

SEROTONINA ȘI RECEPTORII SEROTONINERGICI. ASPECTE FIZIOPATOLOGICE, CLINICE ȘI TERAPEUTICE. IMPLICAȚII CARDIOVASCULARE

Doina Podoleanu, Ligia Pop

Clinica Medicală nr.3
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Serotonina a fascinat lumea științifică încă de la descoperirea ei din 1948 și descrierea din 1954 a structurii chimice de Page (2, 3). Funcțiile acestei amine sunt încă puțin cunoscute cu toate că în ultimii 10 ani, cu ajutorul noilor tehnici de studiu, s-a ajuns la înțelegerea mai bună a intervențiilor acesteia în multiplele procese fiziopatologice; de aici repercusiuni importante terapeutice.

Fiziopatologia serotoninei

Serotonina (5 hidroxi-triptamina-5-HT) se sintetizează în ~~enterocromafine~~ enterocromafine și anumiți neuroni pornind de la triptofan, aminoacid esențial din alimentele ingerate conform schemei 1 (3).

Serotonina este depozitată la locul de formare, într-un procent de 90% în celulele enterocromafine iar restul de aproximativ 10% în trombocite.

Exercită funcția de neurotransmițător dar și mediator al inflamației acționând prin intermediul unei populații de receptori serotoninergici.

5-HT se degradează în 5-HIAA (5-hidroxiindolaceticacid) și se elimină prin urină.

La nivel central neuronii care conțin 5-HT sunt localizați în general în nucleii rafeului trunchiului cerebral care conțin neuroni cu aferente și eferente la ariile cerebrale corticale, talamus, hipotalamus, coarne posterioare medulare.

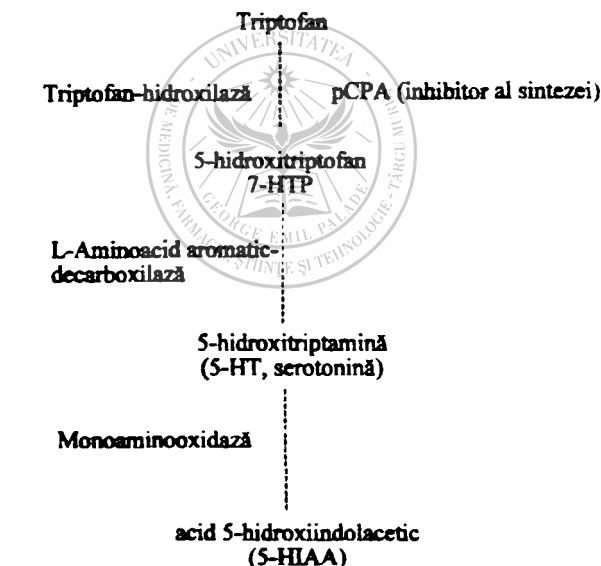
Serotonina se eliberează în circulația sangvină din acești neuroni ca și din celulele enterocromafine din tubul digestiv, fiind rapid deaminată hepatic, fie acumulată, recaptată în neuroni și trombocite sub formă de granule dense.

Serotonina este implicată în multiple procese fiziologice și fiziopatologice cum ar fi (3, 6):

1. În domeniul cardiovascular este implicată în mecanismele centrale de reglare a tensiunii arteriale dar și periferică, în procesul de agregare plachetară în dezvoltarea cardiopatiei ischemice;

2. În domeniul neuropsihiatric este implicată în:

- reglarea stării de somn și veghe,
- reglarea hormonilor hipofizari și hipotalamici,
- termoreglare,
- tulburări ale afectivității, în anxietate, panică și agresivitate,
- tulburări de chinetică,
- în percepția durerii și în special în migrena,
- în emeă,
- în hipertensiune craniană și edem cerebral.



pCPA=p-clorofenilalanină

Schema nr. 1: Biosinteza și metabolismul serotoninei

Receptorii serotoninergici

Serotonina are rol în multiplele procese menționate datorită acțiunii acesteia asupra unei populații de receptori serotoninergici, studiul acestora, așa cum apar astăzi, fiind extrem de laborios (3, 8).

În 1957, *Gaddum* și *Picarelli* descriu două tipuri de receptori D și M primul tip antagonizat de dibencilină iar cel de-al doilea tip, de morfină.

În 1986 *Bradley* propune clasificarea receptorilor serotoninergici în 3 clase:

5-HT-1, 5-HT-2, 5-HT-3 (aceștia din urmă fiind vechii receptori M).

Astăzi se cunosc următoarele clase de receptori cu următoarele subtipuri:

Clasa	Subtipul
5-HT-1	A,B,C,D,E5-HT-1-like (lx,ly)
5-HT-2	
5-HT-3	
5-HT-4	

Tabelul nr. 1

Modul de acțiune al receptorilor la stimulare serotoninică
și localizare de preferință

Receptor	Modul de acțiune. Aria de mare densitate
5-HT1A	Inhibiția adenilciclazei. Hipocamp, nucleii rafeului pontin artera bazilară, nervi enterici.
5-HT1B	Inhibiția adenilciclazei. Substanța nigra, ganglionii bazali
5-HT1C	Hidroliza fosfatidilinozitolului. Plexul coroidian, amigdala, nucleii talamici, subtalamici, aria CA3 din hipocamp, substanța nigra.
5-HT1D	Inhibiția adenilciclazei. Substanța nigra, ganglioni bazali, neocortex.
5-HT1E	Scoarța cerebrală.
5-HT1-like	Vasele sangvine cefalice.
5-HT2	Hidroliza fosfatidilinozitolului. Neocortex, nucleii rafeului, hipocamp, măduva spinării, artera bazilară, aorta, perete vascular arterial, ileon, trombocite.
5-HT3	Mecanism ionic. Aria postrema, nucleii bulbari inferiori, nervi vagi, măduva spinării, neuroni și fibre simpatice și parasimpatice postganglionare.
5-HT4	Stimularea adenilciclazei. Hipocamp și ileon.

Din punct de vedere cardiovascular interesează receptorii 5-HT-1A, 5-HT-2B și 5-HT-2, asupra cărora acționează medicația antagonistă sau agonistă cu rol în tratamentul HTA.

Tabelul nr.2
Droguri care acționează asupra receptorilor serotoninergici
în HTA esențială

Receptori	Antagoniști	Agoniști
5-HT _{1A}	Pindolol Propranolol	Urapidil
5-HT _{1B}	Pindolol	
5-HT ₂	Ketanserina Ritanserina Mianserina	

Receptorii 5-HT-1A sunt localizați în aria intermediară ventro-bulbară respectiv în neuronii bulbospinali cu rol în reglarea centrală a tensiunii arteriale și modularea tonusului simpatic presinaptic ganglionar. Agonist al acestor receptori este urapidilul iar antagoniști fiind pindololul și propranololul.

Receptorii 5-HT-2 sunt diseminați la nivel plachetar la nivelul musculaturii netede arteriole dar și la nivelul neuronilor căilor simpatice eferente.

Antagonist selectiv al acestor receptori este Ketanserina iar agonist fenil-etil-aminele.

Ketanserina este un antagonist, în mai mică măsură și pentru 5-HT-1C ca și pentru alfa-1-receptorii postsinaptici vasculari.

Activitatea 5-HT-2 receptorilor determină în principal agregare plachetară și vasoconstricție arterioară.

Mai menționăm prezența de receptori 5-HT-1 la nivelul endoteliului vascular. Antidepresivele clasice moderne, în general inhibă receptorii serotoninergici.

Aspecte fiziopatologice și terapeutice

În domeniul cardiovascular serotonina intervine în procesul extrem de complex al reglării tensiunii arteriale prin mecanism central (1, 7), prin intermediul 5-HT-1A-receptorilor, implicând astfel structurile pontine cu rol în reglarea tensiunii arteriale respectiv modularea periferică a tonusului simpatic.

În acest context se înscrie și activitatea prin receptorii 5-HT-2 periferici a căror stimulare determină o vasoconstricție arterioară. La acestea se adaugă acțiunea aditivă de stimulare a alfa-1-receptorilor postsinaptici vasculari.

În general însă, serotonina circulantă endogenă nu este recunoscută ca vasoconstrictor general ea degradându-se rapid în circulație.

Al doilea aspect este legat de agregarea plachetară indusă de serotonină și de aici repercusiuni în ischemia miocardică (1, 5, 7).

În cursul agregării plachetare, stare caracteristică hipertensiunii arteriale și cardiopatiei ischemice, are loc eliberarea de serotonină, dar și tromboxan, aceste substanțe vasoactive având efect vasoconstrictor arteriolar.

Pe de altă parte, serotonină stimulează receptorii 5-HT endoteliali acțiune care va avea drept rezultat eliberarea de factor endotelial relaxant (EDRF) și prostaciclina care vor încerca să contracareze procesul inițial vasoconstrictor.

Lipsa integrității endoteliului vascular face însă imposibilă această acțiune de contracurare vasodilatatoare și fenomenele se precipită spre formare de tromb și vasoconstricție (fig.nr.1).

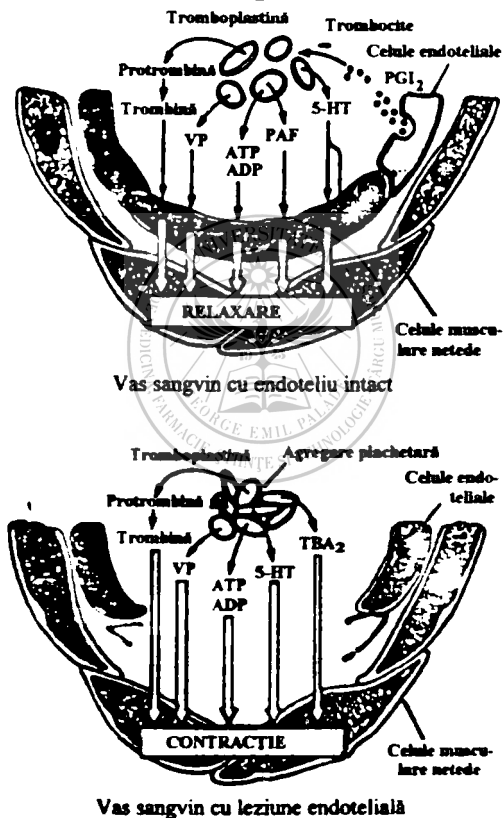


Fig.nr.1: Acțiunea serotoninei plachetare asupra musculaturii vasculare (după Vanhoute P.M.). VP=factor vasopresinergic, ATP=adenozin trifosfat, ADP=adenozin difosfat, PAF=factor activator plachetar, 5-HT=serotonina, PGI₂=prostaciclina, TBA₂=tromboxan A₂.

Administrarea de serotonină intracoronarian pe coroane normale determină vasodilatație în timp ce administrarea pe artere aterosclerotice va determina vasoconstricție cu obliterarea completă a lumenului vascular așa cum se întâmplă la bolnavii cu stenoză coronariană și angina vasospastică.

În clinica noastră utilizăm în tratamentul HTA esențiale ketanserina (6) care în principal este un antagonist selectiv periferic de 5-HT-2-receptori și alfa-1-blocant în mai mică măsură. De asemenea, se consideră un modulator al activității simpatice sugerându-se și un mecanism central de acțiune.

Pe lângă eficiența terapeutică bine documentată în literatura de specialitate, ketanserina are un efect protectiv vascular la nivelul microcirculației față de agresiunea serotoninică din cursul agregării plachetare. Favorizează captarea serotoninei în trombocit.

S-a demonstrat că betatrombglobulina, marker al activării agregării plachetare este crescută la hipertensivi, scăderea ei observându-se în urma tratamentului cu ketanserina.

Aceasta mai are efect hemoreologic și de scădere a viscozității globale sangvine, de scădere a colesterolului și trigliceridelor serice.

Combate unele efecte ale beta-blocantelor neselective cum ar fi vasoconstricția vasculară și are efect aditiv cu blocanții de calciu și inhibitorii enzimei de conversie. De aceea o utilizăm și o recomandăm în tratamentul HTA esențiale în special la tipul A de comportament, în HTA esențială asociată cu cardiopatie ischemică sau la hipertensivii vârstnici.

În literatura de specialitate se mai recomandă în tratamentul HTA sistemică instalată după intervenții pe cord (by-pass coronarian) și hipertensiunea pulmonară restantă după protezare valvulară, în hipertensiunea pulmonară din cordul pulmonar cronic și în arteriopatii periferice.

Bibliografie

1. *Chalmers J.P., Kapoor V.*: Central control of blood pressure. E.H.J., 1992, 13, sup.A, 2-9;
2. *Guyton A.*: Textbook of Medical Physiology. Ed. Saunders Comp., Philadelphia 1986, 552-553;
3. *Igual M.M.*: El mundo de la serotonina y sus receptores. Med. Clin. Barc. 1993, 101, 144-153;
4. *Malatino L.S., Stancanelli Benedetta*: Comparision of Ketanserin and Enalapril in the treatment of mild-to-moderate essential hypertension. Cardiovasc. Drug and Therapy, 1990, 4, 123-126;
5. *Podoleanu Doina*: Actualități în tratamentul hipertensiunii arteriale. Referat teză doctorat, 1992, ian., 20-21;

6. Podoleanu Doina, Dobreanu D., Cotoi S.: *Medicația antiserotonergică în tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale*. Vol. Ses. Acad., 1992, mai, 20;

7. Vanhoutte P.M. et al.: Serotonergic mechanism in hypertension. Focus on Ketanserin. Hypertension, 1988, 11, 111-113;

8. Vanhoutte P.M., Luescher T.F.: Serotonin and the blood vessel wall. J. Hypertens. 1986, 4, supp.1, S29-S35.

**SEROTONIN AND SEROTONINERGIC RECEPTORS.
PHYSIOPATHOLOGIC, CLINIC AND THERAPEUTIC ASPECTS.
CARDIOVASCULAR IMPLICATIONS**

Doina Podoleanu, Ligia Pop

The purpose of this article is to review the current status of serotonin and its receptors, the pathophysiology in general, and in cardiovascular disease in particular.

Serotonin is associated with a number of vascular effects, which are presented, although its role in the aetiology of cardiovascular disorders remains to be fully understood.

In the pathogenesis of hypertension and particularly regarding elevation of vascular peripheral resistance, a role for serotonin has long been suspected but not well demonstrated.

Ketanserin, a selective serotonergic antagonist with additional alpha-1-adrenergic blocking properties has been shown to possess antihypertensive effects and to improve the therapeutic outcome of ischaemic heart diseases and peripheral vascular diseases probably by releasing reaction induced by serotonin and inhibition of platelet aggregation.

Sosit la redacție: 15 decembrie 1993
