmHg) -8.94 ± 9.2, p<0.001 και Δ ΔΑΠ (mmHg) -17.17 ± 30.1, p=0.001, Δ ΚΣ (bpm) -0.94 ± 5.07, p=0.287] (πίνακας 4, σχήμα 1).

**Πίνακας 4. Επίδραση της θεραπείας με τελμισαρτάνη στις τιμές λιπιδίων, τους δείκτες ινωδόλυσης και αρτηριακή πίεση στους υπερτασικούς ασθενείς.**

Δ Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	8,41 ± 31,44	p=0,103
Δ HDL χοληστερόλη (mg/dL)	-0,28 ± 5,4	p=0,743
Δ Τριγλυκερίδια (mg/dL)	11,74 ± 56,97	p=0,206
Δ Ινωδογόνο (mg/dL)	7,33 ± 84,49	p=0,638
Δ PAI-1 (IU/mL)	6,21 ± 45,23	p=0,409
Δ t-PA (ng/mL)	0,34 ± 2,85	p=0,465
Δ ΣΑΠ (mmHg)	-8,94 ± 9,2	p<0,001
Δ ΔΑΠ (mmHg)	-17,17 ± 30,1	p=0,001
Δ HR (bpm)	-0,94 ± 5,07	p=0,287





**Σχήμα 1. Επίδραση της θεραπείας με τελμισαρτάνη στην 24ωρη καταγραφή της συστολικής (ΣΑΠ) και διαστολικής αρτηριακής πίεσης (ΔΑΠ).**

Ο μη συσχετισμένος έλεγχος t δεν ανέδειξε διαφοροποίηση των επιπέδων ολικής χοληστερόλης, HDL χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων προ- και μετά τη θεραπεία με τελμισαρτάνη τόσο προγευματικά όσο και μεταγευματικά (πίνακες 5,6,7).

**Πίνακας 5. Αξιολόγηση της ολικής χοληστερόλης (mg/dl) με συσχετισμένο έλεγχο t-test προ και μεταγευματικά, προ- και μετά θεραπείας.**

	Προ θεραπείας (n=39)	Μετά θεραπείας (n=39)	p value
Προγευματικά (n=39)	240,6 ± 42,4	249,05 ± 49	0,103
Μεταγευματικά (n=39)	239,48 ± 47,1	249 ± 48,5	0,121
p value	0,758	0,989	

Οι συνεχόμενες τιμές φαίνονται ως μέσες (±SD), n ο αριθμός έγκυρων καταχωρήσεων.

**Πίνακας 6. Αξιολόγηση των τριγλυκεριδίων (mg/dl) με συσχετισμένο έλεγχο t-test προ- και μεταγευματικά, προ- και μετά θεραπείας.**

	<b>Προ θεραπείας (n=38)</b>	<b>Μετά θεραπείας (n=39)</b>	<b>p value</b>
Προγευματικά (n=38)	129,45 ± 60	143,25 ± 68,1	0,206
Μεταγευματικά (n=39)	170,02 ± 74,9	179,92 ± 77,1	0,341
p value	< 0,001	< 0,001	

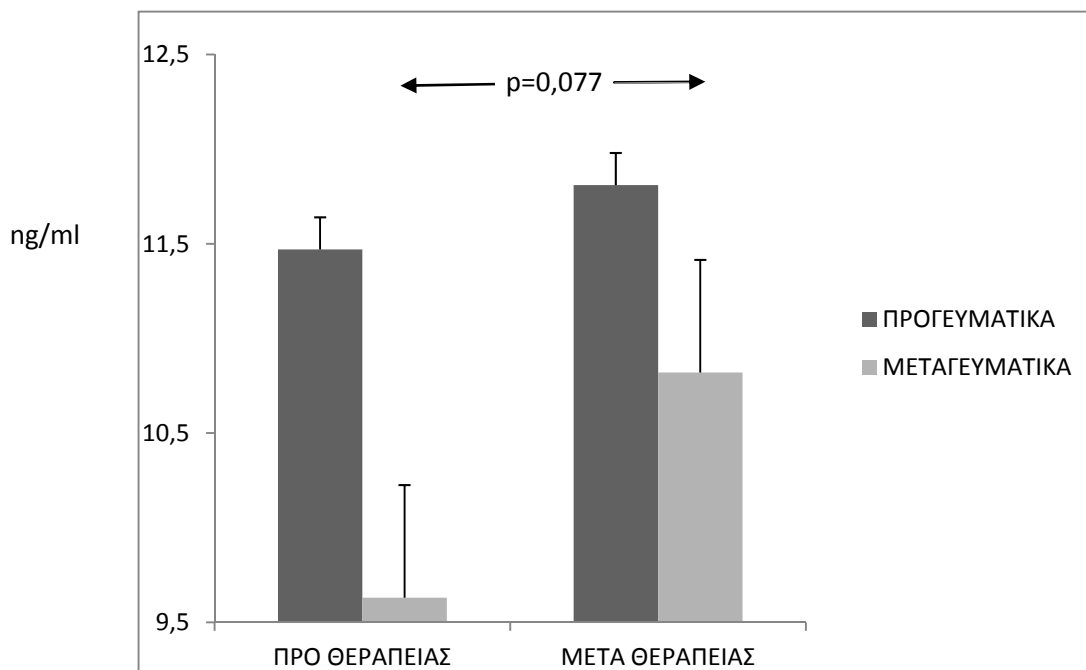
**Πίνακας 7. Αξιολόγηση της HDL χοληστερόλης (mg/dl) με συσχετισμένο έλεγχο t-test προ- και μεταγευματικά, προ- και μετά θεραπείας.**

	<b>Προ θεραπείας (n=39)</b>	<b>Μετά θεραπείας (n=38)</b>	<b>p value</b>
Προγευματικά (n=38)	50,65 ± 1,7	50,15 ± 1,6	0,743
Μεταγευματικά (n=38)	49,73 ± 1,6	49,44 ± 1,6	0,982
p value	0,261	0,313	

Αντίστοιχα προγευματικά δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα του ινωδογόνου, του PAI-1 και t-PA σε υπερτασικούς ασθενείς μετά θεραπεία με τελμισαρτάνη. Μεταγευματικά τα επίπεδα του PAI-1 και t-PA παρουσίασαν αύξηση στατιστικά οριακή μετά ένα μήνα θεραπείας με τελμισαρτάνη, ενώ οι διαφορές του ινωδογόνου ήταν μη στατιστικά σημαντικές (πίνακες 8, 9, 10 και σχήματα 2, 3, 4).

**Πίνακας 8. Αξιολόγηση του tPA (IU/ml) με συσχετισμένο έλεγχο t-test προ- και μεταγευματικά, προ- και μετά θεραπείας.**

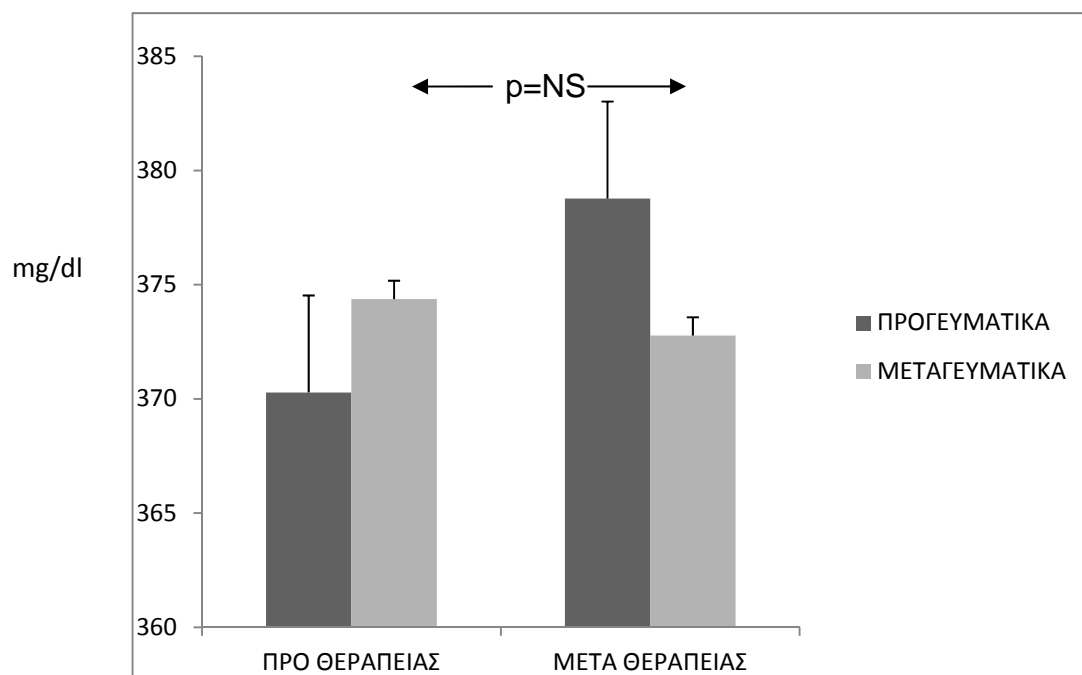
	<b>Προ θεραπείας (n=39)</b>	<b>Μετά θεραπείας (n=35)</b>	<b>p value</b>
Προγευματικά (n=38)	11,47 ± 4,2	11,81 ± 4,7	0,465
Μεταγευματικά (n=35)	9,63 ± 4,6	10,82 ± 5,7	0,077
p value	< 0,001	0,027	



**Σχήμα 2.** Συγκριτικός έλεγχος t-PA προ- και μεταγευματικά, προ- και μετά θεραπείας.

**Πίνακας 9.** Αξιολόγηση του ινωδογόνου (mg/dl) με συσχετισμένο έλεγχο t-test προ- και μεταγευματικά, προ- και μετά θεραπείας.

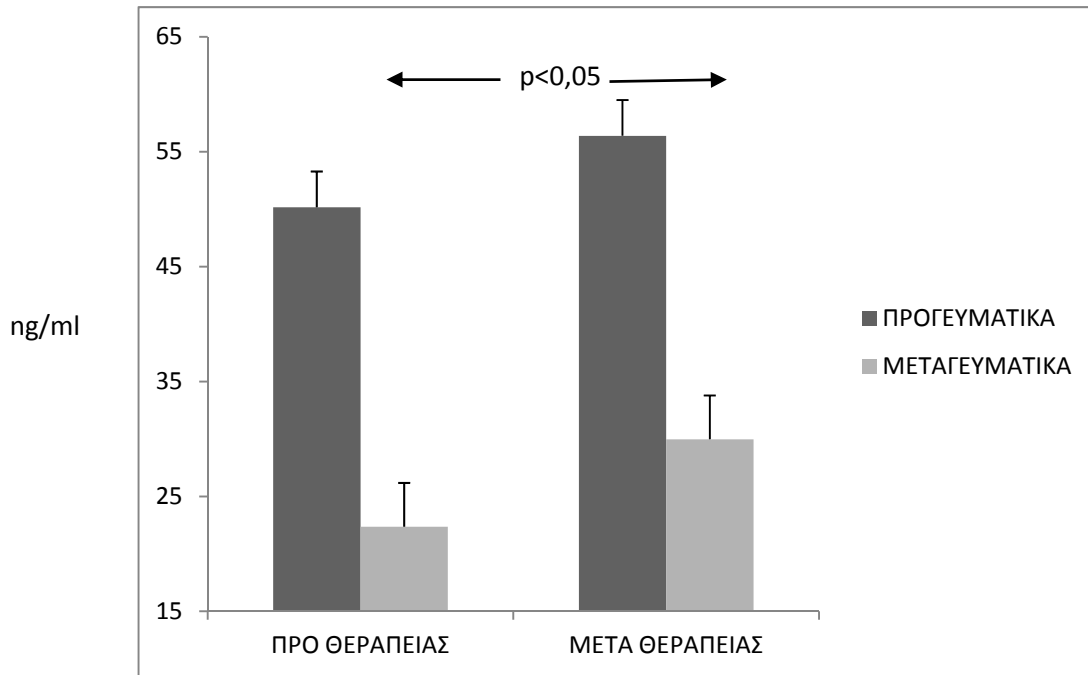
	Προ θεραπείας (n=32)	Μετά θεραπείας (n=31)	p value
Προγευματικά (n=30)	370,28 ± 15,6	378,77 ± 16,6	0,638
Μεταγευματικά (n=27)	374,37 ± 13,9	372,77 ± 15,7	0,969
p value	0,767	0,481	



**Σχήμα 3.** Συγκριτικός έλεγχος ινωδογόνου προ- και μετά θεραπείας, προ- και μεταγευματικά.

**Πίνακας 10.** Αξιολόγηση του ΡΑΙ-1 (IU/ml) με συσχετισμένο έλεγχο t-test προ- και μεταγευματικά, προ- και μετά θεραπείας.

	<b>Προ θεραπείας (n=39)</b>	<b>Μετά θεραπείας (n=35)</b>	<b>p value</b>
Προγευματικά (n=37)	50,16 ± 5,8	56,38 ± 6,5	0,409
Μεταγευματικά (n=36)	22,36 ± 2,3	29,97 ± 4,2	0,039
p value	< 0,001	< 0,001	



**Σχήμα 4.** Συγκριτικός έλεγχος PAI-1 προ- και μεταγευματικά, πρό- και μετά θεραπείας.

#### IV. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα αυτής της τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης καταδεικνύουν ότι η θεραπεία με τελμισαρτάνη, ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II τύπου 1, δεν επηρέασε το ινωδολυτικό σύστημα σε υπερτασικούς ασθενείς με ήπια ιδιοπαθή υπέρταση. Διαπιστώθηκε μεταγευματικά και μετά 4 εβδομάδες θεραπείας με τελμισαρτάνη αύξηση τόσο του PAI-1 όσο και του t-PA, ενώ το ινωδογόνο μειώθηκε σε μη στατιστικά σημαντικό βαθμό. Με βάση την διεθνή βιβλιογραφία αποτελεί την πρώτη μελέτη όπου διαπιστώνεται η έλλειψη επίδρασης της τελμισαρτάνης στον μηχανισμό της πήξης.

Η αιτιολογία αυτής της μη ανεύρεσης στατιστικά σημαντικής συσχέτισης φαίνεται να είναι πολυπαραγοντική. Ο μικρός αριθμός των ασθενών με ήπια ιδιοπαθή υπέρταση (n=42) αποτελεί μια εμφανή αδυναμία της παρούσης μελέτης, αν και παρόμοιες μελέτες επίδρασης των διαφόρων ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II διενεργήθηκαν με παρόμοιο αριθμό ασθενών.

Επιπροσθέτως η αιμοληψία των δεικτών ινωδόλυσης πραγματοποιούνταν προ γεύματος περί τις 0800 με 0900 πμ και ακολούθως περί τις 12.00 με 13.00 μμ. Δεδομένου του καρδιακού ρυθμού που παρουσιάζουν οι δείκτες ινωδόλυσης [477], με μείωση του PAI-1 και ταυτόχρονη αύξηση του t-PA κατά την πρωινή περίοδο μεταξύ 08.00 πμ και 13.00 μμ σε συνδυασμό με την μέγιστη δράση της τελμισαρτάνης που εμφανίζεται 3-8 ώρες [263] μετά τη λήψη από του στόματος, είναι δυνατόν να επηρέασε σε σημαντικό βαθμό την μη δράση της τελμισαρτάνης στο ινωδολυτικό σύστημα.

Επιπλέον στους ασθενείς χορηγήθηκε γεύμα πλούσιο σε λιπαρά οξέα και αξιολογήθηκε προ- και μεταγευματικά η δράση του ινωδολυτικού συστήματος. Και στους υγιείς μάρτυρες και στους υπερτασικούς ασθενείς διαπιστώθηκε αύξηση των τιμών των τριγλυκεριδίων στατιστικά σημαντική όπως αναμενόταν με βάση και προηγούμενες μελέτες. Στους υγιείς μάρτυρες το ινωδογόνο μειώθηκε μεταγευματικά και αντίστοιχα μειώθηκαν και τα επίπεδα των άλλων δεικτών ινωδόλυσης όπως PAI-1 και t-PA. Προ θεραπείας στους υπερτασικούς ασθενείς υπήρχε μεγαλύτερη μείωση του t-PA ενώ η μείωση του PAI-1 και στις δύο ομάδες ήταν παρόμοια, γεγονός που επιβεβαιώνει την αρνητική επίδραση της υπέρτασης στο ινωδολυτικό σύστημα.

Παράλληλα, πέραν του γεύματος που έλαβε ο πληθυσμός της μελέτης πραγματοποιήθηκε μια adhoc ανάλυση της χρόνιας διαίτας του προς μελέτη πληθυσμού. Συγκεκριμένα ταξινομήθηκαν σε ασθενείς με πλούσια κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών οξέων (>50% της καθημερινής διαίτας βάσει ερωτηματολογίου που συμπλήρωσαν), τα οποία αποδεδειγμένα επηρεάζουν αρνητικά την ινωδόλυση και ευοδώνουν τη θρομβογένεση, και σε ασθενείς με περιορισμένη κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών οξέων (<50% της καθημερινής διαίτας). Από την adhoc ανάλυση δεν προέκυψε διαφοροποίηση στην επίδραση της τελμισαρτάνης στο μηχανισμό της ινωδόλυσης.

Άλλος περιορισμός της παρούσας μελέτης που δεν επέτρεψε την ανάδειξη διαφορών θα μπορούσε να είναι ο μικρός χρόνος θεραπείας των υπερτασικών ασθενών με τελμισαρτάνη συγκριτικά με άλλες μελέτες. Επιπροσθέτως, ο προς μελέτη πληθυσμός προερχόταν από την κοινότητα και παρουσίαζε ήπια ιδιοπαθή υπέρταση χωρίς αξιόλογες βλάβες οργάνων-στόχων, που ίσως εξηγεί την απουσία επίδρασης στο μη

ενεργοποιημένο σύστημα της ινωδόλυσης. Επιπροσθέτως οι αλλαγές στους δείκτες της ινωδόλυσης μετά θεραπεία με τελμισαρτάνη ίσως να απαιτούν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα να εμφανισθούν, όπως αντίστοιχα και η υποστροφή των βλαβών οργάνων στόχων (υπερτροφία αριστεράς κοιλίας) μετά έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής.

Αντίστοιχα αντικρουόμενα είναι τα αποτελέσματα στη διεθνή βιβλιογραφία της επίδρασης των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II στην ινωδόλυση. Σε μελέτη των Erdem et al 1999 [233] η θεραπεία για 12 εβδομάδες με περινδοπρίλη (n=15) και λοσαρτάνη δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα του t-PA αλλά μείωση [233] του PAI-1, με την θεραπεία με λοσαρτάνη να παρουσιάζει μεγαλύτερη επίδραση στην μείωση αυτή. Σε άλλη μελέτη των Patterna et al [478] με αντίστοιχο μικρό αριθμό ασθενών μετά 6 μήνες θεραπείας με λοσαρτάνη δεν παρατηρήθηκε διαφοροποίηση στα επίπεδα του PAI-1 και του t-PA, ενώ η ντελαπρίλη φάνηκε να αυξάνει τα επίπεδα του t-PA ευδοκώνοντας την ινωδόλυση. Οι Li-Saw-Hee et al το 2001 [277] κατέδειξαν μη στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση των επιπέδων του t-PA και PAI-1 μετά 8 εβδομάδες θεραπείας σε υπερτασικούς ασθενείς με λοσαρτάνη 50 έως 100 mg και εναλαπρίλη 10 έως 20 mg σε 20 υπερτασικούς ασθενείς, γεγονός που αποδόθηκε στο μικρό αριθμό ασθενών, την απουσία βλαβών οργάνων - στόχων, την ήπια υπέρταση των ασθενών καθώς και τη μικρή διάρκεια παρακολούθησης και θεραπείας. Οι Fogari et al [273] συνέκριναν τέσσερις ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτασίνης II στο ινωδολυτικό σύστημα και μετά 12 εβδομάδες θεραπείας μόνο η καντεσαρτάνη ανέδειξε αύξηση των επιπέδων του PAI-1, μειώνοντας τη δράση του ινωδολυτικού συστήματος σε αντίθεση με τις λοσαρτάνη, βαλσαρτάνη και ιρβεσαρτάνη που δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική επίδραση στην ινωδόλυση. Αντίστοιχα σε συγκριτική μελέτη των Koh et al 2004 [479] τα αποτελέσματα επίδραση της λοσαρτάνης, ιρβεσαρτάνης και καντεσαρτάνης στο ινωδολυτικό σύστημα ήταν αντικρουόμενα μετά 2 μήνες θεραπείας.

Σε άλλη μελέτη των Skurk et al 2003 [438] σε 74 ασθενείς με ήπια υπέρταση, η καντεσαρτάνη συγκρινόμενη με placebo δεν παρουσίασε καμία επίδραση στους δείκτες της ινωδόλυσης όπως ο PAI-1 και το t-PA. Η βραχεία χορήγηση της καντεσαρτάνης για μόνο 7 ημέρες θεωρήθηκε η κύρια αιτία μη ευεργετικής επίδρασης του ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II. Χαρακτηριστικό της μελέτης αυτής αποτελεί ότι οι ασθενείς καθημερινά αθλούνταν για τουλάχιστον 30-60 λεπτά, και ακολουθούσαν συγκεκριμένο διαιτολόγιο που περιελάμβανε 30% λίπος, 50-55% υδατάνθρακες και 15-20% πρωτεΐνες .

Οι Makris et al [275] επιβεβαίωσαν την ευεργετική επίδραση της ιρβεσαρτάνης στην ινωδόλυση με σημαντική μείωση τόσο του ινωδογόνου όσο και των επιπέδων του PAI-1 μετά 6 μήνες θεραπείας σε σύγκριση με β-αναστολέα όπως η ατενολόλη. Αντίστοιχα οι Liu et al 2009 [185] κατέδειξαν μείωση των επιπέδων του PAI-1 και καμία επίδραση στο t-PA σε αντίθεση με την ατενολόλη που αύξησε τα επίπεδα του t-PA ενώ δεν παρουσίασε επίδραση στα επίπεδα του PAI-1.

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II AT1 επιδρούν στο ινωδολυτικό σύστημα μέσω της αύξησης της αγγειοτασίνης IV όσο και της αγγειοτασίνης II [271]. Αντίστοιχα οι ανταγωνιστές του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ευνοούν την ινωδόλυση μειώνοντας την αγγειοτασίνη II και της ως εκ τούτου μείωση της απελευθέρωσης PAI-1, καθώς και την απελευθέρωση μέσω βραδυκινίνης του t-PA από τα ενδοθηλιακά κύτταρα [272].

Συνοψίζοντας τόσο σε πειραματικές όσο και σε κλινικές μελέτες, τα αποτελέσματα της επίδρασης των διαφόρων ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II (με διαφορετικές φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες) στην ινωδόλυση είναι αμφιλεγόμενα, με κάποιες μελέτες να μη δείχνουν καμία επίδραση και άλλες μείωση ή και αύξηση των επιπέδων του PAI-1 όπως προαναφέρθηκε. Η αιτία ίσως να οφείλεται στις ποικίλες ιδιότητες των διαφορετικών υποδοχέων των ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II, και ακόμα πιο συγκεκριμένα η έλλειψη επίδρασης στην ινωδόλυση ίσως να αποδίδεται σε διαφορετικούς υποτύπους από τους AT1 υποδοχείς που διαμεσολαβούν την επίδραση της αγγειοτασίνης II στην ενδοθηλιακή έκφραση του PAI-1 [471]. Η διαφορά στη δοσολογία αλλά και στο σχεδιασμό των μελετών και τη διάρκεια της θεραπείας ίσως να ευθύνεται για τα αντικρουόμενα αποτελέσματα των μελετών επίδρασης των ανταγωνιστών των υποδοχέων AT1 της αγγειοτασίνης II. Έτσι σε μελέτη των Remkova et al 2008 [263] η περινδοπρίλη ενισχύει την ινωδόλυση μειώνοντας τα επίπεδα του PAI-1 και αυξάνονται αυτά του t-PA σε αντίθεση με την τελμισαρτάνη, γεγονός που αποδόθηκε σε αλλαγές στους μεταβολίτες της αγγειοτασίνης II παρόλο που *in vitro* σε μελέτες του Shao et al 2007 [274] η τελμισαρτάνη μείωσε την έκφραση του PAI-1 λόγω των λιποφιλικών και αντιοξειδωτικών ιδιοτήτων της.

Αντίστοιχα αμφιλεγόμενα είναι τα αποτελέσματα της θεραπευτικής παρέμβασης στα επίπεδα του ινωδογόνου του πλάσματος. Θεραπεία με ιβεσαρτάνη ή ατενολόλη [275] και με τελμισαρτάνη μείωσαν τα επίπεδα του ινωδογόνου [263] ενώ σε άλλες μελέτες δεν παρατηρήθηκε καμία μεταβολή [276](Nagel *et al.* 2006). Ακόμα δεν έχει διευκρινισθεί αν η μείωση στα επίπεδα του ινωδογόνου οφείλεται στη μείωση της αρτηριακής πίεσης ή σχετίζεται με ιδιότητες των φαρμάκων. Οι Makris *et al.* 2000 [275] έχει προτείνει την αιμοδιάλυση λόγω αγγειοδιασταλτικών ιδιοτήτων καθώς και λόγω μείωσης της σταθερότητας των ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Στην παρούσα μελέτη επιπλέον διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική υπερτριγλυκεριδαιμία μεταγευματικά προ και μετά θεραπείας με τελμισαρτάνη. Το γεύμα αποτελούνταν κατά κύριο λόγο από λιπαρά οξέα και δη κορεσμένα. Διατροφή πλούσια σε λιπαρά οξέα, ανεξάρτητα της περιεκτικότητας σε κορεσμένα ή ακόρεστα λιπαρά οξέα, είτε χρονίως είτε και με τη χορήγηση ενός και μόνο λιπαρού γεύματος σχετίζεται με αυξημένη πηκτικότητα του αίματος σύμφωνα με μελέτη των Delgado-Lista [332]. Παρ' όλη την κατανάλωση λιπαρού γεύματος και την συνεπακόλουθη αύξηση του προθρομβωτικού φορτίου του ασθενούς δεν διαπιστώθηκε ευεργετική επίδραση της τελμισαρτάνης στην μεταγευματική υπερπηκτικότητα.

Πρόκειται για την πρώτη μελέτη επίδρασης της τελμισαρτάνης, ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων AT1 της αγγειοτασίνης II στην μεταγευματική υπερπηκτικότητα ασθενών με ιδιοπαθή υπέρταση. Η τελμισαρτάνη δεν επηρέασε την ινωδολυτική δραστηριότητα ασθενών με ιδιοπαθή υπέρταση ακόμα και μετά την κατανάλωση λιπαρού γεύματος.



## **V. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Η υπέρταση αποτελεί γνωστό παράγοντα που ευοδώνει την υπερπηκτικότητα του αίματος ενώ και οι κυριότερες επιπλοκές της υπέρτασης είναι θρομβωτικές.

Η τελμισαρτάνη αποτελεί νεώτερο μέλος της οικογένειας των ανταγωνιστών των υποδοχέων AT1 της αγγειοτασίνης II και πέραν της μακράς αντιυπερτασικής δράσης φαίνεται να παρουσιάζει και ποικίλες πλειοτροπικές δράσεις. Στην παρούσα μελέτη επιβεβαιώθηκε η αποτελεσματική δράση της τελμισαρτάνης στη μείωση της αρτηριακής πίεσης συστολικής και διαστολικής όπως καταγράφηκε με την 24ωρη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης.

Επιπροσθέτως μελετήθηκε η επίδραση της τελμισαρτάνης στην υπερπηκτικότητα υπερτασικών ασθενών προ- και μετά κατανάλωση λιπαρού γεύματος. Διαπιστώθηκε αύξηση των δεικτών ινωδόλυσης τόσο του PAI-1 όσο και του t-PA καθώς και μη στατιστικά σημαντική μείωση του ινωδογόνου. Συνεπώς η τελμισαρτάνη παρουσιάζει αντικρουόμενα αποτελέσματα αναφορικά με την πλειοτροπική της δράση στην μεταγευματική υπερπηκτικότητα.

## **RESULTS**

Hypertension is a known factor affecting the hypercoagulability of the blood while the main complications of hypertension are thrombotic.

Telmisartan, the newest member of antagonists of AT1 receptors of angiotensin II, has several pleiotropic actions, beyond its long antihypertensive action. In this study we verified the effective action of telmisartan in the reduction of systolic and diastolic arterial hypertension, according to the 24-hour blood pressure measurements.

In addition, we studied the effect of telmisartan on the hypercoagulability of the hypertensives before and after the consumption of a fatty meal. We observed statistically important increase on the edge of fibrinolysis indexes such as PAI-1 and t-PA and non-statistically important decrease of fibrinogen. Therefore telmisartan's pleiotropic action on postprandial hypercoagulability seems to be controversial.

## **VI. ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

**Σκοπός:** Η παρούσα μελέτη έχει σκοπό να εκτιμήσει **(i)** την μεταβολή της μεταγευματικής θρομβογένεσης σε υγιείς μάρτυρες σε σχέση με ασθενείς με ήπια υπέρταση σε ότι αφορά το ινωδογόνο, τον t-PA και τον PAI-1 **(ii)** την επίδραση στους ίδιους παράγοντες της θεραπείας για ένα μήνα των υπερτασικών ασθενών με ένα ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II της τελμισαρτάνης.

**Μέθοδοι:** Είναι μια ανοικτή προοπτική μελέτη. Μελετήθηκαν 42 ασθενείς (26 άνδρες) και 21 υγιείς μάρτυρες (17 άνδρες). Αρχικά σε όλους προσδιορίστηκαν σε νηστεία οι λιπιδαιμικοί παράγοντες (ολική χοληστερόλη, HDL χοληστερόλη και τριγλυκερίδια) και t-PA, PAI-1 και ινωδογόνο. Όλες οι παράμετροι προσδιορίστηκαν και 4 ώρες μετά από ένα λιπαρό γεύμα. Στους υπερτασικούς ασθενείς όλες οι παράμετροι προσδιορίστηκαν εκ νέου προ- και μετά το ίδιο λιπαρό γεύμα, και μετά από θεραπεία ενός μηνός με τελμισαρτάνη 80-160mg.

**Αποτελέσματα:** **(i)** Στους υπερτασικούς και στους υγιείς η χορήγηση του λιπαρού γεύματος προ της θεραπείας είχε παρόμοιο αποτέλεσμα τόσο στις λιπιδαιμικές παραμέτρους (αύξηση τριγλυκεριδίων μόνο) όσο και στις παραμέτρους της θρομβογένεσης (σημαντική μείωση επιπέδων t-PA και PAI-1). **(ii)** Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές στους υπερτασικούς ασθενείς ένα μήνα μετά τη θεραπεία με τελμισαρτάνη σε όλες τις παραπάνω παραμέτρους εκτός από τον PAI-1 ο οποίος μεταγευματικά παρουσίασε σημαντική αύξηση.

**Συμπεράσματα:** Οι υπερτασικοί ασθενείς παρουσιάζουν τις ίδιες μεταβολές σε λιπιδαιμικές και θρομβογενείς παραμέτρους προ και μετά ένα λιπαρό γεύμα εκτός του PAI-1 ο οποίος μεταγευματικά παρουσίασε σημαντική αύξηση. Η χορήγηση τελμισαρτάνης δεν μετέβαλε τα αποτελέσματα σε υπερτασικούς ασθενείς.

## **SUMMARY**

**Aim:** The aim of the study is **(i)** to show changes in thrombotic parameters (fibrinogen, t-PA and PAI-1) after a rich in lipids meal in healthy volunteers and hypertensive patients and **(ii)** to show the results on those parameters after treating the hypertensive patients for a month with Telmisartan, an angiotensin II antagonist.

**Methods:** It is an open prospective study. We studied 42 hypertensive patients (26 men) and 21 healthy volunteers (17 men). We measured fasting total cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, fibrinogen, t-PA and PAI-1. The same parameters were measured in blood 4 hours after a rich in lipids meal. In the hypertensive patients the same parameters were measured (before and after lipids rich meal) after a monthly treatment with 80-160mg Telmisartan.

**Results:** Before treatment, the lipids rich meal resulted in both groups (hypertensive and healthy volunteers) to a significant increase of triglycerides and a significant decrease of t-PA and PAI-1 only. No significant changes were found (before and after a lipids rich meal) after one month treatment of the hypertensive patients with Telmisartan, except the PAI-1 levels which increased significantly after a lipids rich meal.

**Conclusions:** Hypertensive and normotensive subjects showed the same changes in lipids and thrombogenic parameters before and after a lipids rich meal. The hypertensive patients showed no significant changes of the same parameters after a monthly treatment with Telmisartan, except the PAI-1 levels which increased significantly.

## VII. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A: **Global burden of blood-pressure-related disease, 2001.** *Lancet* 2008, **371**(9623):1513-1518.
2. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ: **Selected major risk factors and global and regional burden of disease.** *Lancet* 2002, **360**(9343):1347-1360.
3. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J: **Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias.** *Lancet* 1990, **335**(8692):765-774.
4. **The 1980 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.** *J Am Osteopath Assoc* 1980, **80**(2):136-142.
5. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R: **Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies.** *Lancet* 2002, **360**(9349):1903-1913.
6. Kannel WB: **Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment.** *Jama* 1996, **275**(20):1571-1576.
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr. *et al*: **Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.** *Hypertension* 2003, **42**(6):1206-1252.
8. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D: **Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease.** *N Engl J Med* 2001, **345**(18):1291-1297.
9. D'Agostino RB, Sr., Grundy S, Sullivan LM, Wilson P: **Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation.** *Jama* 2001, **286**(2):180-187.
10. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U *et al*: **Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project.** *Eur Heart J* 2003, **24**(11):987-1003.
11. Sega R, Cesana G, Bombelli M, Grassi G, Stella ML, Zanchetti A, Mancia G: **Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA population. Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni.** *J Hypertens* 1998, **16**(11):1585-1592.
12. Modesti PA, Morabito M, Bertolozzi I, Massetti L, Panci G, Lumachi C, Giglio A, Bilo G, Caldara G, Lonati L *et al*: **Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile: effects of age and implications for hypertension management.** *Hypertension* 2006, **47**(2):155-161.
13. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P, Palatini P *et al*: **European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement.** *J Hypertens* 2003, **21**(5):821-848.
14. Mancia G, Omboni S, Parati G, Clement DL, Haley WE, Rahman SN, Hoogma RP: **Twenty-four hour ambulatory blood pressure in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study.** *J Hypertens* 2001, **19**(10):1755-1763.
15. Mancia G, Omboni S, Ravogli A, Parati G, Zanchetti A: **Ambulatory blood pressure monitoring in the evaluation of antihypertensive treatment: additional information from a large data base.** *Blood Press* 1995, **4**(3):148-156.
16. Mancia G, Parati G, Bilo G, Maronati A, Omboni S, Baurecht H, Hennig M, Zanchetti A: **Assessment of long-term antihypertensive treatment by clinic and ambulatory**

- blood pressure: data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis.** *J Hypertens* 2007, **25**(5):1087-1094.
17. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G: **Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study.** *Circulation* 2005, **111**(14):1777-1783.
  18. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K: **Dippers and non-dippers.** *Lancet* 1988, **2**(8607):397.
  19. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, Matsubara M, Hashimoto J, Hoshi H, Araki T *et al*: **Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study.** *J Hypertens* 2002, **20**(11):2183-2189.
  20. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Guerrieri M, Gatteschi C, Zampi I, Santucci A *et al*: **Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension.** *Hypertension* 1994, **24**(6):793-801.
  21. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y: **Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study.** *Hypertension* 2006, **47**(2):149-154.
  22. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C: **Ambulatory blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease: a population based study.** *Am J Hypertens* 2006, **19**(3):243-250.
  23. Fagard RH, Celis H: **Prognostic significance of various characteristics of out-of-the-office blood pressure.** *J Hypertens* 2004, **22**(9):1663-1666.
  24. Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort P: **Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice.** *J Hum Hypertens* 2005, **19**(10):801-807.
  25. Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH: **How common is white coat hypertension?** *Jama* 1988, **259**(2):225-228.
  26. Mancia G, Bertinieri G, Grassi G, Parati G, Pomidossi G, Ferrari A, Gregorini L, Zanchetti A: **Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate.** *Lancet* 1983, **2**(8352):695-698.
  27. Mancia G, Parati G, Pomidossi G, Grassi G, Casadei R, Zanchetti A: **Alerting reaction and rise in blood pressure during measurement by physician and nurse.** *Hypertension* 1987, **9**(2):209-215.
  28. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R: **Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure.** *Hypertension* 2006, **47**(5):846-853.
  29. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y: **Prognosis of "masked" hypertension and "white-coat" hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study.** *J Am Coll Cardiol* 2005, **46**(3):508-515.
  30. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, Valagussa F, Bombelli M, Giannattasio C, Zanchetti A *et al*: **Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: Data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study).** *Circulation* 2001, **104**(12):1385-1392.
  31. Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien E, Gosse P, Hayashi H, Imai Y, Kawasaki T, Otsuka K, Palatini P, Thijs L *et al*: **Nocturnal blood pressure fall on ambulatory monitoring in a large international database. The "Ad Hoc" Working Group.** *Hypertension* 1997, **29**(1 Pt 1):30-39.

32. Andersen MJ, Khawandi W, Agarwal R: **Home blood pressure monitoring in CKD.** *Am J Kidney Dis* 2005, **45**(6):994-1001.
33. Fujii T, Uzu T, Nishimura M, Takeji M, Kuroda S, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G: **Circadian rhythm of natriuresis is disturbed in nondipper type of essential hypertension.** *Am J Kidney Dis* 1999, **33**(1):29-35.
34. Gatzka CD, Schobel HP, Klingbeil AU, Neumayer HH, Schmieder RE: **Normalization of circadian blood pressure profiles after renal transplantation.** *Transplantation* 1995, **59**(9):1270-1274.
35. Verdecchia P, Schillaci G, Gatteschi C, Zampi I, Battistelli M, Bartoccini C, Porcellati C: **Blunted nocturnal fall in blood pressure in hypertensive women with future cardiovascular morbid events.** *Circulation* 1993, **88**(3):986-992.
36. Tsigoulis G, Vemmos KN, Zakopoulos N, Spengos K, Manios E, Sofia V, Zis V, Mavrikakis M: **Association of blunted nocturnal blood pressure dip with intracerebral hemorrhage.** *Blood Press Monit* 2005, **10**(4):189-195.
37. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Morinari M, Murata M, Kuroda T, Schwartz JE, Shimada K: **Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study.** *Circulation* 2003, **107**(10):1401-1406.
38. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, Battlle D: **Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes.** *N Engl J Med* 2002, **347**(11):797-805.
39. Voros P, Lengyel Z, Nagy V, Nemeth C, Rosivall L, Kammerer L: **Diurnal blood pressure variation and albuminuria in normotensive patients with insulin-dependent diabetes mellitus.** *Nephrol Dial Transplant* 1998, **13**(9):2257-2260.
40. Davidson MB, Hix JK, Vidt DG, Brotman DJ: **Association of impaired diurnal blood pressure variation with a subsequent decline in glomerular filtration rate.** *Arch Intern Med* 2006, **166**(8):846-852.
41. Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, Williams JW, Jr., Kunz R, Craig J, Montori VM *et al*: **Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies.** *Bmj* 2008, **336**(7653):1106-1110.
42. Xu K, Evans DB, Kawabata K, Zeramdini R, Klavus J, Murray CJ: **Household catastrophic health expenditure: a multicountry analysis.** *Lancet* 2003, **362**(9378):111-117.
43. Libby P, Shi GP: **Mast cells as mediators and modulators of atherogenesis.** *Circulation* 2007, **115**(19):2471-2473.
44. Kruth HS: **Sequestration of aggregated low-density lipoproteins by macrophages.** *Curr Opin Lipidol* 2002, **13**(5):483-488.
45. Muller WA: **Mechanisms of transendothelial migration of leukocytes.** *Circ Res* 2009, **105**(3):223-230.
46. Galkina E, Ley K: **Vascular adhesion molecules in atherosclerosis.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007, **27**(11):2292-2301.
47. Charo IF, Ransohoff RM: **The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation.** *N Engl J Med* 2006, **354**(6):610-621.
48. Gleissner CA, von Hundelshausen P, Ley K: **Platelet chemokines in vascular disease.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008, **28**(11):1920-1927.
49. Libby P: **Inflammation in atherosclerosis.** *Nature* 2002, **420**(6917):868-874.
50. Young JL, Libby P, Schonbeck U: **Cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis.** *Thromb Haemost* 2002, **88**(4):554-567.
51. Moore KJ, Freeman MW: **Scavenger receptors in atherosclerosis: beyond lipid uptake.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006, **26**(8):1702-1711.
52. van Berkel TJ, Out R, Hoekstra M, Kuiper J, Biessen E, van Eck M: **Scavenger receptors: friend or foe in atherosclerosis?** *Curr Opin Lipidol* 2005, **16**(5):525-535.

53. Hartvigsen K, Chou MY, Hansen LF, Shaw PX, Tsimikas S, Binder CJ, Witztum JL: **The role of innate immunity in atherogenesis.** *J Lipid Res* 2009, **50** Suppl:S388-393.
54. Libby P, Ridker PM, Hansson GK: **Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice.** *J Am Coll Cardiol* 2009, **54**(23):2129-2138.
55. Tsimikas S, Brilakis ES, Miller ER, McConnell JP, Lennon RJ, Kornman KS, Witztum JL, Berger PB: **Oxidized phospholipids, Lp(a) lipoprotein, and coronary artery disease.** *N Engl J Med* 2005, **353**(1):46-57.
56. Chou MY, Hartvigsen K, Hansen LF, Fogelstrand L, Shaw PX, Boullier A, Binder CJ, Witztum JL: **Oxidation-specific epitopes are important targets of innate immunity.** *J Intern Med* 2008, **263**(5):479-488.
57. Binder CJ, Chou MY, Fogelstrand L, Hartvigsen K, Shaw PX, Boullier A, Witztum JL: **Natural antibodies in murine atherosclerosis.** *Curr Drug Targets* 2008, **9**(3):190-195.
58. Bentzon JF, Weile C, Sondergaard CS, Hindkjaer J, Kassem M, Falk E: **Smooth muscle cells in atherosclerosis originate from the local vessel wall and not circulating progenitor cells in ApoE knockout mice.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006, **26**(12):2696-2702.
59. Bentzon JF, Sondergaard CS, Kassem M, Falk E: **Smooth muscle cells healing atherosclerotic plaque disruptions are of local, not blood, origin in apolipoprotein E knockout mice.** *Circulation* 2007, **116**(18):2053-2061.
60. Clarke MC, Figg N, Maguire JJ, Davenport AP, Goddard M, Littlewood TD, Bennett MR: **Apoptosis of vascular smooth muscle cells induces features of plaque vulnerability in atherosclerosis.** *Nat Med* 2006, **12**(9):1075-1080.
61. Dollery CM, Libby P: **Atherosclerosis and proteinase activation.** *Cardiovasc Res* 2006, **69**(3):625-635.
62. Moulton KS: **Angiogenesis in atherosclerosis: gathering evidence beyond speculation.** *Curr Opin Lipidol* 2006, **17**(5):548-555.
63. Bennett BJ, Scatena M, Kirk EA, Rattazzi M, Varon RM, Averill M, Schwartz SM, Giachelli CM, Rosenfeld ME: **Osteoprotegerin inactivation accelerates advanced atherosclerotic lesion progression and calcification in older ApoE<sup>-/-</sup> mice.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006, **26**(9):2117-2124.
64. Morony S, Tintut Y, Zhang Z, Cattley RC, Van G, Dwyer D, Stolina M, Kostenuik PJ, Demer LL: **Osteoprotegerin inhibits vascular calcification without affecting atherosclerosis in ldlr<sup>-/-</sup> mice.** *Circulation* 2008, **117**(3):411-420.
65. Libby P: **The molecular mechanisms of the thrombotic complications of atherosclerosis.** *J Intern Med* 2008, **263**(5):517-527.
66. Clarke MC, Littlewood TD, Figg N, Maguire JJ, Davenport AP, Goddard M, Bennett MR: **Chronic apoptosis of vascular smooth muscle cells accelerates atherosclerosis and promotes calcification and medial degeneration.** *Circ Res* 2008, **102**(12):1529-1538.
67. Kitta Y, Obata JE, Nakamura T, Hirano M, Kodama Y, Fujioka D, Saito Y, Kawabata K, Sano K, Kobayashi T *et al*: **Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease.** *J Am Coll Cardiol* 2009, **53**(4):323-330.
68. Paoletti R, Gotto AM, Jr., Hajjar DP: **Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy.** *Circulation* 2004, **109**(23 Suppl 1):III20-26.
69. Hansson GK: **Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease.** *N Engl J Med* 2005, **352**(16):1685-1695.
70. Kerlin B, Cooley BC, Isermann BH, Hernandez I, Sood R, Zogg M, Hendrickson SB, Mosesson MW, Lord S, Weiler H: **Cause-effect relation between hyperfibrinogenemia and vascular disease.** *Blood* 2004, **103**(5):1728-1734.
71. Danesh J, Lewington S, Thompson SG, Lowe GD, Collins R, Kostis JB, Wilson AC, Folsom AR, Wu K, Benderly M *et al*: **Plasma fibrinogen level and the risk of major**

- cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis.** *Jama* 2005, **294**(14):1799-1809.
72. Tanne D, Benderly M, Goldbourt U, Boyko V, Brunner D, Graff E, Reicher-Reiss H, Shotan A, Mandelzweig L, Behar S: **A prospective study of plasma fibrinogen levels and the risk of stroke among participants in the bezafibrate infarction prevention study.** *Am J Med* 2001, **111**(6):457-463.
  73. Meade T, Zuhrie R, Cook C, Cooper J: **Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial.** *Bmj* 2002, **325**(7373):1139.
  74. Kushner I: **The phenomenon of the acute phase response.** *Ann N Y Acad Sci* 1982, **389**:39-48.
  75. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL *et al*: **Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association.** *Circulation* 2003, **107**(3):499-511.
  76. Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Grande P, Sillesen H, Nordestgaard BG: **Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease.** *N Engl J Med* 2008, **359**(18):1897-1908.
  77. Nilsson J: **CRP--marker or maker of cardiovascular disease?** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005, **25**(8):1527-1528.
  78. Scirica BM, Morrow DA: **Is C-reactive protein an innocent bystander or proatherogenic culprit? The verdict is still out.** *Circulation* 2006, **113**(17):2128-2134; discussion 2151.
  79. Folsom AR, Pankow JS, Tracy RP, Arnett DK, Peacock JM, Hong Y, Djousse L, Eckfeldt JH: **Association of C-reactive protein with markers of prevalent atherosclerotic disease.** *Am J Cardiol* 2001, **88**(2):112-117.
  80. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J: **C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis.** *Circulation* 2001, **103**(9):1194-1197.
  81. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, Dhillon B, Weisel RD, Li RK, Mickle DA *et al*: **A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis.** *Circulation* 2002, **106**(8):913-919.
  82. Elliott P, Chambers JC, Zhang W, Clarke R, Hopewell JC, Peden JF, Erdmann J, Braund P, Engert JC, Bennett D *et al*: **Genetic Loci associated with C-reactive protein levels and risk of coronary heart disease.** *Jama* 2009, **302**(1):37-48.
  83. Ridker PM: **C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus.** *J Am Coll Cardiol* 2007, **49**(21):2129-2138.
  84. Ridker PM: **The JUPITER trial: results, controversies, and implications for prevention.** *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009, **2**(3):279-285.
  85. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, Coresh J, Folsom AR, Heiss G, Sharrett AR: **Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study.** *Circulation* 2004, **109**(7):837-842.
  86. Davidson MH, Corson MA, Alberts MJ, Anderson JL, Gorelick PB, Jones PH, Lerman A, McConnell JP, Weintraub HS: **Consensus panel recommendation for incorporating lipoprotein-associated phospholipase A2 testing into cardiovascular disease risk assessment guidelines.** *Am J Cardiol* 2008, **101**(12A):51F-57F.
  87. Koenig W, Khuseynova N, Lowel H, Trischler G, Meisinger C: **Lipoprotein-associated phospholipase A2 adds to risk prediction of incident coronary events by C-reactive protein in apparently healthy middle-aged men from the general**



- population: results from the 14-year follow-up of a large cohort from southern Germany.** *Circulation* 2004, **110**(14):1903-1908.
88. Wettinger SB, Doggen CJ, Spek CA, Rosendaal FR, Reitsma PH: **High throughput mRNA profiling highlights associations between myocardial infarction and aberrant expression of inflammatory molecules in blood cells.** *Blood* 2005, **105**(5):2000-2006.
  89. Kiechl S, Lorenz E, Reindl M, Wiedermann CJ, Oberhollenzer F, Bonora E, Willeit J, Schwartz DA: **Toll-like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis.** *N Engl J Med* 2002, **347**(3):185-192.
  90. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR: **High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study.** *Am J Med* 1977, **62**(5):707-714.
  91. Iuliano L, Mauriello A, Sbarigia E, Spagnoli LG, Violi F: **Radiolabeled native low-density lipoprotein injected into patients with carotid stenosis accumulates in macrophages of atherosclerotic plaque : effect of vitamin E supplementation.** *Circulation* 2000, **101**(11):1249-1254.
  92. Podrez EA, Febbraio M, Sheibani N, Schmitt D, Silverstein RL, Hajjar DP, Cohen PA, Frazier WA, Hoff HF, Hazen SL: **Macrophage scavenger receptor CD36 is the major receptor for LDL modified by monocyte-generated reactive nitrogen species.** *J Clin Invest* 2000, **105**(8):1095-1108.
  93. Tabas I: **Consequences of cellular cholesterol accumulation: basic concepts and physiological implications.** *J Clin Invest* 2002, **110**(7):905-911.
  94. Vink H, Constantinescu AA, Spaan JA: **Oxidized lipoproteins degrade the endothelial surface layer : implications for platelet-endothelial cell adhesion.** *Circulation* 2000, **101**(13):1500-1502.
  95. Ehara S, Ueda M, Naruko T, Haze K, Itoh A, Otsuka M, Komatsu R, Matsuo T, Itabe H, Takano T *et al*: **Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes.** *Circulation* 2001, **103**(15):1955-1960.
  96. Tsimikas S, Bergmark C, Beyer RW, Patel R, Pattison J, Miller E, Juliano J, Witztum JL: **Temporal increases in plasma markers of oxidized low-density lipoprotein strongly reflect the presence of acute coronary syndromes.** *J Am Coll Cardiol* 2003, **41**(3):360-370.
  97. **Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report.** *Circulation* 2002, **106**(25):3143-3421.
  98. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, Boekholdt SM, Khaw KT, Gudnason V: **Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies.** *Circulation* 2007, **115**(4):450-458.
  99. Sarwar N, Sattar N: **Triglycerides and coronary heart disease: have recent insights yielded conclusive answers?** *Curr Opin Lipidol* 2009, **20**(4):275-281.
  100. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A: **Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women.** *Jama* 2007, **298**(3):299-308.
  101. Ridker PM: **Fasting versus nonfasting triglycerides and the prediction of cardiovascular risk: do we need to revisit the oral triglyceride tolerance test?** *Clin Chem* 2008, **54**(1):11-13.
  102. Zioncheck TF, Powell LM, Rice GC, Eaton DL, Lawn RM: **Interaction of recombinant apolipoprotein(a) and lipoprotein(a) with macrophages.** *J Clin Invest* 1991, **87**(3):767-771.

103. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, White IR, Marcovina SM, Collins R, Thompson SG, Danesh J: **Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality.** *Jama* 2009, **302**(4):412-423.
104. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE, Jr.: **Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study.** *Am J Public Health Nations Health* 1951, **41**(3):279-281.
105. Junker R, Kratz M, Neufeld M, Erren M, Nofer JR, Schulte H, Nowak-Gottl U, Assmann G, Wahrburg U: **Effects of diets containing olive oil, sunflower oil, or rapeseed oil on the hemostatic system.** *Thromb Haemost* 2001, **85**(2):280-286.
106. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C: **Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events.** *N Engl J Med* 2008, **358**(15):1547-1559.
107. Libby P, Ridker PM, Hansson GK: **Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis.** *Nature*, **473**(7347):317-325.
108. Mayhan WG, Patel KP: **Effect of nicotine on endothelium-dependent arteriolar dilatation in vivo.** *Am J Physiol* 1997, **272**(5 Pt 2):H2337-2342.
109. Heitzer T, Yla-Herttuala S, Luoma J, Kurz S, Munzel T, Just H, Olschewski M, Drexler H: **Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia. Role of oxidized LDL.** *Circulation* 1996, **93**(7):1346-1353.
110. Nishio E, Watanabe Y: **Cigarette smoke extract inhibits plasma paraoxonase activity by modification of the enzyme's free thiols.** *Biochem Biophys Res Commun* 1997, **236**(2):289-293.
111. Barua RS, Ambrose JA, Saha DC, Eales-Reynolds LJ: **Smoking is associated with altered endothelial-derived fibrinolytic and antithrombotic factors: an in vitro demonstration.** *Circulation* 2002, **106**(8):905-908.
112. Ducimetiere P, Eschwege E, Papoz L, Richard JL, Claude JR, Rosselin G: **Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in a middle-aged population.** *Diabetologia* 1980, **19**(3):205-210.
113. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Pugh JA, Patterson JK: **Hyperinsulinemia in a population at high risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus.** *N Engl J Med* 1986, **315**(4):220-224.
114. Pyorala K: **Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland.** *Diabetes Care* 1979, **2**(2):131-141.
115. Malide D, Davies-Hill TM, Levine M, Simpson IA: **Distinct localization of GLUT-1, -3, and -5 in human monocyte-derived macrophages: effects of cell activation.** *Am J Physiol* 1998, **274**(3 Pt 1):E516-526.
116. Park YM, S RK, J AM, Silverstein RL: **Insulin promotes macrophage foam cell formation: potential implications in diabetes-related atherosclerosis.** *Lab Invest*, **92**(8):1171-1180.
117. Fernandez-Real JM, Ricart W: **Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome.** *Endocr Rev* 2003, **24**(3):278-301.
118. Miller YI, Viriyakosol S, Worrall DS, Boullier A, Butler S, Witztum JL: **Toll-like receptor 4-dependent and -independent cytokine secretion induced by minimally oxidized low-density lipoprotein in macrophages.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005, **25**(6):1213-1219.
119. Hasenstab D, Lea H, Hart CE, Lok S, Clowes AW: **Tissue factor overexpression in rat arterial neointima models thrombosis and progression of advanced atherosclerosis.** *Circulation* 2000, **101**(22):2651-2657.

120. Daugherty A, Manning MW, Cassis LA: **Angiotensin II promotes atherosclerotic lesions and aneurysms in apolipoprotein E-deficient mice.** *J Clin Invest* 2000, **105**(11):1605-1612.
121. Potter DD, Sobey CG, Tompkins PK, Rossen JD, Heistad DD: **Evidence that macrophages in atherosclerotic lesions contain angiotensin II.** *Circulation* 1998, **98**(8):800-807.
122. Strawn WB, Chappell MC, Dean RH, Kivlighn S, Ferrario CM: **Inhibition of early atherogenesis by losartan in monkeys with diet-induced hypercholesterolemia.** *Circulation* 2000, **101**(13):1586-1593.
123. Ihling C, Szombathy T, Bohrmann B, Brockhaus M, Schaefer HE, Loeffler BM: **Coexpression of endothelin-converting enzyme-1 and endothelin-1 in different stages of human atherosclerosis.** *Circulation* 2001, **104**(8):864-869.
124. Mathew V, Cannan CR, Miller VM, Barber DA, Hasdai D, Schwartz RS, Holmes DR, Jr., Lerman A: **Enhanced endothelin-mediated coronary vasoconstriction and attenuated basal nitric oxide activity in experimental hypercholesterolemia.** *Circulation* 1997, **96**(6):1930-1936.
125. Loscalzo J: **Homocysteine trials--clear outcomes for complex reasons.** *N Engl J Med* 2006, **354**(15):1629-1632.
126. Hagiwara H, Mitsumata M, Yamane T, Jin X, Yoshida Y: **Laminar shear stress-induced GRO mRNA and protein expression in endothelial cells.** *Circulation* 1998, **98**(23):2584-2590.
127. Tsao PS, Buitrago R, Chan JR, Cooke JP: **Fluid flow inhibits endothelial adhesiveness. Nitric oxide and transcriptional regulation of VCAM-1.** *Circulation* 1996, **94**(7):1682-1689.
128. Nwasokwa ON, Weiss M, Gladstone C, Bodenheimer MM: **Effect of coronary artery size on the prevalence of atherosclerosis.** *Am J Cardiol* 1996, **78**(7):741-746.
129. Gnasso A, Carallo C, Irace C, Spagnuolo V, De Novara G, Mattioli PL, Pujia A: **Association between intima-media thickness and wall shear stress in common carotid arteries in healthy male subjects.** *Circulation* 1996, **94**(12):3257-3262.
130. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, Ferguson TB, Ford E, Furie K, Gillespie C *et al*: **Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association.** *Circulation*, **121**(7):e46-e215.
131. Watson SP: **Collagen receptor signaling in platelets and megakaryocytes.** *Thromb Haemost* 1999, **82**(2):365-376.
132. Brass LF: **Thrombin and platelet activation.** *Chest* 2003, **124**(3 Suppl):18S-25S.
133. Clemetson KJ: **Platelet GPIIb-IIIa complex.** *Thromb Haemost* 1997, **78**(1):266-270.
134. Sixma JJ, van Zanten GH, Huizinga EG, van der Plas RM, Verkley M, Wu YP, Gros P, de Groot PG: **Platelet adhesion to collagen: an update.** *Thromb Haemost* 1997, **78**(1):434-438.
135. Savage B, Shattil SJ, Ruggeri ZM: **Modulation of platelet function through adhesion receptors. A dual role for glycoprotein IIb-IIIa (integrin alpha IIb beta 3) mediated by fibrinogen and glycoprotein Ib-von Willebrand factor.** *J Biol Chem* 1992, **267**(16):11300-11306.
136. Shattil SJ, Kashiwagi H, Pampori N: **Integrin signaling: the platelet paradigm.** *Blood* 1998, **91**(8):2645-2657.
137. Hodivala-Dilke KM, McHugh KP, Tsakiris DA, Rayburn H, Crowley D, Ullman-Cullere M, Ross FP, Collier BS, Teitelbaum S, Hynes RO: **Beta3-integrin-deficient mice are a model for Glanzmann thrombasthenia showing placental defects and reduced survival.** *J Clin Invest* 1999, **103**(2):229-238.
138. Kroll MH, Schafer AI: **Biochemical mechanisms of platelet activation.** *Blood* 1989, **74**(4):1181-1195.

139. Gawaz M, Neumann FJ, Dickfeld T, Koch W, Laugwitz KL, Adelsberger H, Langenbrink K, Page S, Neumeier D, Schomig A *et al*: **Activated platelets induce monocyte chemotactic protein-1 secretion and surface expression of intercellular adhesion molecule-1 on endothelial cells.** *Circulation* 1998, **98**(12):1164-1171.
140. Harrison P, Savidge GF, Cramer EM: **The origin and physiological relevance of alpha-granule adhesive proteins.** *Br J Haematol* 1990, **74**(2):125-130.
141. Reinhardt C, von Bruhl ML, Manukyan D, Grahl L, Lorenz M, Altmann B, Dlugai S, Hess S, Konrad I, Orschiecht L *et al*: **Protein disulfide isomerase acts as an injury response signal that enhances fibrin generation via tissue factor activation.** *J Clin Invest* 2008, **118**(3):1110-1122.
142. Cho J, Furie BC, Coughlin SR, Furie B: **A critical role for extracellular protein disulfide isomerase during thrombus formation in mice.** *J Clin Invest* 2008, **118**(3):1123-1131.
143. Kojima H, Newton-Nash D, Weiss HJ, Zhao J, Sims PJ, Wiedmer T: **Production and characterization of transformed B-lymphocytes expressing the membrane defect of Scott syndrome.** *J Clin Invest* 1994, **94**(6):2237-2244.
144. Hansson K, Stenflo J: **Post-translational modifications in proteins involved in blood coagulation.** *J Thromb Haemost* 2005, **3**(12):2633-2648.
145. Rapaport SI, Rao LV: **The tissue factor pathway: how it has become a "prima ballerina".** *Thromb Haemost* 1995, **74**(1):7-17.
146. Bachli E: **History of tissue factor.** *Br J Haematol* 2000, **110**(2):248-255.
147. Jesty J, Spencer AK, Nemerson Y: **The mechanism of activation of factor X. Kinetic control of alternative pathways leading to the formation of activated factor X.** *J Biol Chem* 1974, **249**(17):5614-5622.
148. Osterud B, Rapaport SI: **Activation of factor IX by the reaction product of tissue factor and factor VII: additional pathway for initiating blood coagulation.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 1977, **74**(12):5260-5264.
149. Morrison SA, Jesty J: **Tissue factor-dependent activation of tritium-labeled factor IX and factor X in human plasma.** *Blood* 1984, **63**(6):1338-1347.
150. Broze GJ, Jr.: **Tissue factor pathway inhibitor and the revised theory of coagulation.** *Annu Rev Med* 1995, **46**:103-112.
151. Mosesson MW: **The roles of fibrinogen and fibrin in hemostasis and thrombosis.** *Semin Hematol* 1992, **29**(3):177-188.
152. Pisano JJ, Finlayson JS, Peyton MP: **[Cross-link in fibrin polymerized by factor 13: epsilon-(gamma-glutamyl)lysine].** *Science* 1968, **160**(3830):892-893.
153. Kornberg A, Rao NN, Ault-Riche D: **Inorganic polyphosphate: a molecule of many functions.** *Annu Rev Biochem* 1999, **68**:89-125.
154. Morrissey JH, Choi SH, Smith SA: **Polyphosphate: an ancient molecule that links platelets, coagulation, and inflammation.** *Blood*, **119**(25):5972-5979.
155. McFarlane SI, Kumar A, Sowers JR: **Mechanisms by which angiotensin-converting enzyme inhibitors prevent diabetes and cardiovascular disease.** *Am J Cardiol* 2003, **91**(12A):30H-37H.
156. Perry DJ: **Antithrombin and its inherited deficiencies.** *Blood Rev* 1994, **8**(1):37-55.
157. Esmon CT, Esmon NL, Harris KW: **Complex formation between thrombin and thrombomodulin inhibits both thrombin-catalyzed fibrin formation and factor V activation.** *J Biol Chem* 1982, **257**(14):7944-7947.
158. Dutt T, Toh CH: **The Yin-Yang of thrombin and activated protein C.** *Br J Haematol* 2008, **140**(5):505-515.
159. O'Brien LM, Mastro M, Fay PJ: **Regulation of factor VIIIa by human activated protein C and protein S: inactivation of cofactor in the intrinsic factor Xase.** *Blood* 2000, **95**(5):1714-1720.
160. Broze GJ, Jr., Warren LA, Novotny WF, Higuchi DA, Girard JJ, Miletich JP: **The lipoprotein-associated coagulation inhibitor that inhibits the factor VII-tissue**

- factor complex also inhibits factor Xa: insight into its possible mechanism of action.** *Blood* 1988, **71**(2):335-343.
161. Baugh RJ, Broze GJ, Jr., Krishnaswamy S: **Regulation of extrinsic pathway factor Xa formation by tissue factor pathway inhibitor.** *J Biol Chem* 1998, **273**(8):4378-4386.
162. Grosser T, Fries S, FitzGerald GA: **Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities.** *J Clin Invest* 2006, **116**(1):4-15.
163. Smith WL: **The eicosanoids and their biochemical mechanisms of action.** *Biochem J* 1989, **259**(2):315-324.
164. Clarke RJ, Mayo G, Price P, FitzGerald GA: **Suppression of thromboxane A2 but not of systemic prostacyclin by controlled-release aspirin.** *N Engl J Med* 1991, **325**(16):1137-1141.
165. Moncada S, Higgs A: **The L-arginine-nitric oxide pathway.** *N Engl J Med* 1993, **329**(27):2002-2012.
166. Hoylaerts M, Rijken DC, Lijnen HR, Collen D: **Kinetics of the activation of plasminogen by human tissue plasminogen activator. Role of fibrin.** *J Biol Chem* 1982, **257**(6):2912-2919.
167. Kolev K, Machovich R: **Molecular and cellular modulation of fibrinolysis.** *Thromb Haemost* 2003, **89**(4):610-621.
168. Yamamoto C, Kaji T, Sakamoto M, Kozuka H, Koizumi F: **Calcium regulation of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 release from cultured human vascular endothelial cells.** *Thromb Res* 1994, **74**(2):163-168.
169. van Zonneveld AJ, Veerman H, Pannekoek H: **Autonomous functions of structural domains on human tissue-type plasminogen activator.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986, **83**(13):4670-4674.
170. Sprengers ED, Kluft C: **Plasminogen activator inhibitors.** *Blood* 1987, **69**(2):381-387.
171. Favier R, Aoki N, de Moerloose P: **Congenital alpha(2)-plasmin inhibitor deficiencies: a review.** *Br J Haematol* 2001, **114**(1):4-10.
172. Binette TM, Taylor FB, Jr., Peer G, Bajzar L: **Thrombin-thrombomodulin connects coagulation and fibrinolysis: more than an in vitro phenomenon.** *Blood* 2007, **110**(9):3168-3175.
173. Toffelmire EB, Slater K, Corvol P, Menard J, Schambelan M: **Response of plasma prorenin and active renin to chronic and acute alterations of renin secretion in normal humans. Studies using a direct immunoradiometric assay.** *J Clin Invest* 1989, **83**(2):679-687.
174. Shaw KJ, Do YS, Kjos S, Anderson PW, Shinagawa T, Dubeau L, Hsueh WA: **Human decidua is a major source of renin.** *J Clin Invest* 1989, **83**(6):2085-2092.
175. Naftilan AJ, Zuo WM, Ingelfinger J, Ryan TJ, Jr., Pratt RE, Dzau VJ: **Localization and differential regulation of angiotensinogen mRNA expression in the vessel wall.** *J Clin Invest* 1991, **87**(4):1300-1311.
176. Schunkert H, Ingelfinger JR, Hirsch AT, Tang SS, Litwin SE, Talsness CE, Dzau VJ: **Evidence for tissue-specific activation of renal angiotensinogen mRNA expression in chronic stable experimental heart failure.** *J Clin Invest* 1992, **90**(4):1523-1529.
177. Wagner C, Jensen BL, Kramer BK, Kurtz A: **Control of the renal renin system by local factors.** *Kidney Int Suppl* 1998, **67**:S78-83.
178. Yanagawa N: **Potential role for local luminal angiotensin II in proximal tubule sodium transport.** *Kidney Int Suppl* 1991, **32**:S33-36.
179. Seikaly MG, Arant BS, Jr., Seney FD, Jr.: **Endogenous angiotensin concentrations in specific intrarenal fluid compartments of the rat.** *J Clin Invest* 1990, **86**(4):1352-1357.
180. Kessler SP, de SSP, Scheidemantel TS, Gomos JB, Rowe TM, Sen GC: **Maintenance of normal blood pressure and renal functions are independent effects of angiotensin-converting enzyme.** *J Biol Chem* 2003, **278**(23):21105-21112.

181. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, Donovan M, Woolf B, Robison K, Jeyaseelan R *et al*: **A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9.** *Circ Res* 2000, **87**(5):E1-9.
182. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, Yagil C, Kozieradzki I, Scanga SE, Oliveira-dos-Santos AJ, da Costa J, Zhang L, Pei Y *et al*: **Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function.** *Nature* 2002, **417**(6891):822-828.
183. Boehm M, Nabel EG: **Angiotensin-converting enzyme 2--a new cardiac regulator.** *N Engl J Med* 2002, **347**(22):1795-1797.
184. Stoll M, Steckelings UM, Paul M, Bottari SP, Metzger R, Unger T: **The angiotensin AT2-receptor mediates inhibition of cell proliferation in coronary endothelial cells.** *J Clin Invest* 1995, **95**(2):651-657.
185. Liu J, Sun NL, Yang J, Huang JH: **Effects of losartan on fibrinolytic parameters and von Willebrand factor in Chinese subjects with hypertension: a comparative study versus atenolol.** *J Int Med Res* 2009, **37**(3):595-600.
186. Stern N, Golub M, Nozawa K, Berger M, Knoll E, Yanagawa N, Natarajan R, Nadler JL, Tuck ML: **Selective inhibition of angiotensin II-mediated vasoconstriction by lipoxigenase blockade.** *Am J Physiol* 1989, **257**(2 Pt 2):H434-443.
187. Stahl RA, Paravicini M, Schollmeyer P: **Angiotensin II stimulation of prostaglandin E2 and 6-keto-F1 alpha formation by isolated human glomeruli.** *Kidney Int* 1984, **26**(1):30-34.
188. Vallotton MB, Gerber-Wicht C, Dolci W, Wuthrich RP: **Interaction of vasopressin and angiotensin II in stimulation of prostacyclin synthesis in vascular smooth muscle cells.** *Am J Physiol* 1989, **257**(5 Pt 1):E617-624.
189. Savoia C, Schiffrin EL: **Inflammation in hypertension.** *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006, **15**(2):152-158.
190. Touyz RM: **Molecular and cellular mechanisms in vascular injury in hypertension: role of angiotensin II.** *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005, **14**(2):125-131.
191. Touyz RM, Schiffrin EL: **Reactive oxygen species in vascular biology: implications in hypertension.** *Histochem Cell Biol* 2004, **122**(4):339-352.
192. Lassegue B, Clempus RE: **Vascular NAD(P)H oxidases: specific features, expression, and regulation.** *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003, **285**(2):R277-297.
193. Schiffrin EL: **Vascular endothelin in hypertension.** *Vascul Pharmacol* 2005, **43**(1):19-29.
194. Hong HJ, Chan P, Liu JC, Juan SH, Huang MT, Lin JG, Cheng TH: **Angiotensin II induces endothelin-1 gene expression via extracellular signal-regulated kinase pathway in rat aortic smooth muscle cells.** *Cardiovasc Res* 2004, **61**(1):159-168.
195. Kahler J, Mendel S, Weckmuller J, Orzechowski HD, Mittmann C, Koster R, Paul M, Meinertz T, Munzel T: **Oxidative stress increases synthesis of big endothelin-1 by activation of the endothelin-1 promoter.** *J Mol Cell Cardiol* 2000, **32**(8):1429-1437.
196. Kahler J, Ewert A, Weckmuller J, Stobbe S, Mittmann C, Koster R, Paul M, Meinertz T, Munzel T: **Oxidative stress increases endothelin-1 synthesis in human coronary artery smooth muscle cells.** *J Cardiovasc Pharmacol* 2001, **38**(1):49-57.
197. Amiri F, Viridis A, Neves MF, Iglarz M, Seidah NG, Touyz RM, Reudelhuber TL, Schiffrin EL: **Endothelium-restricted overexpression of human endothelin-1 causes vascular remodeling and endothelial dysfunction.** *Circulation* 2004, **110**(15):2233-2240.
198. Touyz RM, Yao G, Viel E, Amiri F, Schiffrin EL: **Angiotensin II and endothelin-1 regulate MAP kinases through different redox-dependent mechanisms in human vascular smooth muscle cells.** *J Hypertens* 2004, **22**(6):1141-1149.
199. Harada E, Yoshimura M, Yasue H, Nakagawa O, Nakagawa M, Harada M, Mizuno Y, Nakayama M, Shimasaki Y, Ito T *et al*: **Aldosterone induces angiotensin-converting-**

- enzyme gene expression in cultured neonatal rat cardiocytes. *Circulation* 2001, **104**(2):137-139.
200. Schiffrin EL: **Effects of aldosterone on the vasculature.** *Hypertension* 2006, **47**(3):312-318.
201. Pu Q, Neves MF, Viridis A, Touyz RM, Schiffrin EL: **Endothelin antagonism on aldosterone-induced oxidative stress and vascular remodeling.** *Hypertension* 2003, **42**(1):49-55.
202. Blanco-Rivero J, Cachofeiro V, Lahera V, Aras-Lopez R, Marquez-Rodas I, Salaices M, Xavier FE, Ferrer M, Balfagon G: **Participation of prostacyclin in endothelial dysfunction induced by aldosterone in normotensive and hypertensive rats.** *Hypertension* 2005, **46**(1):107-112.
203. Henriksen EJ, Jacob S, Kinnick TR, Teachey MK, Krekler M: **Selective angiotensin II receptor antagonism reduces insulin resistance in obese Zucker rats.** *Hypertension* 2001, **38**(4):884-890.
204. Shinozaki K, Ayajiki K, Nishio Y, Sugaya T, Kashiwagi A, Okamura T: **Evidence for a causal role of the renin-angiotensin system in vascular dysfunction associated with insulin resistance.** *Hypertension* 2004, **43**(2):255-262.
205. Clozel M, Kuhn H, Hefti F: **Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and of hydralazine on endothelial function in hypertensive rats.** *Hypertension* 1990, **16**(5):532-540.
206. Sharifi AM, Li JS, Endemann D, Schiffrin EL: **Effects of enalapril and amlodipine on small-artery structure and composition, and on endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats.** *J Hypertens* 1998, **16**(4):457-466.
207. Hayakawa H, Coffee K, Raij L: **Endothelial dysfunction and cardiorenal injury in experimental salt-sensitive hypertension: effects of antihypertensive therapy.** *Circulation* 1997, **96**(7):2407-2413.
208. Schiffrin EL, Deng LY, Larochelle P: **Effects of a beta-blocker or a converting enzyme inhibitor on resistance arteries in essential hypertension.** *Hypertension* 1994, **23**(1):83-91.
209. Schiffrin EL, Deng LY, Larochelle P: **Progressive improvement in the structure of resistance arteries of hypertensive patients after 2 years of treatment with an angiotensin I-converting enzyme inhibitor. Comparison with effects of a beta-blocker.** *Am J Hypertens* 1995, **8**(3):229-236.
210. Schiffrin EL, Deng LY: **Comparison of effects of angiotensin I-converting enzyme inhibition and beta-blockade for 2 years on function of small arteries from hypertensive patients.** *Hypertension* 1995, **25**(4 Pt 2):699-703.
211. Rizzoni D, Porteri E, De Ciuceis C, Sleiman I, Rodella L, Rezzani R, Paiardi S, Bianchi R, Ruggeri G, Boari GE *et al*: **Effect of treatment with candesartan or enalapril on subcutaneous small artery structure in hypertensive patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus.** *Hypertension* 2005, **45**(4):659-665.
212. Schiffrin EL, Park JB, Intengan HD, Touyz RM: **Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan.** *Circulation* 2000, **101**(14):1653-1659.
213. AbdAlla S, Lother H, Abdel-tawab AM, Quitterer U: **The angiotensin II AT2 receptor is an AT1 receptor antagonist.** *J Biol Chem* 2001, **276**(43):39721-39726.
214. Steckelings UM, Kaschina E, Unger T: **The AT2 receptor--a matter of love and hate.** *Peptides* 2005, **26**(8):1401-1409.
215. Dzau VJ: **Theodore Cooper Lecture: Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis.** *Hypertension* 2001, **37**(4):1047-1052.
216. Ferreira AJ, Raizada MK: **Genomic and proteomic approaches for targeting of angiotensin-converting enzyme2 for cardiovascular diseases.** *Curr Opin Cardiol* 2008, **23**(4):364-369.

217. Vickers C, Hales P, Kaushik V, Dick L, Gavin J, Tang J, Godbout K, Parsons T, Baronas E, Hsieh F *et al*: **Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase.** *J Biol Chem* 2002, **277**(17):14838-14843.
218. Santos RA, Simoes e Silva AC, Maric C, Silva DM, Machado RP, de Buhr I, Heringer-Walther S, Pinheiro SV, Lopes MT, Bader M *et al*: **Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003, **100**(14):8258-8263.
219. **Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group.** *N Engl J Med* 1987, **316**(23):1429-1435.
220. **Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators.** *N Engl J Med* 1991, **325**(5):293-302.
221. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Jr., Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC *et al*: **Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators.** *N Engl J Med* 1992, **327**(10):669-677.
222. Ridker PM, Gaboury CL, Conlin PR, Seely EW, Williams GH, Vaughan DE: **Stimulation of plasminogen activator inhibitor in vivo by infusion of angiotensin II. Evidence of a potential interaction between the renin-angiotensin system and fibrinolytic function.** *Circulation* 1993, **87**(6):1969-1973.
223. Vaughan DE, Lazos SA, Tong K: **Angiotensin II regulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells. A potential link between the renin-angiotensin system and thrombosis.** *J Clin Invest* 1995, **95**(3):995-1001.
224. Nakamura S, Nakamura I, Ma L, Vaughan DE, Fogo AB: **Plasminogen activator inhibitor-1 expression is regulated by the angiotensin type 1 receptor in vivo.** *Kidney Int* 2000, **58**(1):251-259.
225. Kerins DM, Hao Q, Vaughan DE: **Angiotensin induction of PAI-1 expression in endothelial cells is mediated by the hexapeptide angiotensin IV.** *J Clin Invest* 1995, **96**(5):2515-2520.
226. Yoshizumi M, Tsuji H, Nishimura H, Masuda H, Kunieda Y, Kawano H, Kimura S, Sugano T, Kitamura H, Nakagawa K *et al*: **Natriuretic peptides regulate the expression of tissue factor and PAI-1 in endothelial cells.** *Thromb Haemost* 1999, **82**(5):1497-1503.
227. Mehta JL, Li DY, Yang H, Raizada MK: **Angiotensin II and IV stimulate expression and release of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured human coronary artery endothelial cells.** *J Cardiovasc Pharmacol* 2002, **39**(6):789-794.
228. Joseph K, Tholanikunnel BG, Kaplan AP: **Activation of the bradykinin-forming cascade on endothelial cells: a role for heat shock protein 90.** *Int Immunopharmacol* 2002, **2**(13-14):1851-1859.
229. Moreira CR, Schmaier AH, Mahdi F, da Motta G, Nader HB, Shariat-Madar Z: **Identification of prolylcarboxypeptidase as the cell matrix-associated prekallikrein activator.** *FEBS Lett* 2002, **523**(1-3):167-170.
230. Schmaier AH: **The kallikrein-kinin and the renin-angiotensin systems have a multilayered interaction.** *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003, **285**(1):R1-13.
231. Schousboe I: **Factor XIIa activation of plasminogen is enhanced by contact activating surfaces and Zn<sup>2+</sup>.** *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997, **8**(2):97-104.
232. Braat EA, Dooijewaard G, Rijken DC: **Fibrinolytic properties of activated FXII.** *Eur J Biochem* 1999, **263**(3):904-911.



233. Erdem Y, Usalan C, Haznedaroglu IC, Altun B, Arici M, Yasavul U, Turgan C, Caglar S: **Effects of angiotensin converting enzyme and angiotensin II receptor inhibition on impaired fibrinolysis in systemic hypertension.** *Am J Hypertens* 1999, **12**(11 Pt 1):1071-1076.
234. Hasan AA, Amenta S, Schmaier AH: **Bradykinin and its metabolite, Arg-Pro-Pro-Gly-Phe, are selective inhibitors of alpha-thrombin-induced platelet activation.** *Circulation* 1996, **94**(3):517-528.
235. Nieman MT, Pagan-Ramos E, Warnock M, Krijanovski Y, Hasan AA, Schmaier AH: **Mapping the interaction of bradykinin 1-5 with the exodomain of human protease activated receptor 4.** *FEBS Lett* 2005, **579**(1):25-29.
236. Nishimura H, Tsuji H, Masuda H, Kasahara T, Yoshizumi M, Sugano T, Kimura S, Kawano H, Kunieda Y, Yano S *et al*: **The effects of angiotensin metabolites on the regulation of coagulation and fibrinolysis in cultured rat aortic endothelial cells.** *Thromb Haemost* 1999, **82**(5):1516-1521.
237. Muller DN, Mervaala EM, Dechend R, Fiebeler A, Park JK, Schmidt F, Theuer J, Breu V, Mackman N, Luther T *et al*: **Angiotensin II (AT(1)) receptor blockade reduces vascular tissue factor in angiotensin II-induced cardiac vasculopathy.** *Am J Pathol* 2000, **157**(1):111-122.
238. Larsson PT, Schwieler JH, Wallen NH: **Platelet activation during angiotensin II infusion in healthy volunteers.** *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000, **11**(1):61-69.
239. Li P, Ferrario CM, Brosnihan KB: **Losartan inhibits thromboxane A2-induced platelet aggregation and vascular constriction in spontaneously hypertensive rats.** *J Cardiovasc Pharmacol* 1998, **32**(2):198-205.
240. Li P, Fukuhara M, Diz DI, Ferrario CM, Brosnihan KB: **Novel angiotensin II AT(1) receptor antagonist irbesartan prevents thromboxane A(2)-induced vasoconstriction in canine coronary arteries and human platelet aggregation.** *J Pharmacol Exp Ther* 2000, **292**(1):238-246.
241. Monton M, Jimenez A, Nunez A, Lopez-Blaya A, Farre J, Gomez J, Zalba LR, Sanchez de Miguel L, Casado S, Lopez-Farre A: **Comparative effects of angiotensin II AT-1-type receptor antagonists in vitro on human platelet activation.** *J Cardiovasc Pharmacol* 2000, **35**(6):906-913.
242. Wang GR, Zhu Y, Halushka PV, Lincoln TM, Mendelsohn ME: **Mechanism of platelet inhibition by nitric oxide: in vivo phosphorylation of thromboxane receptor by cyclic GMP-dependent protein kinase.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998, **95**(9):4888-4893.
243. Kalinowski L, Matys T, Chabielska E, Buczko W, Malinski T: **Angiotensin II AT1 receptor antagonists inhibit platelet adhesion and aggregation by nitric oxide release.** *Hypertension* 2002, **40**(4):521-527.
244. Gebhard S, Steil L, Peters B, Gesell-Salazar M, Hammer E, Kuttler B, Clemetson KJ, Scharf C, Peters J, Volker U *et al*: **Angiotensin II-dependent hypertension causes reversible changes in the platelet proteome.** *J Hypertens*, **29**(11):2126-2137.
245. Sechi LA, Novello M, Colussi G, Di Fabio A, Chiuch A, Nadalini E, Casanova-Borca A, Uzzau A, Catena C: **Relationship of plasma renin with a prothrombotic state in hypertension: relevance for organ damage.** *Am J Hypertens* 2008, **21**(12):1347-1353.
246. Sawathiparnich P, Murphey LJ, Kumar S, Vaughan DE, Brown NJ: **Effect of combined AT1 receptor and aldosterone receptor antagonism on plasminogen activator inhibitor-1.** *J Clin Endocrinol Metab* 2003, **88**(8):3867-3873.
247. Sampaio WO, Souza dos Santos RA, Faria-Silva R, da Mata Machado LT, Schifffrin EL, Touyz RM: **Angiotensin-(1-7) through receptor Mas mediates endothelial nitric oxide synthase activation via Akt-dependent pathways.** *Hypertension* 2007, **49**(1):185-192.

248. Rajendran S, Chirkov YY, Campbell DJ, Horowitz JD: **Angiotensin-(1-7) enhances anti-aggregatory effects of the nitric oxide donor sodium nitroprusside.** *J Cardiovasc Pharmacol* 2005, **46**(4):459-463.
249. Pinheiro SV, Simoes e Silva AC, Sampaio WO, de Paula RD, Mendes EP, Bontempo ED, Pesquero JB, Walther T, Alenina N, Bader M *et al*: **Nonpeptide AVE 0991 is an angiotensin-(1-7) receptor Mas agonist in the mouse kidney.** *Hypertension* 2004, **44**(4):490-496.
250. Fraga-Silva RA, Pinheiro SV, Goncalves AC, Alenina N, Bader M, Santos RA: **The antithrombotic effect of angiotensin-(1-7) involves mas-mediated NO release from platelets.** *Mol Med* 2008, **14**(1-2):28-35.
251. Johnson H, Kourtis S, Waters J, Drummer OH: **Radioimmunoassay for immunoreactive [des-Leu10]-angiotensin I.** *Peptides* 1989, **10**(3):489-492.
252. Ocaranza MP, Godoy I, Jalil JE, Varas M, Collantes P, Pinto M, Roman M, Ramirez C, Copaja M, Diaz-Araya G *et al*: **Enalapril attenuates downregulation of Angiotensin-converting enzyme 2 in the late phase of ventricular dysfunction in myocardial infarcted rat.** *Hypertension* 2006, **48**(4):572-578.
253. Kokkonen JO, Saarinen J, Kovanen PT: **Regulation of local angiotensin II formation in the human heart in the presence of interstitial fluid. Inhibition of chymase by protease inhibitors of interstitial fluid and of angiotensin-converting enzyme by Ang-(1-9) formed by heart carboxypeptidase A-like activity.** *Circulation* 1997, **95**(6):1455-1463.
254. Campbell DJ, Lawrence AC, Towrie A, Kladis A, Valentijn AJ: **Differential regulation of angiotensin peptide levels in plasma and kidney of the rat.** *Hypertension* 1991, **18**(6):763-773.
255. Snyder RA, Wintroub BU: **Inhibition of angiotensin-converting enzyme by des-Leu10-angiotensin I: a potential mechanism of endogenous angiotensin-converting enzyme regulation.** *Biochim Biophys Acta* 1986, **871**(1):1-5.
256. Snyder RA, Watt KW, Wintroub BU: **A human platelet angiotensin I-processing system. Identification of components and inhibition of angiotensin-converting enzyme by product.** *J Biol Chem* 1985, **260**(13):7857-7860.
257. Jackman HL, Massad MG, Sekosan M, Tan F, Brovkovich V, Marcic BM, Erdos EG: **Angiotensin 1-9 and 1-7 release in human heart: role of cathepsin A.** *Hypertension* 2002, **39**(5):976-981.
258. Sadowski J, Badzyska B: **Intrarenal vasodilator systems: NO, prostaglandins and bradykinin. An integrative approach.** *J Physiol Pharmacol* 2008, **59** Suppl 9:105-119.
259. Kramkowski K, Mogielnicki A, Leszczynska A, Buczek W: **Angiotensin-(1-9), the product of angiotensin I conversion in platelets, enhances arterial thrombosis in rats.** *J Physiol Pharmacol*, **61**(3):317-324.
260. Mogielnicki A, Chabielska E, Pawlak R, Szemraj J, Buczek W: **Angiotensin II enhances thrombosis development in renovascular hypertensive rats.** *Thromb Haemost* 2005, **93**(6):1069-1076.
261. Kaminska M, Mogielnicki A, Stankiewicz A, Kramkowski K, Domaniewski T, Buczek W, Chabielska E: **Angiotensin II via AT1 receptor accelerates arterial thrombosis in renovascular hypertensive rats.** *J Physiol Pharmacol* 2005, **56**(4):571-585.
262. Kucharewicz I, Pawlak R, Matys T, Pawlak D, Buczek W: **Antithrombotic effect of captopril and losartan is mediated by angiotensin-(1-7).** *Hypertension* 2002, **40**(5):774-779.
263. Remkova A, Kratochvil'ova H, Durina J: **Impact of the therapy by renin-angiotensin system targeting antihypertensive agents perindopril versus telmisartan on prothrombotic state in essential hypertension.** *J Hum Hypertens* 2008, **22**(5):338-345.

264. Ghiadoni L, Magagna A, Versari D, Kardasz I, Huang Y, Taddei S, Salvetti A: **Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function.** *Hypertension* 2003, **41**(6):1281-1286.
265. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Sudano I, Salvetti A: **Effects of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction: clinical implications.** *Drugs* 2002, **62**(2):265-284.
266. **PERTINENT--perindopril-thrombosis, inflammation, endothelial dysfunction and neurohormonal activation trial: a sub-study of the EUROPA study.** *Cardiovasc Drugs Ther* 2003, **17**(1):83-91.
267. Ceconi C, Fox KM, Remme WJ, Simoons ML, Bertrand M, Parrinello G, Kluft C, Blann A, Cokkinos D, Ferrari R: **ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT.** *Cardiovasc Res* 2007, **73**(1):237-246.
268. Riondino S, Pignatelli P, Pulcinelli FM, Lenti L, Di Veroli C, Marigliano V, Gazzaniga PP: **Platelet hyperactivity in hypertensive older patients is controlled by lowering blood pressure.** *J Am Geriatr Soc* 1999, **47**(8):943-947.
269. Okrucka A, Pechan J, Kratochvilova H: **Effects of the angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor perindopril on endothelial and platelet functions in essential hypertension.** *Platelets* 1998, **9**(1):63-67.
270. Kishi Y, Ohta S, Kasuya N, Sakita SY, Ashikaga T, Isobe M: **Perindopril augments ecto-ATP diphosphohydrolase activity and enhances endothelial anti-platelet function in human umbilical vein endothelial cells.** *J Hypertens* 2003, **21**(7):1347-1353.
271. Sakata K, Pawlak R, Urano T, Takada A: **Effects of a long-term pharmacological interruption of the renin-angiotensin system on the fibrinolytic system in essential hypertension.** *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002, **32**(2):67-75.
272. Matsumoto T, Minai K, Horie H, Ohira N, Takashima H, Tarutani Y, Yasuda Y, Ozawa T, Matsuo S, Kinoshita M *et al*: **Angiotensin-converting enzyme inhibition but not angiotensin II type 1 receptor antagonism augments coronary release of tissue plasminogen activator in hypertensive patients.** *J Am Coll Cardiol* 2003, **41**(8):1373-1379.
273. Fogari R, Zoppi A, Preti P, Fogari E, Malamani G, Mugellini A: **Differential effects of ACE-inhibition and angiotensin II antagonism on fibrinolysis and insulin sensitivity in hypertensive postmenopausal women.** *Am J Hypertens* 2001, **14**(9 Pt 1):921-926.
274. Shao J, Nangaku M, Inagi R, Kato H, Miyata T, Matsusaka T, Noiri E, Fujita T: **Receptor-independent intracellular radical scavenging activity of an angiotensin II receptor blocker.** *J Hypertens* 2007, **25**(8):1643-1649.
275. Makris TK, Stavroulakis GA, Krespi PG, Hatzizacharias AN, Triposkiadis FK, Tsoukala CG, Votteas VV, Kyriakidis MK: **Fibrinolytic/hemostatic variables in arterial hypertension: response to treatment with irbesartan or atenolol.** *Am J Hypertens* 2000, **13**(7):783-788.
276. Nagel JM, Tietz AB, Goke B, Parhofer KG: **The effect of telmisartan on glucose and lipid metabolism in nondiabetic, insulin-resistant subjects.** *Metabolism* 2006, **55**(9):1149-1154.
277. Li-Saw-Hee FL, Beevers DG, Lip GY: **Effect of antihypertensive therapy using enalapril or losartan on haemostatic markers in essential hypertension: a pilot prospective randomised double-blind parallel group trial.** *Int J Cardiol* 2001, **78**(3):241-246.
278. Remkova A, Kratochvilova H: **Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril on haemostasis in essential hypertension.** *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000, **11**(7):641-644.

279. Ma J, Albornoz F, Yu C, Byrne DW, Vaughan DE, Brown NJ: **Differing effects of mineralocorticoid receptor-dependent and -independent potassium-sparing diuretics on fibrinolytic balance.** *Hypertension* 2005, **46**(2):313-320.
280. Bauersachs J, Heck M, Fraccarollo D, Hildemann SK, Ertl G, Wehling M, Christ M: **Addition of spironolactone to angiotensin-converting enzyme inhibition in heart failure improves endothelial vasomotor dysfunction: role of vascular superoxide anion formation and endothelial nitric oxide synthase expression.** *J Am Coll Cardiol* 2002, **39**(2):351-358.
281. Schafer A, Fraccarollo D, Hildemann S, Christ M, Eigenthaler M, Kobsar A, Walter U, Bauersachs J: **Inhibition of platelet activation in congestive heart failure by aldosterone receptor antagonism and ACE inhibition.** *Thromb Haemost* 2003, **89**(6):1024-1030.
282. Serebruany VL, Malinin A, Barsness G, Vahabi J, Atar D: **Effects of aliskiren, a renin inhibitor, on biomarkers of platelet activity, coagulation and fibrinolysis in subjects with multiple risk factors for vascular disease.** *J Hum Hypertens* 2008, **22**(5):303-310.
283. Vanhoutte PM, Boulanger CM, Mombouli JV: **Endothelium-derived relaxing factors and converting enzyme inhibition.** *Am J Cardiol* 1995, **76**(15):3E-12E.
284. Pathansali R, Smith NM, Bath PM: **Prothrombotic megakaryocyte and platelet changes in hypertension are reversed following treatment: a pilot study.** *Platelets* 2001, **12**(3):144-149.
285. Morris JN: **Recent history of coronary disease.** *Lancet* 1951, **1**(6646):69-73.
286. Libby P, Geng YJ, Aikawa M, Schoenbeck U, Mach F, Clinton SK, Sukhova GK, Lee RT: **Macrophages and atherosclerotic plaque stability.** *Curr Opin Lipidol* 1996, **7**(5):330-335.
287. Sinclair HM: **Deficiency of essential fatty acids and atherosclerosis, etcetera.** *Lancet* 1956, **270**(6919):381-383.
288. Bangham AD: **A correlation between surface charge and coagulant action of phospholipids.** *Nature* 1961, **192**:1197-1198.
289. Kim WM, Merskey C, Deming QB, Adel HN, Wolinsky H, Clarkson TB, Lofland HB: **Hyperlipidemia, hypercoagulability, and accelerated thrombosis: studies in congenitally hyperlipidemic rats and in rats and monkeys with induced hyperlipidemia.** *Blood* 1976, **47**(2):275-286.
290. DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, Lang HT: **Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction.** *N Engl J Med* 1980, **303**(16):897-902.
291. Mitropoulos KA, Esnouf MP, Meade TW: **Increased factor VII coagulant activity in the rabbit following diet-induced hypercholesterolaemia. Evidence for increased conversion of VII to alpha VIIa and higher flux within the coagulation pathway.** *Atherosclerosis* 1987, **63**(1):43-52.
292. Bladbjerg EM, Tholstrup T, Marckmann P, Sandstrom B, Jespersen J: **Dietary changes in fasting levels of factor VII coagulant activity (FVII:C) are accompanied by changes in factor VII protein and other vitamin K-dependent proteins.** *Thromb Haemost* 1995, **73**(2):239-242.
293. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, Miller GJ, Chakrabarti RR, North WR, Haines AP, Stirling Y, Imeson JD, Thompson SG: **Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study.** *Lancet* 1986, **2**(8506):533-537.
294. Miller GJ, Martin JC, Webster J, Wilkes H, Miller NE, Wilkinson WH, Meade TW: **Association between dietary fat intake and plasma factor VII coagulant activity--a predictor of cardiovascular mortality.** *Atherosclerosis* 1986, **60**(3):269-277.
295. Mitropoulos KA, Reeves BE, O'Brien DP, Cooper JA, Martin JC: **The relationship between factor VII coagulant activity and factor XII activation induced in plasma**

- by endogenous or exogenously added contact surface. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993, **4**(2):223-234.
296. Mitropoulos KA, Esnouf MP: **The autoactivation of factor XII in the presence of long-chain saturated fatty acids—a comparison with the potency of sulphatides and dextran sulphate.** *Thromb Haemost* 1991, **66**(4):446-452.
297. Kelly FD, Sinclair AJ, Mann NJ, Turner AH, Abedin L, Li D: **A stearic acid-rich diet improves thrombogenic and atherogenic risk factor profiles in healthy males.** *Eur J Clin Nutr* 2001, **55**(2):88-96.
298. Tholstrup T, Miller GJ, Bysted A, Sandstrom B: **Effect of individual dietary fatty acids on postprandial activation of blood coagulation factor VII and fibrinolysis in healthy young men.** *Am J Clin Nutr* 2003, **77**(5):1125-1132.
299. Miller GJ, Cruickshank JK, Ellis LJ, Thompson RL, Wilkes HC, Stirling Y, Mitropoulos KA, Allison JV, Fox TE, Walker AO: **Fat consumption and factor VII coagulant activity in middle-aged men. An association between a dietary and thrombogenic coronary risk factor.** *Atherosclerosis* 1989, **78**(1):19-24.
300. Miller GJ, Stirling Y, Howarth DJ, Cooper JC, Green FR, Lane A, Humphries S: **Dietary fat intake and plasma factor VII antigen concentration.** *Thromb Haemost* 1995, **73**(5):893.
301. Mennen LI, Witteman JC, den Breeijen JH, Schouten EG, de Jong PT, Hofman A, Grobbee DE: **The association of dietary fat and fiber with coagulation factor VII in the elderly: the Rotterdam Study.** *Am J Clin Nutr* 1997, **65**(3):732-736.
302. Sanders TA, Miller GJ, de Grass T, Yahia N: **Postprandial activation of coagulant factor VII by long-chain dietary fatty acids.** *Thromb Haemost* 1996, **76**(3):369-371.
303. Silveira A: **Postprandial triglycerides and blood coagulation.** *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001, **109**(4):S527-532.
304. Mitropoulos KA, Miller GJ, Martin JC, Reeves BE, Cooper J: **Dietary fat induces changes in factor VII coagulant activity through effects on plasma free stearic acid concentration.** *Arterioscler Thromb* 1994, **14**(2):214-222.
305. Sanders TA, de Grassi T, Miller GJ, Morrissey JH: **Influence of fatty acid chain length and cis/trans isomerization on postprandial lipemia and factor VII in healthy subjects (postprandial lipids and factor VII).** *Atherosclerosis* 2000, **149**(2):413-420.
306. Hunter KA, Crosbie LC, Horgan GW, Miller GJ, Dutta-Roy AK: **Effect of diets rich in oleic acid, stearic acid and linoleic acid on postprandial haemostatic factors in young healthy men.** *Br J Nutr* 2001, **86**(2):207-215.
307. Roche HM, Zampelas A, Knapper JM, Webb D, Brooks C, Jackson KG, Wright JW, Gould BJ, Kafatos A, Gibney MJ *et al*: **Effect of long-term olive oil dietary intervention on postprandial triacylglycerol and factor VII metabolism.** *Am J Clin Nutr* 1998, **68**(3):552-560.
308. Silva KD, Kelly CN, Jones AE, Smith RD, Wootton SA, Miller GJ, Williams CM: **Chylomicron particle size and number, factor VII activation and dietary monounsaturated fatty acids.** *Atherosclerosis* 2003, **166**(1):73-84.
309. Zampelas A, Roche H, Knapper JM, Jackson KG, Tornaritis M, Hatzis C, Gibney MJ, Kafatos A, Gould BJ, Wright J *et al*: **Differences in postprandial lipaemic response between Northern and Southern Europeans.** *Atherosclerosis* 1998, **139**(1):83-93.
310. Yahia N, Sanders TA: **The influence of dietary fat on postprandial lipaemia and factor VII coagulant activity in human subjects.** *Proc Nutr Soc* 1997, **56**(1B):489-496.
311. Mennen L, de Maat M, Meijer G, Zock P, Grobbee D, Kok F, Kluit C, Schouten E: **Factor VIIa response to a fat-rich meal does not depend on fatty acid composition: a randomized controlled trial.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998, **18**(4):599-603.

312. Larsen LF, Bladbjerg EM, Jespersen J, Marckmann P: **Effects of dietary fat quality and quantity on postprandial activation of blood coagulation factor VII.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997, **17**(11):2904-2909.
313. Wildgoose P, Kisiel W: **Activation of human factor VII by factors IXa and Xa on human bladder carcinoma cells.** *Blood* 1989, **73**(7):1888-1895.
314. Moyer MP, Tracy RP, Tracy PB, van't Veer C, Sparks CE, Mann KG: **Plasma lipoproteins support prothrombinase and other procoagulant enzymatic complexes.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998, **18**(3):458-465.
315. Havel RJ, Kane JP, Kashyap ML: **Interchange of apolipoproteins between chylomicrons and high density lipoproteins during alimentary lipemia in man.** *J Clin Invest* 1973, **52**(1):32-38.
316. Perez-Jimenez F, Castro P, Lopez-Miranda J, Paz-Rojas E, Blanco A, Lopez-Segura F, Velasco F, Marin C, Fuentes F, Ordovas JM: **Circulating levels of endothelial function are modulated by dietary monounsaturated fat.** *Atherosclerosis* 1999, **145**(2):351-358.
317. Hamon Y, Broccardo C, Chambenoit O, Luciani MF, Toti F, Chaslin S, Freyssinet JM, Devaux PF, McNeish J, Marguet D *et al*: **ABC1 promotes engulfment of apoptotic cells and transbilayer redistribution of phosphatidylserine.** *Nat Cell Biol* 2000, **2**(7):399-406.
318. Smith JD, Waelde C, Horwitz A, Zheng P: **Evaluation of the role of phosphatidylserine translocase activity in ABCA1-mediated lipid efflux.** *J Biol Chem* 2002, **277**(20):17797-17803.
319. Miller GJ, Cooke CJ, Nanjee MN, Howarth DJ, Cooper JA, Stepanova IP, Morrissey JH, Miller NE: **Factor VII activation, apolipoprotein A-I and reverse cholesterol transport: possible relevance for postprandial lipaemia.** *Thromb Haemost* 2002, **87**(3):477-482.
320. Nanjee MN, Cooke CJ, Garvin R, Semeria F, Lewis G, Olszewski WL, Miller NE: **Intravenous apoA-I/lecithin discs increase pre-beta-HDL concentration in tissue fluid and stimulate reverse cholesterol transport in humans.** *J Lipid Res* 2001, **42**(10):1586-1593.
321. Wahli W, Braissant O, Desvergne B: **Peroxisome proliferator activated receptors: transcriptional regulators of adipogenesis, lipid metabolism and more.** *Chem Biol* 1995, **2**(5):261-266.
322. Lin Q, Ruuska SE, Shaw NS, Dong D, Noy N: **Ligand selectivity of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha.** *Biochemistry* 1999, **38**(1):185-190.
323. Chinetti G, Lestavel S, Bocher V, Remaley AT, Neve B, Torra IP, Teissier E, Minnich A, Jaye M, Duverger N *et al*: **PPAR-alpha and PPAR-gamma activators induce cholesterol removal from human macrophage foam cells through stimulation of the ABCA1 pathway.** *Nat Med* 2001, **7**(1):53-58.
324. Miller GJ, Howarth DJ, Attfield JC, Cooke CJ, Nanjee MN, Olszewski WL, Morrissey JH, Miller NE: **Haemostatic factors in human peripheral afferent lymph.** *Thromb Haemost* 2000, **83**(3):427-432.
325. Perez-Jimenez F, Alvarez de Cienfuegos G, Badimon L, Barja G, Battino M, Blanco A, Bonanome A, Colomer R, Corella-Piquer D, Covas I *et al*: **International conference on the healthy effect of virgin olive oil.** *Eur J Clin Invest* 2005, **35**(7):421-424.
326. Banfi C, Rise P, Mussoni L, Galli C, Tremoli E: **Linoleic acid enhances the secretion of plasminogen activator inhibitor type 1 by HepG2 cells.** *J Lipid Res* 1997, **38**(5):860-869.
327. Nilsson L, Banfi C, Diczfalusy U, Tremoli E, Hamsten A, Eriksson P: **Unsaturated fatty acids increase plasminogen activator inhibitor-1 expression in endothelial cells.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998, **18**(11):1679-1685.
328. Knapp HR: **Dietary fatty acids in human thrombosis and hemostasis.** *Am J Clin Nutr* 1997, **65**(5 Suppl):1687S-1698S.

329. Lopez-Segura F, Velasco F, Lopez-Miranda J, Castro P, Lopez-Pedrerera R, Blanco A, Jimenez-Pereperez J, Torres A, Trujillo J, Ordovas JM *et al*: **Monounsaturated fatty acid-enriched diet decreases plasma plasminogen activator inhibitor type 1.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996, **16**(1):82-88.
330. Ihara H, Urano T, Takada A, Loskutoff DJ: **Induction of plasminogen activator inhibitor 1 gene expression in adipocytes by thiazolidinediones.** *Faseb J* 2001, **15**(7):1233-1235.
331. Asplund-Carlson A, Hamsten A, Wiman B, Carlson LA: **Relationship between plasma plasminogen activator inhibitor-1 activity and VLDL triglyceride concentration, insulin levels and insulin sensitivity: studies in randomly selected normo- and hypertriglyceridaemic men.** *Diabetologia* 1993, **36**(9):817-825.
332. Delgado-Lista J, Lopez-Miranda J, Cortes B, Perez-Martinez P, Lozano A, Gomez-Luna R, Gomez P, Gomez MJ, Criado J, Fuentes F *et al*: **Chronic dietary fat intake modifies the postprandial response of hemostatic markers to a single fatty test meal.** *Am J Clin Nutr* 2008, **87**(2):317-322.
333. Nieuwenhuys CM, Hornstra G: **The effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on arterial thrombosis tendency and platelet function in rats.** *Biochim Biophys Acta* 1998, **1390**(3):313-322.
334. Nelson GJ, Schmidt PS, Bartolini GL, Kelley DS, Kyle D: **The effect of dietary docosahexaenoic acid on platelet function, platelet fatty acid composition, and blood coagulation in humans.** *Lipids* 1997, **32**(11):1129-1136.
335. Smith RD, Kelly CN, Fielding BA, Hauton D, Silva KD, Nydahl MC, Miller GJ, Williams CM: **Long-term monounsaturated fatty acid diets reduce platelet aggregation in healthy young subjects.** *Br J Nutr* 2003, **90**(3):597-606.
336. Freese R, Mutanen M, Valsta LM, Salminen I: **Comparison of the effects of two diets rich in monounsaturated fatty acids differing in their linoleic/alpha-linolenic acid ratio on platelet aggregation.** *Thromb Haemost* 1994, **71**(1):73-77.
337. Turpeinen AM, Pajari AM, Freese R, Sauer R, Mutanen M: **Replacement of dietary saturated by unsaturated fatty acids: effects of platelet protein kinase C activity, urinary content of 2,3-dinor-TXB2 and in vitro platelet aggregation in healthy man.** *Thromb Haemost* 1998, **80**(4):649-655.
338. Aoki R, Ikarugi H, Naemura A, Ijiri Y, Yamashita T, Yamamoto J: **Endothelial dysfunction precedes atherosclerotic lesions and platelet activation in high fat diet-induced prothrombotic state.** *Thromb Res* 2006, **117**(5):529-535.
339. de Man FH, Nieuwland R, van der Laarse A, Romijn F, Smelt AH, Gevers Leuven JA, Sturk A: **Activated platelets in patients with severe hypertriglyceridemia: effects of triglyceride-lowering therapy.** *Atherosclerosis* 2000, **152**(2):407-414.
340. Kozima Y, Urano T, Serizawa K, Takada Y, Takada A: **Impaired fibrinolytic activity induced by ingestion of butter: effect of increased plasma lipids on the fibrinolytic activity.** *Thromb Res* 1993, **70**(2):191-202.
341. Salah-Uddin H, Gordon MJ, Ford I, Tandon NN, Greaves M, Duttaroy AK: **Surface expression of fatty acid translocase (FAT/CD36) on platelets in myeloproliferative disorders and non-insulin dependent diabetes mellitus: effect on arachidonic acid uptake.** *Mol Cell Biochem* 2002, **239**(1-2):203-211.
342. Hunter KA, Crosbie LC, Weir A, Miller GJ, Dutta-Roy AK: **A residential study comparing the effects of diets rich in stearic acid, oleic acid, and linoleic acid on fasting blood lipids, hemostatic variables and platelets in young healthy men.** *J Nutr Biochem* 2000, **11**(7-8):408-416.
343. Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Ajani UA, Carey VJ, Willett WC, Ruskin JN, Manson JE: **Fish consumption and risk of sudden cardiac death.** *Jama* 1998, **279**(1):23-28.

344. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm EB, Wolk A, Colditz GA, Hennekens CH, Willett WC: **Dietary intake of alpha-linolenic acid and risk of fatal ischemic heart disease among women.** *Am J Clin Nutr* 1999, **69**(5):890-897.
345. **Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico.** *Lancet* 1999, **354**(9177):447-455.
346. Dyerberg J, Bang HO, Stoffersen E, Moncada S, Vane JR: **Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis?** *Lancet* 1978, **2**(8081):117-119.
347. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D: **Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population.** *N Engl J Med* 2003, **348**(26):2599-2608.
348. Miller GJ, Martin JC, Mitropoulos KA, Reeves BE, Thompson RL, Meade TW, Cooper JA, Cruickshank JK: **Plasma factor VII is activated by postprandial triglyceridaemia, irrespective of dietary fat composition.** *Atherosclerosis* 1991, **86**(2-3):163-171.
349. Mennen LI, de Maat MP, Meijer G, Zock P, Grobbee DE, Kok FJ, Kluit C, Schouten EG: **Postprandial response of activated factor VII in elderly women depends on the R353Q polymorphism.** *Am J Clin Nutr* 1999, **70**(4):435-438.
350. Sanders TA, de Grassi T, Miller GJ, Humphries SE: **Dietary oleic and palmitic acids and postprandial factor VII in middle-aged men heterozygous and homozygous for factor VII R353Q polymorphism.** *Am J Clin Nutr* 1999, **69**(2):220-225.
351. Cox CL, Stanhope KL, Schwarz JM, Graham JL, Hatcher B, Griffen SC, Bremer AA, Berglund L, McGahan JP, Havel PJ *et al*: **Consumption of fructose-sweetened beverages for 10 weeks reduces net fat oxidation and energy expenditure in overweight/obese men and women.** *Eur J Clin Nutr*, **66**(2):201-208.
352. Bernstein AM, Sun Q, Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Willett WC: **Major dietary protein sources and risk of coronary heart disease in women.** *Circulation*, **122**(9):876-883.
353. Ahuja KD, Thomas GA, Adams MJ, Ball MJ: **Postprandial platelet aggregation: effects of different meals and glycemic index.** *Eur J Clin Nutr*, **66**(6):722-726.
354. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS: **Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis.** *Jama* 2003, **289**(19):2534-2544.
355. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL: **Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review.** *Hypertension* 2006, **48**(2):219-224.
356. Hiltunen TP, Suonsyrja T, Hannila-Handelberg T, Paavonen KJ, Miettinen HE, Strandberg T, Tikkanen I, Tilvis R, Pentikainen PJ, Virolainen J *et al*: **Predictors of antihypertensive drug responses: initial data from a placebo-controlled, randomized, cross-over study with four antihypertensive drugs (The GENRES Study).** *Am J Hypertens* 2007, **20**(3):311-318.
357. Shafi T, Appel LJ, Miller ER, 3rd, Klag MJ, Parekh RS: **Changes in serum potassium mediate thiazide-induced diabetes.** *Hypertension* 2008, **52**(6):1022-1029.
358. **Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group.** *Jama* 1991, **265**(24):3255-3264.
359. **Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT).** *Jama* 2002, **288**(23):2981-2997.



360. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C *et al*: **Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older.** *N Engl J Med* 2008, **358**(18):1887-1898.
361. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M: **Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study.** *Circulation* 2006, **113**(9):1213-1225.
362. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A: **New-onset diabetes and antihypertensive drugs.** *J Hypertens* 2006, **24**(1):3-10.
363. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE: **A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension.** *Am J Med* 2003, **115**(1):41-46.
364. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O: **Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis.** *Lancet* 2005, **366**(9496):1545-1553.
365. Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH: **Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension.** *J Am Coll Cardiol* 2008, **52**(18):1482-1489.
366. Law MR, Morris JK, Wald NJ: **Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies.** *Bmj* 2009, **338**:b1665.
367. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR: **Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes.** *N Engl J Med* 2008, **359**(15):1565-1576.
368. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ: **Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials.** *Am J Med* 2009, **122**(3):290-300.
369. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, Hansson L, Magnani B, Rahn KH, Reid JL *et al*: **Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial.** *Circulation* 2002, **106**(19):2422-2427.
370. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, Raskin P, Wright JT, Jr., Oakes R, Lukas MA *et al*: **Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial.** *Jama* 2004, **292**(18):2227-2236.
371. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, Kardesoglu E, Kilic S, Turhan H, Yilmaz MI, Ozcan O, Yaman H, Isik E *et al*: **Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients.** *J Hypertens* 2006, **24**(3):591-596.
372. Wang JG, Li Y, Franklin SS, Safar M: **Prevention of stroke and myocardial infarction by amlodipine and Angiotensin receptor blockers: a quantitative overview.** *Hypertension* 2007, **50**(1):181-188.
373. Grossman E, Messerli FH: **Effect of calcium antagonists on plasma norepinephrine levels, heart rate, and blood pressure.** *Am J Cardiol* 1997, **80**(11):1453-1458.
374. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancia G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M *et al*: **A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial.** *Jama* 2003, **290**(21):2805-2816.
375. Chrysant SG, Weder AB, McCarron DA, Canossa-Terris M, Cohen JD, Gunter PA, Hamilton BP, Lewin AJ, Mennella RF, Kirkegaard LW *et al*: **Effects of isradipine or**

- enalapril on blood pressure in salt-sensitive hypertensives during low and high dietary salt intake. MIST II Trial Investigators. *Am J Hypertens* 2000, 13(11):1180-1188.**
376. Turnbull F, Neal B, Pfeffer M, Kostis J, Algert C, Woodward M, Chalmers J, Zanchetti A, MacMahon S: **Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2007, 25(5):951-958.**
377. **Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001, 358(9287):1033-1041.**
378. Fox KM, Henderson JR, Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, Simoons ML: **The European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease (EUROPA). *Eur Heart J* 1998, 19 Suppl J:J52-55.**
379. Oakley FR, Sanders TA, Miller GJ: **Postprandial effects of an oleic acid-rich oil compared with butter on clotting factor VII and fibrinolysis in healthy men. *Am J Clin Nutr* 1998, 68(6):1202-1207.**
380. Bakris GL, Ruilope L, Locatelli F, Ptaszynska A, Pieske B, de Champlain J, Weber MA, Raz I: **Treatment of microalbuminuria in hypertensive subjects with elevated cardiovascular risk: results of the IMPROVE trial. *Kidney Int* 2007, 72(7):879-885.**
381. Weir MR: **Targeting mechanisms of hypertensive vascular disease with dual calcium channel and renin-angiotensin system blockade. *J Hum Hypertens* 2007, 21(10):770-779.**
382. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupte J, Gatlin M, Velazquez EJ: **Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008, 359(23):2417-2428.**
383. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O *et al*: **Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002, 359(9311):995-1003.**
384. Jordan J, Engeli S, Boye SW, Le Breton S, Keefe DL: **Direct Renin inhibition with aliskiren in obese patients with arterial hypertension. *Hypertension* 2007, 49(5):1047-1055.**
385. Sealey JE, Laragh JH: **Aliskiren, the first renin inhibitor for treating hypertension: reactive renin secretion may limit its effectiveness. *Am J Hypertens* 2007, 20(5):587-597.**
386. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK: **Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008, 358(23):2433-2446.**
387. Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, Verma A, Berglund T, Lukashevich V, Cherif Papst C, Smith BA, Dahlof B: **Effect of the direct Renin inhibitor aliskiren, the Angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2009, 119(4):530-537.**
388. O'Brien E, Barton J, Nussberger J, Mulcahy D, Jensen C, Dicker P, Stanton A: **Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma renin activity in combination with a thiazide diuretic, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker. *Hypertension* 2007, 49(2):276-284.**
389. Einhorn PT, Davis BR, Massie BM, Cushman WC, Piller LB, Simpson LM, Levy D, Nwachuku CE, Black HR: **The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) Heart Failure Validation Study: diagnosis and prognosis. *Am Heart J* 2007, 153(1):42-53.**
390. Neaton JD, Grimm RH, Jr., Prineas RJ, Stamler J, Grandits GA, Elmer PJ, Cutler JA, Flack JM, Schoenberger JA, McDonald R *et al*: **Treatment of Mild Hypertension**

- Study. Final results. Treatment of Mild Hypertension Study Research Group.** *Jama* 1993, **270**(6):713-724.
391. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL, Jr., Dixon CM, Kusek JW, Lepor H, McVary KT, Nyberg LM, Jr., Clarke HS *et al*: **The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia.** *N Engl J Med* 2003, **349**(25):2387-2398.
392. Lip GY: **Hypertension, platelets, and the endothelium: the "thrombotic paradox" of hypertension (or "Birmingham paradox") revisited.** *Hypertension* 2003, **41**(2):199-200.
393. Kamath S, Blann AD, Lip GY: **Platelets and atrial fibrillation.** *Eur Heart J* 2001, **22**(24):2233-2242.
394. Vinik AI, Erbas T, Park TS, Nolan R, Pittenger GL: **Platelet dysfunction in type 2 diabetes.** *Diabetes Care* 2001, **24**(8):1476-1485.
395. Gleerup G, Winther K: **Decreased fibrinolytic activity and increased platelet function in hypertension. Possible influence of calcium antagonism.** *Am J Hypertens* 1991, **4**(2 Pt 2):168S-171S.
396. Blann AD, Lip GY, Islim IF, Beevers DG: **Evidence of platelet activation in hypertension.** *J Hum Hypertens* 1997, **11**(9):607-609.
397. Goto S, Tamura N, Eto K, Ikeda Y, Handa S: **Functional significance of adenosine 5'-diphosphate receptor (P2Y<sub>12</sub>) in platelet activation initiated by binding of von Willebrand factor to platelet GP I<sub>b</sub>α induced by conditions of high shear rate.** *Circulation* 2002, **105**(21):2531-2536.
398. Spencer CG, Gurney D, Blann AD, Beevers DG, Lip GY: **Von Willebrand factor, soluble P-selectin, and target organ damage in hypertension: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT).** *Hypertension* 2002, **40**(1):61-66.
399. Nomura S, Imamura A, Okuno M, Kamiyama Y, Fujimura Y, Ikeda Y, Fukuhara S: **Platelet-derived microparticles in patients with arteriosclerosis obliterans: enhancement of high shear-induced microparticle generation by cytokines.** *Thromb Res* 2000, **98**(4):257-268.
400. Letcher RL, Chien S, Pickering TG, Sealey JE, Laragh JH: **Direct relationship between blood pressure and blood viscosity in normal and hypertensive subjects. Role of fibrinogen and concentration.** *Am J Med* 1981, **70**(6):1195-1202.
401. Lip GY, Blann AD, Farooqi IS, Zarifis J, Sagar G, Beevers DG: **Sequential alterations in haemorheology, endothelial dysfunction, platelet activation and thrombogenesis in relation to prognosis following acute stroke: The West Birmingham Stroke Project.** *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002, **13**(4):339-347.
402. Camilletti A, Moretti N, Giacchetti G, Faloia E, Martarelli D, Mantero F, Mazzanti L: **Decreased nitric oxide levels and increased calcium content in platelets of hypertensive patients.** *Am J Hypertens* 2001, **14**(4 Pt 1):382-386.
403. Varani K, Gessi S, Caiazza A, Rastelli G, Portaluppi F, Borea PA: **Platelet alpha<sub>2</sub>-adrenoceptor alterations in patients with essential hypertension.** *Br J Clin Pharmacol* 1999, **47**(2):167-172.
404. Larsson PT, Wallen NH, Martinsson A, Egberg N, Hjemdahl P: **Significance of platelet beta-adrenoceptors for platelet responses in vivo and in vitro.** *Thromb Haemost* 1992, **68**(6):687-693.
405. Haller H, Ludersdorf M, Lenz T, Distler A, Philipp T: **Changes in sensitivity to angiotensin II in platelets.** *J Cardiovasc Pharmacol* 1987, **10 Suppl 10**:S44-47.
406. Spalding A, Vaitkevicius H, Dill S, MacKenzie S, Schmaier A, Lockette W: **Mechanism of epinephrine-induced platelet aggregation.** *Hypertension* 1998, **31**(2):603-607.
407. Mazzanti L, Mutus B: **Diabetes-induced alterations in platelet metabolism.** *Clin Biochem* 1997, **30**(7):509-515.

408. Jilma B, Fasching P, Ruthner C, Rumpfmayr A, Ruzicka S, Kapiotis S, Wagner OF, Eichler HG: **Elevated circulating P-selectin in insulin dependent diabetes mellitus.** *Thromb Haemost* 1996, **76**(3):328-332.
409. Forte P, Copland M, Smith LM, Milne E, Sutherland J, Benjamin N: **Basal nitric oxide synthesis in essential hypertension.** *Lancet* 1997, **349**(9055):837-842.
410. Hamilton CA, Brosnan MJ, McIntyre M, Graham D, Dominiczak AF: **Superoxide excess in hypertension and aging: a common cause of endothelial dysfunction.** *Hypertension* 2001, **37**(2 Pt 2):529-534.
411. Chowdhary S, Townend JN: **Nitric oxide and hypertension: not just an endothelium derived relaxing factor!** *J Hum Hypertens* 2001, **15**(4):219-227.
412. Poli KA, Tofler GH, Larson MG, Evans JC, Sutherland PA, Lipinska I, Mittleman MA, Muller JE, D'Agostino RB, Wilson PW *et al*: **Association of blood pressure with fibrinolytic potential in the Framingham offspring population.** *Circulation* 2000, **101**(3):264-269.
413. Jeng JR, Sheu WH, Jeng CY, Huang SH, Shieh SM: **Impaired fibrinolysis and insulin resistance in patients with hypertension.** *Am J Hypertens* 1996, **9**(5):484-490.
414. Stiko-Rahm A, Wiman B, Hamsten A, Nilsson J: **Secretion of plasminogen activator inhibitor-1 from cultured human umbilical vein endothelial cells is induced by very low density lipoprotein.** *Arteriosclerosis* 1990, **10**(6):1067-1073.
415. Vague P, Juhan-Vague I, Alessi MC, Badier C, Valadier J: **Metformin decreases the high plasminogen activator inhibition capacity, plasma insulin and triglyceride levels in non-diabetic obese subjects.** *Thromb Haemost* 1987, **57**(3):326-328.
416. Kooistra T, Bosma PJ, Tons HA, van den Berg AP, Meyer P, Princen HM: **Plasminogen activator inhibitor 1: biosynthesis and mRNA level are increased by insulin in cultured human hepatocytes.** *Thromb Haemost* 1989, **62**(2):723-728.
417. Lip GY, Blann AD, Jones AF, Lip PL, Beevers DG: **Relation of endothelium, thrombogenesis, and hemorheology in systemic hypertension to ethnicity and left ventricular hypertrophy.** *Am J Cardiol* 1997, **80**(12):1566-1571.
418. Fowkes FG, Lowe GD, Housley E, Rattray A, Rumley A, Elton RA, MacGregor IR, Dawes J: **Cross-linked fibrin degradation products, progression of peripheral arterial disease, and risk of coronary heart disease.** *Lancet* 1993, **342**(8863):84-86.
419. Andersson OK, Almgren T, Persson B, Samuelsson O, Hedner T, Wilhelmson L: **Survival in treated hypertension: follow up study after two decades.** *Bmj* 1998, **317**(7152):167-171.
420. Lottermoser K, Hertfelder HJ, Vetter H, Dusing R: **Fibrinolytic function in diuretic-induced volume depletion.** *Am J Hypertens* 2000, **13**(4 Pt 1):359-363.
421. Yalcin AI, Dincer M, Aslan V, Gulbas Z: **Effect of spironolactone on impaired fibrinolysis of hypertensive patients.** *Kidney Blood Press Res* 2002, **25**(4):260-264.
422. Held C, Hjerdahl P, Rehnqvist N, Wallen NH, Bjorkander I, Eriksson SV, Forslund L, Wiman B: **Fibrinolytic variables and cardiovascular prognosis in patients with stable angina pectoris treated with verapamil or metoprolol. Results from the Angina Prognosis study in Stockholm.** *Circulation* 1997, **95**(10):2380-2386.
423. Teger-Nilsson AC, Dahlof C, Haglund E, Hedman C, Olsson G, Ablad B: **Influence of metoprolol CR/ZOK on plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in man: a pilot study.** *J Clin Pharmacol* 1990, **30**(2 Suppl):S132-137.
424. Gleerup G, Hedner T, Hjorting Hansen E, Winther K: **Does antihypertensive therapy affect the natural protection against thrombosis?** *J Cardiovasc Pharmacol* 1991, **18** Suppl 3:S34-36.
425. Dash D, Rao K: **Effect of propranolol on platelet signal transduction.** *Biochem J* 1995, **309** ( Pt 1):99-104.
426. Gleerup G, Mehlsen J, Winther K: **Does calcium channel blockade and beta-adrenergic blockade affect platelet function and fibrinolysis to a varying degree?** *J Cardiovasc Pharmacol* 1995, **25**(1):87-89.

427. Falciani M, Rinaldi B, D'Agostino B, Mazzeo F, Rossi S, Nobili B, Rossi F, Filippelli A: **Effects of nebivolol on human platelet aggregation.** *J Cardiovasc Pharmacol* 2001, **38**(6):922-929.
428. Zehetgruber M, Christ G, Gabriel H, Mundigler G, Beckmann R, Binder BR, Huber K: **Effect of antihypertensive treatment with doxazosin on insulin sensitivity and fibrinolytic parameters.** *Thromb Haemost* 1998, **79**(2):378-382.
429. Hernandez Hernandez R, Guerrero Pajuelo JR, Carvajal AR, Armas Padilla MC, Armas de Hernandez MJ, Barragan O, Boada Boada JJ: **Evidence of an antiplatelet aggregation action of doxazosin in patients with hypertension: an ex vivo study.** *Am Heart J* 1991, **121**(1 Pt 2):395-401.
430. Hernandez Hernandez R, Carvajal AR, Guerrero Pajuelo J, Armas de Hernandez MJ, Armas Padilla MC, Barragan O, Boada Boada JJ, Roa E: **The effect of doxazosin on platelet aggregation in normotensive subjects and patients with hypertension: an in vitro study.** *Am Heart J* 1991, **121**(1 Pt 2):389-394.
431. Taddei S, Viridis A, Ghiadoni L, Magagna A, Favilla S, Pompella A, Salvetti A: **Restoration of nitric oxide availability after calcium antagonist treatment in essential hypertension.** *Hypertension* 2001, **37**(3):943-948.
432. Addonizio VP, Fisher CA, Strauss JF, 3rd, Edmunds LH, Jr.: **Inhibition of human platelet function by verapamil.** *Thromb Res* 1982, **28**(4):545-556.
433. Hamdan AD, Quist WC, Gagne JB, Feener EP: **Angiotensin-converting enzyme inhibition suppresses plasminogen activator inhibitor-1 expression in the neointima of balloon-injured rat aorta.** *Circulation* 1996, **93**(6):1073-1078.
434. Jansson JH, Boman K, Nilsson TK: **Enalapril related changes in the fibrinolytic system in survivors of myocardial infarction.** *Eur J Clin Pharmacol* 1993, **44**(5):485-488.
435. Lottermoser K, Wostmann B, Weisser B, Hertfelder HJ, Schmitz U, Vetter H, Dusing R: **Effects of captopril on fibrinolytic function in healthy humans.** *Eur J Med Res* 1999, **4**(1):31-34.
436. Vaughan DE, Rouleau JL, Pfeffer MA: **Role of the fibrinolytic system in preventing myocardial infarction.** *Eur Heart J* 1995, **16** Suppl K:31-36.
437. Trifiletti A, Barbera N, Scamardi R, Bagnato L, Pizzoleo MA, Nevoso A, Lasco A, Pedulla M, Frisina N: **Effects of medium-term antihypertensive therapy on haemostatic parameters in patients with essential hypertension.** *Haemostasis* 1997, **27**(1):35-38.
438. Skurk T, Lee YM, Nicuta-Rolfs TO, Haastert B, Wirth A, Hauner H: **Effect of the angiotensin II receptor blocker candesartan on fibrinolysis in patients with mild hypertension.** *Diabetes Obes Metab* 2004, **6**(1):56-62.
439. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L *et al*: **Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial.** *Lancet* 2004, **363**(9426):2022-2031.
440. Carvalho CR, Thirone AC, Gontijo JA, Velloso LA, Saad MJ: **Effect of captopril, losartan, and bradykinin on early steps of insulin action.** *Diabetes* 1997, **46**(12):1950-1957.
441. Kramer C, Sunkomat J, Witte J, Luchtefeld M, Walden M, Schmidt B, Tsikas D, Boger RH, Forssmann WG, Drexler H *et al*: **Angiotensin II receptor-independent antiinflammatory and antiaggregatory properties of losartan: role of the active metabolite EXP3179.** *Circ Res* 2002, **90**(7):770-776.
442. Chlopicki S, Koda M, Chabielska E, Buczek W, Gryglewski RJ: **Antiplatelet action of losartan involves TXA2 receptor antagonism but not TXA2 synthase inhibition.** *J Physiol Pharmacol* 2000, **51**(4 Pt 1):715-722.

443. Galzerano D, Capogrosso C, Di Michele S, Galzerano A, Paparello P, Lama D, Gaudio C: **New standards in hypertension and cardiovascular risk management: focus on telmisartan.** *Vasc Health Risk Manag*, 6:113-133.
444. Stangier J, Su CA, van Heiningen PN, Meinicke T, van Lier JJ, de Bruin H, Tamminga WJ, Jonkman JH: **Inhibitory effect of telmisartan on the blood pressure response to angiotensin II challenge.** *J Cardiovasc Pharmacol* 2001, 38(5):672-685.
445. Pershadsingh HA, Kurtz TW: **Insulin-sensitizing effects of telmisartan: implications for treating insulin-resistant hypertension and cardiovascular disease.** *Diabetes Care* 2004, 27(4):1015.
446. Brody R, Peleg E, Grossman E, Sharabi Y: **Production and secretion of adiponectin from 3T3-L1 adipocytes: comparison of antihypertensive drugs.** *Am J Hypertens* 2009, 22(10):1126-1129.
447. Nakamura T, Kawachi K, Saito Y, Saito T, Morishita K, Hoshino J, Hosoi T, Iwasaki T, Ohyama Y, Kurabayashi M: **Effects of ARB or ACE-inhibitor administration on plasma levels of aldosterone and adiponectin in hypertension.** *Int Heart J* 2009, 50(4):501-512.
448. Marshall TG, Lee RE, Marshall FE: **Common angiotensin receptor blockers may directly modulate the immune system via VDR, PPAR and CCR2b.** *Theor Biol Med Model* 2006, 3:1.
449. Zou Z, Xi GL, Yuan HB, Zhu QF, Shi XY: **Telmisartan versus angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials.** *J Hum Hypertens* 2009, 23(5):339-349.
450. Xi GL, Cheng JW, Lu GC: **Meta-analysis of randomized controlled trials comparing telmisartan with losartan in the treatment of patients with hypertension.** *Am J Hypertens* 2008, 21(5):546-552.
451. Williams B, Lacourciere Y, Schumacher H, Gosse P, Neutel JM: **Antihypertensive efficacy of telmisartan vs ramipril over the 24-h dosing period, including the critical early morning hours: a pooled analysis of the PRISMA I and II randomized trials.** *J Hum Hypertens* 2009, 23(9):610-619.
452. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, Mustonen J: **Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy.** *N Engl J Med* 2004, 351(19):1952-1961.
453. Makino H, Haneda M, Babazono T, Moriya T, Ito S, Iwamoto Y, Kawamori R, Takeuchi M, Katayama S: **Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes.** *Diabetes Care* 2007, 30(6):1577-1578.
454. Galle J, Schwedhelm E, Pinnetti S, Boger RH, Wanner C: **Antiproteinuric effects of angiotensin receptor blockers: telmisartan versus valsartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy.** *Nephrol Dial Transplant* 2008, 23(10):3174-3183.
455. Bakris G, Burgess E, Weir M, Davidai G, Koval S: **Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy.** *Kidney Int* 2008, 74(3):364-369.
456. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K: **Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial.** *Lancet* 2003, 362(9386):772-776.
457. Verdecchia P, Sleight P, Mancia G, Fagard R, Trimarco B, Schmieder RE, Kim JH, Jennings G, Jansky P, Chen JH *et al*: **Effects of telmisartan, ramipril, and their combination on left ventricular hypertrophy in individuals at high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End**

- Point Trial and the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease.** *Circulation* 2009, **120**(14):1380-1389.
458. Schneider MP, Hua TA, Bohm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE: **Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition a meta-analysis.** *J Am Coll Cardiol*, **55**(21):2299-2307.
459. Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Pogue J, Sheridan P, Dagenais G, Diaz R, Avezum A, Lanan F, Probstfield J *et al*: **Effect of ramipril on the incidence of diabetes.** *N Engl J Med* 2006, **355**(15):1551-1562.
460. McCall KL, Craddock D, Edwards K: **Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor blockers on the rate of new-onset diabetes mellitus: a review and pooled analysis.** *Pharmacotherapy* 2006, **26**(9):1297-1306.
461. Watanabe M, Inukai K, Sumita T, Ikebukuro K, Ito D, Kurihara S, Ono H, Awata T, Katayama S: **Effects of telmisartan on insulin resistance in Japanese type 2 diabetic patients.** *Intern Med*, **49**(17):1843-1847.
462. Marketou ME, Kontaraki JE, Tsakountakis NA, Zacharis EA, Kochiadakis GE, Arfanakis DA, Parthenakis F, Chlouverakis G, Vardas PE: **Differential effect of telmisartan and amlodipine on monocyte chemoattractant protein-1 and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene expression in peripheral monocytes in patients with essential hypertension.** *Am J Cardiol*, **107**(1):59-63.
463. Portaluppi F, Boari B, Manfredini R: **Oxidative stress in essential hypertension.** *Curr Pharm Des* 2004, **10**(14):1695-1698.
464. Takaya T, Kawashima S, Shinohara M, Yamashita T, Toh R, Sasaki N, Inoue N, Hirata K, Yokoyama M: **Angiotensin II type 1 receptor blocker telmisartan suppresses superoxide production and reduces atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein E-deficient mice.** *Atherosclerosis* 2006, **186**(2):402-410.
465. Takai S, Kirimura K, Jin D, Muramatsu M, Yoshikawa K, Mino Y, Miyazaki M: **Significance of angiotensin II receptor blocker lipophilicities and their protective effect against vascular remodeling.** *Hypertens Res* 2005, **28**(7):593-600.
466. Nakamura K, Yamagishi S, Nakamura Y, Takenaka K, Matsui T, Jinnouchi Y, Imaizumi T: **Telmisartan inhibits expression of a receptor for advanced glycation end products (RAGE) in angiotensin-II-exposed endothelial cells and decreases serum levels of soluble RAGE in patients with essential hypertension.** *Microvasc Res* 2005, **70**(3):137-141.
467. Amano S, Yamagishi S, Inagaki Y, Okamoto T: **Angiotensin II stimulates platelet-derived growth factor-B gene expression in cultured retinal pericytes through intracellular reactive oxygen species generation.** *Int J Tissue React* 2003, **25**(2):51-55.
468. Yamagishi S, Amano S, Inagaki Y, Okamoto T, Inoue H, Takeuchi M, Choei H, Sasaki N, Kikuchi S: **Angiotensin II-type 1 receptor interaction upregulates vascular endothelial growth factor messenger RNA levels in retinal pericytes through intracellular reactive oxygen species generation.** *Drugs Exp Clin Res* 2003, **29**(2):75-80.
469. Schmieder RE, Delles C, Mimran A, Fauvel JP, Ruilope LM: **Impact of telmisartan versus ramipril on renal endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes.** *Diabetes Care* 2007, **30**(6):1351-1356.
470. Varughese GI, Lip GY: **Is hypertension a prothrombotic state?** *Curr Hypertens Rep* 2005, **7**(3):168-173.
471. Remkova A, Remko M: **The role of renin-angiotensin system in prothrombotic state in essential hypertension.** *Physiol Res*, **59**(1):13-23.
472. Dielis AW, Smid M, Spronk HM, Houben AJ, Hamulyak K, Kroon AA, Ten Cate H, de Leeuw PW: **Changes in fibrinolytic activity after angiotensin II receptor blockade in therapy-resistant hypertensive patients.** *J Thromb Haemost* 2007, **5**(7):1509-1515.

473. Baer DJ, Judd JT, Clevidence BA, Tracy RP: **Dietary fatty acids affect plasma markers of inflammation in healthy men fed controlled diets: a randomized crossover study.** *Am J Clin Nutr* 2004, **79**(6):969-973.
474. Sanders TA, Berry SE, Miller GJ: **Influence of triacylglycerol structure on the postprandial response of factor VII to stearic acid-rich fats.** *Am J Clin Nutr* 2003, **77**(4):777-782.
475. Perez-Jimenez F, Lopez-Miranda J, Mata P: **Protective effect of dietary monounsaturated fat on arteriosclerosis: beyond cholesterol.** *Atherosclerosis* 2002, **163**(2):385-398.
476. Ceriello A, Assaloni R, Da Ros R, Maier A, Piconi L, Quagliaro L, Esposito K, Giugliano D: **Effect of atorvastatin and irbesartan, alone and in combination, on postprandial endothelial dysfunction, oxidative stress, and inflammation in type 2 diabetic patients.** *Circulation* 2005, **111**(19):2518-2524.
477. Kluft C, Jie AF, Rijken DC, Verheijen JH: **Daytime fluctuations in blood of tissue-type plasminogen activator (t-PA) and its fast-acting inhibitor (PAI-1).** *Thromb Haemost* 1988, **59**(2):329-332.
478. Paterna S, Di Garbo V, Avellone G, Di Pasquale P, Tuttolomondo A, Follone G, Cardinale A, Maniscalchi T, Licata G: **Different effects of losartan and delapril on plasma PAI-1 levels in patients with mild to moderate hypertension.** *Int J Cardiol* 2003, **92**(2-3):303-304.
479. Koh KK, Chung WJ, Ahn JY, Han SH, Kang WC, Seo YH, Ahn TH, Choi IS, Shin EK: **Angiotensin II type 1 receptor blockers reduce tissue factor activity and plasminogen activator inhibitor type-1 antigen in hypertensive patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.** *Atherosclerosis* 2004, **177**(1):155-160.