

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΒΑΣΙΚΩΝ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ - «ΑΝΑΤΟΜΕΙΟ»

Διευθυντής: ΘΕΟΔΩΡΟΣ Γ. ΤΡΟΥΠΗΣ – ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

«ΑΝΑΤΟΜΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΟΥ ΕΣΩ ΧΙΤΩΝΑ (INTIMA) ΤΗΣ
ΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΑΟΡΤΗΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ α -ΜΕΑ»

ΝΙΚΟΛΑΟΣ Ν. ΠΑΠΠΑΣ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΗΣ

ΑΘΗΝΑ ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2024

ΧΡΟΝΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Ημερομηνία αιτήσεως εκπόνησης διδακτορικής διατριβής: 21/11/2015

Ημερομηνία ορισμού 3μελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 02/02/2016

Ημερομηνία ορισμού θέματος διδακτορικής διατριβής: 27/01/2017

Ημερομηνία καταθέσεως διδακτορικής διατριβής: 27/05/2024

Ημερομηνία υποστήριξης διδακτορικής διατριβής: 27/09/2024

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής: Καθηγητής Νικόλαος Φ. Αρκαδόπουλος

Μέλη 3μελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

1. Πιάγκου Μαρία (Επιβλέπουσα)
2. Τρουπής Θεόδωρος
3. Πρωτογέρου Βασίλειος

Μέλη 7μελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

1. Πιάγκου Μαρία, Καθηγήτρια
2. Τρουπής Θεόδωρος, Καθηγητής
3. Βλάσης Κωνσταντίνος, Καθηγητής
4. Πρωτογέρου Βασίλειος, Καθηγητής
5. Δεμέστιχα Θεανώ, Καθηγήτρια
6. Τσακωτός Γεώργιος, Επ. Καθηγητής
7. Τρουπής Γεώργιος, Αφ/π. Αν. Καθηγητής

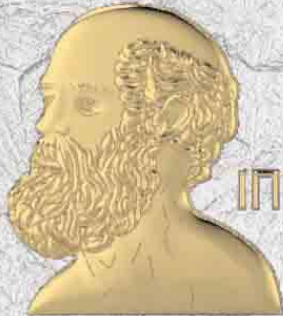
Βαθμός: **ΑΡΙΣΤΑ**

ΧΡΟΝΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ	2
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ – ΑΦΙΕΡΩΣΕΙΣ	9
ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	11
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	14
ABSTRACT.....	15
ΓΕΝΙΚΑ ΠΕΡΙ ΤΟΥ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ	16
ΑΡΤΗΡΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	17
ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΟΡΤΗΣ.....	18
Ανάπτυξη του κυκλοφορικού συστήματος	18
ΑΡΤΗΡΙΕΣ ΤΗΣ ΣΩΜΑΤΙΚΗΣ Ή ΜΕΓΑΛΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ.....	22
Η ΑΟΡΤΗ.....	22
Ανιούσα αρτηρία.....	22
Κλάδοι ανιούσας αρτηρίας.....	22
Σχέσεις ανιούσας αρτηρίας	23
Αορτικό τόξο	23
Σχέσεις αορτικού τόξου	23
Παραλλαγές αορτικού τόξου.....	24
Θωρακική αρτηρία	24
Σχέσεις θωρακικής αρτηρίας	24
Κλάδοι θωρακικής αρτηρίας	24
Σπλαχνικοί κλάδοι της θωρακικής αρτηρίας.....	24
Τοιχωματικοί κλάδοι θωρακικής αρτηρίας.....	25
Κοιλιακή αρτηρία.....	25
Σχέσεις κοιλιακής αρτηρίας	26
Κλάδοι κοιλιακής αρτηρίας.....	26
Τοιχωματικοί κλάδοι κοιλιακής αρτηρίας	27
Σπλαχνικοί κλάδοι κοιλιακής αρτηρίας (διφυείς).	27
Σπλαχνικοί κλάδοι της κοιλιακής αρτηρίας (μονοφυείς).....	28
Η αιμάτωση του κόλου.....	32

Τελικοί κλάδοι της κοιλιακής αορτής.....	33
ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΟΡΤΗΣ.....	34
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.....	37
Σφυγμική διακύμανση της αρτηριακής πίεσης και επίδραση της αρτηριοσκλήρυνσης.....	38
Το σύστημα Ρενίνης - Αγγειοτενσίνης και ο ρόλος του στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και στην υπέρταση.....	39
Συστατικά του συστήματος Ρενίνης - Αγγειοτενσίνης.....	40
Ρενίνη και ο υποδοχέας Προρενίνης/Ρενίνης.....	40
Έλεγχος έκκρισης της Ρενίνης.....	41
Αγγειοτενσινογόνο.....	42
Μετατρεπτικό ένζυμο Αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ, Κινινάση ΙΙ, Διπεπτιδυλο-καρβοξυπεπτιδάση).....	43
Μετατρεπτικό Ένζυμο Αγγειοτενσίνης 2 (ΜΕΑ2).....	43
Πεπτίδια Αγγειοτενσίνης.....	43
Τοπικά (ιστικά) συστήματα Ρενίνης - Αγγειοτενσίνης.....	44
Εναλλακτικές οδοί βιοσύνθεσης της Αγγειοτενσίνης.....	45
Υποδοχείς Αγγειοτενσίνης.....	45
Σύζευξη υποδοχέα – τελεστή Αγγειοτενσίνης.....	46
Λειτουργίες και δράσεις του συστήματος Ρενίνης - Αγγειοτενσίνης.....	47
Επιδράσεις στην ΟΠΑ.....	47
Επιδράσεις στο ΚΝΣ.....	47
Επιδράσεις στη νεφρική λειτουργία.....	48
Επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα.....	49
Ρόλος του ΣΡΑ στη μακροπρόθεσμη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης παρά την υπέρμετρη διαιτητική πρόσληψη Na ⁺	49
Αναστολείς του συστήματος Ρενίνης - Αγγειοτενσίνης.....	50
Αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης.....	50
Φαρμακολογικές δράσεις.....	50
Κλινική φαρμακολογία.....	50
Ραμπριύλη.....	51

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ.....	52
Αρτηριοσκλήρυνση.....	52
Συχνότητα και σπουδαιότητα	52
Κλινική σημασία: αθηροσκλήρωση	52
Αιτιολογία και Παθοφυσιολογία	53
Κλινικές εκδηλώσεις.....	54
ΥΠΕΡΤΑΣΗ.....	55
Παθογένεια	56
Κλινική εικόνα.....	56
Αιτιολογία	57
Στένωση του ισθμού της αορτής	57
Ευαισθησία στο αλάτι	58
Νεφρικές διαταραχές	58
Διαταραχές των επινεφριδίων	59
Περίσσεια αλατοκορτικοειδών	59
Περίσσεια γλυκοκορτικοειδών.....	61
Υπερέκκριση κατεχολαμινών:.....	61
Νατριουρητικές ορμόνες.....	62
Νευρολογικές διαταραχές	62
Μονοξείδιο του αζώτου.....	62
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	63
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	64
ΥΛΙΚΟ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	64
ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ.....	76
Επίδραση στον έσω χιτώνα και στην αθηροσκλήρωση.....	77
Οξειδωτικό στρες και φλεγμονή.....	78
Κλινικές Εφαρμογές και Μελλοντικές Κατευθύνσεις.....	80
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	80
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ	82

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....84



ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ ΟΡΚΟΣ



Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἀσκληπιὸν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἵστωρας ποιεύμενος, ἐπιτελεᾶ ποιήσεις κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν ὄρκον τόνδε καὶ συγγραφὴν τήνδε. ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χρῆζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ οὗτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρῃσι, καὶ διδάσειν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρῆζωσι μαθαίνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ συγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσί τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμῆ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγτεγραμμένοιςί τε καὶ ὠρῖσμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί. Διαίτημασί τε χρῆσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν, ἐπὶ δαλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρειν. Οὐ δῶσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενί αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑφηγήσομαι συμβουλίην τοιήνδε. ὁμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν θοορίον δῶσω. Ἄγνῳς δὲ καὶ ὀσίῳς διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμήν. Οὐ τιμῶ δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήσιος τῆσδε. Ἐς οἰκίας δὲ ὀκόσας ὄν ἐσίῳ, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ θοορίης, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφοροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωμαίων καὶ ἀνδρῶν, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων. Ἄ δ' ὄν ἐν θεραπείῃ ἢ ἴδῳ, ἢ ἄκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπήης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἢ μὴ κρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔσω, σιγήσομαι, ἄρρητα ἠγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα. Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελεᾶ ποιέοντι, καὶ μὴ συγχεόντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοσεζομένῳ παρὰ πῶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιορκούντι, τάναντία τουτέων

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ – ΑΦΙΕΡΩΣΕΙΣ

Το πρώτο ευχαριστώ το οφείλω στον Καθηγητή – Διευθυντή του Εργαστηρίου Ανατομίας – Ανατομείο, κο Θεόδωρο Γ. Τρουπή. Τον ευχαριστώ θερμά για την διαρκή επιστημονική καθοδήγηση και για τις πολύτιμες ευκαιρίες που μου πρόσφερε.

Οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην τριμελή συμβουλευτική επιτροπή για την επιστημονική βοήθεια καθ' όλη την διάρκεια της εκπόνησης της διδακτορικής μου διατριβής.

Στην Δικαστή – Πρωτοδίκη κα Ελένη Νασιοπούλου για τη βοήθεια στη συγγραφή και τον γλωσσικό έλεγχο του παρόντος.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ και τεράστια ευγνωμοσύνη στον Καθηγητή κο Γεώργιο Τρουπή που έχει σταθεί δίπλα μου σαν δάσκαλος και πατέρας όλα αυτά τα χρόνια.

Ευχαριστώ από καρδιάς την Αναστασία Ανδρούτσου, Ιατρό, για την πολύτιμη επιστημονική συμβολή της και την επιμονή της στη συγγραφή και στοιχειοθεσία του παρόντος.

Ένα τεράστιο ευχαριστώ και απεριόριστη ευγνωμοσύνη στην επιβλέπουσα μου Καθηγήτρια Μαρία Πιάγκου χωρίς την συμβολή της οποίας θα ήταν αδύνατη η συγγραφή του παρόντος.

Και τέλος ένα μεγάλο ευχαριστώ στους γονείς μου για όσα έχουν προσφέρει και κυρίως για την αδιαπραγμάτευτη αγάπη και τη βαθιά πίστη τους σε μένα.

Στην Αναστασία

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Παππάς Νικόλαος

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ

Απόφοιτος Νοσηλευτικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Κάτοχος Μεταπτυχιακού Διπλώματος του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Χειρουργική Ανατομία» της Ιατρικής Σχολής Αθηνών

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Κάτοχος Κρατικού Πιστοποιητικού Γλωσσομάθειας επιπέδου B2 ,Ιταλικής γλώσσας

Κάτοχος Διπλωμάτων DELF B2 και DALF C1,Γαλλικής γλώσσας

Κάτοχος Διπλώματος LOWER του Πανεπιστημίου Cambridge,Αγγλικής γλώσσας

Κάτοχος Διπλώματος LOWER του Πανεπιστημίου Michigan, Αγγλικής γλώσσας

ΓΝΩΣΗ ΧΡΗΣΗΣ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

Γνώση χρήσης υπολογιστή σε λειτουργικό περιβάλλον Windows

ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

Άμισθος επιστημονικός συνεργάτης Εργαστηρίου Ανατομίας – «Ανατομείο», Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Άμισθος επιστημονικός συνεργάτης Εργαστηρίου Ανατομίας Τμήματος Νοσηλευτικής ΕΚΠΑ

Εκπαιδευτής στην διημερίδα “Basics in suturing skills: A hands – on course”, διοργάνωσης Επιστημονικής Εταιρίας Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος (Ε.Ε.Φ.Ι.Ε.)

Διδάσκων στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών “Translational Engineering in Health & Medicine, διατμηματικής συνεργασίας Ε.Μ.Π. και Ε.Κ.Π.Α. στο μάθημα Life Sciences for Engineering

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. Henry Ingersoll Bowditch: The Prominent Physician Who Introduced Thorax Examination and Trocar Thoracentesis in the United States of America.
Zougou T, Pappas N, Mavrommatis E.
Cureus. 2024 Jan 19;16(1):e52582. doi: 10.7759/cureus.52582. eCollection 2024 Jan.
PMID: 38371003 Free PMC article. Review.
2. Anatomical Considerations and Plastic Surgery Reconstruction Options of Sacral Chordoma Resection.
Deskoulidi P, Stavrianos SD, Mastorakos D, Kontogeorgakos VA, Savvidou O, Chrysikos D, Samolis A, Pappas N, Troupis T, Papagelopoulos PJ.
Cureus. 2023 Apr 22;15(4):e37965. doi: 10.7759/cureus.37965. eCollection 2023 Apr.
PMID: 37223199 Free PMC article.
3. Variations of the Median Nerve and Carpal Tunnel Syndrome: a Systematic Review of the Literature.
Theofilopoulou S, Katouni K, Papadopoulos V, Pappas N, Antonopoulos I, Giavopoulos P, Chrysikos D, Filippou D.
Maedica (Bucur). 2023 Dec;18(4):699-704. doi: 10.26574/maedica.2023.18.4.699.
PMID: 38348062 Free PMC article.
4. Keystone Flap Type IV in Breast Reconstruction: A Case Report.
Bekos F, Pappas N, Chrysikos D, Kostopoulos E, Karampelias V, Daskalopoulou D, Troupis T.
Acta Med Acad. 2024 Mar 13. doi: 10.5644/ama2006-124.434. Online ahead of print.
PMID: 38497424
5. Anatomical variations of the superior thyroid artery: A systematic review.
Tzortzis AS, Antonopoulos I, Pechlivanidou E, Chrysikos D, Pappas N, Troupis T.
Morphologie. 2023 Sep;107(358):100597. doi: 10.1016/j.morpho.2023.03.002. Epub 2023 Apr 13.
PMID: 37061377

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΕΙΑ

Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 2019 – Αυτοάνοσα, Ρευματικά, Μυοσκελετικά και Μεταβολικά Νοσήματα: «Ανατομία της άρθρωσης του ώμου»

Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 2020 – Αυτοάνοσα, Αντιφλεγμονώδη, Ρευματικά, Μυοσκελετικά και Μεταβολικά Νοσήματα: «Κροταφογοναθική διάρθρωση και κλινική αξιολόγηση αυτής»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα τελευταία χρόνια, το σύνολο των καρδιαγγειακών νοσημάτων αποτελεί με τεράστια διαφορά την κύρια αιτία θανάτου στον παγκόσμιο πληθυσμό ξεπερνώντας μάλιστα κατά πολύ τη συχνότητα θανάτων από νεοπλασματικές νόσους, αναπνευστικά προβλήματα ακόμα και την πανδημία του ιού COVID-19.

Ο ιατρικός κόσμος και οι επαγγελματίες υγείας έχουν λοιπόν να αντιμετωπίσουν μια τεράστια πρόκληση απέναντι στα καρδιαγγειακά νοσήματα τα οποία αυξάνουν όχι μόνο τον δείκτη θνησιμότητας, αλλά και τις μερικές ή ολικές αναπηρίες, επιβαρύνοντας με αυτό τον τρόπο τόσο την ποιότητα ζωής των ασθενών, αλλά και τα ίδια τα συστήματα υγείας των χωρών, τα οποία έχουν κληθεί να αντιμετωπίσουν τεράστιο αριθμό ασθενών οι οποίοι χρειάζονται συχνά υποστήριξη για το υπόλοιπο της ζωής τους.

Πολλοί είναι οι λόγοι στους οποίους οφείλεται αυτή η αύξηση της συχνότητας των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Οι παράγοντες οι οποίοι έχουν συμβάλει δραστικά στην αύξηση της εμφάνισης των καρδιαγγειακών νοσημάτων είναι η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, το κάπνισμα, η παχυσαρκία, η αθηρωμάτωση, διάφοροι φαρμακευτικοί παράγοντες, καθώς φυσικά και το στρες που συνδέεται με το σύγχρονο τρόπο ζωής.

Ειδικότερα στις παθήσεις των αγγείων, η αθηρωμάτωση βρίσκεται σε εξέχουσα θέση. Μια σειρά μηχανισμών προκαλούν μεταβολές στο ενδοθήλιο των αγγείων, προκαλώντας πάχυνση αυτού, ρωγμές της συνεκτικότητάς του και θέτουν με αυτόν τον τρόπο τις βάσεις αρχής δημιουργίας της αθηρωματικής νόσου.

Λόγω της συχνότητας χρήσης των αντιυπερτασικών φαρμάκων στον πληθυσμό, κυρίως στους γηραιότερους ασθενείς, καθώς και του σημαντικού ρόλου που κατέχουν οι μεταβολές του ενδοθηλίου των αγγείων στην εμφάνιση της αθηρωματικής νόσου, η παρούσα διδακτορική διατριβή μελετά την επίδραση στον έσω χιτώνα της αορτής μιας ευρέως χρησιμοποιούμενης ομάδας φαρμάκων, των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης σε υπερτασικούς ασθενείς που χρησιμοποιούσαν στη θεραπεία τους την εν λόγω κατηγορία. Η συχνότητα χρήσης των φαρμακευτικών αυτών παραγόντων στους υπερτασικούς ασθενείς, ο αριθμός των οποίων έχει αυξηθεί ραγδαία τα τελευταία χρόνια, καθιστά σημαντική την μελέτη της επίδρασης της κατηγορίας αυτής των φαρμάκων στον έσω μυϊκό χιτώνα των αγγείων καθώς αυτό επιδρά άμεσα στην δημιουργία της αθηρωματικής νόσου.

ABSTRACT

In recent years, all cardiovascular diseases have, by a huge margin, become the main cause of death in the world population, exceeding by far the frequency of deaths from neoplastic diseases, respiratory problems, and even the pandemic of COVID-19 virus.

The medical world and health professionals, therefore, have to face a massive challenge in the face of cardiovascular diseases, which increase not only the mortality rate but also partial or total disabilities, burdening in this way both the quality of life of the patients and the countries' health systems which have been called upon to deal with vast numbers of patients who often need support for the rest of their lives.

There are many reasons for this increase in the frequency of cardiovascular diseases. The factors that have contributed drastically to the rise in the occurrence of cardiovascular diseases are hypertension, diabetes mellitus, smoking or obesity, atherosclerosis, various pharmaceutical factors, as well as, of course, the stress associated with the modern lifestyle.

Atherosclerosis is prominent in vascular diseases. A series of mechanisms cause changes in the endothelium of the vessels, causing its thickening and cracks in its cohesion, which in turn lay the foundations for the creation of atheromatous disease.

Due to the frequency of use of antihypertensive drugs in the population and especially in older patients, as well as the critical role of changes in the vascular endothelium in the occurrence of atherosclerotic disease, this doctoral thesis studies the effect on the intima of the aorta of a widely used group of drugs, of angiotensin-converting enzyme inhibitors and more specifically, the impact of ramipril on the intima of the aorta is being studied in hypertensive patients who used the drug in question in their treatment. The frequency of use of these pharmaceutical agents in hypertensive patients, whose number has increased rapidly in recent years, makes it essential to study the effect of this category of drugs on the intima of the vessels as this directly affects the creation of atherosclerotic disease.

ΓΕΝΙΚΑ ΠΕΡΙ ΤΟΥ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Βασική λειτουργία του κυκλοφορικού συστήματος είναι η τροφοδοσία των ιστών με οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά, καθώς και η απομάκρυνση από τους ιστούς του διοξειδίου του άνθρακα και άλλων άχρηστων προϊόντων του μεταβολισμού. Το κυκλοφορικό σύστημα ακόμα συμβάλλει στη ρύθμιση της θερμοκρασίας του οργανισμού και στην κατανομή των μορίων, όπως των ορμονών και εκείνων του ανοσοποιητικού συστήματος.

Το σύστημα των αιμοφόρων αγγείων, το οποίο αποτελείται από το αρτηριακό και το φλεβικό σύστημα, σχηματίζει ένα αγγειακό δίκτυο μέσα στο οποίο υπάρχει συνεχής ροή αίματος η οποία είναι δυνατή λόγω της διαρκούς λειτουργίας της καρδιάς, που λειτουργεί ως αντλία. Το αρτηριακό σύστημα καταλήγει στα τριχοειδή τα οποία κάνουν την ανταλλαγή αερίων και μεταβολικών προϊόντων μεταξύ των ιστών και του αίματος. Το φλεβικό δίκτυο αντίστοιχα αναλαμβάνει την επιστροφή του αίματος από τα τριχοειδή προς την καρδιά. Το αρτηριακό, λοιπόν, σύστημα είναι απαγωγό, καθώς απάγει το αίμα από την καρδιά προς τους περιφερικούς ιστούς ώστε να γίνει η μεταφορά των αερίων και των θρεπτικών συστατικών, ενώ αντίστοιχα το φλεβικό σκέλος της κυκλοφορίας είναι προσαγωγό, καθώς φέρει το αίμα από τους ιστούς προς την καρδιά.

Όλο το κυκλοφορικό σύστημα εμφανίζει κοινή ιστολογική βασική δομή:

- Ένα εσωτερικό επιθήλιο που αποτελείται από μια μονήρη στιβάδα πεπλατυσμένων επιθηλιακών κυττάρων και ονομάζεται ενδοθήλιο, το οποίο υποστηρίζεται από μια βασική μεμβράνη και λεπτό ιστό από κολλαγόνο (έσω χιτώνας).
- μια ενδιάμεση μυϊκή στιβάδα (μέσος χιτώνας).
- μια εξωτερική στιβάδα στηρικτικού ιστού (έξω χιτώνας).

Η θρέψη του αγγειακού τοιχώματος γίνεται είτε μέσω διάχυσης υγρού και διαφόρων ουσιών που υπάρχουν στο αίμα το οποίο κυκλοφορεί μέσα στο αγγείο (H_2O , Na, K, Cl, ορμόνες, ένζυμα) - όπου το υγρό αυτό περνώντας διαμέσου των ενδοθηλιακών κυττάρων του έσω χιτώνα, διηθεί και διατρέφει αυτόν και το 1/3 του μέσου χιτώνα- είτε μέσω μικρών αρτηριών που ονομάζονται αγγεία των αγγείων (**vasa vasorum**). Αυτά προέρχονται είτε από το ίδιο το αγγείο, είτε από παρακείμενες αρτηρίες και καταλήγουν σε ένα τριχοειδικό δίκτυο εντός του έξω χιτώνα, τον οποίο και διατρέφουν πλήρως, ενώ αυτό το δίκτυο είναι δυνατόν να εκτείνεται ως το μέσο χιτώνα όπου και διατρέφει το 1/2 με 1/3 αυτού.

Η μυϊκή στιβάδα παρουσιάζει τη μεγαλύτερη ποικιλία στα διάφορα μέρη του κυκλοφορικού συστήματος. Για παράδειγμα, απουσιάζει τελείως από τα τριχοειδή, αλλά σχηματίζει σχεδόν ολόκληρη την καρδιακή μάζα. Η ροή του αίματος κατά μήκος του κυκλοφορικού συστήματος επηρεάζεται κατά κύριο λόγο από τη μεταβολή της δραστηριότητας της μυϊκής στιβάδας.

ΑΡΤΗΡΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Η λειτουργία του αρτηριακού συστήματος συνίσταται στη μεταφορά του αίματος από την καρδιά στους περιφερικούς ιστούς του σώματος, όπου η τελική μεταφορά γίνεται μέσω των τριχοειδικών δικτύων. Η καρδιακή λειτουργία έχει ως αποτέλεσμα την κατά ώσεις ροή του αίματος στο αρτηριακό σύστημα. Σε κάθε σύσπαση των κοιλιών της καρδιάς εισέρχεται αίμα στο αρτηριακό σύστημα προκαλώντας διάταση των αρτηριακών τοιχωμάτων. Η επαναφορά των αρτηριακών τοιχωμάτων συμβάλλει στη διατήρηση της απαιτούμενης διαστολικής πίεσης του αίματος μεταξύ των κοιλιακών ώσεων. Η διάταση και επαναφορά του τοιχώματος των αρτηριών είναι το λειτουργικό αποτέλεσμα της παρουσίας ελαστικού ιστού στο τοίχωμα των αρτηριών. Η ροή του αίματος στα όργανα και τους ιστούς καθορίζεται από τις διακυμάνσεις της διαμέτρου των αγγείων, αυτή η λειτουργία εκτελείται μέσω των κυκλωτερώς κατανεμημένων λείων μυϊκών ινών των αγγειακών τοιχωμάτων και ελέγχεται κατά κύριο λόγο από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και τις ορμόνες του μυελού των επινεφριδίων.

Το τοίχωμα των αρτηριών έχει την δομή των 3 στιβάδων του κυκλοφορικού συστήματος όπως αυτή περιεγράφηκε ανωτέρω. Παρουσιάζει ωστόσο σημαντική ποσότητα ελαστίνης, ενώ το λείο μυϊκό τοίχωμα είναι παχύ συγκριτικά με τη διάμετρο του αυλού.

Τρεις είναι οι βασικοί τύποι αγγείων του αρτηριακού συστήματος:

- **Ελαστικές αρτηρίες**, οι οποίες αποτελούν τα κύρια αγγεία μεταφοράς αίματος και περιλαμβάνουν την **αορτή**, την ανώνυμη, την κοινή καρωτίδα, τις υποκλείδιες αρτηρίες καθώς και το μεγαλύτερο μέρος των πνευμονικών.
- **Μυϊκές αρτηρίες**, οι οποίες αποτελούν τους κύριους κλάδους μεταφοράς του αρτηριακού συστήματος προς τους ιστούς. Τέτοιες αρτηρίες για παράδειγμα είναι η μηριαία, οι στεφανιαίες και η κερκιδική.
- **Αρτηρίδια**, τα οποία αποτελούν τους τελικούς κλάδους του αρτηριακού συστήματος.

Μεταξύ των τριών τύπων αρτηριακών αγγείων δεν παρατηρείται απότομη μετάβαση αλλά σταδιακή μεταβολή στη δομή και τη λειτουργία.

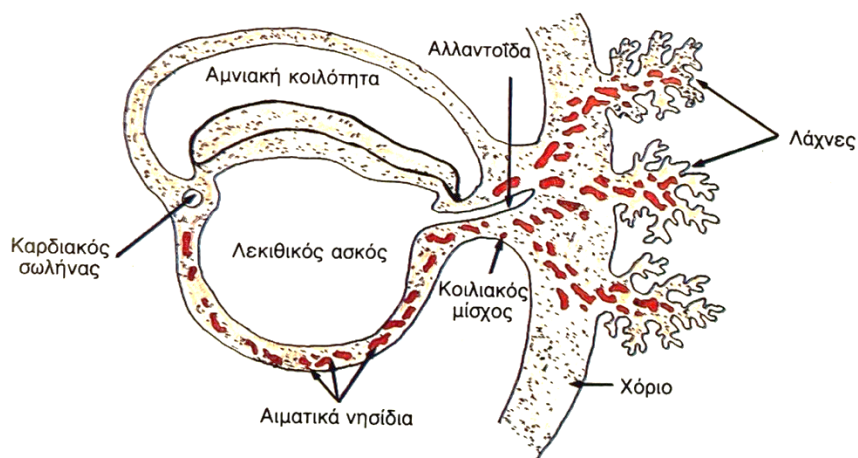
ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΟΡΤΗΣ

Ανάπτυξη του κυκλοφορικού συστήματος

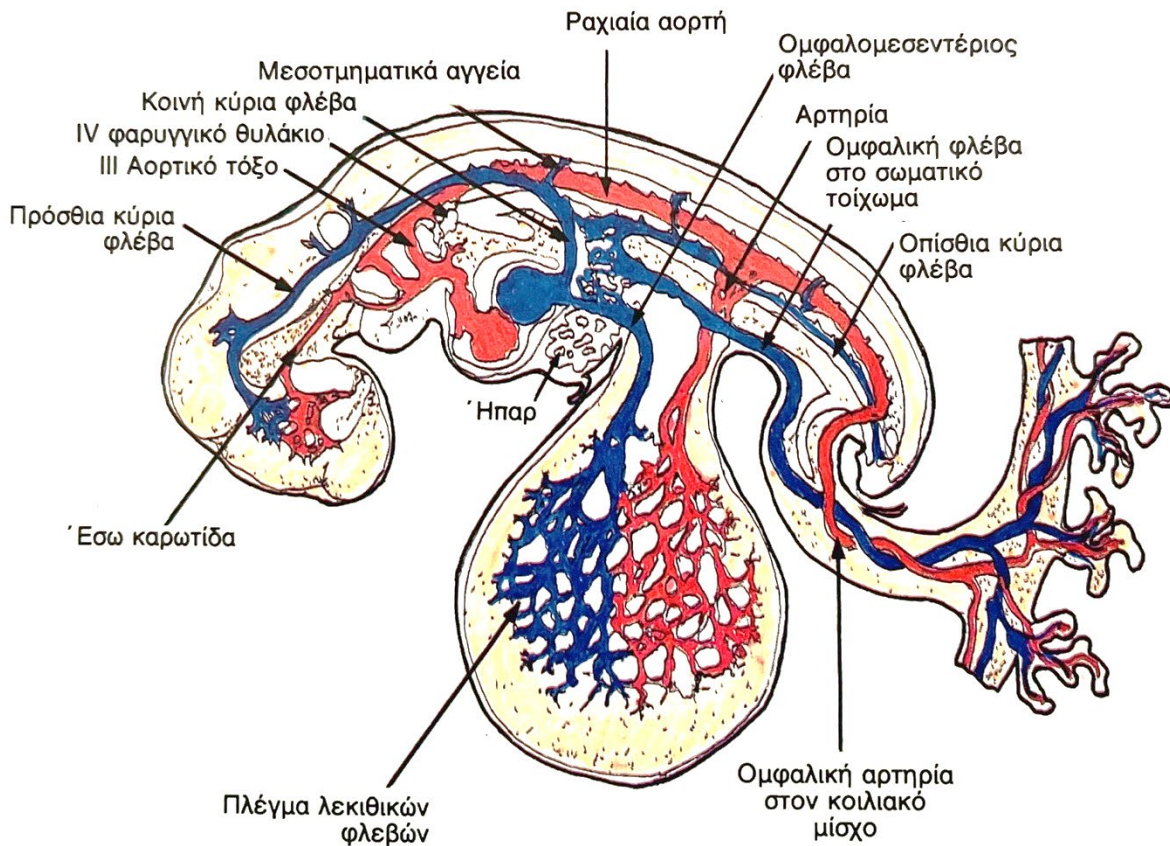
Την 3η εβδομάδα της ανάπτυξης το έμβρυο δεν μπορεί πλέον να διατραφεί επαρκώς μόνο με απλή διάχυση θρεπτικών υλικών μέσα από το εξωεμβρυϊκό κοίλωμα. Η καταβολή του αρχέγονου αγγειακού συστήματος εμφανίζεται τώρα και συνίσταται από ομάδες μεσεγγυματικών κυττάρων στο τοίχωμα του λεκιθικού ασκού, στο χόριο και τον κοιλιακό μίσχο. Στις ομάδες αυτές τα κύτταρα πολλαπλασιάζονται και σχηματίζουν τα αιματικά νησίδια. Τα περιφερικά κύτταρα κάθε νησιδίου αλλάζουν σχήμα και μετατρέπονται σε ενδοθηλιακά ενώ ανάμεσα στα κεντρικά κύτταρα δημιουργούνται σχισμές, τα κύτταρα αποκολλώνται και ελεύθερα αποτελούν τα αρχέγονα κύτταρα του αίματος. Από το υγρό που συγκεντρώνεται μεταξύ αυτών των κυττάρων σχηματίζεται το πλάσμα.

Τα αιματικά νησίδια αυξάνουν σε μέγεθος, πλησιάζουν το ένα το άλλο και ενώνονται ενώ οι χώροι που καλύπτονται από ενδοθήλιο σχηματίζουν τριχοειδικά πλέγματα. Η αγγειακή περιοχή στο τοίχωμα του λεκιθικού ασκού αποτελείται από τα πλέγματα αυτά που συνενώνονται και τελικά περιβάλλουν ολόκληρο τον ασκό. Τα μεγαλύτερα αγγεία που προκύπτουν από τη συνένωση των τριχοειδών του τοιχώματος του λεκιθικού ασκού αποτελούν τα λεκιθικά αγγεία ενώ ανάλογα σχηματίζονται τα ομφαλικά αγγεία στο χόριο και τον κοιλιακό μίσχο.

Τα αγγεία του σώματος του εμβρύου που αναπτύσσονται συγχρόνως από το μεσέγγυμα αναστομώνονται με τα εξωεμβρυϊκά και έτσι δημιουργείται αγγειακή επικοινωνία μεταξύ εμβρύου, λεκιθικού ασκού και χορίου.



Επιμήκης τομή εμβρύου που δείχνει την εμφάνιση αιματικών νησιδίων στο τοίχωμα του λεκιθικού ασκού και τον κοιλιακό μίσχο.



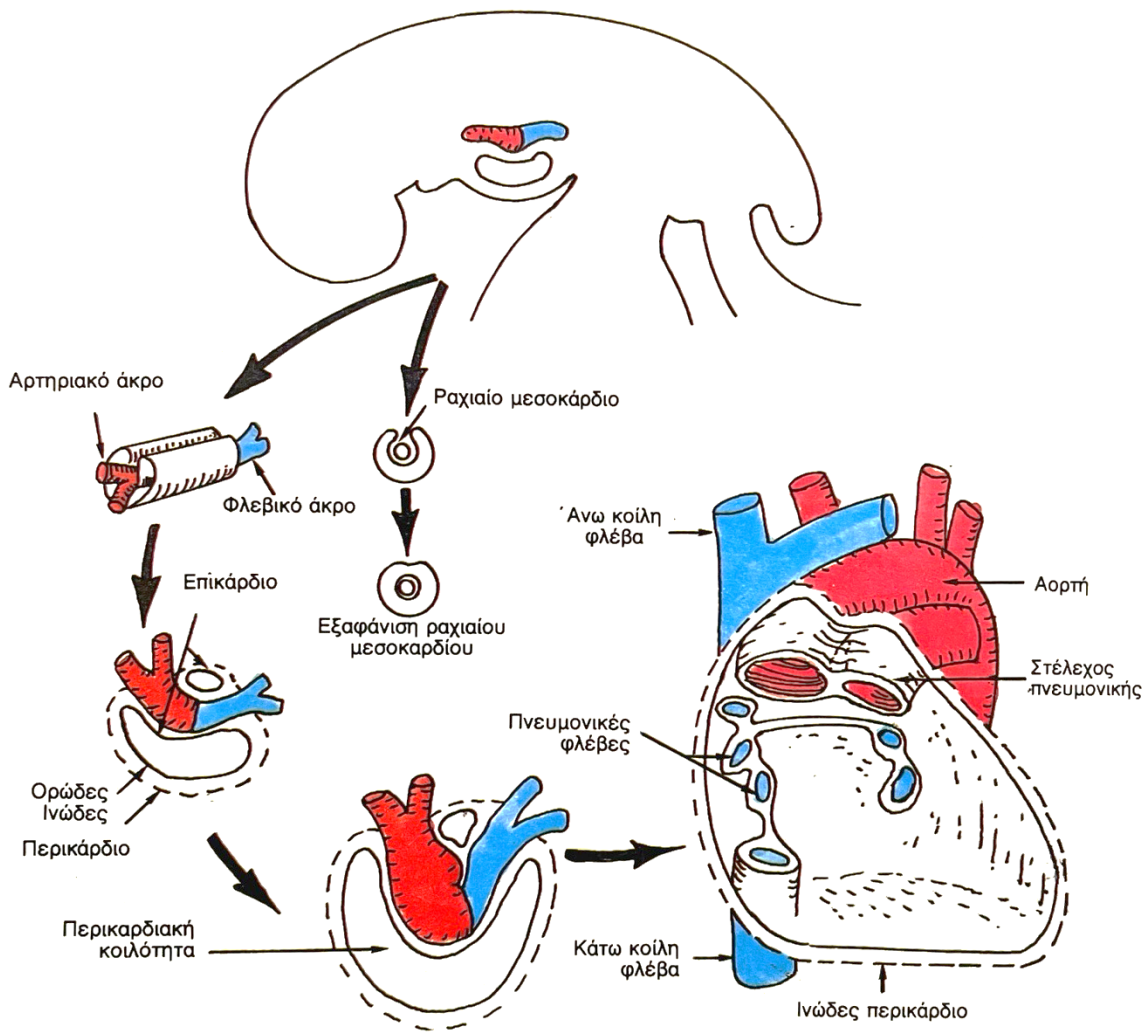
Αγγειακή επικοινωνία μεταξύ εμβρύου, λεκιθικού ασκού και χορίου. Ενδοεμβρυϊκή και έξωεμβρυϊκή κυκλοφορία στο τέλος της τέταρτης εβδομάδας.

Όταν διαμορφώνεται το κεφαλικό άκρο του εμβρύου τα κεντρικά τμήματα της καρδιογόνου περιοχής και της περικαρδιακής κοιλότητας φέρονται κοιλιακά και πίσω από τη στοματοφαρυγγική μεμβράνη σαν δύο πλάγιοι ενδοθηλιακοί σωλήνες. Με τη δημιουργία των πλάγιων πτυχών οι ενδοθηλιακοί σωλήνες συμπλησιάζουν και ενώνονται σε ενιαίο σωλήνα. Η συνένωση αρχίζει στο κεφαλικό άκρο και εκτείνεται προς τα πίσω. Ο καρδιακός σωλήνας που σχηματίζεται επενδύεται από ενδοθηλιακά κύτταρα που παριστούν την καταβολή του ενδοκαρδίου και προβάλλει καθώς αναπτύσσεται στην περικαρδιακή κοιλότητα. Το ραχιαίο μεσοκάρδιο είναι πτυχή από μεσόδερμα που συνδέει τον καρδιακό σωλήνα με το πίσω τοίχωμα της περικαρδιακής κοιλότητας. Μια παχιά στιβάδα μεσεγγυματικών κυττάρων περιβάλλει τον καρδιακό σωλήνα και σχηματίζει το μυοεπικαρδιακό χιτώνα. Αργότερα τα κύτταρα αυτά διαφοροποιούνται σε κύτταρα του μυοκαρδίου και σε μεσοθηλιακά κύτταρα του επικαρδίου. Όταν εξαφανιστεί το ραχιαίο μεσοκάρδιο ο καρδιακός σωλήνας στηρίζεται στο περικάρδιο μόνο με το κεφαλικό και το ουραίο άκρο του. Το πρώτο αποτελεί το αρτηριακό σκέλος ενώ το δεύτερο το φλεβικό. Η καρδιά αρχίζει να χτυπά την **21η** ημέρα της ανάπτυξης.

Το αρτηριακό σκέλος της αρχέγονης καρδιάς συνεχίζεται πέρα από το περικάρδιο σε ένα μεγάλο αγγείο την **πρωτογενή αορτή** από την οποία εκπορεύονται δύο κλάδοι που φέρονται κοιλιακά του πρόσθιου εντέρου. Στο ύψος του κεφαλικού άκρου ανακάμπτουν τοξοειδώς προς τη ράχη του εμβρύου, διέρχονται αρχικά από το μεσέγγυμα του 1ου βραγχιακού τόξου και μετά πορεύονται γύρω από τη νωτιαία χορδή και πίσω από τον εντερικό σωλήνα, προς το ουραίο άκρο του εμβρύου.

Από τα τμήματα των αγγειακών κλάδων που αναφέρθηκαν, το πρώτο είναι η **αρχέγονη ανιούσα αορτή**, το τμήμα του 1ου βραγχιακού τόξου ονομάζεται και 1η τοξοειδής αρτηρία και παριστά το **αρχέγονο αορτικό τόξο**, ενώ το τμήμα που φέρεται πίσω από τον εντερικό σωλήνα ονομάζεται **αρχέγονος κατιούσα αορτή**.

Το φλεβικό σκέλος του καρδιακού σωλήνα δέχεται τις λεκιθικές ή ομφαλομεσεντέριες φλέβες από το λεκιθικό ασκό, τις ομφαλικές φλέβες από τον πλακούντα και τις κοινές κύριες φλέβες από το τοίχωμα του σώματος.



Ανάπτυξη του καρδιακού σωλήνα σε σχέση με την περικαρδιακή κοιλότητα

Ο καρδιακός σωλήνας αναπτύσσει διευρύνσεις και στενώματα. Σε σειρά από το αρτηριακό προς το φλεβικό άκρο διακρίνονται: ο αρτηριακός κορμός, ο καρδιακός βολβός, η κοιλία, ο κόλπος και ο φλεβώδης κόλπος. Στα αρχικά στάδια τα δύο τελευταία τμήματα βρίσκονται έξω από την περικαρδιακή κοιλότητα, στο μεσέγγυμα του εγκάρσιου διαφράγματος.

Το βολβοκοιλιακό τμήμα του καρδιακού σωλήνα αρχίζει να επιμηκύνεται ταχύτερα από τα υπόλοιπα και επειδή το φλεβικό και το αρτηριακό άκρο συγκρατούνται σε σταθερή θέση από το περικάρδιο, ο σωλήνας κάμπτεται και σχηματίζει μια αγκύλη σε σχήμα πετάλου U. Το κυρτό τμήμα της αγκύλης φέρεται κοιλιακά και δεξιά. Αργότερα η αγκύλη αποκτά σχήμα S και το κολπικό τμήμα φέρεται πίσω από την κοιλία ενώ το φλεβικό και αρτηριακό άκρο συμπλησιάζουν. Το σημείο μετάπτωσης από τον κόλπο προς την κοιλία στενεύει και σχηματίζεται ο κολπο-κοιλιακός πόρος.

Στο τέλος της 5ης εβδομάδας το ουραίο άκρο του καρδιακού σωλήνα, δηλαδή η καταβολή των κόλπων και ο φλεβώδης κόλπος, μετακινείται κεφαλικά και στο ύψος του αρτηριακού κορμού διευρύνεται και σχηματίζει τα ώτα (ωτία) της καρδιάς. Η καταβολή του φλεβώδους κόλπου αποπλατύνεται και αποκτά σχήμα πετάλου με το κοίλο προς τα επάνω. Βρίσκεται πίσω από το κολπικό τμήμα και παρουσιάζει εγκάρσια μοίρα και γύρω από αυτήν αριστερό και δεξιό κέρα, στα οποία εκβάλλουν η κοινή κύρια φλέβα, η ομφαλική φλέβα από τον πλακούντα και η ομφαλομεσεντέριος φλέβα από το λεκιθικό ασκό.

Στο στάδιο αυτό, η καρδιακή αγκύλη αποτελείται από τρία τμήματα: Το φλεβώδη κόλπο σε ραχιαία θέση, το κοιλιακό τμήμα κοιλιακά και το κολπικό τμήμα στο μέσον. Το αίμα από το φλεβώδη κόλπο φέρεται στο κολπικό τμήμα και από εκεί περνά από τον κολποκοιλιακό πόρο στο κοιλιακό τμήμα.

ΑΡΤΗΡΙΕΣ ΤΗΣ ΣΩΜΑΤΙΚΗΣ Ή ΜΕΓΑΛΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Η ΑΟΡΤΗ

Η αορτή διαιρείται σε 3 κύρια μέρη, την ανιούσα αορτή, το αορτικό τόξο και την κατιούσα αορτή. Η ανιούσα αορτή είναι κλεισμένη μέσα στο περικάρδιο, το αορτικό τόξο εκτείνεται επάνω από τη ρίζα του αριστερού πνεύμονα ενώ η κατιούσα αορτή επεκτείνεται κατά μήκος της σπονδυλικής στήλης και ανάλογα την θέση της υποδιαιρείται σε θωρακική αορτή και σε κοιλιακή αορτή η οποία εν συνεχεία γίνεται ιερά αρτηρία.

Ανιούσα αορτή

Η ανιούσα αορτή στο ένα άκρο της έχει ως σαφές όριο το αρτηριακό στόμιο της αριστερής κοιλίας της καρδιάς, ενώ το άλλο άκρο της δεν ορίζεται σαφώς αλλά κατά συνθήκη τίθεται ως το μέρος στο οποίο το ινώδες περικάρδιο συμφύεται με την αορτή· αυτό συνήθως γίνεται κοντά στην έκφυση της ανωνύμου αρτηρίας. Με αυτό τον τρόπο ολόκληρη η ανιούσα αορτή εγκλείεται μέσα στο περικάρδιο.

Η ανιούσα αορτή αρχικά φέρεται προς τα επάνω δεξιά και μπροστά ενώ εν συνεχεία κινείται κάθετα προς τα επάνω. Ο αυλός της, ο οποίος είναι ευρύς στο σημείο της έκφυσής της (27mm), στενεύει προς το αορτικό τόξο, ενώ εμφανίζει 2 ανευρύσματα, ένα ανεύρυσμα στο σημείο της έκφυσής της το οποίο ονομάζεται **βολβός της αορτής** και διαιρείται σε 3 εκκολπώματα, τα οποία αντιστοιχούν στους μηνοειδείς κόλπους της αορτής, και άλλο ένα ανεύρυσμα στο όριο μεταξύ της ανιούσας αορτής και του αορτικού τόξου που ονομάζεται μέγιστος κόλπος (sinus maximus), το οποίο όμως ευρίσκεται κυρίως στα γηραιότερα άτομα.

Κλάδοι ανιούσας αορτής

Από την ανιούσα αορτή εκφύονται μόνο 2 αρτηρίες, η δεξιά και η αριστερή στεφανιαία αρτηρία της καρδιάς. Οι αρτηρίες αυτές εκφύονται από τους αντίστοιχους μηνοειδείς κόλπους του βολβού της αορτής. Τα στόμια αυτών των αρτηριών βρίσκονται λίγο ψηλότερα από το ελεύθερο χείλος των μηνοειδών βαλβίδων και έτσι δεν αποφράσσονται όταν αυτοί ανοίγουν.

Σχέσεις ανιούσας αορτής

Η ανιούσα αορτή βρίσκεται πίσω από το στέρνο ισοϋψώς με την δεύτερη και τρίτη στερνοπλευρική άρθρωση και περιβάλλεται από την πνευμονική αρτηρία μέσα σε κοινό σωληνοειδές έλυτρο στο επικάρδιο. Δεξιά έρχεται σε επαφή με την άνω κοίλη φλέβα και το δεξιό ωτίο της καρδιάς, αριστερά με την πνευμονική αρτηρία, εκτός από την έκφυση της η οποία βρίσκεται πίσω από την πνευμονική αρτηρία, μπροστά της βρίσκεται το σώμα και η λαβή του στέρνου με τα οποία δεν έρχεται σε επαφή διότι παρεμβάλλεται το περικάρδιο και ο θύμος αδένας (εφόσον υπάρχει), ενώ πίσω της βρίσκεται ο αριστερός κόλπος της καρδιάς και ο δεξιός κλάδος της πνευμονικής αρτηρίας.

Αορτικό τόξο

Το αορτικό τόξο χωρίζεται από την ανιούσα αορτή από την πρόσφυση του περικαρδίου, ενώ από την θωρακική αορτή από τη στενότερη ζώνη της αορτής η οποία λέγεται και ισθμός της αορτής η οποία βρίσκεται επάνω από τον αρτηριακό σύνδεσμο.

Το πρόσθιο όριο του αντιστοιχεί στο σημείο της πρόσφυσης του πλευρικού χόνδρου της δεύτερης δεξιάς πλευράς με το σώμα του στέρνου ενώ το οπίσθιο με τον τέταρτο θωρακικό σπόνδυλο όπου και δημιουργεί το αορτικό εντύπωμα. Το αορτικό τόξο φέρεται πίσω από τη λαβή του στέρνου και πάνω από τη ρίζα του αριστερού πνεύμονα από τα πρόσω προς τα πίσω. Το κυρτότερο σημείο του αορτικού τόξου βρίσκεται σε ένα νοητό επίπεδο το οποίο διέρχεται από το άνω χείλος της δεύτερης πλευράς μέχρι το άνω χείλος του τέταρτου θωρακικού σπονδύλου.

Σχέσεις αορτικού τόξου

Η αριστερή πρόσθια μοίρα του αορτικού τόξου έρχεται σε επαφή με το φρενικό και το πνευμονογαστρικό νεύρο ενώ οι η οπίσθια μοίρα καλύπτεται από τον μεσοπνευμόνιο υπεζωκότα.

Η δεξιά επιφάνεια του αορτικού τόξου η οποία είναι υπόκοιλη έρχεται σε επαφή προς τα άνω με την άνω κοίλη φλέβα, την τραχεία, τον οισοφάγο και μεταξύ αυτών με το αριστερό κάτω λαρυγγικό νεύρο.

Η κάτω επιφάνεια του αορτικού τόξου έρχεται σε επαφή με τον δεξιό κλάδο της πνευμονικής αρτηρίας.

Η άνω, κυρτή επιφάνεια του αορτικού τόξου έρχεται σε επαφή με την αριστερή ανώνυμη φλέβα. Από την άνω επιφάνεια του αρτηριακού τόξου εκφύονται 3 μεγάλα αρτηριακά στελέχη, η ανώνυμη αρτηρία, η αριστερή κοινή καρωτίδα, και η αριστερή υποκλείδια αρτηρία.

Παραλλαγές αορτικού τόξου

Σπανιότατη παραλλαγή είναι η απόσχιση της ανιούσας αορτής σε 2 αορτικά τόξα. Άλλη παραλλαγή αποτελεί η μετακίνηση των κλάδων του αορτικού τόξου προς τα δεξιά ώστε αυτοί οι κλάδοι να εκφύονται από την ανιούσα αορτή ή να απέχουν αρκετά μεταξύ τους. Είναι δυνατόν να υπάρχει ελάττωση του αριθμού των κλάδων του αορτικού τόξου η οποία δημιουργείται με τη συνένωση της αριστερής καρωτίδας και της αριστερής υποκλείδιας αρτηρίας σε ένα στέλεχος το οποίο ονομάζεται αριστερή ανώνυμος αρτηρία. Άλλη παραλλαγή των κλάδων του αορτικού τόξου είναι η συνένωση των 2 κοινών καρωτίδων σε ένα στέλεχος. Σπάνια παραλλαγή του αορτικού τόξου είναι η έκφυση από αυτό ενός μόνο στελέχους το οποίο στο άνω άκρο του διχάζεται στις 2 κοινές καρωτίδες ενώ από τα πλάγια του εκφύονται οι 2 υποκλείδιες αρτηρίες.

Θωρακική αορτή

Η θωρακική αορτή ξεκινά από το αριστερό πλάγιο του τέταρτου θωρακικού σπονδύλου και φτάνει μέχρι την πρόσθια επιφάνεια του δέκατου θωρακικού σπονδύλου όπου και εισέρχεται στο αορτικό τρήμα του διαφράγματος και μεταβαίνει ισουΰψος με τον δωδέκατο θωρακικό σπόνδυλο στην κοιλιακή αορτή. Αρχικά η θωρακική αορτή φέρεται κατά μήκος του αριστερού πλαισίου της σπονδυλικής στήλης, ενώ στη συνέχεια πλησιάζει τη μέση γραμμή και κινείται κατά μήκος της μέσης γραμμής της σπονδυλικής στήλης. Η θωρακική αορτή ακολουθεί το θωρακικό κύρτωμα της σπονδυλικής στήλης κάνοντας καμπύλη με το κοίλο προς τα εμπρός.

Σχέσεις θωρακικής αορτής

Η θωρακική αορτή πορεύεται στον οπίσθιο μέσο πνευμονικό χώρο μεταξύ των 2 οπίσθιων μεσοπλευρίων ανακάμψεων του υπεζωκότα· ο αριστερός υπεζωκότας έρχεται σε άμεση επαφή με την θωρακική αορτή. Μπροστά έρχεται σε επαφή με το περικάρδιο και εν μέρη με τον οισοφάγο, ενώ δεξιά με την άζυγο φλέβα, αριστερά με την ημιάζυγο φλέβα, ενώ πίσω από αυτήν διέρχεται ο μείζονας θωρακικός πόρος.

Κλάδοι θωρακικής αορτής

Οι κλάδοι της θωρακικής αορτής διαιρούνται σε σπλαχνικούς και τοιχωματικούς.

Σπλαχνικοί κλάδοι της θωρακικής αορτής

Οπίσθιες βρογχικές αρτηρίες: Συνήθως είναι τρεις τον αριθμό, δύο αριστερά και μία δεξιά η οποία εκφύεται εκατέρωθεν της μέσης γραμμής του σώματος, είναι μακρύτερη των αριστερών και

φέρεται μπροστά από τον οισοφάγο. Κάθε μία από τις βρογχικές αρτηρίες πορεύεται επάνω στο οπίσθιο τοίχωμα του σύστοιχου βρόγχου. Πριν την διείσδυση τους στον πνεύμονα χορηγούν κλάδους προς τον οισοφάγο τον υπεζωκότα και το περικάρδιο. Συνήθως εκφύονται ψηλά από το κοίλο του αορτικού τόξου ενώ συνήθως η δεξιά εκφύεται από κοινό στέλεχος της μεσοπλεύριας ή από την έσω μαστική αρτηρία ή από την κάτω θυρεοειδική αρτηρία.

Οι οισοφαγικές αρτηρίες: Τρεις έως έξι σε αριθμό, εκφύονται από το σημείο στο οποίο η θωρακική αορτή έρχεται σε επαφή με τον οισοφάγο και διεισδύουν στο τοίχωμα αυτού. Η κατώτερη από αυτές αναστομώνεται με την αριστερή γαστρική αρτηρία, η ανώτερη με την κάτω θυρεοειδή αρτηρία.

Περικαρδιακοί κλάδοι για το οπίσθιο τοίχωμα του περικαρδίου

Μεσοπνευμόνιοι κλάδοι οι οποίοι διανέμονται στον οπίσθιο μεσοπνευμόνιο χώρο.

Τοιχωματικοί κλάδοι θωρακικής αορτής

Μεσοπλεύριες αρτηρίες: Είναι 12 σε αριθμό εκατέρωθεν και φέρονται κατά μήκος του κάτω χείλους της εκάστοτε πλευράς. Οι πρώτες 2-3 εκφύονται από την ανώτατη μεσοπλεύρια αρτηρία ενώ οι υπόλοιπες 8-9 από το οπίσθιο τοίχωμα της θωρακικής αορτής κοντά στη μέση γραμμή. Κάθε μεσοπλεύρια αρτηρία εμφανίζει ένα στέλεχος και 2 κλάδους, τον πρόσθιο και τον οπίσθιο ή ραχιονωτιαίο.

Κοιλιακή αορτή

Η κοιλιακή αορτή αποτελεί το κύριο αρτηριακό στέλεχος του οπισθοπεριτοναϊκού χώρου. Φέρεται ως συνέχεια της θωρακικής αορτής από το αορτικό τμήμα του διαφράγματος, ισοϋψώς προς το κάτω χείλος του σώματος του 12ου θωρακικού σπονδύλου μέχρι το σώμα του 4ου οσφυϊκού σπονδύλου. Στον σημείο αυτό διχάζεται στις δύο κοινές λαγόνιες αρτηρίες, ενώ ως υποτυπώδης συνέχειά της φέρεται προς τα κάτω, στη μέση γραμμή, η μέση ιερή αρτηρία.

Κατά την πορεία της αυτή, η κοιλιακή αορτή βρίσκεται στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο, λίγο αριστερά από τη μέση γραμμή μπροστά από τα σώματα των οσφυϊκών σπονδύλων, συνοδευόμενη από πολλά γάγγλια και νευρικές ίνες του αυτόνομου νευρικού συστήματος, που αποτελούν το κοιλιακό πλέγμα με τους κλάδους του.

Από τις παθήσεις της κοιλιακής αορτής, βαριά είναι η δημιουργία ανευρύσματος, που συνήθως προκαλείται από αρτηριοσκλήρυνση. Τα ανευρύσματα της αορτής, κάτω από την έκφυση των νεφρικών αρτηριών, μπορούν να αφαιρεθούν χειρουργικά και να αντικατασταθεί το πάσχον τμήμα με προσθετικό μόσχευμα. Η βαθμιαία απόφραξη του διχασμού της κοιλιακής αορτής έχει σοβαρές συνέπειες για την κυκλοφορία στα όργανα της πυέλου και στα κάτω άκρα.

Σχέσεις κοιλιακής αορτής

Προς τα πίσω (ραχιαία) η κοιλιακή αορτή χωρίζεται από την οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης με τον πρόσθιο επιμήκη σύνδεσμο και με τις αριστερές οσφυϊκές φλέβες.

Προς τα πρόσω (κοιλιακά) η κοιλιακή αορτή καλύπτεται ή διασταυρώνεται, εκ των άνω προς τα κάτω, με το έλασσον επίπλουν, τον στόμαχο, τη σπληνική φλέβα, το πάγκρεας, την αριστερή νεφρική φλέβα, την τρίτη μοίρα του δωδεκαδάκτυλου, το μεσεντέριο και τα νευρικά πλέγματα του αυτόνομου νευρικού συστήματος.

Δεξιά της αορτής, εκ των άνω προς τα κάτω, υπάρχουν η χυλοφόρος δεξαμενή, ο μείζων θωρακικός πόρος, το δεξιό σκέλος του διαφράγματος και σε όλο το μήκος της αορτής η κάτω κοίλη φλέβα. Η κοιλιακή αορτή και η κάτω κοίλη φλέβα προς τα κάτω είναι κοντά η μία με την άλλη, προς τα άνω, όμως, απομακρύνονται γιατί η κάτω κοίλη φλέβα αποκλίνει προς τα δεξιά.

Αριστερά της αορτής υπάρχουν το αριστερό σκέλος του διαφράγματος, η τέταρτη μοίρα του δωδεκαδάκτυλου και μερικές έλικες του λεπτού εντέρου.

Κλάδοι κοιλιακής αορτής

Οι κλάδοι της κοιλιακής αορτής διακρίνονται σε τοιχωματικούς, σπλαγγνικούς και τελικούς.

Οι τοιχωματικοί κλάδοι είναι όλοι διφυείς (δεξιοί - αριστεροί) και διανέμονται στα τοιχώματα της κοιλίας. Οι κλάδοι αυτοί είναι η κάτω φρενική αρτηρία (δεξιά - αριστερή) και οι οσφυϊκές αρτηρίες (τέσσερις δεξιές – τέσσερις αριστερές).

Οι σπλαγγνικοί κλάδοι διακρίνονται σε διφυείς και μονοφυείς. Οι διφυείς σπλαγγνικοί κλάδοι, εκφυόμενοι από τα πλάγια του τοιχώματος της αορτής, διανέμονται σε διπλά όργανα (νεφρούς, επινεφρίδια, όρχεις ή ωοθήκες). Οι κλάδοι αυτοί είναι η μέση επινεφρίδια αρτηρία (δεξιά-αριστερή), η νεφρική αρτηρία (δεξιά - αριστερή) και η έσω σπερματική (ορχική ή ωοθηκική) αρτηρία (δεξιά – αριστερή). Οι μονοφυείς σπλαγγνικοί κλάδοι, εκφυόμενοι από την πρόσθια επιφάνεια του τοιχώματος της αορτής, διανέμονται σε μονά όργανα, δηλαδή στο γαστρεντερικό σωλήνα (από το κάτω τμήμα του οισοφάγου μέχρι την άνω μοίρα του ορθού), στο σπλήνα, στο πάγκρεας, στη χοληδόχο κύστη και στο ήπαρ. Οι κλάδοι αυτοί είναι η κοιλιακή αρτηρία ή κοιλιακός άξονας (από την οποία εκφύονται αρτηρίες, που διανέμονται κυρίως στα όργανα της άνω κοιλίας), η άνω μεσεντέρια αρτηρία και η κάτω μεσεντέρια αρτηρία (από τις οποίες εκφύονται αρτηρίες που διανέμονται κυρίως στο τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα, που βρίσκεται στην κάτω κοιλία).

Πρέπει να σημειωθεί ότι η περιγραφή των κλάδων της κοιλιακής αορτής, που ακολουθεί είναι σύμφωνη προς τις κλασικές απόψεις. Οι παραλλαγές των κλάδων της κοιλιακής αρτηρίας και των κλάδων τους, είναι τόσο συνηθισμένες, ώστε κατά την έκφραση του Michels, μπορούμε να πούμε ότι οι παραλλαγές των αγγείων της κοιλίας αποτελούν κάτι το φυσιολογικό.

Τοιχωματικοί κλάδοι κοιλιακής αορτής

Κάτω φρενική αρτηρία. Εκφύεται αμέσως μετά τη διέλευση της αορτής από το αορτικό τρήμα του διαφράγματος. Φέρεται εξωπεριτοναϊκά στην κάτω επιφάνεια του διαφράγματος, όπου και διανέμεται, αναστομώνεται με κλάδους από την έσω μαστική και τις μεσοπλευρίες αρτηρίες. Από την αρτηρία αυτή χορηγείται η άνω επινεφρίδια αρτηρία.

Οι οσφυϊκές αρτηρίες. Οι οσφυϊκές αρτηρίες είναι 4 δεξιά και 4 αριστερά, εκφύονται από την οπίσθια επιφάνεια της αορτής. Μερικές φορές υπάρχει ένα υποτοπώδες πέμπτο ζεύγος οσφυϊκών αρτηριών, το οποίο εκφύεται από τη μέση ιερή αρτηρία.

Οι οσφυϊκές αρτηρίες φέρονται προς τα έξω, πίσω από το συμπαθητικό στέλεχος και μεταξύ των εγκάρσιων αποφύσεων δύο παρακειμένων σπονδύλων. Οι δεξιές αρτηρίες διέρχονται πίσω από την κάτω κοίλη φλέβα, ενώ οι δύο πρώτες οσφυϊκές αρτηρίες, δεξιά και αριστερά, διέρχονται πίσω από το σύστοιχο σκέλος του διαφράγματος και μετά πίσω από τα εκφυτικά τενόντια τόξα του ψοϊτη μυός.

Από τις οσφυϊκές αρτηρίες χορηγούνται ραχιονωτιαίος κλάδος για τους μυς της ράχης και το νωτιαίο μυελό και κοιλιακός κλάδος, που φέρεται μεταξύ των κοιλιακών μυών.

Ειδικότερα ο ραχιονωτιαίος κλάδος για το νωτιαίο μυελό από την 1η οσφυϊκή αρτηρία αποτελεί τη μεγάλη ριζική αρτηρία, που παρέχει την αποκλειστική σχεδόν αιμάτωση για το τμήμα του νωτιαίου μυελού (οσφυϊκό όγκωμα) από το οποίο εκφύονται τα νεύρα για τα κάτω άκρα. Κάκωση του κλάδου αυτού μπορεί να οδηγήσει σε παράλυση των κάτω άκρων.

Σπλαχνικοί κλάδοι κοιλιακής αορτής (διφυείς).

Μέση επινεφρίδια αρτηρία. Εκφύεται (δεξιά – αριστερά) από το σύστοιχο πλάγιο της κοιλιακής αορτής, αντίστοιχα προς το ύψος της έκφυσης της άνω μεσεντέριας αρτηρίας και λίγο παραπάνω από την έκφυση της νεφρικής αρτηρίας. Φέρεται εγκάρσια προς τα έξω, επί του σύστοιχου σκέλους του διαφράγματος και διανέμεται στο σύστοιχο επινεφρίδιο, αναστομούμενη με την άνω και την κάτω επινεφρίδια αρτηρία. Η άνω επινεφρίδια αρτηρία εκφύεται από την κάτω φρενική, ενώ η κάτω επινεφρίδια αρτηρία εκφύεται από τη νεφρική αρτηρία.

Νεφρική αρτηρία. Εκφύεται (δεξιά- αριστερά) από το σύστοιχο πλάγιο της κοιλιακής αορτής, λίγο παρακάτω από την έκφυση της άνω μεσεντέριας αρτηρίας, αντίστοιχα προς το ύψος του 1ου ή 2ου οσφυϊκού σπονδύλου και φέρεται σχεδόν εγκάρσια προς τα έξω, προς το σύστοιχο νεφρό.

Η δεξιά νεφρική αρτηρία είναι επιμηκέστερη από την αριστερή. Διέρχεται πίσω από την κάτω κοίλη φλέβα, τη δεξιά νεφρική φλέβα και πίσω από την κατιούσα (2η) μοίρα του δωδεκαδάκτυλου.

Η αριστερή νεφρική αρτηρία φέρεται πίσω από την αριστερή νεφρική φλέβα, το σώμα του παγκρέατος και τη σπληνική φλέβα και χιάζεται με την κάτω μεσεντέρια φλέβα.

Κάθε νεφρική αρτηρία χορηγεί τη σύστοιχη κάτω επινεφρίδια αρτηρία και σε άλλοτε άλλη απόσταση από την πύλη του νεφρού η νεφρική αρτηρία διαιρείται στους τελικούς νεφρικούς κλάδους (4-5). Οι νεφρικοί αυτοί κλάδοι αποτελούν τελικές αρτηρίες, δηλαδή μέσα στο νεφρικό παρέγχυμα δεν αναστομώνονται μεταξύ τους και διανέμονται κάθε ένας σε δικό του ανεξάρτητο αγγειακό τμήμα του νεφρού.

Σε αρκετές περιπτώσεις υπάρχουν οι καλούμενες υπεράριθμες ή επικουρικές νεφρικές αρτηρίες (μία ή δύο ή και τρεις, σπανιότατα) κάθε μια από τις οποίες διανέμεται σε ανεξάρτητο τμήμα του νεφρού. Η ύπαρξη «υπεράριθμων» νεφρικών αρτηριών έχει σημασία για τις μεταμοσχεύσεις του νεφρού.

Έσω σπερματική αρτηρία (ορχική ή ωοθηκική). Η αρτηρία αυτή (δεξιά – αριστερή) είναι λεπτή και επιμήκης. Εκφύεται από το προσθιοπλάγιο της αορτής, μεταξύ των εκφύσεων της άνω και της κάτω μεσεντέριας αρτηρίας. Μέχρι το άνω στόμιο της ελάσσονος πυέλου εμφανίζει την ίδια πορεία στα δυο φύλα. Από εκεί και πέρα όμως έχει ιδιαίτερη πορεία, ανάλογα με το φύλο, και στον άνδρα μεν ονομάζεται ορχική αρτηρία στη γυναίκα δε ονομάζεται ωοθηκική αρτηρία.

Κάθε μία ορχική αρτηρία φέρεται μπροστά από τα σύστοιχα έξω λαγόνια αγγεία, εισδύει στο σύστοιχο κοιλιακό στόμιο του βουβωνικού πόρου και μετά με το σπερματικό τόνο φέρεται στο όσχεο, όπου κοντά στην επιδιδυμίδα διαιρείται σε ορχικό και σε επιδιδυμιδικό κλάδο.

Κάθε μια ωοθηκική αρτηρία φέρεται, επί τα εκτός του σύστοιχου ουρητήρα, στον κρεμαστήρα σύνδεσμο της σύστοιχης ωοθήκης μέχρι το προσπεφυκός χείλος της. Διανέμεται στην ωοθήκη και στη χοάνη του ωαγωγού και αναστομώνεται με τον ωοθηκικό κλάδο της μητριαίας αρτηρίας. Λεπτοί αρτηριακοί κλάδοι φέρονται κατά μήκος του τρογγύλου συνδέσμου της μήτρας στον βουβωνικό πόρο και τελικά διανέμονται στα μεγάλα χείλη του αιδοίου.

Σπλαγγνικοί κλάδοι της κοιλιακής αορτής (μονοφυείς).

Κοιλιακή αρτηρία ή κοιλιακός άξονας. Η κοιλιακή αρτηρία ή κοιλιακός άξονας είναι πολύ βραχύ αρτηριακό στέλεχος (μήκους 0,5-1cm και εύρους 0,7-2cm), το οποίο περιβάλλεται από συνδετικό ιστό με άφθονες φυτικές νευρικές ίνες από το κοιλιακό πλέγμα και μυϊκές ίνες από τον κρεμαστήρα μυ του δωδεκαδάκτυλου. Εκφύεται από την πρόσθια επιφάνεια της κοιλιακής αορτής αμέσως μετά από τη διέλευσή της δια του αορτικού τρήματος του διαφράγματος, στο ύψος του 12ου θωρακικού και 1ου οσφυϊκού σπονδύλου.

Η κοιλιακή αρτηρία αποσχίζεται σε τρεις κλάδους:

Τη **σπληνική αρτηρία.**

Την **αριστερή γαστρική αρτηρία.**

Την **κοινή ηπατική αρτηρία.**

Οι κλάδοι αυτοί μερικές φορές εκφύονται ανεξάρτητοι από την κοιλιακή αορτή, ή ανά δύο και ένας κλάδος. Συνήθως όμως εκφύονται από την κοιλιακή αρτηρία με απόσχιση της σαν τρίποδο, γι' αυτό και το σύνολο των τριών κλάδων αποκαλείται «τρίποδας του Haller» (αλλήρειος τρίπους).

Σπληνική αρτηρία. Είναι ο μεγαλύτερος κλάδος της κοιλιακής αρτηρίας. Ακολουθεί ελικοειδή πορεία, φερόμενη εγκάρσια προς τα αριστερά, υπό το περιτόναιο, κατά μήκος και πίσω από το άνω χείλος του παγκρέατος, μέχρι το σπλήνα.

Κλάδοι της σπληνικής αρτηρίας. Οι κλάδοι, που χορηγούνται από τη σπληνική αρτηρία, κατά τη διαδρομή της, είναι :

α) Παγκρεατικοί κλάδοι (8-10), οι οποίοι εκφύονται κατά μήκος της σπληνικής αρτηρίας και εισέρχονται από πίσω στο πάγκρεας, όπου διανέμονται. Οι κυριότεροι παγκρεατικοί κλάδοι είναι η ραχιαία παγκρεατική, η εγκάρσια παγκρεατική, η μεγάλη παγκρεατική αρτηρία και η αρτηρία της ουράς του παγκρέατος.

β) Η αριστερή γαστρεπιλοϊκή αρτηρία, η οποία εκφύεται από τη σπληνική αρτηρία ή από ένα τελικό κλάδο της. Φέρεται στο γαστροκολικό σύνδεσμο, όπου πορεύεται από τα αριστερά προς τα δεξιά κατά μήκος του μείζονος τόξου του στομάχου. Αναστομώνεται με την δεξιά γαστρεπιλοϊκή αρτηρία και χορηγεί γαστρικούς και επιλοϊκούς κλάδους (για το μείζον επίπλουν).

γ) Οι βραχείες γαστρικές αρτηρίες (4-5), οι οποίες εκφύονται από τη σπληνική αρτηρία ή από τους τελικούς κλάδους της.

δ) Οι τελικοί σπληνικοί κλάδοι (2 ή 3), οι οποίοι δια μέσου της πύλης εισέρχονται στο σπλήνα, όπου διανέμεται ο καθένας σε δικό του αρτηριακό σπληνικό τμήμα.

Αριστερή γαστρική αρτηρία. Η αριστερή γαστρική αρτηρία φέρεται προς τα άνω και πρόσω μέχρι τα δεξιά από την καρδιακή μοίρα του στομάχου όπου ανακάμπει τοξοειδώς και φέρεται, από τα αριστερά προς τα δεξιά, κατά μήκος του μικρού τόξου του στομάχου. Αναστομώνεται με τη δεξιά γαστρική αρτηρία (από την κοινή ηπατική).

Κλάδοι της αριστερής γαστρικής αρτηρίας. Από την αριστερή γαστρική αρτηρία χορηγούνται:

α) Οισοφαγικοί κλάδοι (1-2) για την κατώτερη μοίρα του οισοφάγου

β) Γαστρικοί κλάδοι για το πρόσθιο και το οπίσθιο τοίχωμα του στομάχου. Σε αρκετές περιπτώσεις χορηγεί έκτοπη αριστερή ηπατική αρτηρία (23%) ή κάτω φρενική αρτηρία.

Κοινή ηπατική αρτηρία. Εκφύεται από την κοιλιακή αρτηρία και πορεύεται από τα αριστερά προς τα δεξιά, κατά μήκος του άνω χείλους της κεφαλής του παγκρέατος, μέχρι πίσω από την πρώτη μοίρα του δωδεκαδάκτυλου, όπου χορηγεί την γαστροδωδεκαδακτυλική και τη δεξιά γαστρική αρτηρία. Στη συνέχεια ως ιδίως ηπατική αρτηρία, πορεύεται μεταξύ των δύο πετάλων του γαστροδωδεκαδακτυλικού συνδέσμου μέχρι την πύλη του ήπατος.

Κλάδοι της κοινής ηπατικής αρτηρίας. Οι κλάδοι της είναι:

α) Γαστροδωδεκαδακτυλική αρτηρία. Φέρεται αρχικά αριστερά από το χοληδόχο πόρο και έπειτα μπροστά η πίσω του, μέχρι πίσω από την πρώτη μοίρα του δωδεκαδάκτυλου, όπου διαιρείται στους τελικούς κλάδους της, τη δεξιά γαστρεπιλοϊκή και την άνω παγκρεατοδωδεκαδακτυλική αρτηρία. Η δεξιά γαστρεπιλοϊκή αρτηρία φέρεται, από τα δεξιά προς τα αριστερά, κατά μήκος του μεγάλου τόξου του στομάχου, μέσα στο γαστροκολικό σύνδεσμο, όπου και αναστομώνεται με την αριστερή γαστρεπιλοϊκή αρτηρία (από τη σπληνική). Χορηγεί κλάδους για το στόμαχο και το μείζον επίπλουν καθώς και πυλωρικό κλάδο. Η άνω παγκρεατοδωδεκαδακτυλική αρτηρία φέρεται προς την κεφαλή του παγκρέατος, όπου αναστομώνεται με την κάτω παγκρεατοδωδεκαδακτυλική αρτηρία (από την άνω μεσεντέρια αρτηρία).

β) Η δεξιά γαστρική αρτηρία φέρεται, από τα δεξιά προς τα αριστερά, κατά μήκος του ελασσονος τόξου του στομάχου, μέσα στο έλασσον επίπλουν όπου και αναστομώνεται με την αριστερή γαστρική αρτηρία. Χορηγεί γαστρικούς κλάδους.

γ) Η ιδίως ηπατική αρτηρία διαιρείται λίγο πριν από την πύλη του ήπατος, σε δεξιά και αριστερή ηπατική αρτηρία. Η δεξιά ηπατική αρτηρία χορηγεί τη χολοκυστική αρτηρία. Η ηπατική αρτηρία επιτελεί την τροφική λειτουργία του ήπατος, ενώ η πυλαία φλέβα τη λειτουργική κυκλοφορία. Είναι χαρακτηριστικό, ότι οι ηπατικές φλέβες, που αποχετεύουν το αίμα και των δύο αυτών κυκλοφοριών, δεν εξέρχονται από την πύλη του ήπατος, αλλά από την οπίσθια επιφάνεια, που είναι ακάλυπτη από περιτόναιο και εκβάλλουν απευθείας στην κάτω κοίλη φλέβα που διέρχεται από εκεί.

Άνω μεσεντέρια αρτηρία. Η άνω μεσεντέρια αρτηρία είναι η αρτηρία του αρχέγονου μέσου εντέρου, η οποία αιματώνει το γαστρεντερικό σωλήνα από τη μεσότητα (περίπου) του δωδεκαδάκτυλου μέχρι την αριστερή κολική καμπή.

Εκφύεται από την πρόσθια επιφάνεια της κοιλιακής αορτής, περί το 1,5cm κάτωθεν της έκφυσης της κοιλιακής αρτηρίας, πίσω από το σώμα του παγκρέατος, στο ύψος του 1ου οσφυϊκού σπονδύλου. Η έκφυση της χιάζεται εκ των πρόσω από τη σπληνική φλέβα. Μετά, αναδύεται από το κάτω χείλος του σώματος του παγκρέατος και φέρεται μπροστά από την αγκιστροειδή απόφυση της κεφαλής του παγκρέατος και μπροστά από την οριζόντια μοίρα του δωδεκαδάκτυλου. Στη συνέχεια φέρεται προς τα κάτω και δεξιά, μεταξύ των δύο πετάλων της ρίζας του μεσεντέρου, μέχρι την ειλεοκολική γωνία.

Η διέλευση των άνω μεσεντερίων αγγείων μπροστά από την οριζόντια μοίρα του δωδεκαδάκτυλου έχει κλινική σημασία, γιατί σε σπάνιες περιπτώσεις, η τάση των μεσεντερίων αγγείων πιέζει τον αυλό του δωδεκαδάκτυλου και μπορεί να προκαλέσει ειλεό (μηχανική απόφραξη) του δωδεκαδάκτυλου.

Στην άνω μεσεντέρια αρτηρία διακρίνουμε δύο μοίρες, την άνω ή υπερμεσοκολική, που βρίσκεται πάνω από τη ρίζα του μεσοκόλου και την κάτω ή ενδομεσεντέριο, που είναι μακρά και διακλαδίζεται μεταξύ των δύο πετάλων του μεσεντέρου.

Κλάδοι της άνω μεσεντέριας αρτηρίας. Από την άνω μεσεντέρια αρτηρία χορηγούνται:

α) Κάτω παγκρεατοδωδεκαδακτυλική αρτηρία. Είναι η μόνη αρτηρία που χορηγείται από την άνω μοίρα της άνω μεσεντέριας αρτηρίας. Φέρεται προς τα δεξιά και άνω, μεταξύ της κεφαλής του παγκρέατος και του δωδεκαδάκτυλου, όπου αναστομώνεται με την άνω παγκρεατοδωδεκαδακτυλική αρτηρία, κλάδο της γαστροδωδεκαδακτυλικής αρτηρίας. Χορηγεί κλάδους για την κεφαλή του παγκρέατος και το δωδεκαδάκτυλο.

β) Εντερικές αρτηρίες. Οι 12-18 εντερικές αρτηρίες διακρίνονται σε νηστιδικές και ειλεικές. Κάθε μία εκφύεται από το κυρτό του τόξου της άνω μεσεντέριας αρτηρίας και μαζί με τη σύστοιχη φλέβα, φέρεται μεταξύ των δύο πετάλων του μεσεντέριου, όπου διαιρείται αλληλοδιαδόχως σε κλάδους, οι οποίοι αναστομώνονται μεταξύ τους και με τους κλάδους των διπλανών εντερικών αρτηριών. Έτσι κοντά στο λεπτό έντερο δημιουργούνται αλληπάλληλα αρτηριακά τόξα. Το εύρος αυτών των τόξων μικραίνει όσα τα τόξα βρίσκονται πλησιέστερα προς το προσπεφυκό χείλος του μεσεντέριου. Από τα τόξα εκφύονται τελικά και σε ίσες σχεδόν αποστάσεις μικρού εύρους ευθείες αρτηρίες, οι οποίες φέρονται και διανέμονται στο λεπτό έντερο. Λόγω αυτής της διακλάδωσης των εντερικών αρτηριών και της μεταξύ των κλάδων του πολλαπλής αναστομώσεις, η απόφραξη μιας των εντερικών αρτηριών δεν ακολουθείται και από νέκρωση του αντίστοιχου τμήματος του λεπτού εντέρου. Αντίθετα όμως η απόφραξη του στελέχους της άνω μεσεντέριας αρτηρίας (εμβολή της άνω μεσεντέριας) είναι βαρύτερη οξεία πάθηση, που συνεπάγεται ταχεία νέκρωση του λεπτού εντέρου, με άμεσο κίνδυνο για τη ζωή του ασθενούς.

γ) Ειλεοκολική αρτηρία. Η ειλεοκολική ή ειλεοτυφλική αρτηρία αποτελεί της συνέχεια της άνω μεσεντέριας αρτηρίας, μετά τη χορήγηση και της τελευταίας ειλεικής αρτηρίας. Φέρεται προς το δεξιό λαγόνιο βόθρο και διαιρείται σε δύο πρωτεύοντες κλάδους, τον κατιόντα και τον ανιόντα, από τους οποίους ο κατιών αναστομώνεται με το στέλεχος της άνω μεσεντέριας αρτηρίας ή με την τελευταία ειλεική αρτηρία, ενώ ο ανιών αναστομώνεται με τον κατιόντα πρωτεύοντα κλάδο της δεξιάς κολικής αρτηρίας.

Από την ειλεοκολική αρτηρία χορηγούνται:

1. Ειλεικός κλάδος, που διανέμεται στην τελική μοίρα του ειλεού.
2. Πρόσθιος και οπίσθιος τυφλικός κλάδος, που διανέμονται στο τυφλό.
3. Σκωληκοειδικός κλάδος, που φέρεται, δια του μεσεντέριου της σκωληκοειδούς, στη σκωληκοειδή απόφυση.
4. Κολικός κλάδος, που διανέμεται στην κατώτατη μοίρα του ανιόντος κόλου.

δ) Δεξιά κολική αρτηρία

ε) Μέση κολική αρτηρία

Κάτω μεσεντέρια αρτηρία

Η κάτω μεσεντέρια αρτηρία είναι η αρτηρία της οπίσθιας μοίρας του αρχέγονου εντέρου που αρδεύει το γαστρεντερικό σωλήνα από την αριστερή κολική καμπή μέχρι την άνω μοίρα του

ορθού. Εκφύεται από το αριστερό πλάγιο της κοιλιακής αορτής, περί τα 3-4cm πάνω από το διχασμό της, ισοϋψός προς το 2ο ή 3ο οσφυϊκό σπόνδυλο. Στη συνέχεια φέρεται προς τα κάτω, πίσω από το οπίσθιο τοιχωματικό περιτόναιο κατευθυνόμενη προς την άνω μοίρα του ορθού.

Κλάδοι της κάτω μεσεντέριας αρτηρίας. Από την κάτω μεσεντέρια αρτηρία χορηγούνται:

1. Η αριστερή κολική αρτηρία, φέρεται προς τα άνω, προς την αριστερή κολική καμπή, αποσχίζομενη σε δύο κλάδους, τον ανιόντα και τον κατιόντα. Ο ανιών κλάδος αναστομώνεται με τον αριστερό κλάδο της μέσης κολικής αρτηρίας. Ο κατιών κλάδος αναστομώνεται με τον ανιόντα κλάδο της πρώτης σιγμοειδικής αρτηρίας.

2. Οι σιγμοειδικές αρτηρίες, από μία μέχρι πέντε, φέρονται μεταξύ των δύο πετάλων του μεσοσιγμοειδούς, όπου κάθε μία αποσχίζεται σε ανιόντα και κατιόντα κλάδο, που αναστομώνονται με τους κλάδους των προηγούμενων και επόμενων αρτηριών.

3. Η άνω αιμορροϊδική (άνω ορθική) αρτηρία αποτελεί τη συνέχεια της κάτω μεσεντέριας αρτηρίας μετά τη χορήγηση και της τελευταίας σιγμοειδικής αρτηρίας. Διανέμεται στην άνω μοίρα του ορθού.

Στο υπόλοιπο ορθό διανέμονται οι διφυείς: μέση αιμορροϊδική (μέση ορθική) αρτηρία, που κάθε μια είναι κλάδος της σύστοιχης έσω λαγόνιας αρτηρίας και η κάτω αιμορροϊδική (κάτω ορθική) αρτηρία, που κάθε μια είναι κλάδος της σύστοιχης έσω αιδοϊκής (από τη σύστοιχη έσω λαγόνια αρτηρία). Επομένως στο ορθό διανέμονται πέντε συνολικά αρτηρίες.

Η αιμάτωση του κόλου

Με τη διαδοχική αναστόμωση των πρωτεύοντων κλάδων των κολικών αρτηριών (ειλεοκολικής, δεξιάς, μέσης και αριστερής κολικής) και των σιγμοειδικών αρτηριών σχηματίζεται αλυσίδα πρωτογενών αρτηριακών τόξων, που πρωτοπεριγράφηκε από τον Haller (1803). Μεταξύ των κλάδων των πρωτογενών τόξων σχηματίζονται τα μικρότερου εύρους δευτερογενή και τριτογενή τόξα, από τα οποία χορηγούνται τελικώς ευθείες αρτηρίες διανεμόμενες στο κόλο. Το σύνολο των πρωτογενών αρτηριακών τόξων, ενισχυμένων με τα δευτερογενή και τριτογενή, αποτελεί μία συνεχή «αρτηρία» την ονομαζόμενη επιχειλία ή παρακολική αρτηρία του Drummond (marginal artery).

Η ύπαρξη και η καλή βατότητα της επιχειλίας «αρτηρίας» έχει μεγάλη σημασία σήμερα, λόγω των εκτεταμένων χειρουργικών επεμβάσεων, που γίνονται στο παχύ έντερο. Η μεγάλη ποικιλία αυτών των σοβαρών και εκτεταμένων χειρουργικών επεμβάσεων στο παχύ έντερο, όπως είναι οι κάθε είδους κολεκτομές (για καρκίνο, κλπ.) καθώς και οι διαγνωστικές και θεραπευτικές εφαρμογές των αγγειογραφιών των μεσεντέριων αγγείων, επιβάλλουν την καλή γνώση των ανατομικών παραλλαγών και της γενικής ανατομικής διαμόρφωσης της άνω και της κάτω μεσεντέριας αρτηρίας.

Τελικοί κλάδοι της κοιλιακής αορτής

Οι τελικοί κλάδοι της κοιλιακής αορτής είναι οι δύο κοινές λαγόνιες αρτηρίες και η μέση ιερή αρτηρία.

Μέση ιερή αρτηρία

Είναι λεπτή αρτηρία, που εκφύεται από την οπίσθια επιφάνεια του πέρατος της κοιλιακής αορτής και αποτελεί την ουραία μοίρα της, που ατρόφησε. Φέρεται προς τα κάτω, κατά μήκος της μέσης γραμμής, μπροστά από τα σώματα του 4ου, 5ου οσφυϊκού και του ιερού οστού και του κόκκυγα. Χορηγεί την 5η οσφυϊκή αρτηρία (δεξιά- αριστερή), που αναστομώνεται με την οσφυολαγόνια αρτηρία (από την έσω λαγόνια αρτηρία) και ιερούς κλάδους, που αναστομώνονται με την πλάγια ιερή αρτηρία (δεξιά – αριστερή). Επίσης χορηγεί μικρές αρτηρίες για το ορθό.

Οι κοινές λαγόνιες αρτηρίες

Η κοιλιακή αορτή, αντίστοιχα προς το αριστερό πλάγιο του σώματος του 4ου οσφυϊκού σπονδύλου διαιρείται στη δεξιά και την αριστερή κοινή λαγόνια αρτηρία. Κάθε κοινή λαγόνια αρτηρία, μήκους 5cm, αποκλίνει προς τα έξω και πίσω, φερόμενη προς τη σύστοιχη ιερολαγόνια διάρθρωση, όπου διχάζεται στην έξω και στην έσω λαγόνια αρτηρία. Η έσω λαγόνια αρτηρία χορηγεί κλάδους για τα τοιχώματα και τα σπλάγχνα της μικρής πυέλου. Η έξω λαγόνια αρτηρία, διέρχεται υπό το βουβωνικό σύνδεσμο, και μεταπίπτει στη μηριαία αρτηρία.

Σχέσεις των κοινών λαγονίων αρτηριών. Υπό το περιτόναιο και μπροστά από κάθε μία λαγόνια αρτηρία, κοντά στο διχασμό της, χιάζονται ο ουρητήρας και τα έσω σπερματικά αγγεία, αριστερά δε και η άνω αιμορροϊδική αρτηρία. Η κοινή λαγόνια αρτηρία, αριστερά πορεύεται επί τα εκτός της σύστοιχης φλέβας, ενώ δεξιά πορεύεται μπροστά της και μπροστά από την αρχή της κάτω κοίλης φλέβας.

ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΟΡΤΗΣ

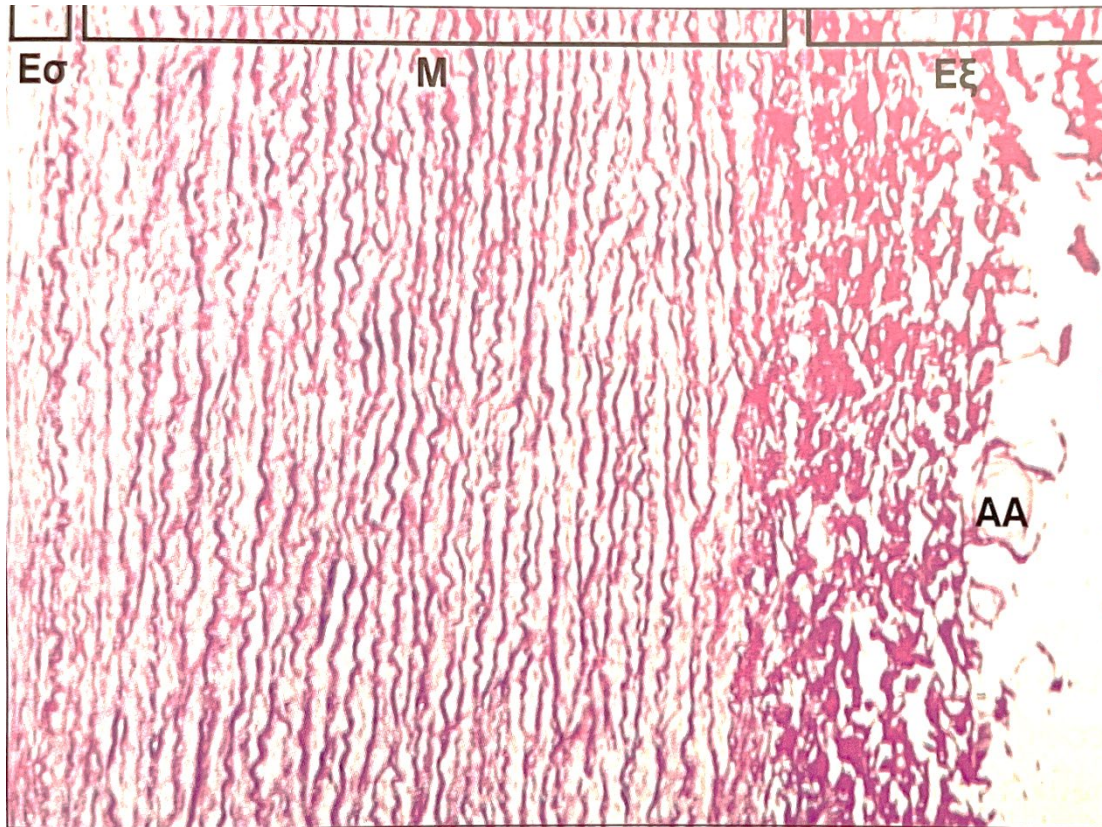
Όλα τα αιμοφόρα αγγεία έχουν κοινά δομικά χαρακτηριστικά τα οποία προσαρμόζονται στις απαιτήσεις του οργανισμού και στην λειτουργία του αγγείου. Τα αγγεία του αρτηριακού συστήματος χωρίζονται σε ελαστικού τύπου, μυϊκού τύπου και αρτηρίδια ή αρτηριόλια. Η δομική και λειτουργική μετάβαση από τον έναν τύπο αρτηρίας στον άλλον είναι βαθμιαία, ενώ με την πάροδο του χρόνου παρατηρούνται και τοπικές μεταβολές του αρτηριακού τοιχώματος. Η αορτή είναι μια ελαστική αρτηρία.

Ο **έσω χιτώνας** της αορτής αποτελείται από μία στιβάδα επίπεδων ενδοθηλιακών κυττάρων που υποστηρίζεται από ένα στρώμα κολλαγονώδους ιστού πλούσιου σε ελασίνη, η οποία διατάσσεται τόσο με τη μορφή ινών όσο και με τη μορφή ασυνεχών πετάλων. Ο υπενδοθηλιακός στηρικτικός ιστός περιέχει διασκορπισμένους ινοβλάστες κι άλλα κύτταρα των οποίων τα μικροσκοπικά δομικά στοιχεία μοιάζουν με τα αντίστοιχα των λείων μυϊκών κυττάρων. Τα κύτταρα αυτά ονομάζονται μυϊκά κύτταρα του έσω χιτώνα. Και τα δύο αυτά είδη κυττάρων συμμετέχουν στην απελευθέρωση εξωκυττάρων συστατικών. Τα μυϊκά κύτταρα του έσω χιτώνα δεν επενδύονται από βασική μεμβράνη και επομένως δεν πρόκειται για αμιγώς επιθηλιακά κύτταρα. Με την πάροδο της ηλικίας τα κύτταρα αυτά συσσωρεύουν λιπίδια και ο έσω χιτώνας προοδευτικά γίνεται παχύτερος. Η εξέλιξη αυτής της διεργασίας με την πάροδο του χρόνου αποτελεί μια από τις αρχικές αλλοιώσεις της αθηροσκλήρυνσης.

Ο **μέσος χιτώνας** είναι καλά αναπτυγμένος παχύς και εξαιρετικά ελαστικός. Αποτελείται από συγκεντρικά θυριδωτά πέταλα ελασίνης που διαχωρίζονται από κολλαγονώδη ιστό και σχετικά λίγες μυϊκές ίνες.

Ο **έξω χιτώνας** αποτελείται από κολλαγονώδη ιστό ενώ φέρει τα μικρά αγγεία των αγγείων (**vasa vasorum**) τα οποία διεισδύουν μέχρι και το έξω ήμισυ του μέσου χιτώνα τρέφοντας το τοίχωμα του αγγείου.

Εξαιτίας της μεγάλης πίεσης με την οποία η αριστερή κοιλία της καρδιάς εκτοξεύει το αίμα προς την κυκλοφορία, η ροή του αίματος στο εσωτερικό των μεγάλων ελαστικών αρτηριών όπως η αορτή παρουσιάζει μεγάλη πίεση. Με την πάροδο της ηλικίας τα αγγεία του αρτηριακού συστήματος γίνονται λιγότερο ελαστικά με αποτέλεσμα την αύξηση της περιφερικής αντίστασης και άρα την αύξηση της αρτηριακής πίεσης.



Παρασκεύασμα τοιχώματος αρτηίας με χρήση χρώσης Van Gieson για ελαστικές ίνες (x33). Διακρίνονται οι 3 βασικοί χιτώνες του τοιχώματος: ο έσω χιτώνας (Εσ), ο παχύς μέσος χιτώνας (Μ), και ο έξω χιτώνας (Εξ) καθώς επίσης και τα αγγεία των αγγείων - vasa vasorum (ΑΑ). (Wheater's Λειτουργική Ιστολογία, 3η Έκδοση, σ.227)



Παρασκευάσμα μέσου χιτώνα της αορτής με χρήση χρώσης Van Gieson για ελαστικές ίνες σε μεγάλη μεγέθυνση (x320). Διακρίνεται ο κολλαγόνωδης ιστός και οι λείες μυϊκές ίνες. (Wheater's Λειτουργική Ιστολογία, 3η Έκδοση, σ.227)

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Η κυκλοφορία του αίματος διακρίνεται στην συστηματική ή μεγάλη ή περιφερική κυκλοφορία και στην πνευμονική ή μικρή κυκλοφορία.

Τα λειτουργικά τμήματα της συστηματικής κυκλοφορίας όσον αφορά το αορτικό σκέλος χωρίζονται:

- Στις **αρτηρίες** η λειτουργία των οποίων συνίσταται στη μεταφορά αίματος υπό υψηλή πίεση προς τους ιστούς. Για αυτό το λόγο οι αρτηρίες έχουν ισχυρά τοιχώματα ενώ η ταχύτητα της ροής του αίματος εντός αυτών είναι μεγάλη.
- Στα **αρτηρίδια** τα οποία είναι οι τελευταίοι μικροί κλάδοι του αρτηριακού συστήματος και λειτουργούν ως βαλβίδες ελέγχου μέσα από τις οποίες το αίμα περνά προς τα τριχοειδή. Τα αρτηρίδια έχουν ισχυρό μυϊκό τοίχωμα το οποίο διαθέτει την ικανότητα ακόμα και πλήρους αποκλεισμού του αυλού του είτε αντίθετα μεγάλης διεύρυνσης αυτού και με αυτό τον τρόπο μπορεί να επηρεάζει την αιμάτωση των τριχοειδών και την εξυπηρέτηση των απαιτήσεων των ιστών.
- Στα **τριχοειδή**, η λειτουργία των οποίων συνίσταται στην ανταλλαγή υγρού, θρεπτικών ουσιών, ηλεκτρολυτών, ορμονών και άλλων ουσιών μεταξύ του αίματος και του μεσοκυττάριου υγρού. Για να επιτελέσουν αυτό τον ρόλο το τοίχωμα των τριχοειδών είναι πολύ λεπτό και διαπερατό για ουσίες με σχετικά μικρό μοριακό βάρος.

Από ολόκληρο το ποσοστό του αίματος που βρίσκεται στο σώμα περίπου το 13% βρίσκεται στις αρτηρίες ενώ το 7% στα αρτηρίδια και στα τριχοειδή της συστηματικής κυκλοφορίας. Παρά το πολύ μικρό ποσοστό του αίματος που περιέχεται στα τριχοειδή σε αυτή την θέση επιτελεί τη σημαντικότερη λειτουργία της συστηματικής κυκλοφορίας δηλαδή η ανταλλαγή ουσιών μεταξύ του αίματος και των ιστών.

Η ταχύτητα ροής του αίματος στην αορτή είναι 33 cm/sec.

Σφυγμική διακύμανση της αρτηριακής πίεσης και επίδραση της αρτηριοσκλήρυνσης

Με κάθε συστολή της καρδιάς ένα ποσό αίματος διοχετεύεται προς τις αρτηρίες. Εάν δεν υπήρχε η διατασιμότητα του αρτηριακού συστήματος η αιμάτωση των ιστών θα επιτελείτο μόνο κατά τη διάρκεια της καρδιακής συστολής ενώ κατά τη διάρκεια της διαστολής η αιμάτωση θα μηδενιζόταν. Χάρη στον συνδυασμό της διατασιμότητας των αρτηριών και της αντίστασης τους οι σφυγμικές διακυμάνσεις της πίεσης εξουδετερώνονται σχεδόν πλήρως μέχρι το αίμα να φτάσει στο επίπεδο των τριχοειδών. Εξ αιτίας αυτού η αιμάτωση των ιστών δεν επηρεάζεται σχεδόν καθόλου από την σφυγμική, περιοδική, αντλητική λειτουργία της καρδιάς.

Δύο είναι οι σημαντικοί παράγοντες που επηρεάζουν την πίεση σφυγμού: το **μέγεθος του όγκου παλμού της καρδιάς** και η ενδοτικότητα (ολική διατασιμότητα) του αρτηριακού δέντρου. Όσο μικρότερη είναι η ενδοτικότητα του αρτηριακού συστήματος τόσο μεγαλύτερη θα είναι η άνοδος της πίεσης για δεδομένο όγκο παλμού αίματος που εξωθείται προς τις αρτηρίες. Σε μερικές περιπτώσεις η πίεση του σφυγμού φτάνει μέχρι το διπλάσιο του φυσιολογικού κατά την γεροντική ηλικία καθώς οι αρτηρίες έχουν υποστεί **αρτηριοσκλήρυνση** έχοντας χάσει έτσι την ενδοτικότητα τους.

Το σύστημα Ρενίνης - Αγγειοτενσίνης και ο ρόλος του στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και στην υπέρταση

Η ρενίνη είναι ένα μικρό πρωτεϊνικό ένζυμο που εκκρίνεται από τους νεφρούς όταν η αρτηριακή πίεση ελαττώνεται σε πολύ χαμηλά επίπεδα. Με τη σειρά της η ρενίνη αυξάνει την αρτηριακή πίεση με διάφορους τρόπους.

Η ρενίνη συντίθεται και αποθηκεύεται υπό ανενεργή μορφή, η οποία ονομάζεται προρενίνη, μέσα στους νεφρούς. Όταν η αρτηριακή πίεση ελαττωθεί, με ενδογενείς αντιδράσεις που επιτελούνται μέσα στους ίδιους τους νεφρούς, μόρια της προρενίνης διασπώνται και απελευθερώνουν ρενίνη. Η ρενίνη απελευθερώνεται κυρίως με την διεγερτική δράση δύο ερεθισμάτων:

1. την χαμηλή αιματική παροχή στους νεφρούς (υπόταση ή απώλεια εξωκυττάριου όγκου) και
2. αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος. Το μεγαλύτερο μέρος από την ρενίνη εισέρχεται στο αίμα και κυκλοφορεί σε ολόκληρο το κυκλοφορικό σύστημα. Η ρενίνη όμως είναι ένζυμο και όχι αγγειοδραστική ουσία. Η ρενίνη επιδρά ενζυματικά σε μια άλλη πρωτεΐνη του πλάσματος, μια σφαιρίνη, που ονομάζεται υπόστρωμα ρενίνης και προκαλεί την απόσπαση ενός δεκαπεπτιδίου της αγγειοτενσίνης-I.

Η αγγειοτενσίνη-I εμφανίζει ήπια αγγειοσυσταλτική δράση όχι όμως αρκετή για να προκαλέσει σημαντικές λειτουργικές μεταβολές στην κυκλοφορία. η ρενίνη διατηρείται μέσα στο αίμα για 30 λεπτά έως 1 ώρα και εξακολουθεί να παράγει αγγειοτενσίνη-I καθ' όλο αυτό το χρονικό διάστημα. μέσα σε λίγα δευτερόλεπτα μετά τον σχηματισμό της αγγειοτενσίνης-I, αποσπώνται από το μόριό της άλλα 2 αμινοξέα και έτσι σχηματίζεται ένα οκταπεπτιδίο το οποίο ονομάζεται αγγειοτενσίνη-II. Η μετατροπή αυτή πραγματοποιείται μέσα στα μικρά αγγεία των πνευμόνων και καταλύεται από το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης το οποίο βρίσκεται μέσα στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων των πνευμόνων.

Πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα έκαναν γνωστό πως η αγγειοτενσίνη-II, πέραν από τους πνεύμονες, μπορεί να παραχθεί και σε πολλούς άλλους ιστούς όπως οι νεφροί, το αγγειακό ενδοθήλιο, τα επινεφρίδια και ο εγκέφαλος. Οι μεγάλες τοπικές συγκεντρώσεις της αγγειοτενσίνης-II που μπορούν να φτάσουν μέχρι και 1000 φορές μεγαλύτερη συγκέντρωση από την αντίστοιχη στη συστηματική κυκλοφορία οδηγούν στην πιθανότητα ύπαρξης τοπικής δράσης του συστήματος ρενίνης - αγγειοτενσίνης.

Αυτά τα ευρήματα μπορούν να εξηγήσουν γιατί οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης είναι εξαιρετικά χρήσιμα φάρμακα ακόμα και σε ασθενείς με ελαττωμένα επίπεδα αγγειοτενσίνης-II και δραστηριότητα ρενίνης.

Η αγγειοτενσίνη-II είναι ένας ισχυρότατος αγγειοσυσταλτικός παράγοντας, ασκεί δε και άλλες επιδράσεις στο κυκλοφορικό σύστημα. Παρ' όλα αυτά η παραμονή του στο αίμα δεν υπερβαίνει

το ένα με δύο λεπτά γιατί υφίσταται ταχεία αδρανοποίηση από πολλά ένζυμα του αίματος και των ιστών.

Κατά τη διάρκεια της παραμονής της στο αίμα η αγγειοτενσίνη-II ασκεί δύο κύριες επιδράσεις που προκαλούν αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Η πρώτη συνίσταται σε αγγειοσυστολή που προκαλείται πολύ γρήγορα. Η αγγειοσυστολή αυτή μάλιστα είναι πολύ έντονη στα αρτηρίδια. Με την αγγειοσυστολή των αρτηριδίων προκαλείται αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων με επακόλουθο την αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Ο δεύτερος κύριος μηχανισμός με τον οποίον η αγγειοτενσίνη-II αυξάνει την αρτηριακή πίεση είναι η επίδρασή της στους νεφρούς. Διεγείρει την έκκριση αλδοστερόνης και έτσι προκαλεί μείωση της απέκκρισης του άλατος και του νερού, αυξάνοντας έτσι τον όγκο του εξωκυττάριου υγρού με συνακόλουθη την βραδεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Το σύστημα ρενίνης - αγγειοτενσίνης (ΣΡΑ) συμμετέχει κυρίως στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης, της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, του εμφράγματος του μυοκαρδίου και της διαβητικής νεφροπάθειας.

Συστατικά του συστήματος Ρενίνης - Αγγειοτενσίνης

Η αγγειοτενσίνη II (ΑΠΙΙ), το πιο αγγειοδραστικό πεπτιδίο, συμμετέχει στην ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, την απελευθέρωση της αλδοστερόνης, την επαναρρόφηση του Na^+ από τα νεφρικά σωληνάκια και την ομοιόσταση υγρών και ηλεκτρολυτών. Η ΑΠΙΙ προέρχεται από το αγγειοτενσινογόνο σε 2 πρωτεολυτικά βήματα. Πρώτον, η ρενίνη, ένα ένζυμο που απελευθερώνεται από τα παρασπειραματικά κύτταρα των νεφρών, διασπά το δεκαπεπτιδίο αγγειοτενσίνη I (ΑΠΙ) από το αμινοτελικό άκρο του αγγειοτενσινογόνου (υπόστρωμα ρενίνης). Στη συνέχεια, το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) απομακρύνει το καρβοξυτελικό διπεπτιδίο της αγγειοτενσίνης I παράγοντας έτσι το οκταπεπτιδίο της ΑΠΙΙ. Η ΑΠΙΙ είναι αγωνιστής, που προσδέεται σε δύο υποδοχείς, τους ΑΤ1 και ΑΤ2. Το σύστημα ρενίνης - αγγειοτενσίνης περιλαμβάνει το τοπικό (ιστικό) σύστημα ρενίνης - αγγειοτενσίνης, εναλλακτικές οδούς σύνθεσης της ΑΠΙΙ (ανεξάρτητες από το ΜΕΑ), τον σχηματισμό άλλων βιολογικά ενεργών πεπτιδίων αγγειοτενσίνης (ΑΠΙΙΙ, ΑΠΙΙΙΙ, ΑΤ[1-7]) και, επιπλέον, υποδοχείς αγγειοτενσίνης (ΑΤ1, ΑΤ2, ΑΤ4, Mas), οι οποίοι συμμετέχουν στον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση κυττάρων, την υπέρταση, την φλεγμονή, την ίνωση και την απόπτωση.

Ρενίνη και ο υποδοχέας Προρενίνης/Ρενίνης.

Η ρενίνη αποτελεί τον παράγοντα που καθορίζει τον ρυθμό παραγωγής της ΑΠΙΙ. Συντίθεται, αποθηκεύεται και εκκρίνεται με εξωκυττάρωση στην νεφρική αρτηριακή κυκλοφορία από τα κοκκώδη παρασπειραματικά κύτταρα, τα οποία βρίσκονται στα τοιχώματα των προσαγωγών αρτηριδίων. Η ρενίνη είναι μια ασπαρτική πρωτεάση, που διασπά τον δεσμό μεταξύ των

καταλοίπων 10 και 11 στο αμινοτελικό άκρο του αγγειοτενσινογόνου, παράγοντας ΑΠΙ. Η ενεργός μορφή της ρενίνης είναι μια μεγάλη γλυκοπρωτεΐνη, που συντίθεται ως προένζυμο και μετατρέπεται σε προρενίνη. Η προρενίνη ενεργοποιείται με 2 τρόπους: με πρωτεόλυση, κατά την οποία η προκονβερτάση-1 ή η καθεψίνη-Β απομακρύνουν 43 αμινοξέα (προπεπτίδιο) από το αμινοτελικό άκρο της προρενίνης, αποκαλύπτοντας το ενεργό κέντρο της ρενίνης και χωρίς πρωτεόλυση, όταν η προρενίνη προσδένεται στον υποδοχέα προρενίνης/ρενίνης (ΥΠΡ), με αποτέλεσμα να υφίσταται δομικές μεταβολές, που αναδιπλώνουν το προπεπτίδιο και εκθέτουν το ενεργό καταλυτικό κέντρο του ενζύμου. Τόσο η ρενίνη όσο και η προρενίνη αποθηκεύονται στα παρασπειραματικά κύτταρα. Η συγκέντρωση της προρενίνης στο πλάσμα είναι ~ 10πλάσια από την συγκέντρωση του ενεργού ενζύμου. Ο $t_{1/2}$ της κυκλοφορούσας ρενίνης είναι ~15 λεπτά.

Έλεγχος έκκρισης της Ρενίνης. Η έκκριση της ρενίνης από τα παρασπειραματικά κύτταρα ρυθμίζεται κυρίως μέσω 3 οδών.

1. Η οδός της πυκνής κηλίδας. Η πυκνή κηλίδα βρίσκεται δίπλα στα παρασπειραματικά κύτταρα και αποτελείται από εξειδικευμένα κυλινδρικά επιθηλιακά κύτταρα στο τοίχωμα του παχέος ανιόντος σκέλους στο νεφρικό φλοιό, το οποίο διέρχεται μεταξύ του προσαγωγού και του απαγωγού αρτηριδίου του σπειράματος. Μια μεταβολή στην επαναρρόφηση του NaCl από την πυκνή κηλίδα έχει ως αποτέλεσμα την μεταβίβαση χημικών μηνυμάτων στα παρακείμενα παρασπειραματικά κύτταρα, τα οποία τροποποιούν την απελευθέρωση της ρενίνης. Η αύξηση της ροής NaCl από την πυκνή κηλίδα αναστέλλει την απελευθέρωση της ρενίνης, ενώ η ελάττωση της ροής NaCl διεγείρει την απελευθέρωσή της

Η ATP, η αδενοσίνη και οι προσταγλανδίνες ρυθμίζουν την οδό της πυκνής κηλίδας. Η ATP και η αδενοσίνη απελευθερώνονται όταν αυξάνεται η μεταφορά του NaCl: η ATP δρα πάνω στους υποδοχείς P2Y και η αδενοσίνη, μέσω του υποδοχέα της αδενοσίνης A1, αναστέλλει την απελευθέρωση της ρενίνης. Οι προσταγλανδίνες (PGE2, P-GI2) απελευθερώνονται όταν ελαττώνεται η μεταφορά του NaCl και διεγείρουν την απελευθέρωση της ρενίνης, ενισχύοντας τον σχηματισμό κυκλικού AMP. Η παραγωγή προσταγλανδινών διεγείρεται από την COX-2 και τη νευρωνική συνθετάση του NO.

Η ρύθμιση της οδού της πυκνής κηλίδας εξαρτάται πε-ρισσότερο από την ενδοαυλική συγκέντρωση του Cl⁻ παρά του Na⁺. Η μεταφορά του NaCl στην πυκνή κηλίδα μεσολαβείται από τον συµμεταφορέα Na⁺ - K⁺ - 2Cl⁻. Οι ημίσειες μέγιστες συγκεντρώσεις (1/2 C_{max}) των Na⁺ και Cl⁻, που απαιτούνται για να επιτευχθεί η μεταφορά τους μέ-σω αυτού του συµμεταφορέα είναι 2-3 και 40 mEq/L αντίστοιχα. Καθώς η ενδοαυλική συγκέντρωση του Na⁺ στην πυκνή κηλίδα είναι συνήθως μεγαλύτερη από την απαιτούµενη για την μεταφορά της ημίσειας μέγιστης συγκέντρωσης, οι φυσιολογικές διακυµάνσεις της έχουν µικρή επίδραση στην απελευθέρωση της ρενίνης. Αντίθετα οι φυσιολογικές μεταβολές στην συγκέντρωση του Cl⁻ στην πυκνή κηλίδα επηρεάζουν σηµαντικά την απελευθέρωση της ρενίνης.

2. η οδός των ενδονεφρικών υποδοχέων αρτηριακής πίεσης: Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης ή της νεφρικής πίεσης αιμάτωσης στα προσπειραματικά αγγεία αναστέλλει την απελευθέρωση της ρενίνης, ενώ η μείωση, αντίστοιχα, διεγείρει την απελευθέρωση ρενίνης. Το άμεσο ερέθισμα της έκκρισης της ρενίνης θεωρείται η μειωμένη τάση στο τοίχωμα του προσαγωγού αρτηριδίου. Η απελευθέρωση των νεφρικών προσταγλανδινών συμμετέχει εν μέρει στην οδό των ενδονεφρικών υποδοχέων αρτηριακής πίεσης.

3. Η οδός των β αδρενεργικών υποδοχέων ξεκινά με την απελευθέρωση νορεπινεφρίνης από μετααγγλιακά συμπαθητικά νεύρα. Η ενεργοποίηση των β1 υποδοχέων στα παρασπειραματικά κύτταρα (I κυκλικού AMP) ενισχύει την έκκριση ρενίνης.

Η αυξημένη έκκριση ρενίνης ενισχύει το σχηματισμό ΑΠΙ, η οποία διεγείρει τους υποδοχείς ΑΤΙ των παρασπειραματικών κυττάρων, αναστέλλοντας με τη σειρά της την απελευθέρωση ρενίνης, μια δράση που ονομάζεται βραχεία αγκύλη αρνητικής ανάδρασης. Η αναστολή της απελευθέρωσης της ρενίνης λόγω της προκαλούμενης από την ΑΠΙ αύξηση της αρτηριακής πίεσης ονομάζεται μακρά αγκύλη αρνητικής ανάδρασης. Η ΑΠΙ αυξάνει την αρτηριακή πίεση μέσω των υποδοχέων ΑΤΙ. Αυτή η δράση αναστέλλει την απελευθέρωση της ρενίνης ενεργοποιώντας τους υποδοχείς υψηλής αρτηριακής πίεσης και ελαττώνοντας έτσι τον νεφρικό συμπαθητικό τόνο, αυξάνοντας την πίεση στα προσπειραματικά αγγεία και ελαττώνοντας την επαναρρόφιση του NaCl στο εγγύς σωληνάριο (νατριούρηση εκ πίεσεως), η οποία αυξάνει τη σωληναριακή μεταφορά του NaCl στην πυκνή κηλίδα.

Η απελευθέρωση της ρενίνης ρυθμίζεται από την αρτηριακή πίεση, την διαιτητική πρόσληψη άλατος και ένα σύνολο φαρμάκων. Τα διουρητικά της αγκύλης διεγείρουν την απελευθέρωση της ρενίνης ελαττώνοντας την αρτηριακή πίεση και αναστέλλοντας την επαναρρόφιση του NaCl στην πυκνή κηλίδα. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) αναστέλλουν τη σύνθεση των προσταγλανδινών και έτσι ελαττώνουν την απελευθέρωση της ρενίνης. Οι αναστολείς ΜΕΑ, οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ΑΥΑ) και οι αναστολείς της ρενίνης διακόπτουν, τόσο τη βραχεία, όσο και τη μακρά αγκύλη αρνητικής ανάδρασης και αυξάνουν επομένως την απελευθέρωση της ρενίνης. Τα κεντρικώς δρώντα συμπαθητικολυτικά φάρμακα, όπως επίσης οι β αδρενεργικοί ανταγωνιστές, ελαττώνουν την έκκριση της ρενίνης, μειώνοντας την ενεργοποίηση των β1 αδρενεργικών υποδοχέων των παρασπειραματικών κυττάρων.

Αγγειοτενσινογόνο. Η ΑΤΙ διασπάται από το αμινοτελικό άκρο του αγγειοτενσινογόνου με την βοήθεια της ρενίνης. Το αγγειοτενσινογόνο είναι μια άφθονη σφαιρική πρωτεΐνη, που συντίθεται κυρίως στο ήπαρ. Μετάγραφα του αγγειοτενσινογόνου αφθονούν επίσης στο λίπος, σε ορισμένες περιοχές του ΚΝΣ και στους νεφρούς. Η σύνθεση του αγγειοτενσινογόνου διεγείρεται από την φλεγμονή, την ινσουλίνη, τα οιστρογόνα, τα γλυκοκορτικοειδή, τις θυρεοειδικές ορμόνες και την ΑΠΙ. Κατά την κύηση, τα επίπεδα του αγγειοτενσινογόνου στο πλάσμα αυξάνουν λόγω αυξημένων οιστρογόνων. Τα κυκλοφορούντα επίπεδα του αγγειοτενσινογόνου είναι σχεδόν ίσα

με την Km της ρενίνης για το υπόστρωμά της (~1μM). Συνεπώς, ο ρυθμός σύνθεσης της ΑΠΙ και επομένως η αρτηριακή πίεση επηρεάζονται από μεταβολές των επιπέδων του αγγειοτενσινογόνου. Τα αντισυλληπτικά δισκία που περιέχουν οιστρογόνα αυξάνουν τα κυκλοφορούντα επίπεδα του αγγειοτενσινογόνου και μπορούν να προκαλέσουν υπέρταση.

Μετατρεπτικό ένζυμο Αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ, Κινινάση ΙΙ, Διπεπτιδυλο-καρβοξυπεπτι-δάση). Το ΜΕΑ, ένα εκτοένζυμο, είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που περιέχει 2 ομόλογες περιοχές, καθεμία από τις οποίες φέρει ένα καταλυτικό κέντρο και μια περιοχή πρόσδεσης Zn^{2+} . Το ΜΕΑ είναι μάλλον μη ειδικό ένζυμο και διασπά διπεπτιδικές ομάδες από υποστρώματα με ποικίλες αλληλουχίες αμινοξέων. Τα προτιμητέα υποστρώματα φέρουν μόνο 1 ελεύθερη καρβοξυλική ομάδα στο καρβοξυτελικό τους αμινοξύ, ενώ η προλίνη δεν πρέπει να είναι το προτελευταίο ένζυμο. Έτσι, το ένζυμο δεν διασπά την ΑΠΙ. Το ΜΕΑ είναι πανομοιότυπο με την κινινάση ΙΙ, ένα ένζυμο που απενεργοποιεί την βραδυκινίνη και άλλα ισχυρά αγγειοδιασταλτικά πεπτίδια. Αν και η βραδεία μετατροπή της ΑΠΙ σε ΑΠΙΙ γίνεται στο πλάσμα, ο ταχύτερος μεταβολισμός που πραγματοποιείται *in vivo* οφείλεται κυρίως στην δράση του μεμβρανικού ΜΕΑ, το οποίο βρίσκεται στην ενδοαυλική επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων σε όλη την έκταση του αγγειακού συστήματος.

Το γονίδιο ΜΕΑ περιέχει ένα πολυμορφισμό εισαγωγής/διαγραφής στο εσόνιο 16, που εξηγεί το 47% της φαινοτυπικής ποικιλίας στα επίπεδα του ΜΕΑ στο πλάσμα. Το αλληλόμορφο από την διαγραφή, που σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα ΜΕΑ στον ορό του αίματος και αυξημένο μεταβολισμό της βραδυκινίνης, ενέχει ενδεχομένως αυξημένο κίνδυνο υπέρτασης, καρδιακής υπερτροφίας, αθηροσκλήρυνσης και διαβητικής νεφροπάθειας.

Μετατρεπτικό Ένζυμο Αγγειοτενσίνης 2 (ΜΕΑ2). Το ανθρώπινο ΜΕΑ2 περιέχει ένα μόνο καταλυτικό κέντρο, που είναι κατά 42% όμοιο με τα 2 καταλυτικά κέντρα του ΜΕΑ. Το ΜΕΑ2 διασπά 1 αμινοξύ από το καρβοξυτελικό άκρο της ΑΠΙ, μετατρέποντάς την σε ΑΤ(1-9) και αντίστοιχα της ΑΠΙΙ, μετατρέποντάς την σε ΑΤ(1-7). Η ΑΠΙΙ είναι το προτιμητέο υπόστρωμα του ΜΕΑ2 με 400πλάσια υψηλότερη συγγένεια από την ΑΠΙ. Το ΜΕΑ2 ενδεχομένως λειτουργεί ως αντιρροπιστικός μηχανισμός των δράσεων του ΜΕΑ. Το ΜΕΑ2 ρυθμίζει τα επίπεδα της ΑΠΙΙ και περιορίζει τις δράσεις της μετατρέποντάς την σε ΑΤ(1-7), η οποία προσδένεται στους υποδοχείς Mas και εκλύει αγγειοδιασταλτικές και αντιπαραπλασιαστικές δράσεις. Το ΜΕΑ2 δεν αναστέλλεται από τους αναστολείς ΜΕΑ και δεν επιδρά στην βραδυκινίνη.

Πεπτίδια Αγγειοτενσίνης. Η ΑΠΙ μετατρέπεται ταχέως σε ΑΠΙΙ. Η αγγειοτενσίνη ΙΙΙ (ΑΠΙΙΙ), που επίσης ονομάζεται ΑΤ(2-8), σχηματίζεται είτε μέσω της δράσης της αμινοπεπτιδάσης πάνω στην ΑΠΙΙ, είτε μέσω της δράσης του ΜΕΑ πάνω στην ΑΤ(2-10). Η ΑΠΙΙ και η ΑΠΙΙΙ έχουν

παρόμοιες δράσεις. Διεγείρουν την έκφραση της αλδοστερόνης με την ίδια ισχύ. Η ΑΤΙΙΙ όμως είναι μόνο 25% ισχυρή στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης και 10% στην διέγερση του μυελού των επινεφριδίων σε σχέση με την ΑΤΙΙ.

Η ΑΤ (1-7) σχηματίζεται μέσω πολλαπλών οδών. Η ΑΤ(1-7) αντιστρέφει πολλές από τις δράσεις της ΑΤΙΙ: επάγει την αγγειοδιαστολή, προάγει την παραγωγή ΝΟ, ενισχύει την αγγειοδιασταλτική δράση της βραδυκινίνης και αναστέλλει την επαγόμενη από την ΑΤΙΙ ενεργοποίηση του ERK1/2. Επίσης, έχει αντιαγγειογενετική, αντιπολλαπλασιαστική και αντιθρομβωτική δράση, ενώ είναι καρδιοπροστατευτική στην ισχαιμία του μυοκαρδίου και την καρδιακή ανεπάρκεια. Οι δράσεις της ΑΤ(1-7) διαμεσολαβούνται από έναν ειδικό υποδοχέα Mas. Οι αναστολείς ΜΕΑ αυξάνουν τα επίπεδα της ΑΤ (1-7) στους ιστούς και το πλάσμα, αφενός διότι τα επίπεδα της ΑΤΙ είναι αυξημένα και απομακρύνονται από το σχηματισμό ΑΤΙΙ, και αφετέρου διότι το ΜΕΑ συνεισφέρει στην κάθαρση της ΑΤ(1-7) στο πλάσμα. Ο αποκλεισμός των υποδοχέων ΑΤΙ αυξάνει τα επίπεδα της ΑΤΙΙ, που μετατρέπεται σε ΑΤ(1-7) μέσω του ΜΕΑ2.

Η αγγειοτενσίνη ΙV (ΑΤΙV), που επίσης ονομάζεται ΑΤ(3-8), σχηματίζεται από την ΑΤΙΙΙ μέσω της δράσης της αμινοπεπτιδάσης Μ και έχει ισχυρές δράσεις στην μνήμη και τις γνωσιακές λειτουργίες. Οι κεντρικές και περιφερικές δράσεις της ΑΤΙV διαμεσολαβούνται από ειδικούς υποδοχείς ΑΤ4, που αναγνωρίζονται ως ινσουλινορυθμιζόμενες αμινοπεπτιδάσες (ΙΡΑΠ). Η ΑΤΙV προσδεδεμένη στους υποδοχείς ΑΤ4 αναστέλλει την καταλυτική δράση των ΙΡΑΠ και ευνοεί την συσσώρευση διαφόρων νευροπεπτιδίων, που σχετίζονται με την ενδυνάμωση της μνήμης. Άλλες δράσεις περιλαμβάνουν τη νεφρική αγγειοδιαστολή, τη νατριούρηση, τη νευρωνική διαφοροποίηση, την υπερτροφία, την φλεγμονή και την αναδιαμόρφωση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Ανάλογα της αγγειοτασίνης ΙV αναπτύσσονται για την θεραπευτική τους δυνατότητα στις γνωσιακές λειτουργίες στη νόσο Alzheimer ή τις κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις.

Τοπικά (ιστικά) συστήματα Ρενίνης - Αγγειοτενσίνης.

Πολλοί ιστοί, συμπεριλαμβανομένων του εγκεφάλου, της υπόφυσης, των αιμοφόρων αγγείων, της καρδιάς, των νεφρών και των επινεφριδίων, εκφράζουν mRNAs για τη ρενίνη, το αγγειοτενσινογόνο και/ή το ΜΕΑ, ενώ διάφορα κύτταρα, που καλλιεργούνται από αυτούς τους ιστούς, παράγουν ρενίνη, αγγειοτενσινογόνο, ΜΕΑ και ΑΤΙ, ΙΙ και ΙΙΙ. Έτσι, φαίνεται ότι υπάρχουν τοπικά ΣΡΑ, ανεξάρτητα από το ηπατονεφρικό σύστημα, και ενδεχομένως επηρεάζουν την αγγειακή, καρδιακή και νεφρική λειτουργία και ανατομία. Η ενεργοποίηση των ιστικών ΣΡΑ και η τοπική παραγωγή ΑΤΙΙ απαιτούν την πρόσδεση της ρενίνης ή της προρενίνης στον ειδικό υποδοχέα (προ)ρενίνης (ΥΠΡ), που βρίσκεται στην επιφάνεια των κυττάρων.

Ο υποδοχέας (προ)ρενίνης. Ο ΥΠΡ είναι ο λειτουργικός υποδοχέας των κυτταρικών επιφανειών, που προσδένει προρενίνη και ρενίνη με υψηλή συγγένεια και ειδικότητα. Η πρόσδεση της προρενίνης στον ΥΠΡ ενισχύει την καταλυτική της δράση 4- έως 5πλασίως και επάγει τη μη

πρωτεολυτική ενεργοποίηση της προρενίνης. Η ενεργοποιημένη προρενίνη, ούσα προσδεδεμένη, καταλύει τη μετατροπή του αγγειοτασινογόνου σε ΑΤΙ, η οποία μετατρέπεται σε ΑΤΙΙ από το ΜΕΑ, που βρίσκεται στην κυτταρική επιφάνεια. Η ΑΤΙΙ προσδένεται στους υποδοχείς ΑΤ1 και ενεργοποιεί ενδοκυττάρια μηνύματα, τα οποία ρυθμίζουν την κυτταρική αύξηση, την εναπόθεση του κολλαγόνου, την ίνωση, τη φλεγμονή και την απόπτωση.

Η πρόσδεση της προρενίνης στον ΥΠΡ επίσης επάγει μια σειρά σηματοδοτικών γεγονότων, τα οποία δεν εξαρτώνται από την ΑΤΙΙ και περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση του ERK1/2, του p38, της κινάσης τυροσίνης, την έκφραση του γονιδίου του TGF-β και την ενεργοποίηση του αναστολέα του ενεργοποιητή του κολλαγόνου τύπου 1 (PAI-1). Αυτές οι σηματοδοτικές οδοί δεν αναστέλλονται από τους αναστολείς ΜΕΑ ούτε τους ανταγωνιστές του υποδοχέα ΑΤ1, ενώ έχει αναφερθεί ότι συμμετέχουν στην ίνωση, την εκφύλιση των νεφρών και τη βλάβη των οργάνων.

Ο ΥΠΡ αφθονεί στην καρδιά, τον εγκέφαλο, τους οφθαλμούς, τα επινεφρίδια, τον πλακούντα, το λιπώδη ιστό και τους νεφρούς.

Η προρενίνη δεν θεωρείται πλέον ο ανενεργός πρόδρομος της ρενίνης, καθώς είναι ικανή να ενεργοποιεί το τοπικό ΣΡΑ, αλλά και ανεξάρτητα από την ΑΤΙΙ γεγονότα, που ενδεχομένως συμβάλλουν στην καταστροφή των οργάνων. Η συγκέντρωση της προρενίνης, που κυκλοφορεί στο πλάσμα, είναι 10 φορές υψηλότερη από τη ρενίνη σε υγιείς, ενώ στους διαβητικούς 100πλασιάζεται και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο νεφροπάθειας, νεφρικής ίνωσης και αμφιβληστροειδοπάθειας. Η αλληλεπίδραση της προρενίνης με τον ΥΠΡ αποτελεί στόχο θεραπευτικών παρεμβάσεων.

Η προρενίνη και η ρενίνη επίσης προσδένονται στον υποδοχέα της 6-φωσφορικής μαννόζης (M6P), ο οποίος είναι υποδοχέας του ινσουλινομορφου αυξητικού παράγοντα ΙΙ και λειτουργεί ως υποδοχέας κάθαρσης. Η εξουδετέρωση του γονιδίου του ΥΠΡ είναι θανατηφόρος. Στον άνθρωπο, οι μεταλλάξεις του γονιδίου του ΥΠΡ σχετίζονται με νοητική στέρωση και επιληψία, γεγονός που επιδεικνύει το σημαντικό του ρόλο στις γνωστικές λειτουργίες, την ανάπτυξη του εγκεφάλου και την επιβίωση.

Εναλλακτικές οδοί βιοσύνθεσης της Αγγειοτενσίνης. Το αγγειοτενσινογόνο μπορεί να μετατραπεί σε ΑΤΙ ή απευθείας σε ΑΤΙΙ από την καθεψίνη G και την τονίνη. Άλλα ένζυμα που μετατρέπουν την ΑΤΙ σε ΑΤΙΙ περιλαμβάνουν την καθεψίνη G, το ευαίσθητο στη χυμοστατίνη ένζυμο που παράγει ΑΤΙΙ και την καρδιακή χυμάση.

Υποδοχείς Αγγειοτενσίνης. Η ΑΤΙ και η ΑΤΙΙ προσδένονται σε ειδικούς υποδοχείς, που ονομάζονται ΑΤ1 και ΑΤ2. Οι περισσότερες γνωστές βιολογικές δράσεις της ΑΤΙΙ διαμεσολαβούνται από τον υποδοχέα ΑΤ2. Το γονίδιο του υποδοχέα ΑΤ1 περιέχει ένα πολυμορφισμό (μεταστροφή Α σε C στη θέση 1166), που σχετίζεται με υπέρταση, υπερτροφική

μυοκαρδιοπάθεια και αγγειόσπασμο των στεφανιαίων αρτηριών. Η προεκλαμψία σχετίζεται με την ανάπτυξη αγωνιστικών αυτοαντισωμάτων έναντι του υποδοχέα AT1.

Ο λειτουργικός ρόλος του υποδοχέα AT2 δεν έχει πλήρως προσδιοριστεί και ενδεχομένως αντιρροπεί πολλές από τις δράσεις του υποδοχέα AT1, καθώς έχει αντιπολλαπλασιαστική, προαποπτωτική, αγγειοδιασταλτική, νατριουρητική και αντιϋπερτασική δράση. Ο υποδοχέας AT2 έχει ευρεία κατανομή στους εμβρυϊκούς ιστούς, ενώ η κατανομή αυτή περιορίζεται στους ενήλικους. Η έκφραση του υποδοχέα AT2 ρυθμίζεται θετικά στα καρδιαγγειακά νοσήματα, όπως η καρδιακή ανεπάρκεια, η ίνωση του μυοκαρδίου και η ισχαιμική καρδιοπάθεια, ωστόσο, η σημασία της αυξημένης του έκφρασης είναι ασαφής.

Οι δράσεις της AT(1-7), η αγγειοδιαστολή και η αναστολή του πολλαπλασιασμού, διαμεσολαβούνται από τον υποδοχέα Mas. Η διαγραφή του γονιδίου Mas σε διαγονιδιακά ποντίκια προκαλεί καρδιακή δυσλειτουργία.

Οι δράσεις της ATIV διαμεσολαβούνται από τον υποδοχέα AT4. Αυτός ο υποδοχέας είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη (1025 αμινοξέα), που εντοπίζεται μαζί με τον μεταφορέα γλυκόζης GLUT4. Οι υποδοχείς AT4 ανιχνεύονται σε διάφορους ιστούς, όπως το μυοκάρδιο, τα αιμοφόρα αγγεία, ο φλοιός των επινεφριδίων και περιοχές του εγκεφάλου με αισθητικές και κινητικές λειτουργίες.

Σύζευξη υποδοχέα – τελεστή Αγγειοτενσίνης

Οι υποδοχείς AT1 ενεργοποιούν μια μεγάλη σειρά συστημάτων μεταγωγής σημάτων για να επιτευχθούν οι δράσεις τους, οι οποίες ποικίλουν ανάλογα με τον κυτταρικό τύπο και αποτελούν συνδυασμό πρωτογενών και δευτερογενών απαντήσεων. Οι υποδοχείς AT1 συζευγνύονται με ετεροδιμερείς πρωτεΐνες G, που περιλαμβάνουν τις πρωτεΐνες G_q , $G_{12/13}$ και G_j . Στους περισσότερους κυτταρικούς τύπους, οι υποδοχείς AT συζευγνύονται με την G_q προκειμένου να ενεργοποιήσουν την οδό PLCβ-IP3- Ca^{2+} . Δευτερογενώς στην ενεργοποίηση της G_q είναι δυνατό να επισυμβούν τα εξής: ενεργοποίηση των PKC, PLA2 και PLD, ενεργοποίηση της παραγωγής εικοσανοειδών, ενεργοποίηση των Ca^{2+} εξαρτώμενων και των MAP κινασών, ενεργοποίηση εξαρτώμενη από το Ca^{2+} και την καλμοδουλίνη του NOS. Ενδεχομένως να ενεργοποιηθεί η G_j , γεγονός που ελαττώνει τη δραστηριότητα της αδενυλικής κυκλάσης μειώνοντας έτσι την κυκλική AMP του κυττάρου. Οι βγ υπομονάδες της G_i και η ενεργοποίηση της $G_{12/13}$ οδηγούν στην ενεργοποίηση των κινασών τυροσίνης και μικρών πρωτεϊνών G, όπως η Rho. Τελικώς, η οδός JAK/STAT μπορεί να ενεργοποιηθεί και να επαχθεί μια ποικιλία ρυθμιστικών παραγόντων της μεταγραφής. Οι υποδοχείς AT1 επίσης διεγείρουν τη δραστηριότητα της οξειδάσης NADH/NADPH, που είναι προσδεδεμένη στην κυτταρική μεμβράνη και παράγει δραστικές μορφές οξυγόνου (ΔΜΟ). Οι ΔΜΟ συμβάλλουν σε βιοχημικές επιδράσεις (ενεργοποίηση MAP κινάσης, κινάσης τυροσίνης, φωσφατασών, εξουδετέρωση NO, έκφραση χημειοτακτικής πρωτεΐνης-1 των μονοκύτταρων), αλλά και φυσιολογικές επιδράσεις (οξειείες επιδράσεις στη

νεφρική λειτουργία, χρόνιες επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση, αγγειακή υπερτροφία και φλεγμονή). Η παρουσία άλλων υποδοχέων ενδεχομένως μεταβάλλει την απάντηση στην ενεργοποίηση των υποδοχέων AT1. Για παράδειγμα, οι υποδοχείς AT1 σχηματίζουν ετεροδιμερή με τους υποδοχείς B2 της βραδυκινίνης, μια διεργασία που ενισχύει την ευαισθησία της ΑΠΙ στην προεκλαμψία.

Η σηματοδότηση από τους υποδοχείς AT2 διαμεσολαβείται από οδούς εξαρτώμενες από πρωτεΐνες G, αλλά και ανεξάρτητες. Η διέγερση των υποδοχέων AT2 ενεργοποιεί τις φωσφατάσες, τους διαύλους K^+ , τη σύνθεση NO και κυκλικής AMP, την παραγωγή βραδυκινίνης και την αναστολή των διαύλων Ca^{2+} . Οι υποδοχείς AT2 ενδεχομένως διαθέτουν δομική δράση: η υπερέκφραση τους επάγει την παραγωγή NO στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων και την υπερτροφία των μυοκαρδιακών κυττάρων μέσω μιας ενδογενούς δράσης τους, που δεν εξαρτάται από την πρόσδεση της ΑΠΙ.

Λειτουργίες και δράσεις του συστήματος Ρενίνης - Αγγειοτενσίνης

Η ΑΠΙ αυξάνει την ολική περιφερική αντίσταση (ΟΠΑ). καθώς επίσης μεταβάλλει τη νεφρική λειτουργία και την καρδιαγγειακή δομή μέσω άμεσων και έμμεσων μηχανισμών.

Επιδράσεις στην ΟΠΑ

Άμεση αγγειοσύσπαση. Η ΑΠΙ συστέλλει τα προτριχοειδικα αρτηρίδια και σε λιγότερο βαθμό τα μετατριχοειδικά φλεβίδια ενεργοποιώντας τους υποδοχείς AT1, που βρίσκονται στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων και διεγείροντας την οδό G_q -PLC-IP3- Ca^{2+} . Η ΑΠΙ έχει ποικίλες δράσεις στα αγγεία. Η άμεση αγγειοσύσπαση είναι ισχυρότερη στους νεφρούς και τα σπλαγχνικά αγγεία. Η επαγόμενη από την ΑΠΙ αγγειοσύσπαση είναι πολύ μικρότερη στα αγγεία του εγκεφάλου, των πνευμόνων και των σκελετικών μυών. Ωστόσο, οι υψηλές συγκεντρώσεις ΑΠΙ ενδεχομένως ελαττώνουν την εγκεφαλική και στεφανιαία ροή του αίματος.

Ενίσχυση της περιφερικής νοραδρενεργικής νευρομεταβίβασης. Η ΑΠΙ ενισχύει την απελευθέρωση της νορεπινεφρίνης από τα τελικά κομβία των συμπαθητικών νεύρων αναστέλλοντας την επαναπρόσληψή της από αυτά και αυξάνοντας την αγγειακή απάντηση στη νορεπινεφρίνη.

Επιδράσεις στο ΚΝΣ

Η ΑΠΙ αυξάνει το συμπαθητικό τόνο. Η έγχυση μικρών ποσοτήτων ΑΠΙ προκαλεί αύξηση στην αρτηριακή πίεση. Αυτή η απάντηση αντανακλά τις επιδράσεις της ορμόνης στους περιαγγειακούς πυρήνες, που δεν προστατεύονται από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Η κυκλοφορούσα ΑΠΙ επίσης ενισχύει την ελάττωση των συμπαθητικών εκκρίσεων, που μεσολαβείται από υποδοχείς

της πίεσης, αυξάνοντας έτσι την αρτηριακή πίεση. Το ΚΝΣ επηρεάζεται τόσο από την ΑΠΙ, που μεταφέρεται με το αίμα, όσο και από την ΑΠΙ που σχηματίζεται στον εγκέφαλο. Ο εγκέφαλος περιέχει όλα τα συστατικά του ΣΡΑ. Η ΑΠΙ επίσης προκαλεί αίσθημα δίψας και αυξάνει την απελευθέρωση βαζοπρεσίνης από τη νευροϋπόφυση.

Απελευθέρωση κατεχολαμινών από το μυελό των επι-νεφριδίων. Η ΑΠΙ διεγείρει την απελευθέρωση κστεχολαμινών από το μυελό των επινεφριδίων εκπολώντας τα χρωμαφινικά κύτταρα.

Επιδράσεις στη νεφρική λειτουργία

Μεταβολή της νεφρικής λειτουργίας. Η ΑΠΙ επηρεάζει σημαντικά τη νεφρική λειτουργία ελαττώνοντας την απέκκριση Na^+ και ύδατος στα ούρα, ενώ αυξάνει την απέκκριση του K^+ .

Άμεσες δράσεις της αγγειοτενσίνης II στην επαναρρόφιση του Na^+ από τα νεφρικά σωληνάρια. Οι πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις της ΑΠΙ διεγείρουν την ανταλλαγή Na^+/H^+ στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, μια δράση που αυξάνει την επαναρρόφιση του νατρίου, του χλωρίου και των διττανθρακικών. Περίπου 20-30% των διττανθρακικών, που διηθούνται από τους νεφρούς, επηρεάζονται από αυτό το μηχανισμό. Η ΑΠΙ επίσης αυξάνει την έκφραση του συμμεταφορέα Na^+ -γλυκόζης στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Παραδόξως, σε υψηλές συγκεντρώσεις, η ΑΠΙ ενδεχομένως αναστέλλει τη μεταφορά του Na^+ στο εγγύς σωληνάριο. Επίσης άμεσα διεγείρει το συμμεταφορέα $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle.

Απελευθέρωση αλδοστερόνης από το φλοιό των επινεφριδίων. Η ΑΠΙ διεγείρει τη σπειροειδή ζώνη του φλοιού των επινεφριδίων αυξάνοντας τη σύνθεση και έκκριση αλδοστερόνης, καθώς επίσης ενισχύει την απόκριση σε άλλα ερεθίσματα (αδρενοκορτικοτρόπο ορμόνη, K^+). Η αυξημένη έκκριση της αλδοστερόνης προκαλείται από συγκεντρώσεις της ΑΠΙ, που έχει ελάχιστη ή καμία οξεία επίδραση στην αρτηριακή πίεση. Η αλδοστερόνη δρα στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια και τα ουροφόρα σωληνάρια προκαλώντας κατακράτηση Na^+ και απέκκριση K^+ και H^+ . Η διεγερτική επίδραση της ΑΠΙ στη σύνθεση και την απελευθέρωση της αλδοστερόνης ενισχύεται σε συνθήκες υπονατριάμιας ή υπερκαλιαμίας, ενώ ελαττώνεται όταν οι συγκεντρώσεις του Na^+ και του K^+ στο πλάσμα αυξάνονται και μειώνονται αντίστοιχα.

Μεταβολή αιμοδυναμικής κατάστασης των νεφρών. Η ΑΠΙ ελαττώνει τη νεφρική αιματική ροή και την απεκκριτική λειτουργία των νεφρών προκαλώντας άμεσα συστολή των λείων μυϊκών ινών των νεφρικών αγγείων, αυξάνοντας το συμπαθητικό τόνο των νεφρών (δράση του ΚΝΣ) και διευκολύνοντας τη νεφρική αδρενεργική μεταβίβαση (μια ενδονεφρική δράση). Η επαγόμενη από την ΑΠΙ αγγειοσύσπαση των προσπειραματικών μικροαγγείων ενισχύεται από την ενδογενή αδενοσίνη λόγω των συστημάτων μεταβίβασης σημάτων, που ενεργοποιούνται από τους υποδοχείς ΑΤ1 και τους υποδοχείς της αδενοσίνης Α1. Η ΑΠΙ επηρεάζει το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) μέσω πολλών μηχανισμών: Μέσω συστολής των προσαγωγών αρτηριδίων, που ελαττώνει την ενδοσπειραματική πίεση και τείνει να ελαττώσει τον GFR. Μέσω σύσπασης των

μεσαγγειακών κυττάρων, που ελαττώνει τη διάθεση για διήθηση τριχοειδική επιφάνεια εντός του σπειράματος και επίσης τείνει να ελαττώσει τον GFR. Μέσω συστολής των απαγωγών αρτηριδίων, που αυξάνει την ενδοσπειραματική πίεση και τείνει να αυξήσει στον GFR. Φυσιολογικά, ο GFR μειώνεται ελαφρώς από την ΑΠΗ. Ωστόσο, σε χαμηλή πίεση της νεφρικής αρτηρίας, οι επιδράσεις της ΑΠΗ στο απαγωγό αρτηρίδιο κυριαρχούν με αποτέλεσμα η ΑΠΗ να αυξάνει τον GFR. Έτσι, ο αποκλεισμός του ΣΡΑ ενδεχομένως προκαλεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας ή σε ασθενείς με ετερόπλευρη στένωση, οι οποίοι έχουν μονήρη νεφρό.

Επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα

Παθολογικές μεταβολές, όπως η υπερτροφία και η αναδιαμόρφωση (remodeling) του μυοκαρδίου, αυξάνουν τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα. Τα κύτταρα που επηρεάζονται είναι τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων, τα μυοκαρδιακά κύτταρα και οι ινοβλάστες. Η ΑΠΗ διεγείρει τη μετανάστευση, τον πολλαπλασιασμό και την υπερτροφία των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων, προκαλεί υπερτροφία των μυοκαρδιακών κυττάρων και αυξάνει την παραγωγή εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας από τις καρδιακές ινοβλάστες. Η ΑΠΗ μεταβάλλει το σχηματισμό και την αποδόμηση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας εμμέσως αυξάνοντας την αλδοστερόνη. Επιπροσθέτως των άμεσων κυτταρικών επιδράσεων της ΑΠΗ στην καρδιαγγειακή δομή, οι μεταβολές του καρδιακού προφορτίου (αύξηση όγκου λόγω κατακράτησης Na^+) και του μεταφορτίου (αυξημένη αρτηριακή πίεση) πιθανώς συμβάλλουν στην υπερτροφία και την αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου. Η αρτηριακή υπέρταση επίσης συμβάλλει στην υπερτροφία και την αναδιαμόρφωση των αιμοφόρων αγγείων.

Ρόλος του ΣΡΑ στη μακροπρόθεσμη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης παρά την υπέρμετρη διαιτητική πρόσληψη Na^+

Η αρτηριακή πίεση είναι βασικός ρυθμιστής της απέκκρισης Na^+ . Η σχέση αυτή είναι γνωστή ως καμπύλη νεφρικής πίεσης-νατριούρησης. Μακροπρόθεσμα, η απέκκριση του Na^+ πρέπει να ισούται με την πρόσληψή του. Το ΣΡΑ έχει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση μιας σταθερής τιμής της αρτηριακής πίεσης για μακρό χρονικό διάστημα παρά τις ακραίες μεταβολές της διαιτητικής πρόσληψης Na^+ . Όταν η πρόσληψη του Na^+ είναι χαμηλή, διεγείρεται η απελευθέρωση ρενίνης και η ΑΠΗ επιδρά στους νεφρούς μετατοπίζοντας την καμπύλη νεφρικής πίεσης-νατριούρησης προς τα δεξιά. Αντιστρόφως, όταν η πρόσληψη του Na^+ είναι υψηλή, η απελευθέρωση της ρενίνης αναστέλλεται και η απόσυρση της ΑΠΗ μετατοπίζει την καμπύλη νεφρικής πίεσης-νατριούρησης προς τα αριστερά. Όταν η ρύθμιση του ΣΡΑ αναστέλλεται φαρμακευτικά, οι μεταβολές στην πρόσληψη άλατος επηρεάζουν σημαντικά τα μακροπρόθεσμα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης.

Αναστολείς του συστήματος Ρενίνης - Αγγειοτενσίνης

Το κλινικό ενδιαφέρον επικεντρώνεται στην ανάπτυξη αναστολέων του ΣΡΑ. Τρεις τύποι αναστολέων έχουν θεραπευτική χρήση:

Οι αναστολείς ΜΕΑ (α-ΜΕΑ)

Οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ΑΥΑ)

Οι άμεσοι αναστολείς της ρενίνης (ΑΑΡ)

Ενώ όλες αυτές οι κατηγορίες παραγόντων μειώνουν τη δράση της ΑΠΙ και ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση, έχουν διαφορετικές επιδράσεις σε επιμέρους στοιχεία του ΣΡΑ

Αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης

Φαρμακολογικές δράσεις. Οι α-ΜΕΑ αναστέλλουν τη μετατροπή της ΑΠΙ στην ενεργό ΑΠΙΙ. Η αναστολή της παραγωγής της ΑΠΙΙ ελαττώνει την αρτηριακή πίεση και ενισχύει τη νατριούρηση. Το ΜΕΑ είναι ένα ένζυμο με πολλά υποστρώματα. Έτσι υπάρχουν επιπλέον συνέπειες από την αναστολή του που περιλαμβάνουν την αναστολή της αποδόμησης της βραδυκινίνης.

Οι α-ΜΕΑ πενταπλασιάζουν τα κυκλοφορούντα επίπεδα του φυσιολογικού ρυθμιστή των βλαστικών κυττάρων Ν-ακετυλο-σερυλο-ασπαρτυλο-λυσυλο-προλίνη, τα οποία ενδεχομένως συμβάλλουν στην καρδιοπροστατευτική επίδραση των α-ΜΕΑ. Επιπλέον, οι α-ΜΕΑ αυξάνουν την απελευθέρωση της ρενίνης και το ρυθμό σχηματισμού της ΑΠΙ παρεμβαίνοντας τόσο στη βραχεία όσο και στη μακρά αγκύλη αρνητικής ανάδρασης στην απελευθέρωση της ρενίνης. Η αθροισόμενη ΑΠΙ κατευθύνεται προς εναλλακτικές μεταβολικές οδούς, που αυξάνουν την παραγωγή αγγειοδιασταλτικών πεπτιδίων, όπως η ΑΤ(1-7).

Κλινική φαρμακολογία. Οι α-ΜΕΑ ταξινομούνται σε 3 ευρείες ομάδες με βάση τη χημική τους δομή: τους αναστολείς που περιέχουν σουλφονυλικές ομάδες και σχετίζονται δομικά με την καπτοπρίλη, τους αναστολείς που περιέχουν δικαρβοξυλικές ομάδες και σχετίζονται δομικά με την εναλαπρίλη (π.χ. λισινοπρίλη, βεναζεπρίλη, κιναπρίλη, μοεξιπρίλη, ραμιπρίλη, τραντολαπρίλη, περινδροπρίλη) και τους αναστολείς που περιέχουν φώσφορο και σχετίζονται δομικά με τη φοσινοπρίλη. Πολλοί αναστολείς ΜΕΑ είναι προφάρμακα, που περιέχουν εστέρες και είναι 100-1000 φορές λιγότερο ισχυροί, αλλά έχουν καλύτερη βιοδιαθεσιμότητα από του στόματος σε σχέση με τα ενεργά μόρια. Με εξαίρεση τη φοσινοπρίλη και τη σπιραπρίλη (που εξουδετερώνονται από το ήπαρ και τους νεφρούς), οι α-ΜΕΑ εξουδετερώνονται κυρίως από τους νεφρούς. Η διαταραγμένη νεφρική λειτουργία ελαττώνει σημαντικά την κάθαρση των

περισσότερων α-MEA, επομένως η δοσολογία αυτών των φαρμάκων πρέπει να ελαττώνεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Όλοι οι α-MEA αναστέλλουν τη μετατροπή της ΑΤΙ σε ΑΤΠ και έχουν παρόμοιες θεραπευτικές ενδείξεις, ανεπιθύμητες ενέργειες και αντενδείξεις. Καθώς η υπέρταση συνήθως απαιτεί μακροχρόνια θεραπεία, η ποιότητα ζωής είναι σημαντική παράμετρος σύγκρισης των αντιϋπερτασικών φαρμάκων. Οι α-MEA διαφέρουν σημαντικά στην ιστική τους κατανομή και πιθανώς αυτή η διαφορά μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αναστολή μερικών τοπικών (ιστικών) ΣΡΑ αφήνοντας άλλα ΣΡΑ σχετικά ανέπαφα.

Ραμιπρίλη. Η διάσπαση του εστερικού τμήματος από τις ηπατικές εστεράσες μετατρέπει τη ραμιπρίλη σε ραμιπριλάτη, ένα α-MEA που *in vitro* είναι τόσο ισχυρός όσο η βεναζεπριλάτη και η κιναπριλάτη. Η ραμιπρίλη απορροφάται ταχέως (η συγκέντρωσή της κορυφώνεται στο πλάσμα σε 1 ώρα), ενώ ο ρυθμός, όχι το ποσοστό, της από του στόματος απορρόφησής της (50-60%) ελαττώνεται με τη λήψη τροφής. Η ραμιπρίλη μεταβολίζεται σε ραμιπριλάτη και ανενεργούς μεταβολίτες, που απεκκρίνονται κυρίως από τους νεφρούς. Η ραμιπριλάτη εμφανίζει τριφασική κινητική φαρμάκου με χρόνους ημιζωής 2-4 ωρών, 9-18 ωρών και >50 ωρών. Αυτή η τριφασική κινητική οφείλεται στην εκτεταμένη της κατανομή σε όλους τους ιστούς (αρχικός χρόνος ημιζωής), στην κάθαρση της ελεύθερης ραμιπριλάτης από το πλάσμα (ενδιάμεσος χρόνος ημιζωής) και στην αποσύνδεση της ραμιπριλάτης από το ιστικό ΜΕΑ (τελικός χρόνος ημιζωής). Η από του στόματος δοσολογία της ραμιπρίλης κυμαίνεται από 1,2-20 mg ημερησίως (μονή ή διαιρεμένη δόση).

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ

Αρτηριοσκλήρυνση

Συχνότητα και σπουδαιότητα

Η αρτηριοσκλήρυνση είναι μία κατάσταση που προσβάλλει τις μεγάλου και μέσου μεγέθους αρτηρίες σχεδόν κάθε ανθρώπου, τουλάχιστον στις κοινωνίες όπου τα πλούσια σε χοληστερόλη είδη διατροφής είναι άφθονα και φτηνά. Η διαταραχή αυτή αρχίζει ήδη από την παιδική ηλικία και, σε απουσία επιβαρυντικών παραγόντων, εξελίσσεται αργά μέχρι τη γεροντική ηλικία κατά την οποία είναι πλέον πολύ εκτεταμένη. Χαρακτηρίζεται από περιοχές ινώδους πάχυνσης του τοιχώματος των αρτηριών, που συνοδεύονται από πλάκες λιπιδίων οι οποίες μπορεί τελικά να ασβεστοποιηθούν. Η αρτηριοσκλήρυνση προκαλεί αρτηριακή ανεπάρκεια των άκρων, διαταραχή της νεφρικής κυκλοφορίας, διατάσεις (ανευρύσματα) και τελικά ρήξη της αορτής ή άλλων μεγάλων αρτηριών και, το πιο σημαντικό, σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή παθήσεις της καρδιάς και του εγκεφάλου που οφείλονται στο σχηματισμό ενδοαγγειακών θρόμβων στην περιοχή των πλακών. Για παράδειγμα, στις ΗΠΑ και στις περισσότερες ανεπτυγμένες χώρες, πρακτικά κάθε ασθενής με έμφραγμα του μυοκαρδίου - και οι περισσότεροι με θρομβωτικά εγκεφαλικά επεισόδια - έχει αρτηριοσκλήρυνση. Αν και στις ΗΠΑ η συχνότητα της ισχαιμίας του μυοκαρδίου και των εγκεφαλικών επεισοδίων παρουσιάζει σταθερή μείωση από το 1963, η αρτηριοσκλήρυνση παραμένει η πιο συχνή αιτία θανάτου σε άτομα άνω των 45 ετών. Επομένως, η αρτηριοσκλήρυνση είναι η υποκείμενη διαταραχή για ένα μεγάλο μέρος των κλινικών προβλημάτων των ενηλίκων.

Κλινική σημασία: αθηροσκλήρωση

Η αθηροσκλήρωση (atherosclerosis) είναι η πάχυνση και η σκλήρυνση των τοιχωμάτων των αρτηριών λόγω της δημιουργίας αθηροσκληρωτικών πλακών (atherosclerotic plaques) αποτελούμενων από λιπίδια, κύτταρα και συνδετικό ιστό, που εναποτίθενται στον έσω χιτώνα. Η αθηροσκλήρωση συχνά παρατηρείται σε αρτηρίες, που διατηρούν υψηλή αρτηριακή πίεση, δεν προσβάλλει τις φλέβες και αποτελεί την αιτία του εμφράγματος του μυοκαρδίου, του εγκεφαλικού επεισοδίου και της ισχαιμικής γάγγραινας.

Η αθηροσκλήρωση αναγνωρίζεται πλέον ως χρόνια φλεγμονώδης νόσος που χαρακτηρίζεται από στοιχεία φλεγμονής σε όλα τα στάδια της εξέλιξής της. Η αθηροσκληρωτική διεργασία αρχίζει, όταν χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (low density lipoproteins, LDLs), που περιέχουν χοληστερόλη, συσσωρεύονται στον έσω χιτώνα ως συνέπεια της δυσλειτουργίας των ενδοθηλιακών κυττάρων. Ένα δυσλειτουργικό ενδοθήλιο εκφράζει το μόριο προσκόλλησης αγγειακών κυττάρων-1 (vascular cell adhesion molecule, VCAM-1), που καθιστά δυνατή την

προσκόλληση των μονοκυττάρων στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων, τη διέλευσή τους διαμέσου του ενδοθηλίου και την διεξόδυσή τους στον έσω χιτώνα του αιμοφόρου αγγείου. Στη συνέχεια τα μονοκύτταρα διαφοροποιούνται σε μακροφάγα, που εκφράζουν στην επιφάνειά τους τον υποδοχέα - εκκαθαριστή - A (scavenger receptor, SR-A). Ο SR-A προσλαμβάνει μια τροποποιημένη μορφή της LDL (οξειδωμένη LDL), ενώ η μαζική συσσώρευσή της μετατρέπει τα μακροφάγα σε αφρώδη κύτταρα (foam cells) φορτωμένα με χοληστερόλη. Τα αφρώδη κύτταρα συνιστούν τον αθηρωματικό πυρήνα (atheroma core) της αθηροσκληρωτικής πλάκας.

Ο αθηρωματικός πυρήνας συνεχίζει να διογκώνεται και τα λεία μυϊκά κύτταρα του μυϊκού χιτώνα μεταναστεύουν στον έσω χιτώνα σχηματίζοντας ένα ινώδες κάλυμμα (fibrous cap), πάνω από τον αθηρωματικό πυρήνα, που περιέχει κολλαγόνο. Το ινώδες κάλυμμα επενδύεται από ενδοθήλιο. Ο αθηρωματικός πυρήνας των λιπιδίων διογκώνεται και πυροδοτεί μια φλεγμονώδη αντίδραση προσελκύοντας T κύτταρα, που διεγείρουν την παραγωγή μεταλλοπρωτεϊνών από τα αφρώδη κύτταρα. Οι τελευταίες μαζί με τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, που παράγονται από τα T κύτταρα, εξασθενούν το ινώδες κάλυμμα, καθιστώντας το ευάλωτο σε ρήξη, γεγονός που ευνοεί τη θρόμβωση (thrombosis) παρουσία του προπηκτικού ιστικού παράγοντα (procoagulant tissue factor). Ένας μεγεθυνόμενος θρόμβος τελικά αποφράσσει τον αυλό του πάσχοντος αιμοφόρου αγγείου.

Τα κύρια αιμοφόρα αγγεία, που προσβάλλονται, είναι η κοιλιακή αορτή, οι στεφανιαίες και οι εγκεφαλικές αρτηρίες. Η στεφανιαία αρτηριοσκλήρυνση (coronary arteriosclerosis) προκαλεί ισχαιμική καρδιοπάθεια (is-chemic heart disease) και όταν οι αρτηριακές αλλοιώσεις εμπλέκονται σε θρόμβωση, επέρχεται έμφραγμα του μυοκαρδίου (myocardial infarction). Η αθηροθρόμβωση των εγκεφαλικών αγγείων είναι η κύρια αιτία του εγκεφαλικού έμφρακτου (brain infarct), που αποκαλείται εγκεφαλικό επεισόδιο (stroke) και αποτελεί μία από τις συνηθέστερες αιτίες των νευρολογικών νοσημάτων. Η αρτηριοσκλήρυνση της κοιλιακής αορτής οδηγεί σε κοιλιακό αορτικό ανεύρυσμα (abdominal aortic aneurysm), μια διάταση, που συχνά διαρρηγνύεται, προκαλώντας αθρόα θανατηφόρα αιμορραγία.

Η αθηροσκλήρωση σχετίζεται με τα επίπεδα της χοληστερόλης ή της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL στον ορό. Μια γενετική ανωμαλία στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών (οικογενής υπερχοληστερολαιμία - familial hypercholesterolemia) σχετίζεται με την αθηροσκλήρωση και το έμφραγμα του μυοκαρδίου προτού οι ασθενείς φτάσουν στην ηλικία των 20 ετών.

Αιτιολογία και Παθοφυσιολογία

Αν και υπάρχουν ακόμη σχετικές διαφωνίες, φαίνεται ότι η αρτηριοσκλήρυνση αρχίζει αρκετά νωρίς με κάποια εντοπισμένη βλάβη στο ενδοθήλιο. Το ενδοθήλιο είναι εκτεθειμένο σε διατμητικές τάσεις, δηλαδή σε τάση να παρασυρθεί από τη ροή του αίματος ή να παραμορφωθεί. Η βλάβη του ενδοθηλίου παρατηρείται κυρίως στα σημεία όπου αναπτύσσονται υψηλές

διατμητικές τάσεις, όπως είναι τα σημεία διχασμού των αρτηριών. Η βλάβη του ενδοθηλίου οδηγεί στην έκφραση από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των μορίων πρόσφυσης των αγγειακών κυττάρων. Δια των μορίων αυτών, τα μονοκύτταρα προσκολλώνται στο ενδοθήλιο και, στη συνέχεια, εισέρχονται στην υπενδοθηλιακή περιοχή. Εκεί μετατρέπονται σε λιπιδιοφάγα μακροφάγα. Το κυριότερο λιπίδιο που φαγοκυτταρώνεται από τα μακροφάγα αυτά, είναι οι χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (LDL) και μάλιστα, η οξειδωμένη μορφή αυτών. Τα μακροφάγα διογκώνονται από την οξειδωμένη LDL και έτσι μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα (foam cells). Τα αφρώδη κύτταρα, κατά μήκος της αρχικής θέσης της ενδοθηλιακής βλάβης, σχηματίζουν μια λιπώδη γράμμωση. Αυτές οι γραμμώσεις είναι χαρακτηριστικές της εξελισσόμενης αρτηριοσκλήρυνσης.

Τα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών που βρίσκονται στην περιοχή της αρχικής βλάβης, διεγείρονται και μετακινούνται από το μέσο προς τον έσω χιτώνα. Εκεί πολλαπλασιάζονται και εναποθέτουν κολλαγόνο και άλλα μόρια της θεμέλιας ουσίας, συμβάλλοντας στην αύξηση του όγκου της βλάβης. Τα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών προσλαμβάνουν επίσης την οξειδωμένη LDL, με αποτέλεσμα να μετατρέπονται και αυτά σε αφρώδη κύτταρα. Τέλος, στο παραμορφωμένο, πεπαχυσμένο τοίχωμα της αρτηρίας εναποτίθεται ασβέστιο, σχηματίζοντας μια εύθραυστη πλάκα.

Τα T κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος εκκρίνουν τουλάχιστον έναν από τους παράγοντες που είναι υπεύθυνοι για τη μετατροπή των μονοκυττάρων σε μακροφάγα. Επιπλέον, τα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών και τα ενδοθηλιακά κύτταρα παράγουν αυξητικούς παράγοντες και κυτταροκίνες, που συμμετέχουν στη διαδικασία μετανάστευσης και πολλαπλασιασμού των κυττάρων, ενώ υπάρχουν ενδείξεις ότι στο DNA που γειτονεύει με τα σχετικά γονίδια των ενδοθηλιακών κυττάρων, υπάρχουν ειδικές θέσεις που ανταποκρίνονται σε διατμητικές τάσεις. Προϋπόθεση για τη μετατροπή ενός μονοκυττάρου σε λιπιδιοφάγο μακροφάγο, είναι η έκφραση στην επιφάνεια του μονοκυττάρου ενός εξειδικευμένου τύπου υποδοχέα των οξειδωμένων μορίων LDL, γνωστού ως υποδοχέας εκκαθαριστής (scavenger receptor). Η έκφραση αυτών των υποδοχέων γίνεται κατόπιν διέγερσης των μονοκυττάρων από τον παράγοντα που διεγείρει τις αποικίες των μακροφάγων και που εκκρίνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών των αγγείων. Όταν σχηματιστούν τα συμπλέγματα οξειδωμένων μορίων LDL-υποδοχέα, αυτά μεταφέρονται στο εσωτερικό του κυττάρου και ο μεν υποδοχέας ανακυκλώνεται προς τη μεμβράνη, τα δε λιπίδια αποθηκεύονται στο εσωτερικό του κυττάρου.

Είναι προφανές ότι η συσσώρευση των λιπιδίων στα αφρώδη κύτταρα είναι ένα καθοριστικό γεγονός για την εξέλιξη της αρτηριοσκληρυντικής βλάβης, ενώ έχει αποδειχθεί ότι η μείωση των επιπέδων χοληστερόλης του πλάσματος επιβραδύνει την εξέλιξη αυτή.

Κλινικές εκδηλώσεις

Καθότι η αρτηριοσκλήρυνση είναι διαταραχή των αρτηριών, μπορεί να προσβάλλει σχεδόν κάθε όργανο του σώματος. Στα σημεία στένωσης και παραμόρφωσης των αγγείων λόγω παρουσίας της αθηρωματικής πλάκας, υπάρχει η τάση σχηματισμού θρόμβων. Επιπλέον, οι ασβεστοποιημένες

πλάκες μπορεί να εξελκωθούν ή να ραγούν, αυτή δε η πρόσθετη αλλοίωση της αρτηρίας αυξάνει τις πιθανότητες σχηματισμού θρόμβων. Μετά από ρήξη των πλακών μικρά κομμάτια αυτών μπορεί να αποσπαστούν και να σχηματίσουν έμβολα.

Οι ασβεστοποιημένες αρτηριοσκληρυντικές πλάκες εντοπίζονται με την απλή ακτινογραφία ενώ είναι δυνατή η απεικόνιση των παραμορφωμένων αρτηριακών τοιχωμάτων με την αγγειογραφία. Γενικά πάντως, η αρτηριοσκλήρυνση είναι ασυμπτωματική έως ότου εμφανισθεί κάποια από τις επιπλοκές της.

Στην αρτηριοσκλήρυνση των στεφανιαίων αρτηριών, η στένωση του αυλού μιας στεφανιαίας αρτηρίας σε ποσοστό πάνω από 75%, προκαλεί στηθάγχη. Η στηθάγχη εκδηλώνεται ως πόνος στην πρόσθια επιφάνεια του θώρακα, που εμφανίζεται όταν συσσωρευτούν στο μυοκάρδιο αλγογόνες ουσίες. Τυπικά, ο πόνος εμφανίζεται κατά τη διάρκεια έντονης προσπάθειας και υποχωρεί με την ανάπαυση, οπότε οι παραπάνω ουσίες απομακρύνονται με την κυκλοφορία. Όταν οι αρτηριοσκληρυντικές βλάβες προκαλέσουν θρόμβωση και απόφραξη μιας στεφανιαίας αρτηρίας, το τμήμα του μυοκαρδίου που αιματώνεται από αυτή την αρτηρία, νεκρώνεται (έμφραγμα του μυοκαρδίου).

Στην εγκεφαλική κυκλοφορία, η απόφραξη των αρτηριών στη θέση των αρτηριοσκληρυντικών πλακών προκαλεί θρομβωτικά εγκεφαλικά επεισόδια. Η εκτεταμένη αρτηριοσκλήρυνση της κοιλιακής αορτής μπορεί να προκαλέσει ανευρυσματική διάταση και ρήξη του αγγείου. Στα νεφρικά αγγεία, η τοπική στένωση της μιας ή και των δύο νεφρικών αρτηριών προκαλεί νεφραγγειακή υπέρταση. Στην κυκλοφορία των άκρων, ιδίως των κάτω, η αγγειακή ανεπάρκεια προκαλεί διαλείπουσα χολότητα (κόπωση και συνήθως πόνος του κάτω άκρου κατά το περπάτημα, που υποχωρούν με την ανάπαυση). Εάν η κυκλοφορία ενός άκρου έχει μειωθεί σημαντικά, το δέρμα μπορεί να εξελκωθεί, με αποτέλεσμα αλλοιώσεις που αργούν να επουλωθούν. Μπορεί επίσης να εμφανιστεί γάγγραινα των άκρων. Λιγότερο συχνά, θρόμβωση και απόφραξη μπορεί να συμβεί σε αγγεία που αιματώνουν το έντερο ή άλλες περιοχές του οργανισμού. Η εξέλιξη της αρτηριοσκλήρυνσης επιταχύνεται σε διάφορες καταστάσεις, που αποτελούν επομένως τους παράγοντες κινδύνου της νόσου.

ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η υπέρταση δεν είναι απλή νόσος, αλλά σύνδρομο με πολλές διαφορετικές αιτίες. Στις περισσότερες περιπτώσεις η αιτία παραμένει άγνωστη, οπότε χρησιμοποιείται γενικά ο όρος ιδιοπαθής υπέρταση. Ωστόσο, συνεχώς ανακαλύπτονται νέοι μηχανισμοί, που ερμηνεύουν την παθογένεια ορισμένων περιπτώσεων της έως τώρα μονολιθικής κατηγορίας της ιδιοπαθούς υπέρτασης, με αποτέλεσμα η εκατοστιαία αναλογία των περιπτώσεων ιδιοπαθούς υπέρτασης συνεχώς να ελαττώνεται. Η ιδιοπαθής υπέρταση ονομάζεται συχνά πρωτοπαθής υπέρταση, ενώ η υπέρταση που έχει κάποια γνωστή αιτία δευτεροπαθής υπέρταση.

Παθολόγεια

Ως υπέρταση γενικά ορίζεται η ανεύρεση σε ενηλίκους αρτηριακής πίεσης μεγαλύτερης των 140/90 mm Hg σε τουλάχιστον τρεις διαδοχικές μετρήσεις. Τα ανώτερα όρια της φυσιολογικής αρτηριακής πίεσης στα παιδιά είναι λίγο χαμηλότερα και στα ηλικιωμένα άτομα λίγο υψηλότερα. Επιπλέον, συχνά παρατηρείται αμιγής συστολική υπέρταση, με συστολική πίεση μεγαλύτερη των 140 mm Hg αλλά διαστολική πίεση μικρότερη των 90 mm Hg, η οποία δεν είναι τόσο καλοήθης όσο εθεωρείτο ως τώρα. Η πιο συχνή αιτία υπέρτασης είναι η αύξηση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων. Ωστόσο, αφού η αρτηριακή πίεση ισούται με την περιφερική αντίσταση επί την καρδιακή παροχή, η παρατεταμένη αύξηση της καρδιακής παροχής μπορεί επίσης να προκαλέσει υπέρταση. Αυτό παρατηρείται για παράδειγμα στον υπερθυρεοειδισμό και στη νόσο Beri-beri. Επιπλέον, ο αυξημένος όγκος του αίματος μπορεί να προκαλεί υπέρταση, ειδικά σε άτομα με περίσσεια αλατοκορτικοειδών ή με νεφρική ανεπάρκεια. Η αύξηση της γλοιότητας του αίματος, εάν είναι εκσεσημασμένη, μπορεί επίσης να αυξήσει την αρτηριακή πίεση.

Κλινική εικόνα

Η ίδια η υπέρταση δεν προκαλεί συμπτώματα. Η κεφαλαλγία, η εύκολη κόπωση και η ναυτία μερικές φορές αποδίδονται στην υπέρταση, αλλά αυτά τα μη ειδικά συμπτώματα δεν είναι συχνότερα στους υπερτασικούς σε σύγκριση με ομάδα ελέγχου ατόμων με φυσιολογική πίεση. Αντίθετα, η υπέρταση εντοπίζεται κατά τη διάρκεια συνηθισμένων ελέγχων ή όταν οι ασθενείς αναζητήσουν ιατρική βοήθεια για τις επιπλοκές της. Αυτές οι επιπλοκές είναι σοβαρές και μπορεί να είναι θανατηφόρες. Περιλαμβάνουν το έμφραγμα του μυοκαρδίου, τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, τα θρομβωτικά και αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια, την υπερτασική εγκεφαλοπάθεια και τη νεφρική ανεπάρκεια. Για το λόγο αυτό, η υπέρταση καλείται και «σιωπηλός δολοφόνος».

Τα μη φυσιολογικά κλινικά ευρήματα συνήθως απουσιάζουν κατά τα αρχικά στάδια της υπέρτασης, παρατηρούνται όμως στις προχωρημένες, βαριές καταστάσεις. Παράδειγμα είναι η υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια, δηλαδή η ανεύρεση στενωμένων αρτηριολίων κατά τη βυθοσκόπηση και, σε πιο σοβαρές περιπτώσεις, οι αιμορραγίες του αμφιβληστροειδούς και τα εξιδρώματα καθώς και οίδημα της οπτικής θηλής. Η επί μακρό χρονικό διάστημα, αντιμετώπιση των αυξημένων περιφερικών αντιστάσεων της υπέρτασης, προκαλεί υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, που διαπιστώνεται με το υπερηχογράφημα καρδιάς και επίσης σε αύξηση του μεγέθους της καρδιάς, που μπορεί να διαπιστωθεί με την αντικειμενική εξέταση. Η ακρόαση με το στηθοσκόπιο πάνω από τους νεφρούς έχει μεγάλη σημασία, γιατί στη νεφρογενή υπέρταση μπορεί να ακούγονται φυσητά λόγω στένωσης των νεφρικών αρτηριών. Επιπλέον, πρέπει να προσδιορίζεται η μεταβολή της αρτηριακής πίεσης κατά την έγερση από την καθιστή στην όρθια θέση. Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης στην όρθια θέση παρατηρείται μερικές φορές στην ιδιοπαθή υπέρταση, πιθανώς λόγω της υπερδραστήριας ανταπόκρισης του συμπαθητικού

συστήματος στην όρθια στάση. Αυτή η αύξηση συνήθως δεν παρατηρείται σε άλλους τύπους υπέρτασης. Τα περισσότερα άτομα με ιδιοπαθή υπέρταση (60%) παρουσιάζουν φυσιολογική δραστηριότητα της ρενίνης του πλάσματος και το 10% αυξημένη δραστηριότητα. Αντίθετα, το 30% των ατόμων με ιδιοπαθή υπέρταση παρουσιάζει ελαττωμένη δραστηριότητα ρενίνης του πλάσματος. Σε αυτούς τους ασθενείς πιθανώς να υπάρχει κάποιος, άγνωστος ακόμη, στεροειδής παράγοντας που προκαλεί κατακράτηση άλατος ή πιθανώς τα επίπεδα ρενίνης να ελαττώνονται λόγω του μεγάλου όγκου αίματος που έχει προκληθεί από κάποια άλλη αιτία. Ωστόσο, η ακριβής αιτία παραμένει άγνωστη και η ιδιοπαθής υπέρταση με χαμηλή δραστηριότητα ρενίνης δεν έχει ακόμη διαχωρισθεί σαν ξεχωριστή οντότητα από τις υπόλοιπες περιπτώσεις ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Σε πολλούς ασθενείς η υπέρταση είναι καλοήθης και εξελίσσεται αργά ενώ αντίθετα, σε άλλους επιδεινώνεται γρήγορα. Αναλογικές μελέτες δείχνουν ότι, κατά μέσο όρο, η μη υποβαλλόμενη σε θεραπεία υπέρταση ελαττώνει το προσδόκιμο επιβίωσης κατά 10-20 χρόνια. Η εξέλιξη της αρτηριοσκλήρυνσης επιταχύνεται, με αποτέλεσμα την ισχαιμική καρδιοπάθεια (με στηθάγχη και έμφραγμα μυοκαρδίου), τα θρομβωτικά εγκεφαλικά επεισόδια, τις εγκεφαλικές αιμορραγίες και τη νεφρική ανεπάρκεια. Άλλη μια επιπλοκή της σοβαρής υπέρτασης είναι η υπερτασική εγκεφαλοπάθεια, που εκδηλώνεται με σύγχυση, διαταραχές της συνείδησης και σπασμούς. Αυτή η κατάσταση, που απαιτεί δραστική αντιμετώπιση, πιθανώς οφείλεται σε σπασμό των αρτηριολίων και εγκεφαλικό οίδημα.

Σε όλους τους τύπους υπέρτασης, ανεξάρτητα της αιτιολογίας τους, η κατάσταση μπορεί να επιδεινωθεί απότομα και να μεταπέσει σε μια κακοήθη φάση. Στην κακοήθη υπέρταση εμφανίζεται εκτεταμένη νώδης νέκρωση του μέσου χιτώνα και ίνωση του έσω χιτώνα των αρτηριολίων, η οποία προκαλεί στένωση αυτών, με αποτέλεσμα την προϊούσα σοβαρή αμφιβληστροειδοπάθεια, τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και τη νεφρική ανεπάρκεια. Η κακοήθης υπέρταση, αν δεν αντιμετωπιστεί κατάλληλα, συνήθως οδηγεί στο θάνατο μέσα σε ένα χρόνο.

Αιτιολογία

Στένωση του ισθμού της αορτής: Η συγγενής στένωση του ισθμού της αορτής συνήθως εντοπίζεται αμέσως μετά την έκφυση της αριστερής υποκλειδίου αρτηρίας. Οι περιφερικές αντιστάσεις είναι αυξημένες πάνω από το σημείο της στένωσης. Έτσι, η αρτηριακή πίεση είναι αυξημένη στα άνω άκρα, στο κεφάλι και στο θώρακα, αλλά ελαττωμένη στα κάτω άκρα. Επειδή η στένωση βρίσκεται κεντρικά των νεφρικών αρτηριών, η αρτηριακή πίεση στις νεφρικές αρτηρίες είναι ελαττωμένη, με επακόλουθο στις περισσότερες περιπτώσεις στένωσης του ισθμού της αορτής να παρατηρείται υπερέκκριση ρενίνης και αύξηση της αρτηριακής πίεσης σε όλο τον οργανισμό. Η άρση της στένωσης, δια εκτομής του στενωμένου τμήματος της αορτής, συνήθως θεραπεύει την πάθηση.

Ευαισθησία στο αλάτι: Μέσω επιλεκτικής αναπαραγωγής, ο Dahl κατάφερε να δημιουργήσει δύο είδη ποντικών: τα ευαίσθητα στο αλάτι ποντίκια, που εμφανίζουν αύξηση της αρτηριακής πίεσης όταν τρέφονται με δίαιτα πλούσια σε αλάτι και τα ανθεκτικά στο αλάτι ποντίκια, που δεν εμφανίζουν τέτοια αύξηση. Οι γενετικοί μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για τη διαφορά μεταξύ των παραπάνω ειδών βρίσκονται τώρα υπό μελέτη. Παρόμοια διάκριση σε ευαίσθητους και σε ανθεκτικούς στο αλάτι, πιθανώς παρατηρείται και στους ανθρώπους, αν και τα όρια μεταξύ αυτών των δύο ομάδων είναι λιγότερο σαφή. Περίπου το 30% των ανθρώπων της λευκής φυλής με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και φυσιολογική αρτηριακή πίεση είναι ευαίσθητοι στο αλάτι. Στους λευκούς με ιδιοπαθή υπέρταση το παραπάνω ποσοστό είναι περίπου 55%. Για άγνωστους λόγους, το ποσοστό των υπερτασικών της μαύρης φυλής που είναι ευαίσθητοι στο αλάτι, είναι μεγαλύτερο. Τα παραπάνω ποσοστά έχουν προφανή σημασία για τις ιατρικές οδηγίες σχετικά με την κατανάλωση άλατος στην υπέρταση.

Πρέπει να τονιστεί ότι οι αριθμοί που αναφέρονται στην προηγούμενη παράγραφο αφορούν άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και φυσιολογική (ή ελαττωμένη) έκκριση αλατοκορτικοειδών. Αντίθετα, όταν η νεφρική λειτουργία είναι ελαττωμένη, η έκκριση αλατοκορτικοειδών αυξημένη ή υπάρχει επίταση της δράσης των αλατοκορτικοειδών, παρατηρείται κατακράτηση άλατος και νερού από τους νεφρούς, με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπέρτασης.

Νεφρικές διαταραχές: Η παρατήρηση του Goldblatt ότι η στένωση της νεφρικής αρτηρίας αυξάνει την αρτηριακή πίεση στα πειραματόζωα, οδήγησε γρήγορα στη διαπίστωση ότι το ίδιο συμβαίνει και στους ανθρώπους. Σύντομα όμως ακολούθησε απογοήτευση, όταν διαπιστώθηκε ότι η νεφρογενής υπέρταση συνεπεία στένωσης της μιας ή και των δύο νεφρικών αρτηριών, ευθύνεται για ποσοστό μικρότερο από το 5% των περιπτώσεων υπέρτασης. Η στένωση των νεφρικών αρτηριών μπορεί να οφείλεται σε αρτηριοσκλήρυνση, σε ινοελαστική υπερτροφία του τοιχώματος της νεφρικής αρτηρίας ή σε εξωτερική πίεση του αγγείου. Η στένωση προκαλεί, αρχικά τουλάχιστον, μείωση της πίεσης του αίματος στα νεφρικά αρτηριόλια, με αποτέλεσμα την αύξηση της έκκρισης ρενίνης. Ωστόσο, για τη χρονιότητα της υπέρτασης που οφείλεται σε στένωση των νεφρικών αρτηριών, φαίνεται ότι ευθύνεται κάποιος άλλος, άγνωστος ακόμη, παθογενετικός μηχανισμός.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, υπέρταση μπορεί να προκληθεί από όγκους των παρασπειραματικών κυττάρων που εκκρίνουν ρενίνη.

Η απόφραξη των ουρητήρων μπορεί να προκαλέσει υπέρταση στα ζώα και πιθανώς και στους ανθρώπους. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε αύξηση της διάμεσης νεφρικής πίεσης, με αποτέλεσμα τη μείωση της κλίσης πίεσης κατά μήκος της παρασπειραματικής συσκευής που εκκρίνει τη ρενίνη.

Η οξεία και η χρόνια σπειραματονεφρίτιδα καθώς και άλλες μορφές παθήσεων του νεφρικού παρεγχύματος, όταν προκαλούν αρκετά σοβαρή διαταραχή της ικανότητας απέκκρισης άλατος, ώστε να κατακρατείται Na^+ και νερό και επομένως, να αυξάνεται ο όγκος του κυκλοφορόντος αίματος μπορεί να οδηγήσουν σε υπέρταση.

Στο σύνδρομο του Liddle παρατηρείται κατακράτηση νατρίου και αύξηση του εξωκυττάρου όγκου, με αποτέλεσμα υπέρταση χωρίς να υπάρχει αύξηση των κυκλοφορόντων αλατοκορτικοειδών. Μια πρόσφατη, σημαντική παρατήρηση είναι ότι αυτό το σύνδρομο προκαλείται από μια γενετική διαταραχή, που οδηγεί στην παραγωγή ανώμαλων β υποομάδων των, ευαίσθητων στην αμιλορίδη, διαύλων νατρίου των κυτταρικών μεμβρανών. Αποτέλεσμα είναι οι δίαυλοι αυτοί να παραμένουν συνεχώς ενεργοί και η νεφρική επαναρρόφηση νατρίου να είναι μονίμως αυξημένη. Έχουν αναφερθεί και άλλες περιπτώσεις με γενετική διαταραχή των γ υποομάδων αυτών των διαύλων.

Μια άλλη διαταραχή του συστήματος ρενίνης - αγγειοτενσίνης που μπορεί να προκαλεί σοβαρή υπέρταση, είναι η αυξημένη έκκριση αγγειοτενσινογόνου από το ήπαρ. Η έκκριση αυτού του προδρόμου μορίου της αγγειοτενσίνης βρίσκεται υπό ενδοκρινικό έλεγχο και διεγείρεται από τα οιστρογόνα. Επομένως, είναι αυξημένη σε γυναίκες που παίρνουν αντισυλληπτικά χάπια με μεγάλη περιεκτικότητα οιστρογόνων. Όταν το αγγειοτενσινογόνο της κυκλοφορίας είναι αυξημένο, σχηματίζεται μεγαλύτερη ποσότητα αγγειοτενσίνης II και επομένως, η αρτηριακή πίεση αυξάνεται. Το παραπάνω φαινόμενο φυσιολογικά αντirroπείται με τη μείωση της έκκρισης ρενίνης, γιατί η αγγειοτενσίνη II ασκεί άμεση παλίνδρομη επίδραση στην παρασπειραματική συσκευή, προκαλώντας μείωση της έκκρισης ρενίνης. Ωστόσο, σε μερικές γυναίκες αυτή η αντirroπηση είναι ατελής και τα οιστρογόνα προκαλούν σημαντική αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Η συχνότητα της υπέρτασης των αντισυλληπτικών δισκίων στο σύνολο των υπερτασικών ατόμων είναι περίπου 3%. Μερικές από τις γυναίκες με αυτό το σύνδρομο, πάσχουν από υποκλινική ιδιοπαθή υπέρταση που πυροδοτείται από τα οιστρογόνα, αλλά σε άλλες, η υπέρταση ιάται πλήρως με τη διακοπή της λήψης οιστρογόνων.

Διαταραχές των επινεφριδίων: Ένας αξιοσημείωτος αριθμός διαταραχών των επινεφριδίων προκαλεί υπέρταση. Αυτές περιλαμβάνουν κυρίως καταστάσεις υπερέκκρισης αλατοκορτικοειδών, αν και η υπερέκκριση κορτιζόλης προκαλεί επίσης υπέρταση καθώς και η υπερέκκριση ορμονών από όγκους του μυελού των επινεφριδίων.

Περίσσεια αλατοκορτικοειδών: Η κλασική μορφή υπέρτασης λόγω υπερέκκρισης αλατοκορτικοειδών, αφορά τον υπεραλδοστερονισμό λόγω όγκου της σπειροειδούς ζώνης του φλοιού των επινεφριδίων, που εκκρίνει μεγάλες ποσότητες αλδοστερόνης (σύνδρομο του Conn). Τα αυξημένα επίπεδα αλδοστερόνης της κυκλοφορίας προκαλούν κατακράτηση Na^+ , αύξηση του εξωκυττάρου όγκου και υπέρταση, που είναι συνήθως ήπια αλλά μπορεί να είναι και σοβαρή. Ως συνέπεια του μηχανισμού διαφυγής, δεν υπάρχει οίδημα, υπάρχει όμως χρόνια απώλεια K^+ και H^+ . Επομένως, το βασικό χαρακτηριστικό του συνδρόμου Conn είναι η υπέρταση που συνοδεύεται από υποκαλιαιμία ενώ μπορεί να υπάρχει και αλκάλωση. Οι όγκοι είναι σχεδόν πάντα καλοήθεις και μπορούν να αφαιρεθούν χειρουργικά.

Ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός μπορεί επίσης να οφείλεται σε αμφοτερόπλευρη υπερπλασία της σπειροειδούς ζώνης. Αυτή η κατάσταση είναι λιγότερο συχνή από τον

υπεραλδοστερονισμό, λόγω του όγκου που εκκρίνει αλδοστερόνη, η αιτία της δε παραμένει άγνωστη.

Η υπερέκκριση δεοξυκορτικοστερόνης μπορεί επίσης να προκαλέσει υπέρταση λόγω περίσσειας αλατοκορτικοειδών. Η δεοξυκορτικοστερόνη έχει μικρότερη αλατοκορτικοειδική δράση από την αλδοστερόνη, όταν όμως βρίσκεται σε μεγάλες ποσότητες μπορεί να προκαλέσει σημαντική κατακράτηση Na^+ . Η έκκριση της δεοξυκορτικοστερόνης, αντίθετα από την έκκριση της αλδοστερόνης, αυξάνεται με τη χρόνια υπερέκκριση ACTH. Επομένως, κάθε κατάσταση που προκαλεί χρόνια αύξηση της ACTH, μπορεί επίσης να προκαλέσει περίσσεια αλατοκορτικοειδών. Αυτό συμβαίνει στην ανεπάρκεια της 17α-υδροξυλάσης, κατά την οποία παρεμποδίζεται η σύνθεση κορτιζόλης, με αποτέλεσμα την αύξηση της εκκρινόμενης ACTH. Ωστόσο, η βιοσυνθετική οδός της δεοξυκορτικοστερόνης είναι ακέραιη και επομένως η έκκριση δεοξυκορτικοστερόνης αυξάνεται. Έτσι ερμηνεύεται και η υπέρταση που παρατηρείται στον υπερτασικό τύπο της συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων. Στο σύνδρομο αυτό παρατηρείται ανεπάρκεια της 11 β-υδροξυλάσης, που παρεμποδίζει τη μετατροπή της δεοξυκορτικοστερόνης σε κορτικοστερόνη, προκαλώντας έτσι αύξηση της δεοξυκορτικοστερόνης της κυκλοφορίας. Επιπλέον, παρεμποδίζεται και η μετατροπή της 11-δεοξυκορτιζόλης σε κορτιζόλη, προκαλώντας αύξηση της εκκρινόμενης ACTH.

Μια ενδιαφέρουσα μορφή υπέρτασης από αλατοκορτικοειδή είναι ο αλδοστερονισμός που ανταποκρίνεται στη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών (glucocorticoid - remediable aldosteronism, GRA). Σ' αυτήν την αυτοσωματική επικρατούσα διαταραχή, η ACTH προκαλεί παρατεταμένη υπερέκκριση αλδοστερόνης καθώς και γλυκοκορτικοειδών. Τα γονίδια που κωδικοποιούν τη συνθέταση της αλδοστερόνης και την 11 β-υδροξυλάση, είναι κατά 95% όμοια και εντοπίζονται κοντά το ένα με το άλλο στο χρωμόσωμα 8. Στον GRA συμβαίνει άνισος διαχωρισμός κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης, με αποτέλεσμα το ρυθμιστικό 5' τμήμα του γονιδίου της 11 β-υδροξυλάσης να συντήκεται με την κωδικοποιό περιοχή του γονιδίου της συνθέτασης της αλδοστερόνης, με συνέπεια πλέον, η ACTH να προκαλεί επαγωγή της συνθέτασης της αλδοστερόνης. Η υπέρταση που προκύπτει ποικίλει σε βαρύτητα, αλλά είναι συχνά πιο σοβαρή από την υπέρταση του πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού. Πιθανώς αυτό συμβαίνει, γιατί οι όγκοι που προκαλούν πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό αναπτύσσονται αργότερα στη ζωή ενώ η συγγενής διαταραχή στον GRA εμφανίζεται ήδη από την πρόιμη εμβρυϊκή ζωή. Τα εγκεφαλικά επεισόδια είναι συχνά σε αυτή τη διαταραχή. Ο GRA μπορεί να αντιμετωπισθεί με τη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών, σε δόσεις που καταστέλλουν την έκκριση ACTH. Εάν η δόση επιλεγεί με προσοχή, η αναστολή της έκκρισης ACTH μπορεί να επιτευχθεί χωρίς να εμφανιστούν τα κλινικά σημεία του συνδρόμου Cushing.

Μια άλλη κατάσταση που μιμείται τις συνέπειες της υπερέκκρισης αλατοκορτικοειδών, είναι η φαινομενική υπερέκκριση αλατοκορτικοειδών. *In vitro*, οι υποδοχείς αλατοκορτικοειδών είναι το ίδιο ευαίσθητοι στα γλυκοκορτικοειδή όπως και στα αλατοκορτικοειδή, *in vivo* όμως οι αλατοκορτικοειδικές επιδράσεις επάγονται μόνο από τις ίδιες τις αλατοκορτικοειδικές ορμόνες. Αυτό συμβαίνει λόγω της παρουσίας στην περιοχή των υποδοχέων του τύπου 2 της

αφυδρογονάσης των 11β-υδροξυ-στεροειδών, ενός ενζύμου που μετατρέπει τα γλυκοκορτικοειδή κορτιζόλη και κορτικοστερόνη στα σχετικώς αδρανή 11-οξο παράγωγα. Εάν αυτό το ένζυμο απουσιάζει συγγενώς ή αναστέλλεται από ουσίες όπως η γλυκόριζα, που περιέχουν τον αναστολέα του ενζύμου γλυκουρετινικό οξύ, τα γλυκοκορτικοειδή θα έχουν, τόσο αλατοκορτικοειδική, όσο και γλυκοκορτικοειδική δράση *in vivo*. Αφού τα γλυκοκορτικοειδή φυσιολογικά βρίσκονται σε πολύ μεγαλύτερες ποσότητες συγκριτικά με τα αλατοκορτικοειδή, η δραστηριότητά τους είναι σχετικά μεγάλη.

Περίσσεια γλυκοκορτικοειδών: Η συχνότητα της υπέρτασης είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με σύνδρομο Cushing, γεγονός που σημαίνει ότι η κορτιζόλη μπορεί να προκαλέσει υπέρταση όπως και τα αλατοκορτικοειδή. Ο υπεύθυνος μηχανισμός δεν είναι σαφής, αν και υπάρχουν διάφορες πιθανότητες. Πρώτον, τα γλυκοκορτικοειδή διεγείρουν την έκκριση αγγειοτενσινογόνου από το ήπαρ με αποτέλεσμα, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, την αύξηση της αγγειοτενσίνης II της κυκλοφορίας, εκτός αν η παλίνδρομη αναστολή της έκκρισης ρενίνης είναι ικανή να αντισταθμίσει αυτήν την αύξηση. Δεύτερον, η ACTH διεγείρει την έκκριση δεοξυκορτικοστερόνης. Αυτό το στεροειδές, όταν βρίσκεται σε μεγάλες ποσότητες, έχει σημαντική αλατοκορτικοειδική δράση. Τρίτον, υπάρχουν ενδείξεις ότι τα γλυκοκορτικοειδή ευαισθητοποιούν τους λείους μυς των αγγείων, στη συστολική δράση των κατεχολαμινών.

Υπερέκκριση κατεχολαμινών: Η αυξημένη έκκριση νοραδρεναλίνης (νορεπινεφρίνης) από το μυελό των επινεφριδίων προκαλεί αύξηση της συστολικής και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης, ενώ η αυξημένη έκκριση αδρεναλίνης προκαλεί αύξηση μόνο της συστολικής πίεσης. Παρ' όλα αυτά, η υπερέκκριση από το φυσιολογικό μυελό των επινεφριδίων δεν φαίνεται να προκαλεί μόνιμη υπέρταση. Αντίθετα, η υπερέκκριση κατεχολαμινών από τους όγκους της μυελώδους μοίρας των επινεφριδίων (φαιοχρωμοκυτώματα), που είναι αρκετά υψηλή, είναι ικανή να προκαλέσει υπέρταση. Τα φαιοχρωμοκυτώματα που εκκρίνουν νοραδρεναλίνη μπορεί να έχουν ως μοναδική εκδήλωση τη μόνιμη υπέρταση, αν και συνήθως η υπέρταση είναι επεισοδιακή ή παρουσιάζει αυξομειούμενη βαρύτητα παράγουν αδρεναλίνη, εκκρίνουν συνήθως την αδρεναλίνη κατά ώσεις, προκαλώντας έτσι διαλείποντα επεισόδια ταχυκαρδίας, κεφαλαλγίας, γλυκοζουρίας και συστολικής υπέρτασης. Τα φαιοχρωμοκυτώματα μπορούν να διαγνωσθούν με τον προσδιορισμό των κατεχολαμινών ή των μεταβολιτών τους στο αίμα ή στα ούρα. Εάν, μεταξύ των υπερτασικών επεισοδίων, το επίπεδο των κατεχολαμινών είναι φυσιολογικό, είναι δυνατόν να προκληθούν εκκριτικές απαντήσεις με τη χορήγηση γλυκαγόνης. Ωστόσο, αυτές οι προκλητές αντιδράσεις μπορεί να είναι επικίνδυνες και γι' αυτό είναι καλό να αποφεύγονται. Εναλλακτικά, μπορεί να χορηγηθεί κλονιδίνη, η οποία αναστέλλει τους κεντρικούς α₂-αδρενεργικούς υποδοχείς και μειώνει την αρτηριακή πίεση σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση ενώ δεν έχει καμία επίδραση σε ασθενείς με φαιοχρωμοκύτωμα. Η χειρουργική εξαίρεση του φαιοχρωμοκυτώματος οδηγεί, σε πολλές περιπτώσεις, σε ίαση. Ωστόσο, τα φαιοχρωμοκυτώματα μπορεί να είναι πολλαπλά, να υποτροπιάζουν ή να είναι κακοήθη με μεταστάσεις.

Νατριουρητικές ορμόνες: Δεδομένου ότι η κατακράτηση νατρίου που οφείλεται σε περίσσεια αλατοκορτικοειδών προκαλεί υπέρταση, φαίνεται παράδοξο μια νατριουρητική ορμόνη να αποτελεί επίσης πιθανή αιτία υπέρτασης. Το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο και άλλα νατριουρητικά πεπτίδια καρδιακής προέλευσης προκαλούν απώλεια νατρίου στα ούρα και, γενικά, μείωση της αρτηριακής πίεσης. Ωστόσο, στην κυκλοφορία υπάρχει επίσης μια νατριουρητική ουσία ανάλογη της δακτυλίτιδας. Ο τόπος παραγωγής της φαίνεται να είναι τα επινεφρίδια, αν και έχει επίσης υποστηριχθεί ότι μπορεί να εκκρίνεται από τον υποθάλαμο. Αυτή η ουσία, η οποία μπορεί να είναι φυσικά παραγομένη ουαμπαΐνη, αναστέλλει τη $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ΑΤΡάση, με αποτέλεσμα την απώλεια Na^+ με τα ούρα, αλλά και την άθροιση του Ca^{2+} στα κύτταρα λόγω της μείωσης της κλίσης Na^+ εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης. Η αύξηση του ενδοκυττάρου Ca^{2+} προκαλεί σύσπαση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων, με αποτέλεσμα την αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Ωστόσο, η φυσιολογική και παθοφυσιολογική σημασία αυτής της νατριουρητικής ορμόνης παραμένει αδιευκρίνιστη και η υπερέκκρισή της δεν μπορεί ακόμη να θεωρηθεί ως αποδεδειγμένη αιτία υπέρτασης.

Νευρολογικές διαταραχές: Το νευρικό σύστημα παίζει βασικό ρόλο στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης των φυσιολογικών ατόμων. Η αναστολή των κεντρικών α_2 υποδοχέων διά της κλονιδίνης μειώνει την αρτηριακή πίεση ενώ αρκετές από τις πλέον αποτελεσματικές θεραπευτικές αγωγές για τη χρόνια υπέρταση δρουν μειώνοντας την ένταση ή την επίδραση των αγγειοκινητικών συμπαθητικών εκφορτίσεων στα αιμοφόρα αγγεία και στην καρδιά. Από αυτές και από άλλες παρατηρήσεις, φαίνεται ότι η υπέρταση με κλινικές εκδηλώσεις μπορεί να προκαλείται από διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος. Σε πειραματόζωα, η διακοπή των κεντρομόλων ερεθισμάτων από τους τασεοϋποδοχείς προς το κεντρικό νευρικό σύστημα, προκαλεί αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Ωστόσο, πρόσφατα έχει διαπιστωθεί η σημαντική διακύμανση της αρτηριακής πίεσης σε αυτά τα πειραματόζωα, αντί για κάποια σταθερή αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης. Επιπλέον, καμία συγκρίσιμη κατάσταση και κανένα συγκεκριμένο σύνδρομο πρωτοπαθούς διαταραχής του κεντρικού νευρικού συστήματος δεν έχει ενοχοποιηθεί ακόμη σαν αιτία υπέρτασης στον άνθρωπο.

Μονοξείδιο του αζώτου: Μια πρόσφατη ενδιαφέρουσα παρατήρηση σε πειραματόζωα είναι ότι η χορήγηση φαρμάκων που αναστέλλουν την παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO), προκαλεί αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της παρούσας διδακτορικής μελέτης είναι η ταυτοποίηση πτωμάτων (ανδρών και γυναικών) που είχαν αθηρωματική πλάκα στα μεγάλα αγγεία. Μελετήθηκαν όσα πτώματα διακινήθηκαν στο Εργαστήριο Ανατομίας για το χρονικό διάστημα 2017 έως το 2024. Ταυτοποιήθηκαν 17 ανδρικά και 16 γυναικεία πτώματα με εύρος ηλικίας από 74 έως 97 ετών ενώ στο διάστημα από το 2022 έως το 2024 στο Εργαστήριο Ανατομίας έκαναν αίτηση για δωρεά σώματος συνολικά 230 άτομα. Σχεδόν κατ' αποκλειστικότητα όλα τα άτομα εν ζωή ελάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή, όπως συμβαίνει και στο σύνολο του γενικού πληθυσμού για αυτές τις ηλικίες. Μια κατηγορία τέτοιων φαρμάκων είναι και οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, φάρμακα τα οποία επιδρούν στο πάχος του ενδοθηλίου του εσωτερικού χιτώνα της αορτής. Σε αντίστοιχη πτωματική μελέτη, φάρμακο επιλογής ήταν η ραμιπρίλη. Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται ευρέως στην κλινική πράξη και αποτελεί μεγάλο κίνητρο για την έρευνα και την εξαγωγή αποτελεσμάτων για την επίδραση αυτών των φαρμάκων στο ενδοθήλιο των μεγάλων αγγείων. Η επίδραση αυτών των φαρμάκων μπορεί να μετρηθεί μόνο με σύγχρονες απεικονιστικές μεθόδους όπως η έγχρωμη υπερηχογραφία *in vivo* καθώς και με μετρήσεις σε πτωματικό υλικό.

ΥΛΙΚΟ ΜΕΛΕΤΗΣ

Στην παρούσα διατριβή το υλικό που χρησιμοποιήθηκε προήλθε από την αορτή ανθρωπίνων πτωμάτων που χρησιμοποιούνται στο εργαστήριο ανατομίας – ανατομείο για την εκπαίδευση των φοιτητών ιατρικής και οδοντιατρικής. Τα δείγματα από την αορτή των ανθρωπίνων πτωμάτων ελήφθησαν από δωρητές οι οποίοι εν ζωή ελάμβαναν, όπως διαπιστώθηκε από τα βιβλιάρια υγείας, εν ζωή αντιυπερτασική θεραπεία με φάρμακα της κατηγορίας των α-MEA.

Για την μέτρηση του έσω χιτώνα της αορτής στο πτωματικό υλικό ακολουθήθηκε η εξής διαδικασία: Μετά την ταρίχευση του ανθρώπινου πτώματος του δωρητή έγινε η ανατομή στην περιοχή του θώρακα, αφαιρέθηκε η αορτή από το ανθρώπινο πτώμα και εν συνεχεία με τη χρήση σινικής μελάνης σε διάλυμα 30% φυσιολογικού όρου χρωματίστηκε το ενδοθήλιο.

Στη συνέχεια με τη βοήθεια ενός ηλεκτρονικού λέιζερ παχυμέτρου μετρήθηκε το πάχος του ενδοθηλίου στην αορτή κάθε ανθρώπινου πτώματος.

Αξιοπρόσεκτο στοιχείο αποτελεί ότι τέσσερις δωρητές σώματος, ως ασθενείς ζώντες, είχαν ιατρικό φάκελο με έγχρωμο *triplex* από τους οποίους λάβαμε τις μετρήσεις και την υπερηχογραφική μορφολογία του έσω χιτώνα της αορτής αυτών και έγινε σύγκριση του πάχους του ενδοθηλίου υπερηχογραφικά και μακροσκοπικά.

Η επίδραση των φαρμάκων αυτών στο ενδοθήλιο των μεγάλων κυρίως αγγείων δεν είναι δυνατόν να μετρηθεί *in vivo* με καμία άλλη μέθοδο εκτός από τις σύγχρονες απεικονιστικές μεθόδους χρησιμοποιώντας έγχρωμη υπερηχογραφία πραγματικού χρόνου (real time) όπου με αναίμακτες (non invasive) μεθόδους επιτελείται η ηλεκτρονική μέτρηση του πάχους του ενδοθηλίου και των μεταβολών αυτού από την πρώτη ημέρα έναρξης της θεραπείας.



Περιοχή καρωτιδικού διχασμού σε έξω και έσω καρωτίδα αρτηρία



Περιοχές με συντήξεις αγγείων (όπως στο πτωματικό υλικό της εικόνας) όπου η αριστερή κοινή καρωτίδα συντηκόταν με το βραχινοκεφαλικό στέλεχος) ήταν ιδιαίτερα επιρρεπείς σε αθηρωμάτωση.



Το βραχιονοκεφαλικοκαρωτιδικό στέλεχος







Συστροφή και δίκην νομίσματος σχήμα του βραχιονοκεφαλικού στελέχους (παράδειγμα περιοχής επιρρεπούς για αθηρωματική πλάκα) και περαιτέρω ελίκωση των αγγείων που προκύπτουν (διαταραχή ροής στο αγγείο)



Εκμαγείο οπισθοοισοφαγικής έκτοπης δεξιάς υποκλείδιας αρτηρίας από το αορτικό τόξο



Διπλασιασμός νεφρικών αρτηριών (η επικουρική νεφρική αρτηρία ενδέχεται να είναι μικρότερης διαμέτρου)



Γωνίωση κοινής λαγόνιας και έσω λαγόνιας αρτηρίας



Παρασκεύασμα αορτής σε ανθρώπινο πτωματικό υλικό από το Εργαστήριο Ανατομίας – «Ανατομείο» όπου φαίνεται η συλλογή αθηρωματικής πλάκας.



Παρασκεύασμα αορτής σε ανθρώπινο πτωματικό υλικό από το Εργαστήριο Ανατομίας – «Ανατομείο» όπου φαίνεται η συλλογή αθηρωματικής πλάκας.

Από το πτωματικό υλικό που μελετήσαμε εντοπίστηκε συγκέντρωση αθηρωματικής πλάκας σε όλα τα σώματα των δωρητών, εύρημα συμβατό με το προχωρημένο της ηλικίας. Μάλιστα αποδείχθηκε μακροσκοπικά η καθ'υπεροχήν εντόπιση των αθηρωματικών βλαβών στα σημεία συμβολής και γωνίωσης των αγγείων.

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Η πάχυνση του ενδοθηλίου αντανακλά γενικευμένη αθηρωμάτωση και όχι μόνο τοπική βλάβη. Οι ασθενείς που λάμβαναν φάρμακα της κατηγορίας α-MEA είχαν ανασταλτική επίδραση στην πάχυνση του ενδοθηλίου και ελάττωση του κινδύνου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Αποδείχθηκε ότι η πάχυνση του ενδοθηλίου δύναται να αναστραφεί και ότι τα φάρμακα της κατηγορίας των α-MEA επιτυγχάνουν στατιστικά σημαντικότερη μείωση του πάχους του ενδοθηλίου σε σχέση με τα φάρμακα της κατηγορίας των ανταγωνιστών ασβεστίου. Η μείωση αυτή είναι ορατή από το πρώτο εξάμηνο της αγωγής και αυξάνεται περαιτέρω στους 12 μήνες. η μείωση του πάχους του ενδοθηλίου ήταν δόσοεξαρτώμενη.

Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE inhibitors) είναι κεντρικοί στη θεραπεία καρδιαγγειακών παθήσεων, ιδιαίτερα λόγω της επίδρασής τους στον έσω χιτώνα των αρτηριών και την αθηροσκλήρωση. Οι αναστολείς MEA μειώνουν την παραγωγή της αγγειοτενσίνης II (AT II), η οποία εμπλέκεται στην αγγειοσύσπαση, τη φλεγμονή και την πάχυνση του τοιχώματος των αρτηριών. Αυτό το αποτέλεσμα μειώνει τη δημιουργία και εξέλιξη αθηρωματικών πλακών, προλαμβάνοντας την υπερπλασία των λείων μυϊκών κυττάρων που προκαλεί πάχυνση του έσω και μέσου χιτώνα (intima-media thickness - IMT).

Σε μελέτη του Μπονιάκου σε 102 υπερτασικούς ασθενείς (51 άνδρες και 51 γυναίκες άρρενες, 51 θήλεα) (ΣΑΠ>160mmHg) ηλικίας μεταξύ 59 και 82 ετών με ιδιοπαθή υπέρταση διερευνήθηκε η επίδραση των φαρμάκων της κατηγορίας α-MEA και ανταγωνιστών ασβεστίου στον έσω χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών με τη μέθοδο της έγχρωμης υπερηχογραφίας.

Φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν: Κατηγορία α-MEA - Ραμιπρίλη - εμπορική ονομασία Triatec.
Κατηγορία ανταγωνιστών ασβεστίου - αμλοδιπίνη - εμπορική ονομασία Norvasc

Κριτήρια απόρριψης: συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα μυοκαρδίου, κρανιοεγκεφαλική κάκωση το τελευταίο τρίμηνο, ασταθής στηθάγχη, προφανείς αρτηριοσκληρωτικές βλάβες, κλινικός και υποκλινικός υποθυρεοειδισμός, κάπνισμα και σακχαρώδης διαβήτης.

Μετρήθηκε με τη βοήθεια ηλεκτρονικού μετρητή το πάχος του ενδοθηλίου της κοινής καρωτίδας άμφω πριν την αγωγή με τα υπερτασικά φάρμακα, μετά από 6 μήνες και μετά από 12 μήνες με τον κάθε ασθενή σε ύπια θέση σε σκοτεινό και ήσυχο δωμάτιο.

Follow-up: Συνολικά εξετάστηκαν εντός 2 ετών 89 ασθενείς και τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης αποδεικνύουν ότι αντιυπερτασική αγωγή προκαλεί μείωση του πάχους του ενδοθηλίου σε μερικές περιπτώσεις αρκετά σημαντική.

ΜΗΝΕΣ ΑΓΩΓΗΣ	ΠΑΧΟΣ INTIMA ΣΕ mm (ΜΕΣΟΣ ΟΡΟΣ)			
	Ανταγωνιστές ασβεστίου		α-MEA	
	Norvasc 5mg 1x1	Norvasc 10mg 1x1	Triatec 5mg 1x1	Triatec 10mg 1x1
0	1,110	1,068	1,011	1,129
6	1,070	0,95588	0,76579	0,600
12	1,030	0,85882	0,47895	0,21429

Στην ομάδα μελέτης των α-MEA παρατηρήθηκε μείωση του πάχους του ενδοθηλίου συγκριτικά με την ομάδα μελέτης των ανταγωνιστών ασβεστίου σε στατιστικά σημαντικό βαθμό στους 6 μήνες θεραπείας (μ.ο. πάχους ενδοθηλίου ανταγωνιστών ασβεστίου $0,98 \pm 0,2$ mm, μ.ο. πάχους ενδοθηλίου α-MEA $0,74 \pm 0,26$ mm, $P < 0,005$) η οποία αυξήθηκε στους 12 μήνες (μ.ο. πάχους ενδοθηλίου ανταγωνιστών ασβεστίου $0,89 \pm 0,23$ mm, μ.ο. πάχους ενδοθηλίου α-MEA $0,44 \pm 0,28$ mm, $P < 0,005$).

Στην ομάδα μελέτης των α-MEA η αγωγή με 10mg ημερησίως προκάλεσε στατιστικά σημαντική μείωση του πάχους του ενδοθηλίου σε σχέση με τη δοσολογία των 5mg ημερησίως τόσο στους 6 μήνες (μ.ο. πάχους ενδοθηλίου (5mg) $0,77 \pm 0,27$ mm, μ.ο. πάχους ενδοθηλίου (10mg) $0,60 \pm 0,14$ mm, $P = 0,03$) όσο και στους 12 μήνες (μ.ο. πάχους ενδοθηλίου (5mg) $0,48 \pm 0,30$ mm, μ.ο. πάχους ενδοθηλίου (10mg) $0,21 \pm 0,07$ mm, $P < 0,005$)

Επίδραση στον έσω χιτώνα και στην αθηροσκλήρωση

Ο έσω χιτώνας (intima) αποτελείται από ενδοθηλιακά κύτταρα που ρυθμίζουν τη διαπερατότητα και την αγγειακή λειτουργία. Η υπερπλασία και η φλεγμονή στον έσω χιτώνα είναι βασικές αιτίες της αθηροσκλήρωσης, που προκαλείται από την εναπόθεση λιποπρωτεϊνών και φλεγμονωδών κυττάρων. Οι αναστολείς MEA έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικοί στην πρόληψη της αθηροσκλήρωσης μέσω της μείωσης της υπερπλασίας και της φλεγμονής που προκαλείται από την AT II. Έρευνες έχουν δείξει ότι η μείωση του οξειδωτικού στρες και των φλεγμονωδών αντιδράσεων από την αναστολή του MEA συμβάλλει στη βελτίωση της αγγειακής λειτουργίας .

Σε κλινικές μελέτες, όπως η μελέτη HOPE, παρατηρήθηκε ότι οι α-MEA μειώνουν σημαντικά την πάχυνση του έσω χιτώνα, ιδιαίτερα στην καρωτίδα, ενώ βελτιώνουν τη συνολική αγγειακή ελαστικότητα. Αυτή η μείωση του πάχους σχετίζεται άμεσα με τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου και εγκεφαλικού επεισοδίου. Η μελέτη SECURE επιβεβαίωσε παρόμοια αποτελέσματα, τονίζοντας τη σημασία της αναστολής της AT II στην πρόληψη καρδιαγγειακών επιπλοκών σε υπερτασικούς ασθενείς.

Οξειδωτικό στρες και φλεγμονή

Ένας από τους κύριους μηχανισμούς μέσω των οποίων οι αναστολείς MEA προστατεύουν τον έσω χιτώνα είναι η μείωση του οξειδωτικού στρες. Η AT II, μέσω του υποδοχέα AT1, προκαλεί παραγωγή αντιδραστικών ριζών οξυγόνου (ROS), τα οποία βλάπτουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα και προάγουν την ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης. Οι αναστολείς MEA μειώνουν αυτή την παραγωγή ROS, βελτιώνοντας έτσι την αγγειακή λειτουργία και περιορίζοντας την οξείδωση των λιπιδίων, που αποτελεί έναρξη της αθηροσκλήρωσης.

Επιπλέον, οι αναστολείς MEA καταστέλλουν τη φλεγμονώδη απόκριση που προκαλείται από την AT II. Η AT II προάγει την απελευθέρωση κυτταροκινών και φλεγμονωδών παραγόντων, ενισχύοντας τη διαδικασία της αγγειακής αναδιαμόρφωσης και την πάχυνση των τοιχωμάτων. Με τη μείωση αυτών των φλεγμονωδών αντιδράσεων, οι αναστολείς MEA αποτρέπουν την ανάπτυξη αθηρωματικών πλακών και την πρόοδο της αθηροσκλήρωσης, ιδίως σε αγγεία όπως η αορτή και οι καρωτίδες.

Παρατίθενται σχετικές μελέτες:

ACE inhibitors and vascular health (American Journal of Hypertension): Δράση των αναστολέων MEA στην υγεία των αγγείων μέσω της αναστολής της αγγειοτενσίνης II (AT II). Η AT II προάγει την αγγειοσύσπαση και τη φλεγμονή, επιδεινώνοντας την αθηροσκλήρωση. Η έρευνα αποδεικνύει ότι οι αναστολείς MEA μειώνουν την πάχυνση του έσω και μέσου χιτώνα (IMT), επιβραδύνοντας την εξέλιξη των αθηρωματικών πλακών. Η βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας μέσω της καταστολής της AT II σχετίζεται με τη μείωση της αρτηριακής σκληρότητας και τη βελτίωση της ροής του αίματος, ειδικά σε υπερτασικούς ασθενείς.

Study on ACE inhibitors and intimal-media thickness (European Heart Journal): Η πάχυνση του IMT αποτελεί δείκτη για την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης και συνδέεται με καρδιαγγειακές επιπλοκές. Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς MEA παρουσίασαν βελτιώσεις στη διάμετρο των αγγείων και μείωση του πάχους του τοιχώματος, μειώνοντας την πιθανότητα εμφράγματος και άλλων αγγειακών βλαβών. Αυτή η μείωση σχετίζεται άμεσα με τη μείωση της συχνότητας αγγειακών επεισοδίων.

Antiatherosclerotic effects of ACE inhibitors (Springer): Οι αναστολείς MEA αποτρέπουν την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης, μειώνοντας τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων που

συμβάλλουν στη δημιουργία πλακών στα τοιχώματα των αγγείων. Οι μηχανισμοί που αναλύονται περιλαμβάνουν τη μείωση της δράσης της AT II και την προαγωγή της παραγωγής προστατευτικών αγγειοδιασταλτικών παραγόντων, όπως η αγγειοτενσίνη-(1-7). Η εργασία δείχνει ότι η χρήση αναστολέων MEA μπορεί να μειώσει σημαντικά την πιθανότητα στεφανιαίας νόσου, μειώνοντας τη φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες στα αγγεία.

Role of ACE inhibitors in vascular remodeling (American Journal of Cardiovascular Drugs): Αυτή η μελέτη εξετάζει τη χρήση των αναστολέων MEA για την πρόληψη της αγγειακής αναδιαμόρφωσης μετά από τραυματισμό. Η AT II προάγει τη διαδικασία της νεοενδοθηλιακής υπερπλασίας, που οδηγεί σε επαναστένωση των αγγείων μετά από αγγειοπλαστική. Οι αναστολείς MEA μειώνουν αυτή την υπερπλασία, εμποδίζοντας τη συσσώρευση των λείων μυϊκών κυττάρων στον έσω χιτώνα. Έτσι, μειώνουν την πιθανότητα επανεμφάνισης της στενώσεως και βελτιώνουν τη διάρκεια της επιτυχίας των αγγειακών επεμβάσεων.

ACE2 and vascular biology (Portland Press): Αυτή η ανασκόπηση εστιάζει στη δράση του MEA2, ενός ενζύμου που μετατρέπει την αγγειοτενσίνη II σε αγγειοτενσίνη-(1-7), έναν αγγειοπροστατευτικό παράγοντα. Το MEA2 συμβάλλει στη διατήρηση της αγγειακής υγείας, καθώς η AT-(1-7) έχει αντιφλεγμονώδεις, αγγειοδιασταλτικές και αντι-υπερτροφικές ιδιότητες. Η μελέτη καταλήγει στο ότι η ενίσχυση της δραστηριότητας του MEA2 μέσω αναστολής της AT II είναι μια πολλά υποσχόμενη στρατηγική για την πρόληψη της αγγειακής φλεγμονής και αθηροσκλήρωσης.

Association between renin-sodium profile and risk of myocardial infarction (American Journal of Hypertension): Αυτή η μελέτη αναλύει τη σχέση μεταξύ του προφίλ ρενίνης-νατρίου και του κινδύνου εμφράγματος σε υπερτασικούς ασθενείς. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι οι ασθενείς με υψηλά επίπεδα ρενίνης και νατρίου διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου. Η αναστολή του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης με τη χρήση αναστολέων MEA μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με τέτοιο προφίλ, καθιστώντας τη ρύθμιση αυτού του άξονα στρατηγικό στόχο για την πρόληψη εμφραγμάτων.

ACE2 in COVID-19 and vascular pathology (Frontiers in Pharmacology): Η εργασία αυτή αναλύει τον κρίσιμο ρόλο του MEA2 ως υποδοχέα για τον ιό SARS-CoV-2, και τις συνέπειες της αλληλεπίδρασης αυτής στην αγγειακή λειτουργία. Ο ιός χρησιμοποιεί το MEA2 για να εισέλθει στα κύτταρα, οδηγώντας σε μείωση της έκφρασής του, κάτι που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη αγγειακή φλεγμονή και βλάβη. Τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι η αποκατάσταση των επιπέδων του MEA2 θα μπορούσε να μειώσει τις αγγειακές επιπλοκές σε ασθενείς με COVID-19.

Κλινικές Εφαρμογές και Μελλοντικές Κατευθύνσεις

Οι αναστολείς ΜΕΑ αποτελούν ακρογωνιαίο λίθο στη θεραπεία της υπέρτασης και της αθηροσκλήρωσης. Με τη μείωση της IMT και την πρόληψη της φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες, οι αναστολείς ΜΕΑ παρέχουν πολυεπίπεδη προστασία έναντι των καρδιαγγειακών επιπλοκών. Οι μελέτες δείχνουν ότι η μακροχρόνια χρήση τους μπορεί να βελτιώσει την ενδοθηλιακή λειτουργία, μειώνοντας παράλληλα την ανάγκη για επεμβάσεις, όπως η αγγειοπλαστική ή η χειρουργική αποκατάσταση αρτηριών .

Μελλοντικές μελέτες εστιάζουν στη βελτίωση της κατανόησης του ρόλου των αναστολέων ΜΕΑ στη διαχείριση της φλεγμονής σε χρόνιες παθήσεις, όπως ο διαβήτης και η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Παράλληλα, νέοι συνδυασμοί φαρμάκων εξετάζονται για την ενίσχυση της προστασίας του έσω χιτώνα και την περαιτέρω βελτίωση των αγγειακών αποτελεσμάτων.

Συμπερασματικά, αποδεικνύεται ότι οι αναστολείς ΜΕΑ αποτελούν ένα κρίσιμο εργαλείο στη διαχείριση των αγγειακών βλαβών και της αθηροσκλήρωσης. Παρέχουν σημαντικά οφέλη στη δομική και λειτουργική προστασία του έσω χιτώνα, βελτιώνοντας τη συνολική αγγειακή υγεία και μειώνοντας τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Για πρώτη φορά ο W. Willinek το 1971, διαπιστώνει την παρουσία αθηρωματικών αλλοιώσεων στα τοιχώματα των καρωτίδων αρτηριών σε νορμοτασικούς ασθενείς. Έκτοτε ακολούθησαν και άλλοι ερευνητές οι οποίοι μελέτησαν τις καρωτίδες αρτηρίες. Ιδιαίτερα η έρευνα εντοπίστηκε στον έσω χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών και ειδικότερα στον ενδοθηλιακό χιτώνα τον γνωστό intima layer, ο οποίος και αποτελεί το έδαφος των αλλοιώσεων της αθηρωματικής νόσου.

Το πάχος του μέσου χιτώνα (IMT) είναι σημάδι υποκλινικής αρτηριοσκλήρυνσης (ασυμπτωματικής οργανικής βλάβης) και θα πρέπει να αξιολογείται σε κάθε ασυμπτωματικό ενήλικα ή υπερτασικό ασθενή με μέτριο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο. IMT μεγαλύτερο από 0,9mm πρέπει να θεωρείται παθολογικό.

Όπως προκύπτει από τη μελέτη της διεθνούς βιβλιογραφίας τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε ασθενείς, δεν είναι μόνο η υπέρταση το μοναδικό αίτιο το οποίο προκαλεί πάχυνση του αγγειακού ενδοθηλίου αλλά και σειρά άλλων παραγόντων, όπως το κάπνισμα, οι υπερλιπιδαιμίες, ο σακχαρώδης διαβήτης, ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός, τραυματικά αίτια, όπως συμβαίνει κατά την τοποθέτηση stents σε περιφερικά αγγεία ή στεφανιαία, φλεγμονώδεις παθήσεις των αγγείων (αγγειίτιδες), ορμονικές διαταραχές κυρίως σε γυναίκες (εμμηνόπαυση) και διάφοροι

περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως είναι η κατανάλωση αλκοόλ. Επίσης ένας γενετικός παράγοντας εμπλέκεται στον καθορισμό του πάχους του αγγειακού ενδοθηλίου ο οποίος είναι συμβατός με ένα πρότυπο πολυγονικής μεταβίβασης μέσω επικρατούντος τύπου κληρονομικότητας. Ειδικότερα όμως η υπέρταση, ιδιαίτερα η συστολική, όπως προκύπτει από ανάλυση δεδομένων από μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες (ELSA), φαίνεται ότι διαδραματίζει τον κυριότερο ρόλο στην πάχυνση του ενδοθηλίου συγκριτικά με άλλους παράγοντες όπως το φύλο, το κάπνισμα και η LDL χοληστερόλη. Στην ίδια μελέτη διαπιστώθηκε αυξημένη επίπτωση σημαντικών βλαβών στο τοίχωμα των καρωτίδων σε ασθενείς μέσης ηλικίας που πάσχουν από ήπια έως μέτρια υπέρταση.

Σύμφωνα με τα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα ένα 30-35% των μεταβολών του πάχους του ενδοθηλίου οφείλεται σε γενετικούς παράγοντες. Το ενδοθήλιο των αρτηριών παχύνεται ιδιαίτερα στις καρωτίδες και στα μεγάλα αγγεία και το φυσιολογικό του πάχος (φ.τ.=0,1-0,3mm) δύναται να φτάσει έως και το δεκαπλάσιο των φυσιολογικών τιμών. Η στένωση των καρωτίδων αποτελεί σημαντικό παράγοντα πρόκλησης σιωπηλών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και είναι το αίτιο, σε ποσοστό 10%-20% των εγκεφαλικών εμφράκτων, αναλόγως του πληθυσμού που έχει μελετηθεί. Έχουν ακολουθηθεί δύο κύριες στρατηγικές όσον αφορά την θεραπεία της καρωτιδικής στενώσεως. Η πρώτη προσέγγιση στοχεύει στην σταθεροποίηση ή την αναστολή της προόδου σχηματισμού της καρωτιδικής πλάκας μέσω τροποποίησης των παραγόντων κινδύνου και φαρμακευτικής αγωγής και η δεύτερη έχει στόχο να εξαλείψει ή να μειώσει την στένωση των καρωτίδων μέσω ενδαρτηριεκτομής, καρωτιδικής αγγειοπλαστικής ή τοποθέτησης stent. Συμπερασματικά η πάχυνση του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αντανακλά γενικευμένη αθηρωμάτωση και όχι μόνο τοπική βλάβη. Σε ασθενείς οι οποίοι είχαν υπέρταση και είχαν υποστεί έλεγχο καρωτίδων με τη βοήθεια της έγχρωμης υπερηχογραφίας (TRIPLEX) διαπιστώθηκαν στον περιοδικό έλεγχο με TRIPLEX μεταβολές στο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα του ενδοθηλίου (intima-media thickness). Κυρίως σε ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν α-MEA διαπιστώθηκε η ανασταλτική επίδραση στην πάχυνση του ενδοθηλίου και ελαττώθηκε ο κίνδυνος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Σε προηγούμενες μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι οι α-MEA μπλοκάρουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και μπορούν να αναστρέψουν την πορεία της καρδιακής ανεπάρκειας και της αθηρωμάτωσης.

Είδαμε ότι από τους α-MEA έχει μελετηθεί η ραμιπρίλη (Μπονιάκος, 2006). Για να γίνει όμως πιο αντικειμενική η μελέτη έγινε σύγκριση με μία άλλη κατηγορία φαρμάκων η οποία χρησιμοποιείται ευρέως για τη θεραπεία της υπέρτασης, τους ανταγωνιστές ασβεστίου. Από την ομάδα αυτή χρησιμοποιήθηκε η αμλοδιπίνη της οποίας η θετική επίδραση στην αναστολή της πάχυνσης του ενδοθηλίου έχει δείχθει σε μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες (PREVENT-117). Παρ' ότι την τελευταία δεκαετία σε διάφορες πειραματικές μελέτες έχει διαπιστωθεί η μετά από χορήγηση α-MEA για την υπέρταση μείωση της πάχυνσης του ενδοθηλίου (Janiak P. 1994-47) στν εν λόγω μελέτη αποδείχθηκε αυτό και σε κλινικό επίπεδο, με έγχρωμη υπερηχογραφία υψηλής ευκρίνειας για τη μέτρηση του πάχους του ενδοθηλίου.

Είναι γεγονός ότι η μελέτη του ενδοθηλίου στα μεγάλα αγγεία και οι εν γένει μεταβολές του στην αθηρωματική νόσο αποτελούν σημαντικότερο πεδίο έρευνας σε όλη την επιστημονική κοινότητα και είναι βέβαιο ότι η μελέτη μας ανοίγει με τα αποτελέσματά της έναν ακόμη νέο δρόμο για τη μελέτη του ενδοθηλίου. Σίγουρο είναι ότι θα απαιτηθεί στο μέλλον μεγαλύτερος αριθμός ασθενών ώστε να δυνηθούμε να προσεγγίσουμε το πρόβλημα σε όσο το δυνατόν μεγαλύτερο επιστημονικό βάθος.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

Η παρούσα διδακτορική μελέτη καταλήγει στα ακόλουθα σημεία:

1. Διαπιστώθηκε και επιβεβαιώθηκε ότι η πάχυνση του αρτηριακού ενδοθηλίου δύναται να αναστραφεί.
2. Τα σημεία στα οποία παρατηρείται η μεγαλύτερη ανατομική μεταβολή από την επίδραση των αθηρωματικών βλαβών είναι τα σημεία συμβολής και γωνίωσης των αγγείων.
3. Τόσο η κατηγορία των φαρμάκων α-MEA όσο και οι ανταγωνιστές ασβεστίου, επιδρούν αφενός μεν ανασταλτικά στην πάχυνση του ενδοθηλίου των αγγείων και αφετέρου δρουν και ως παράγοντες ελάττωσης της διαμέτρου τους (πάχους).
4. Εκτός από την ευεργετική δράση για την υπέρταση οι α-MEA και οι ανταγωνιστές ασβεστίου πρωτοπορούν σε σχέση με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα στη μείωση του πάχους του αγγειακού ενδοθηλίου και έτσι συμβάλλουν σε κάποιο βαθμό στην καταπολέμηση της αθηρωματικής νόσου.
5. Σε κλινικό επίπεδο, με το αντιυπερτασικό φάρμακο «ραμιπρίλη των 5mg και των 10mg», της κατηγορίας των α-MEA, επιτυγχάνεται στατιστικά σημαντικότερη μείωση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των κοινών καρωτίδων αρτηριών (IMT) σε σχέση με το αντιυπερτασικό αμλοδιπίνη των 5mg και των 10mg της κατηγορίας των ανταγωνιστών ασβεστίου. Η μείωση αυτή είναι ορατή από το πρώτο εξάμηνο της χορήγησης της αντιυπερτασικής αγωγής και αυξάνεται περαιτέρω στους 12 μήνες. Η μείωση του πάχους του αγγειακού ενδοθηλίου ήταν δόσοεξαρτώμενη, δηλαδή μεταξύ των περισσότερο δραστικών φαρμάκων, της ραμιπρίλης των 5mg και των 10mg μεγαλύτερη μείωση παρατηρήθηκε σε ασθενείς που ελάμβαναν ραμιπρίλη των 10 mg.
6. Είναι ενδιαφέρον ότι τα πλέον σημαντικά αποτελέσματα στη μεταβολή του πάχους του αγγειακού ενδοθηλίου έγιναν αισθητά στο πέρας περίπου του πρώτου εξαμήνου και συνέχισαν οι μεταβολές να γίνονται πλέον αντιληπτές στο πέρας των δώδεκα μηνών.

Το στοιχείο αυτό επιβεβαιώνεται και από τα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα με τη διαφορά ότι η διεθνής βιβλιογραφία χρησιμοποιεί αγγειακό δίκτυο πειραματόζωων και μικρό αριθμό ασθενών κάτι στο οποίο η παρούσα διδακτορική διατριβή συμπεραίνει βασιζόμενη σε συστηματική ανασκόπηση κλινικών μελετών.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή ενεργοποιεί το ενδιαφέρον και άλλων ερευνητών οι οποίοι θα χρησιμοποιήσουν αντιπροσωπευτικά φάρμακα από όλες τις κατηγορίες των αντιπερτασικών φαρμάκων και μέσα από τη διασύγκρισή τους σε ευρεία βάση θα καθοριστούν με τα πλέον αξιόπιστα κριτήρια η απόλυτη και αντικειμενική αξιολόγηση των α-MEA σε σχέση με τις υπόλοιπες κατηγορίες των αντιπερτασικών φαρμάκων.

Η ευεργετική δράση των α-MEA στην αναστολή της αθηρωματικής νόσου, σε συνδυασμό και με άλλους παράγοντες που συμβάλλουν στη γένεση της, δεν αποτελεί επιστημονική καινοτομία αλλά επιβεβαιώνει σε κλινικό επίπεδο το ότι φάρμακα που χρησιμοποιούνται για μία συγκεκριμένη νόσο π.χ. υπέρταση εμφανίζουν προστατευτική δράση και σε άλλες παθήσεις, όπως για παράδειγμα φάρμακα κατά της καρδιακής νόσου δρουν ευεργετικά στην ανδρική ανικανότητα αγγειακής αιτιολογίας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013;34(28):2159-219.
2. World Health Organisation. A global brief on hypertension. Silent killer, global public health crisis. 2013.
3. Α' Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ, editor. *Καρδιολογία*. Θεσσαλονίκη: University studio press; 2008.
4. World Health Organization, Regional Office for Europe. High blood pressure - country experiences and effective interventions utilized across the European Region. Copenhagen WHO Regional Office for Europe; 2013.
5. Carreteo OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation*. 2000;101(3):329-35.
6. Τομέας Παθολογίας Ιατρικής Σχολής ΑΠΘ. *Εσωτερική Παθολογία*. Καραγιάννης Α, editor. Θεσσαλονίκη: University studio press; 2012.
7. Ferrario CM. Role of angiotensin II in cardiovascular disease therapeutic implications of more than a century of research. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2006;7(1):3-14.
8. Bommer WJ. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker therapy to reduce cardiovascular events in high-risk patients: part 2. *Prev Cardiol*. 2008;11(4):215-22.
9. Heran BS, Wong MM, Heran IK, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(4):CD003823.
10. Heran BS, Wong MM, Heran IK, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(4):CD003822.
11. Li EC, Heran BS, Wright JM. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors versus angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(8):CD009096.
12. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, Patel MR, Patel UD, Patwardhan MB, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med*. 2008;148(1):16-29.

13. Powers BJ, Coeytaux RR, Dolor RJ, Hasselblad V, Patel UD, Yancy WSJ, et al. Updated report on comparative effectiveness of ACE inhibitors, ARBs, and direct renin inhibitors for patients with essential hypertension: much more data, little new information. *J Gen Intern Med.* 2012;27(6):716-29.
14. Zou Z, Xi GL, Yuan HB, Zhu QF, Shi XY. Telmisartan versus angiotension-converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hum Hypertens.* 2009;23(5):339-49.
15. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analysis of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009;339:b2700.
16. Musini VM, Tejani AM, Bassett K, Wright JM. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(4):CD000028.
17. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Version 5.1.0 (updated 2011) Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. Higgins JPT, Green S, editors: The Cochrane Collaboration.
18. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928.
19. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 1997;315(7109):629-34.
20. Bakris G, Sica D, Ram V, Fagan T, Vaitkus PT, Anders RJ. A comparative trial of controlled-onset, extended-release verapamil, enalapril, and losartan on blood pressure and heart rate changes. *Am J Hypertens.* 2002;15:53-7.
21. Benz J, Oshrain C, Henry D, Avery C, Chiang YT, Gatlin M. Valsartan, a new angiotensin II receptor antagonist: a double-blind study comparing the incidence of cough with lisinopril and hydrochlorothiazide. *J Clin Pharmacol.* 1997;37:101-7.
22. Black HR, Graff A, Shute D, Stoltz R, Ruff D, Levine J, et al. Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: efficacy, tolerability and safety compared to an angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril. *J Hum Hypertens.* 1997;11:483-9.
23. Bonner G, Bakris GL, Sica D, Weber MA, White WB, Perez A, et al. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *J Hum Hypertens.* 2013;27:479-86.
24. Bremner AD, Baur M, Oddou-Stock P, Bodin F. Valsartan: long-term efficacy and tolerability compared to lisinopril in elderly patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 1997;19:1263-85.

25. Derosa G, Cicero AF, Ciccarelli L, Fogari R. A randomized, double-blind, controlled, parallel-group comparison of perindopril and candesartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther.* 2003;25:2006-21.
26. Fogari R, Derosa G, Ferrari I, Corradi L, Zoppi A, Lazzari P, et al. Effect of valsartan and ramipril on atrial fibrillation recurrence and P-wave dispersion in hypertensive patients with recurrent symptomatic lone atrial fibrillation. *Am J Hypertens.* 2008;21:1034-9.
27. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, Preti P, Destro M, Lazzari P, et al. Effect of telmisartan and ramipril on atrial fibrillation recurrence and severity in hypertensive patients with metabolic syndrome and recurrent symptomatic paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2012;17:34-43.
28. Gavras I, Gavras H. Effects of eprosartan versus enalapril in hypertensive patients on the renin-angiotensin-aldosterone system and safety parameter29. Agabiti-Rosei E, Manolis A, Zava D, Omboni S. Zofenopril plus hydrochlorothiazide and irbesartan plus hydrochlorothiazide in previously treated and uncontrolled diabetic and non-diabetic essential hypertensive patients. *Adv Ther.* 2014;31:217-33.
30. Azizi M, Linhart A, Alexander J, Goldberg A, Menten J, Sweet C, et al. Pilot study of combined blockade of the renin-angiotensin system in essential hypertensive patients. *J Hypertens.* 2000;18:1139-47.
31. Brown NJ, Kumar S, Painter CA, Vaughan DE. ACE inhibition versus angiotensin type 1 receptor antagonism: differential effects on PAI-1 over time. *Hypertension.* 2002;40:859-65.
32. Chen JH, Cheng JJ, Chen CY, Chiou HC, Huang TY, Tsai CD, et al. Comparison of the efficacy and tolerability of telmisartan 40 mg vs. enalapril 10 mg in the treatment of mild-to-moderate hypertension: a multicentre, double-blind study in Taiwanese patients. *Int J Clin Pract Suppl.* 2004;58:29-34.
33. Coca A, Calvo C, Garcia-Puig J, Gil-Extremera B, Aguilera MT, de la Sierra A, et al. A multicenter, randomized, double-blind comparison of the efficacy and safety of irbesartan and enalapril in adults with mild to essential hypertension, as assessed by ambulatory blood pressure monitoring: the MAPAVEL Study (Monitorizacion Ambulatoria Presion Arterial APROVEL). *Clin Ther.* 2002;24:126-38.
34. Conlin PR, Moore TJ, Swartz SL, Barr E, Gazdick L, Fletcher C, et al. Effect of indomethacin on blood pressure lowering by captopril and losartan in hypertensive patients. *Hypertension.* 2000;36:461-5.
35. De Rosa ML, Cardace P, Rossi M, Baiano A, de Cristofaro A, Rosa ML, et al. Comparative effects of chronic ACE inhibition and AT1 receptor blocked losartan on cardiac hypertrophy and renal function in hypertensive patients. *J Hum Hypertens.* 2002;16:133-40.

36. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, Corradi L, Preti P, Lazzari P, et al. Losartan and perindopril effects on plasma plasminogen activator inhibitor-1 and fibrinogen in hypertensive type 2 diabetic patients. *Am J Hypertens.* 2002;15:316-20.
37. Fogari R, Zoppi A, Carretta R, Veglio F, Salvetti A. Effect of indomethacin on the antihypertensive efficacy of valsartan and lisinopril: a multicentre study. *J Hypertens.* 2002;20:1007-14.
38. 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;14:921-6.
39. Himmelmann A, Keinänen-Kiukaanniemi S, Wester A, Redón J, Asmar R, Hedner T, et al. The effect duration of candesartan cilexetil once daily, in comparison with enalapril once daily, in patients with mild to moderate hypertension. *Blood Press.* 2001;10:43-51.
40. Holwerda NJ, Fogari R, Angeli P, Porcellati C, Hereng C, Oddou-Stock P, et al. Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: efficacy and safety compared with placebo and enalapril. *J Hypertens.* 1996;14:1147-51.
41. Leonetti G, Rappelli A, Omboni S, Ansuini R, Acquarone N, Antonucci E, et al. A similar 24-h blood pressure control is obtained by zofenopril and candesartan in primary hypertensive patients. *Blood Press.* 2006;15:18-26.
42. Leu HB, Charng MJ, Ding PY. A double blind randomized trial to compare the effects of eprosartan and enalapril on blood pressure, platelets, and endothelium function in patients with essential hypertension. *Jpn Heart J.* 2004;45:623-35.
43. Malacco E, Omboni S, Parati G. Blood Pressure Response to Zofenopril or Irbesartan Each Combined with Hydrochlorothiazide in High-Risk Hypertensives Uncontrolled by Monotherapy: A Randomized, Double-Blind, Controlled, Parallel Group, Noninferiority Trial. *International Journal of Hypertension.* 2015;2015:139465.
44. Malacco E, Omboni S, Volpe M, Auteri A, Zanchetti A, Grp ES. Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan medoxomil and ramipril in elderly patients with mild to moderate essential hypertension: the ESPORT study. *J Hypertens.* 2010;28
45. Mallion JM, Bradstreet DC, Makris L, Goldberg AI, Halasz S, Sweet CS, et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of once daily losartan potassium compared with captopril in patients with mild to moderate essential hypertension. *J Hypertens Suppl.* 1995;13:S35-41.
46. Mallion JM, Omboni S, Barton J, Van Mieghem W, Narkiewicz K, Panzer PK, et al. Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan and ramipril in elderly patients with mild to moderate systolic and diastolic essential hypertension. *Blood Press Suppl.* 2011;1:3-11.

47. McInnes GT, O'Kane KP, Istad H, Keinänen-Kiukaanniemi S, Van Mierlo HF, Keinänen-Kiukaanniemi S, et al. Comparison of the AT1-receptor blocker, candesartan cilexetil, and the ACE inhibitor, lisinopril, in fixed combination with low dose hydrochlorothiazide in hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2000;14:263-9.
48. Modesti PA, Omboni S, Taddei S, Ghione S, Portaluppi F, Pozzilli P, et al. Zofenopril or irbesartan plus hydrochlorothiazide in elderly patients with isolated systolic hypertension untreated or uncontrolled by previous treatment: a doubleblind, randomized study. *J Hypertens*. 2016;34:576-87.
49. Nalbantgil I, Nalbantgil S, Ozerkan F, Yilmaz H, Gurgun C, Zoghi M, et al. The efficacy of telmisartan compared with perindopril in patients with mild-to-moderate hypertension. *Int J Clin Pract Suppl*. 2004;58:50-4.
50. Narkiewicz K. Comparison of home and office blood pressure in hypertensive patients treated with zofenopril or losartan. *Blood Press Suppl*. 2007;2:7-12.
51. Palma Gámiz JL, Pêgo M, Contreras EM, Anglada MP, Martínez JO, Esquerra EA, et al. A twelve-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, noninferiority trial of the antihypertensive efficacy and tolerability of imidapril and candesartan in adult patients with mild to moderate essential hypertension: the Iberian Multicenter Imidapril Study on Hypertension (IMISH). *Clin Ther*. 2006;28:2040-51.
52. Rosei EA, Rizzoni D, Muiesan ML, Sleiman I, Salvetti M, Monteduro C, et al. Effects of candesartan cilexetil and enalapril on inflammatory markers of atherosclerosis in hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Hypertens*. 2005;23:435-44.
53. Scaglione R, Argano C, Chiara T, Parrinello G, Colomba D, Avellone G, et al. Effect of dual blockade of renin-angiotensin system on TGFbeta1 and left ventricular structure and function in hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2007;21:307-15.
54. Scaglione R, Argano C, Corrao S, Di Chiara T, Licata A, Licata G, et al. Transforming growth factor beta1 and additional renoprotective effect of combination ACE inhibitor and angiotensin II receptor blocker in hypertensive subjects with minor renal abnormalities: a 24-week randomized controlled trial. *J Hypertens*. 2005;23:657-64.
55. Segal R. Efficacy and safety of eprosartan in severe hypertension. Eprosartan Multinational Study Group. *Blood Press*. 1999;8:114-21.
56. Tikkanen I, Omvik P, Jensen HA. Comparison of the angiotensin II antagonist losartan with the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril in patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 1995;13:1343-51.
57. Zanchetti A, Omboni S. Comparison of candesartan versus enalapril in essential hypertension. Italian Candesartan Study Group. *Am J Hypertens*. 2001;14:129-34.

58. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2004;351:1952-61.
59. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens.* 2003;21:875-86.
60. Haidich AB. Meta-analysis in medical research. *Hippokratia.* 2010;14(Supplement 1):29-37
61. ACE inhibitors and vascular health (American Journal of Hypertension) George L. Bakris, Angiotensin-converting enzyme inhibition to enhance vascular health—clinical and research models, *American Journal of Hypertension*, Volume 14, Issue S5, August 2001, Pages 264S–269S
62. José López-Sendón, Karl Swedberg, John McMurray, Juan Tamargo, Aldo P. Maggioni, Henry Dargie, Michal Tendera, Finn Waagstein, Jan Kjekshus, Philippe Lechat, Christian Torp Pedersen, Task Force Members, Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease: The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology, *European Heart Journal*, Volume 25, Issue 16, August 2004, Pages 1454-1470,
63. Antiatherosclerotic effects of ACE inhibitors (Springer) Lonn, E. Antiatherosclerotic Effects of ACE Inhibitors. *Am J Cardiovasc Drugs* 1, 315–320 (2001). <https://doi.org/10.2165/00129784-200101050-00001>
64. Μπονιάκος, Αναστάσιος (2006, *Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ)*), [Συγκριτική μελέτη της επίδρασης των α-MEA και των ανταγωνιστών ασβεστίου στο πάχος του ενδοθηλίου \(INTIMA\) των καρωτίδων σε υπερτασικούς ασθενείς](#)
65. Role of ACE inhibitors in vascular remodeling (American Journal of Cardiovascular Drugs) Chrysant SG. Vascular remodeling: the role of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am Heart J.* 1998 Feb;135(2 Pt 2):S21-30. doi: 10.1053/hj.1998.v135.86971. PMID: 9488609.
66. ACE2 and vascular biology (Portland Press) Jithin Kuriakose, Augusto C. Montezano, Rhian M. Touyz; ACE2/Ang-(1-7)/Mas1 axis and the vascular system: vasoprotection to COVID-19-associated vascular disease. *Clin Sci (Lond)* 29 January 2021; 135 (2): 387–407. doi:
67. Association between renin-sodium profile and risk of myocardial infarction (American Journal of Hypertension) Alderman MH, Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Sealey JE, Laragh JH. Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. *N Engl J Med.* 1991 Apr 18;324(16):1098-104. doi: 10.1056/NEJM199104183241605. PMID: 1759997.
68. ACE2 in COVID-19 and vascular pathology (Frontiers in Pharmacology) AUTHOR=Luo Dan, Bai Mengzhe , Zhang Wei , Wang Junnan The possible mechanism and research progress of ACE2

involved in cardiovascular injury caused by COVID-19: a review JOURNAL=Frontiers in Cardiovascular Medicine VOLUME=11 YEAR=2024 URL=https://www.frontiersin.org/journals/cardiovascular-medicine/articles/10.3389/fcvm.2024.1409723 DOI=10.3389/fcvm.2024.1409723 ISSN=2297-055X

69. Vasopeptidase Inhibitors A New Therapeutic Concept in Cardiovascular Disease? Roberto Corti, MD; John C. Burnett, Jr, MD; Jean L. Rouleau, MD; Frank Ruschitzka, MD; Thomas F. Lüscher, MD