

EDITORIALES

Endothelium-derived regulators of the circulation

B. Brenner*, P. A. Marsden** y S. Lamas*

* Renal Division, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA 02115 and ** Department of Medicine, University of Toronto, Toronto Ontario, Canada M5S 1A8.

Endothelium-Derived Vasomotor Factors

The endothelium is now recognized as capable of modulating vascular tone through the production of potent vasoconstrictor mediators. This review deals with current concepts of the physiology of the two most recently described endothelium-derived vasomediators, specifically endothelium-derived relaxing factor (EDRF) and endothelins.

Endothelium-Derived Relaxing Factor (EDRF)

Vasodilator drugs such as glyceryl trinitrate and sodium nitroprusside are used in the treatment of angina pectoris, congestive heart failure and hypertensive emergencies. These vasodilator drugs react thiols, such as cysteine and glutathione, to yield unstable S-nitrosothiol intermediates which spontaneously liberate nitric oxide (NO)¹. NO activates soluble guanylate cyclase messenger 3', 5'-cyclic guanosine monophosphate (cGMP)². Suggested mechanisms by which cGMP produces vasorelaxation include cGMP-dependent protein kinase(s) modulation of myosin light chain phosphorylation/dephosphorylation and control of intracellular calcium homeostasis. NO activates soluble guanylate cyclase and produces marked, transient accumulation of cGMP in VSMC.

The recognition that NO is a potent vasodilator was followed by the discovery, by Furchgott and Zawadzki³ in 1980 that the relaxation of isolated rabbit aorta induced by acetylcholine was dependent on the presence of an intact endothelial monolayer. Activation of muscarinic receptors on endothelial cells triggers the generation of a diffusible and transferable factor that relaxes VSMC, a substance they termed *endothelium-dependent relaxing factor (EDRF)*. Subsequently, many other vasodilators were found to produce endothelium-dependent vasorelaxation

including bradykinin, adenosine triphosphate (ATP), thrombin, histamine, platelet-activating factor (PAF), substance P, leukotriene D₄ and serotonin (reviewed in 4). These mediators share in common the ability to bind to specific endothelial cell surface receptors and activate phospholipase C. Occupancy of receptors initiates a guanyl nucleotide binding protein-coupled signalling process that activates phospholipase C, producing two distinct second messengers, inositol trisphosphate and diacylglycerol which elevate levels of intracellular calcium [Ca²⁺], and activate protein kinase C, respectively. The release of EDRF is a calcium-dependent step and activation of phospholipase C appears to initiate the synthesis and/or release of EDRF. Furthermore, the physical stimuli of pulsatile pressure, changes in fluid shear stress, hypoxia and electrical field stimulation also result endothelium-dependent vasorelaxation. In contrast to the strict requirement for an intact endothelial monolayer in the vascular actions of the above mentioned vasodilators, vasorelaxants such as atrial peptides, prostacyclin (PGI₂), α_2 -adrenergic agonists and organic nitrovasodilators exert their effects directly on VSMC, and can therefore be termed endothelium-independent vasodilators.

Studies on EDRF provided compelling pharmacologic and chemical evidence that independently led to the suggestion that EDRF may be NO or a closely related nitrosothiol compound⁵. Both EDRF and NO are chemically labile compounds with a biologic T_{1/2} of 3 to 5 sec in oxygenated medium. Both are inactivated in the presence of dioxygen or superoxide anion. Superoxide dismutase, a free radical scavenger, prolongs the pharmacologic T_{1/2} of EDRF and NO. NO exhibits a high affinity interaction with heme iron moieties found in hemoglobin, myoglobin, and soluble guanylate cyclase to yield nitrosyl-heme adducts. Indeed, it is the formation of NO-heme adducts facilitates conversion of MgATP to cGMP by the catalytic subunit of soluble guanylate cyclase. Vascular responses to EDRF or NO are antagonized by hemoglobin and myoglobin and by methylene blue, the latter known to inhibit soluble guanylate cyclase.

NO is synthesized from one of the two chemically equivalent N^w-guanido nitrogens of the semi-essential amino acid, L-arginine. L-citrulline is a co-product of this reaction. Structural analogues of L-arginine, namely L-N-

Correspondencia: Barry M. Brenner, M.D.
Director, Renal Division
Brigham and Women's Hospital.
75 Francis Street.
Boston, MA 02115.

monomethyl-arginine (L-NMMA), and L-N-nitro-arginine (L-NNA), competitively inhibit the enzyme responsible for this reaction. Hemoglobin, methylene blue, L-NNA and L-NMMA inhibit, whereas superoxide dismutase potentiates, cGMP production, a process reversed by L-arginine. The systemic response to gram-negative bacterial wall products, namely endotoxin (LPS), is hypotension, vasodilatation of resistance beds and organ failure. TNF α and IL-1 β , induce an enzyme(s) involved in the formation of L-arginine-derived NO.

That EDRF contributes to the regulation of regional blood flow and systemic hemodynamics *in vivo* is suggested by experiments performed with nonspecific modulators of endothelium-dependent vasorelaxation. Hemoglobin, known to bind and inactivate NO in the extracellular space, and methylene blue, a nonspecific inhibitor of soluble guanylate cyclase, cause vasoconstriction of regional vascular beds and attenuate the responses to endothelium-dependent vasodilators. Superoxide dismutase, a scavenger of oxygen free radicals known to inactivate NO, potentiates the biological effects of endothelium-dependent vasodilators. Systemic administration of L-NMMA and L-NNA results in prompt increases in mean arterial pressure, a response competitively inhibited by L- but not D-arginine. These observations indicate that basal release of NO plays a role in the regulation of systemic hemodynamics.

The role of NO in the modulation of local organ and regional blood flow is currently an area of active research. Infusion of L-NMMA increases forearm vascular resistance suggesting that EDRF may regulate basal vascular resistance in humans. Studies indicated that the formation of NO from L-arginine in the coronary circulation of the rabbit plays a role as a regulator of vascular tone and as a mediator of the vasodilatation induced by acetylcholine. This has led to the speculation that disordered production of EDRF could contribute to the pathophysiology of angina. Withing the kidney, L-NMMA increases renal vascular resistance, suggesting that basal release of NO modulates intrarenal vascular tone⁶. The renal vasculature responds to acetylcholine, ATP and bradykinin with endothelium-dependent vasodilatation suggesting that the renal vasculature has the capacity to respond with agonist-induced release of NO.

The microvasculature of the glomerular tuft is able to release and respond to EDRF⁷. Marsden et al. demonstrated that coinubation of bovine glomerular mesangial cells with bovine glomerular endothelial cells augments mesangial cell cGMP content five to six fold, a response markedly blunted by hemoglobin and methylene blue. Bradykinin increases levels of intracellular calcium in glomerular endothelial cells and elicits a further concentration-dependent increase in mesangial cell cGMP content in the presence, but not absence, of glomerular endothelial cells. Endothelial cell-dependent, bradykinin-stimulated mesangial cell cGMP accumulation are also abolished by hemoglobin and methylene blue. Other agonists capable of aug-

menting glomerular endothelial cell [Ca²⁺]_i, namely ATP, thrombin and PAF, and the calcium ionophore A23187, also stimulate mesangial cell cGMP accumulation. Agonists that fail to increase the concentration of intracellular calcium in glomerular endothelial cells, namely, acetylcholine, histamine, serotonin and phenylephrine, also fail to stimulate an endothelial-dependent increase in mesangial cell cGMP. Thus, cultured glomerular endothelial cells release a factor that stimulates cGMP accumulation in adjacent mesangial cells which has the pharmacologic characteristics of EDRF. Of interest, endothelin-1, an agonist that augments [Ca²⁺]_i in glomerular mesangial cells, but not glomerular endothelial cells, decreases mesangial cell cGMP in the presence of endothelial cells. Evident from this example is the physiologic antagonism that exists between the two endothelial-derived vasomediators, NO and endothelin.

Defects of NO production may contribute to the pathogenesis of hypertension. Vessels from hypertensive rats exhibits impaired endothelium-dependent relaxation and reduced levels of cGMP⁸. These defects reverse with resolution of the hypertension. King et al. have suggested that the early vascular wall reply to hypertension may include augmentation of NO release in that treatment with DOCA and high salt diet renders rats exquisitely sensitive to the pressor effect of L-NMMA⁹. Impairment of functional responses to high perfusion pressures, associated with morphological alterations in the endothelium, may herald the accelerated or malignant phase of a hypertensive disorder.

Atherosclerotic vessels from animals and humans exhibit diminished NO release. Oxidized LDL impairs endothelium-dependent relaxation similar to that observed in atherosclerotic arteries. This phenomenon has been attributed to the transfer of lysolecithin from modified LDL to endothelial membranes, resulting in a selective blockade of receptor-regulated formation of endothelium-derived relaxing factor (EDRF).

Endothelins

The endothelium also releases peptides with potent vasoconstrictor properties. Endothelin-1 (ET-1), a vasoconstrictor peptide purified from the conditioned medium of porcine aortic endothelial cells¹⁰, is a 21-amino acid peptide with a molecular mass of 2942, free amino- and carboxy-termini and four cysteine residues forming two sets of intrachain disulfide bonds. ET-1 represents one member of a family of structurally related peptides. The three endothelins: ET-1, ET-2 and ET-3, each consist of 21 amino acids and contain two intramolecular disulfide bonds. Human ET-2 and ET-3 differ from ET-1 by 2 and 6 amino acid residues, respectively. Of interest, this structural motif is also common to a group of peptide toxins of non-mammalian origin that act on voltage-dependent channels in membrane, such as α -scorpion toxins which bind

Bases Premios SEN

La Sociedad Española de Nefrología e IZASA S.A.

CONVOCAN EL II PREMIO ASAHI

OBJETIVO

El motivo de este PREMIO es ayudar a la promoción de la investigación científica y clínica, en España, en el campo de la Nefrología.

BASES

1. Se establece un PREMIO de 300.000 pts. destinado a premiar el mejor trabajo realizado en equipo o individualmente sobre un TEMA LIBRE.
2. Podrán presentar trabajos las personas en posesión de un título de Licenciado Superior, cuyo trabajo científico básico se desarrolle en el campo de la Nefrología, y al menos uno de los firmantes será miembro de la SEN.
3. Los trabajos, aun con los datos y antecedentes bibliográficos precisos, deben ser de naturaleza eminentemente investigadora básica o clínica y recoger las aportaciones, investigaciones o experiencias personales de los autores en los campos científicos de los diferentes temas. Todos los trabajos deben ser realizados en España e inéditos, no debiendo haber sido presentados, publicados, ni haber obtenido otro premio o beca.
4. Los trabajos pueden haberse realizado con anterioridad a la convocatoria o durante la vigencia de la misma, siempre que no sean meras recopilaciones bibliográficas.
5. Los trabajos, con sus conclusiones más significativas, deben redactarse en castellano, con una extensión MAXIMA DE 30 FOLIOS mecanografiados a doble espacio por una sola cara y se ajustarán en su presentación al siguiente orden: Resumen (alrededor de 300 palabras). Introducción. Material y métodos. Resultados. Discusión. Conclusiones. Bibliografía. Se incluirán toda clase de gráficas, esquemas, fotografías, dibujos, etc. Las Tablas y Figuras deberán ser redactadas para el Premio.
6. Los trabajos se entregarán o enviarán por correo, en sobre cerrado, 1 original con lema y plica (incluyendo dirección completa) a la Secretaría de la Sociedad Española de Nefrología, calle Villanueva nº 11 - 28001 de Madrid. Así mismo, 1 original y 10 copias sin autor o cualquier tipo de identificación a IZASA, S.A., Grupo Hospital. División Nefrología. C/. Aragón, 90 - 08015 BARCELONA, antes del 30 DE JUNIO de 1992. Los trabajos que no cumplan el sistema de lema y plica, quedarán automáticamente excluidos.
7. La selección de trabajos y la adjudicación será realizada por un jurado formado por la Junta Directiva de la Sociedad Española de Nefrología o Comité de selección en el que delegue. Como secretario, con voz sin voto, actuará un miembro de IZASA, S.A. División Nefrología. Los Premios podrán ser compartidos o declararse desiertos.
8. El fallo será inapelable, publicándose en la revista Nefrología, siendo comunicado al autor o autores correspondientes por carta oficial desde la Secretaría de la Sociedad.
9. La concesión de los premios se hará con ocasión del I CONGRESO HISPANOAMERICANO DE NEFROLOGIA, V CENTENARIO, BARCELONA Octubre 1992, para lo cual se realizará la adjudicación como mínimo 2 semanas antes de la concesión.
10. Los trabajos quedarán premiados bajo la propiedad de IZASA, S.A. que podrá publicarlos total o parcialmente y darles la difusión que considere oportuna. Por otra parte, el autor o autores podrán hacer uso de los datos utilizados en la redacción del trabajo para ser publicados, haciendo constar que han sido premiados por la firma IZASA, S.A.
11. La participación en la presente convocatoria lleva implícita la aceptación de sus bases. Los trabajos no premiados no serán devueltos.



IZASA, S.A.

Tecnología y servicio

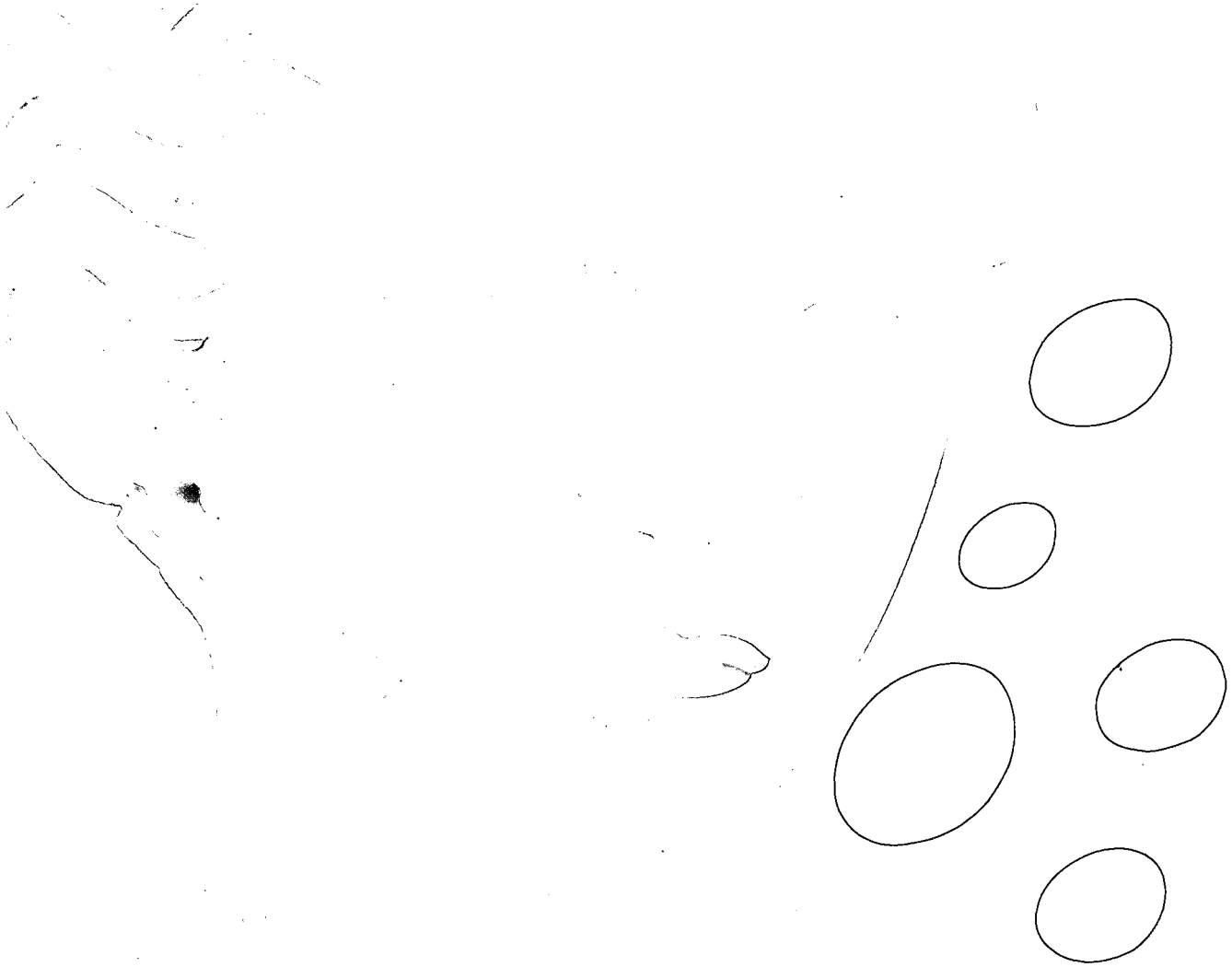
GRUPO HOSPITAL, División Nefrología

Aragón, 90 - Tel. (93) 401 01 01 - 08015 BARCELONA

EPREX[®]

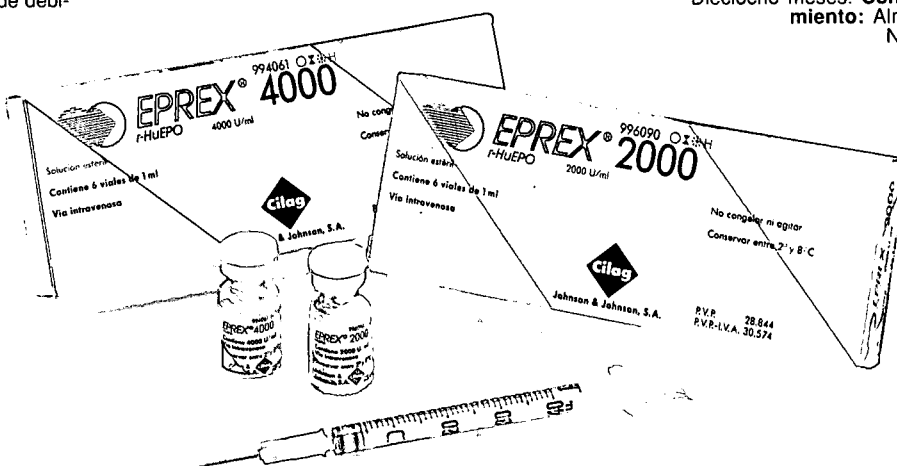
rHuEPO

Valor Añadido
en Anemia con Insuficiencia Renal Crónica



EPREX 4000 y 2000r-HuEPO 4000 U/ml y 2000 U/ml ESPECIALIDAD DE USO HOSPITALARIO. COMPOSICIÓN: EPREX, Eritropoyetina Humana recombinante (r-HuEPO), es una glucoproteína producida por Biotecnología, idéntica en su composición de aminoácidos y carbohidratos a la Eritropoyetina aislada de la orina de pacientes anémicos. Se presenta en viales en concentraciones de 2000 U/ml y 4000 U/ml, que contienen 16,8 µg/ml y 33,6 µg/ml de r-HuEPO respectivamente en 2,5 mg/ml de albúmina sérica humana y c.s. de cloruro, citrato, sodio y agua para inyección. **Indicaciones:** Tratamiento de la anemia asociada con insuficiencia renal crónica, en hemodiálisis. Tratamiento de la anemia severa de origen renal acompañada de síntomas clínicos, en pacientes con insuficiencia renal que todavía no están sometidos a diálisis. **Posología:** Se pretende conseguir que la concentración de hemoglobina este entre 10 y 12 g/dl. Se elegirá con preferencia la vía de administración subcutánea sobre la vía intravenosa. **Pacientes hemodializados.** El tratamiento se divide en dos etapas: **Fase de corrección:** 50 U/kg/3 veces por semana por vía subcutánea o intravenosa. Cuando sea necesario ajustar la dosis, se deberá hacer en etapas de por lo menos 4 semanas. En cada etapa la reducción o incremento de la dosis deberá ser de 25 U/kg, tres veces por semana. **Fase de mantenimiento:** Las dosis usual está entre 30 y 100 U/kg, tres veces por semana. Para la vía subcutánea, la dosis media es de un 20 a un 30% más baja que para la vía intravenosa. Sin embargo, si la respuesta obtenida por vía subcutánea es escasa e inexplicable por la condición del paciente, se debe utilizar temporalmente la vía intravenosa para averiguar si la escasa respuesta no esta causada por una reabsorción insuficiente de producto en el paciente. Los datos clínicos disponibles sugieren que aquellos pacientes cuya hemoglobina inicial es muy baja (< 6 g/dl) pueden necesitar dosis de mantenimiento más altas que aquellos cuya anemia inicial es menos severa (> 8 g/dl). **Pacientes Pre-dializados:** **Fase de corrección.** Se comienza con dosis iniciales de 50 U/Kg, tres veces por semana, seguidas si es necesario por dosis mayores, incrementadas con 25 U/Kg (tres veces a la semana) hasta que se consiga el punto deseado (esto debe realizarse en etapas de por lo menos cuatro semanas). **Fase de mantenimiento.** Se ajusta la dosis con el fin de mantener los valores de hemoglobina al nivel deseado: Hb entre 10 y 12 g/dl. (Dosis de mantenimiento entre 50 y 100 U/kg/semana, dividida en tres inyecciones). La dosis máxima no deberá exceder de 200 U/Kg, tres veces por semana. Cuando se interrumpe el tratamiento la concentración de hemoglobina baja a cerca de 0,5 g/dl por semana. El nivel de hierro debe ser evaluado en todos los pacientes antes de, y durante el tratamiento, y debe administrarse suplemento de hierro si fuera necesario. Además otras causas de anemia, tales como la deficiencia de ácido fólico y vitamina B₁₂ deberán ser excluidas antes de iniciarse la terapia con r-HuEPO. La no respuesta a la terapia con r-HuEPO deberá sufrir una investigación de los factores causantes. Esto incluye: deficiencias de hierro, ácido fólico o vitamina B₁₂, intoxicación por aluminio; infecciones recurrentes, episodios inflamatorios o traumáticos, hemorragias internas; hemolisis y fibrosis de la médula ósea de cualquier origen. **Contraindicaciones:** Hipertensión no controlada. Hipersensibilidad conocida al medicamento. **Efectos secundarios:** Se han observado los siguientes efectos adversos: síntomas gripales, tales como dolor de cabeza, dolores articulares, sensación de debilidad, y especialmente al comienzo del tratamiento posible vértigo y cansancio; incremento dosis-dependiente en la presión arterial, o agravación de una hipertensión ya existente. En pacientes aislados, con presión arterial normal o baja pueden aparecer crisis hipertensi-

vas con síntomas semejantes a encefalopatía y crisis tónico clónicas. Se recomienda controlar regularmente el recuento de plaquetas durante las primeras ocho semanas de terapia; el desarrollo de una trombosis es muy raro. Puede aparecer trombosis de la fístula, especialmente en pacientes que tienen tendencia a la hipotensión o cuyo sistema arterio-venoso presenta complicaciones. Se recomienda una revisión frecuente de la fístula así como profilaxis de la trombosis. En todos los pacientes cuyos niveles de ferritina en suero estén por debajo de los 100 ng/ml, se recomienda la sustitución oral de 200-300 mg/día de hierro. Se observó una elevación de potasio en unos pocos pacientes en prediálisis, que estaban recibiendo r-HuEPO, aunque la causalidad no ha sido establecida, los niveles de potasio en suero deberán controlarse regularmente. Si se observa una elevación del nivel de potasio en suero, entonces debe considerarse la suspensión de la administración de r-HuEPO hasta que la hiperkalemia se haya corregido. **Precauciones especiales para su uso:** r-HuEPO debe ser utilizada con precaución en los casos de hipertensión no tratada, inadecuadamente tratada, o mal controlada. Se requiere un minucioso control para detectar cualquier cambio en la presión arterial y los electrolitos séricos. Puede ser necesario añadir o modificar el tratamiento antihipertensivo. Si no puede controlarse la presión arterial, debe interrumpirse el tratamiento con r-HuEPO. También debe utilizarse con precaución r-HuEPO en los casos de tumores malignos, epilepsia, trombocitosis, insuficiencias hepáticas crónicas, e hipersensibilidad conocida al medicamento. Las deficiencias de ácido fólico y vitamina B₁₂ deben excluirse, dado que éstas reducen la efectividad de r-HuEPO. En base a la información disponible hasta la fecha, la corrección de la anemia con r-HuEPO en pacientes en prediálisis, no acelera la tasa de progresión de la insuficiencia renal. **Uso durante el embarazo y la lactancia:** r-HuEPO debe ser utilizada en las embarazadas sólo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto. **Interacciones:** Si r-HuEPO es administrada concomitantemente con ciclosporina, los niveles de ciclosporina en sangre deberán ser monitorizados e interpretados de acuerdo con la variación del hematocrito. **Advertencias y normas para correcta administración:** Como con otros productos inyectables, se comprobará que no existen partículas en solución o cambios de color. a) Inyección subcutánea: no debe excederse de un volumen máximo de 1 ml en cada lugar donde se aplica la inyección. En casos de volúmenes superiores debe elegirse otro lugar para aplicar la inyección. Las inyecciones se aplicaran en brazos y piernas o en la pared abdominal anterior. b) Inyección intravenosa: Deberá prolongarse durante 1 o 2 minutos. En pacientes hemodializados, la inyección debe de ser administrada después de la sesión, en la cánula, seguida de 10 ml de solución salina isotónica para aclarar el entubado y asegurar una inyección satisfactoria del producto dentro de la circulación. En pacientes con aparición de síntomas gripales y para minimizarlos puede ser beneficiosa la inyección lenta en unos 5 minutos. No administrar por infusión intravenosa o en solución con otros medicamentos. **Intoxicación:** El margen terapéutico de r-HuEPO es muy amplio. Incluso a niveles séricos muy altos, no se han observado síntomas de intoxicación. **Precauciones. Uso pediátrico:** Se están realizando estudios de eficacia y seguridad en niños. **Incompatibilidades (principales):** NO ADMINISTRAR POR INFUSION INTRAVENOSA NI EN SOLUCION CON OTROS MEDICAMENTOS. **Caducidad:** Dieciocho meses. **Condiciones de almacenamiento:** Almacenar entre 2 y 8° C. No congelar ni agitar y proteger de la luz. **Presentaciones:** Caja de 6 viales de 2000 U/ml de r-HuEPO. P.V.P. IVA = 30.574 ptas. Caja de 6 viales de 4000 U/ml de r-HuEPO P.V.P. IVA = 61.126 ptas.



to tetrodotoxin-sensitive Na⁺ channels and inhibit their function. A group of peptide toxins from the venom of the burrowing asp, termed sarafotoxins, also exhibit remarkable structural and functional homology with ET-1.

Analogous to other secreted peptides, mature human ET-1 is derived from a 212-amino acid precursor, preproendothelin-1, via a 38-amino acid intermediate «big ET-1». Preproendothelin-1 mRNA predicts a sequence consistent with a eukaryotic translation start site and a secretory signal sequence. Conversion of «bi ET-1» to mature active ET-1 requires unique processing of Trp₂₁-Val₂₂ via a peptidase termed «endothelin-converting enzyme». Endothelin converting enzyme appears to be a critical physiologic regulator of ET-1 activity in that human ET-1₁₋₃₈ and porcine ET-1₁₋₃₉ require conversion to the mature ET-1₁₋₂₁ peptide for biologic activity. Furthermore, like ET-1, ET-2 and ET-3 may be processed from intermediates, since the deduced amino acid sequencers of the three genes are nearly identical near the Trp₂₁ residues at which the cleavage occurs. Isolation, purification and cloning of endothelin converting enzyme has yet to be reported.

Release of ET-1 is regulated primarily at the level of transcription. Messenger RNA for preproendothelin-1 is expressed in aortic endothelial cells *in vivo* and cultured endothelial cells *in vitro*. External signals that modify endothelial cell expression of preproendothelin-1 mRNA include changes in hemodynamic shear stress, cytokines such as transforming growth factor-β (TGF-β), IL-1, calcium ionophore (ionomycin) and the tumor promoter, phorbol ester. Agonists that activate phospholipase C in endothelial cells, such as thrombin and bradykinin, increase levels of preproendothelin-1 mRNA. These agents do not alter the stability of ET-1 mRNA but act instead at the level of ET-1 gene transcription. In the presence of protein synthesis inhibitors, namely cycloheximide, thrombin does not increase ET-1 release. Endothelial cells do not contain preformed stores of ET-1.

The complete nucleotide sequence of the human preproendothelin-1 gene and its chromosomal location have been determined¹¹. The gene consists of five exons distributed over 6.9 kilobases of genomic DNA on chromosome 6.

Though quiescent cultures of rat or human VSM do not express preproendothelin-1 mRNA or release ET-1, recent observations suggest that they can be induced to do so by growth modulators, such as TGFβ and PDGF-AA, or calcium mobilizing agonists, namely angiotensin II and ET-1 itself. Evidence now indicates that ET-1 is also synthesized in the nervous system. ET-like immunoreactivity has been demonstrated in the paraventricular and supraoptic neurons, the posterior pituitary and spinal cord. Moreover, *in situ* hybridization demonstrated preproendothelin-1 mRNA in porcine and human paraventricular neurons. Whether the peripheral nervous system synthesizes and releases ET-1 has not been determined. Preproendothelin-1 mRNA is also expressed in cultured epithelium of the kidney. Furthermore, the concentration of immunoreac-

tive ET-1 in renal papilla is greater than any other tissue. At this time, the physiologic significance of ET-1 mRNA expression and ET-1 release from cell types, other than the vascular endothelium, is not certain. Evidence suggests that ET-2 may be expressed in epithelial cells of the gut and kidney and that ET-2 may be a neural-expressed peptide. Cell types that express ET-2 and ET-3 remain to be determined. It appears that vascular endothelial cells do not produce ET-2 or ET-3.

ET shares in common with other vasoactive hormones, such as angiotensin II, norepinephrine and vasopressin, the ability to activate phospholipase C, an initial signalling event which leads to VSMC contraction. ET-1-induced alterations of VSMC Ca²⁺. The magnitude of the rise in [Ca²⁺]_i, providing further evidence for mobilization of intracellular calcium.

Modulation of transmembrane flux of Ca²⁺ by ET-1 is suggested by the observation that ET-1 stimulates ⁴⁵Ca²⁺ efflux, even in the absence of extracellular Ca²⁺, and also stimulates the uptake of ⁴⁵Ca²⁺ in a concentration-dependent manner. Patch-clamp studies performed with VSMC in culture reveal that endothelin induced a brief period of membrane hyperpolarization followed by a more prolonged depolarization. The phase of hyperpolarization is characterized by a transient outward current likely due to Ca²⁺-activated potassium channels. The prolonged depolarization involves a non-selective Ca²⁺-permeable cation channel. Vascular smooth muscle membrane depolarization occurs in response to other vasoactive hormones. The mechanisms underlying this transfer of charge include a non-selective cation channel as well as Ca²⁺-activated chloride channels, among others. The depolarization induced by opening of the non-selective cation channel allows entry of Ca²⁺ through activation of voltage-dependent dihydropyridine-sensitive Ca²⁺-channels purely on the basis of membrane potential changes. Involvement of cellular second messenger in hormone-stimulated activation of voltage-dependent dihydropyridine-sensitive Ca²⁺-channels has also been suggested; these include inositol trisphosphate, diacylglycerol and G-proteins. Indirect activation of voltage-dependent Ca²⁺-channels explains the sensitivity of endothelin-induced contractile responses and ⁴⁵Ca²⁺ influx to Ca²⁺-channel blockers; Ca²⁺ channel ligands do not interfere with [¹²⁵I]-endothelin binding to VSMC. Similarly, endothelin does not modulate the binding of radiolabelled Ca²⁺-channel blockers. These observations indicate that endothelin couples to a site on the surface of VSMC that is distinct from the well-described Ca²⁺ channel binding sites for these ligands. Thus, although endothelin does not appear to bind directly to and thereby activate voltage-dependent Ca²⁺-channels there does appear to be involvement of these channels in the physiologic effect of this vasoconstrictor peptide. The inhibition of renin secretion from juxtaglomerular cells appears to be dependent upon extracellular Ca²⁺ and is sensitive to blockade of voltage-dependent Ca²⁺ channels.

Vascular smooth muscle cells, mesangial cells, fibrob-

lasts, glomeruli and membranes of renal papillae have high-affinity, specific binding sites for ^{125}I -ET-1. The demonstration that 1) ^{125}I -endothelin interacts with specific binding sites on these tissues; and 2) that the apparent binding affinity of endothelin is in the same range as the endothelin-induced physiologic responses suggests that these binding sites represent true receptors. Autoradiographic studies demonstrate the localization of binding to the plasma membrane. An unusual feature of endothelin-binding, found even in membrane preparations, is the very slow dissociation rate of the ligand-receptor complex. Differentiation of receptor down-regulation from prior receptor occupancy is theoretically difficult. Kinetic analysis of ligand-receptor interaction, therefore, suggests a possible explanation for the experimental observation that the contractile response is very difficult to reverse with a perfusate wash.

Martin et al. have provided evidence for heterogeneity of cell surface endothelin receptors¹². Two distinct cell surface receptors were identified, namely a 73-kDa protein referred to as ET-R₁ and a 60-kDa protein named ET-R₂. ET-R₁ was expressed as the sole ET receptor on rat A10 VSMC and C₆ glial cells. ET-R₁ is specific for ET-1 and ET-2, as ET-3 does not compete for this receptor subtype. In A10 cell ET-1, but not ET-3, induces concentration-dependent increases in Ins 1,4,5-P₃. ET-R₁ is also expressed on rat mesangial cells. However, these cells also express ET-R₂. ET-R₂ recognizes ET-1, ET-2 and ET-3. ET-3 increases Ins 1,4,5-P₃ in rat mesangial cells expressing the ET-R₂.

When infused intravenously ET-1 induces transient hypotension followed by a marked and prolonged pressor response¹³. The early hypotensive phase is due to a decrease in total peripheral vascular resistance as cardiac index is increased or unchanged. L-NMMA, which prevents the formation of nitric oxide, blocks the hypotensive effects of ET-1²⁴ suggesting that ET-1 induces release of EDRF. Moreover, ET-1 induces the release of vasodilatory prostaglandins: PGI₂ > PGE₂ in rabbit kidney, and PGE₂ > PGI₂ in rabbit spleen. Furthermore, ET is a potent secretagogue for atrial natriuretic peptide (ANP) in both cultured atrial myocytes and isolated perfused hearts. Plasma levels of ANP are increased by ET. Thus, the vasodilatation evident following ET-1 administration is mediated by multiple vasodilatory mediators; EDRF, PGI₂, PGE₂ and ANP.

Following the early depressor phase, ET-1 induces a sustained dose-dependent vasoconstriction. The pressor effect occurs despite a reduction in cardiac output reflecting extreme peripheral vasoconstriction. Vascular beds exhibit heterogeneity in their vasoconstrictor responsiveness; renal and coronary vascular beds are exquisitely sensitive whereas the pulmonary circulation is less responsive. Human forearm injections of ET-1 elicit marked vasoconstriction. The vasoconstrictor effect of ET-1 is mediated by a direct effect on vascular smooth muscle. The contractile responses of isolated vascular rings are slow in onset, sustained and difficult to reverse with a perfusate wash. Contractile responses are blunted or reversed by calcium-

channel antagonist, elevation of intracellular levels of cAMP and cGMP and inhibitors of protein kinase C. Removal of the endothelial monolayer increases the sensitivity of vascular preparations to the procontractile effect of ET-1, presumably by removing the barrier function of endothelial cells as well as deleting basal EDRF and PGI₂ production. Differences in the potency of ET-1, ET-2 and ET-3 in eliciting vascular smooth muscle contraction have been demonstrated. Concentrations of ET-1 and ET-2 required to elicit half-maximal constrictor responses in coronary strips are similar but ET-3 requires 10 fold greater concentration. Moreover, ET-3 is more selective than ET-1 as a vasodilator, suggesting its role as a vasodilator rather than a vasoconstrictor.

ET-1 possesses a wide spectrum of biological activity in addition to its vasoconstrictor properties. ET-1 has positive chronotropic effect on cardiocytes and induces a dose-dependent positive inotropic effect in isolated guinea-pig atria and isolated ventricular muscle. Other effects of ET-1 include stimulation of catecholamine and aldosterone secretion from adrenal medulla and adrenal glomerulosa cells and inhibition of renin release from isolated glomeruli and juxtaglomerular cells. In each of these tissues ET-1 receptors and ET-1-induced activation of phospholipase C has been described.

ET-1 exerts a wide spectrum of biologic activity in the kidney. Renal vascular effects of ET-1 *in vivo* are dose- and species-dependent¹⁴. Low concentrations of this vasoconstrictor cause intense and long-lasting renal vasoconstriction of the isolated perfused rat kidney. Large doses of ET-1 produced a marked increase in afferent arteriolar tone resulting in profound reductions in renal plasma flow (RPF) proportionately greater than in glomerular filtration rate (GFR) so that filtration fraction rises. At lower doses ET-1 decreases RPF without producing appreciable changes in GFR. In micropuncture studies continuous intravenous infusions of low dose ET-1 reveals the basis for this preservation of GFR, namely proportionally greater elevation of efferent than afferent arteriolar resistance such that glomerular capillary hydraulic pressures are increased. In addition, ET-1 administration to rats reduces the glomerular capillary ultrafiltration coefficient, an effect suggesting direct ET-1 mediated glomerular mesangial cell contraction. In keeping with these observations cultured glomerular mesangial cells respond to ET-1 with contraction, mediated in part through activation of phospholipase C and mobilization of [Ca²⁺]_i. Furthermore, ET-1 stimulates protooncogene expression (c-fos) and mesangial cell DNA synthesis.

Administration of ET-1 in doses that do not impair GFR has been shown to produce a natriuresis, suggesting a direct tubule epithelial effect. At picomolar concentrations, ET-1 inhibits ouabain-sensitive Na/K-ATPase¹⁵. The inhibition of Na/K-ATPase appears to be a prostaglandin-dependent process. Such dependence, combined with the failure of ET-1 to directly inhibit Na/K-ATPase activity in permeabilized cell preparations, suggests that activation of

COVERSYL® 4 mg

PERINDOPRIL

Propiedades

Perindopril ter-butilamino (COVERSYL) es un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina I en angiotensina II. Tras su administración oral, se absorbe de forma rápida y posteriormente se transforma en perindoprilato, metabolito activo.

Composición

Perindopril (DCI) ter-butilamino 4 mg.
Lactosa y otros excipientes, c.s.p. 1 comprimido

Advertencias especialmente dirigidas al paciente

- Este medicamento es eficaz para disminuir la tensión arterial.
- Debe seguir las instrucciones de su médico y tomar el número de comprimidos al día que le ha indicado.
- Debe suspender el tratamiento y acudir inmediatamente a su médico en caso de presentar:
 - Hinchazón de párpados, labios y cara, dificultades para respirar.
 - Sensación de mareo y lipotimia.
- Si aparece tos seca persistente, consulte a su médico.
- Al inicio del tratamiento pueden aparecer síntomas de fatiga y somnolencia, sensación de inestabilidad, etc. Por tanto es conveniente que no realice tareas que requieran especial atención (conducir automóviles, manejar maquinaria peligrosa, etc.), hasta que la respuesta al medicamento sea satisfactoria.
- Como con todos los medicamentos indicados en el tratamiento de la tensión arterial, el paciente debe controlar la pérdida excesiva de líquido (vómitos, diarreas, sudoración exagerada, etc.).

Indicación

Hipertensión arterial.

Posología

COVERSYL debe administrarse por vía oral. Dado que, la alimentación puede disminuir la biotransformación del fármaco, es conveniente su administración matutina (antes del desayuno).

La dosificación dependerá de las características individuales de cada paciente, se recomienda:

Hipertensión arterial esencial:

La dosis inicial recomendada es de 4 mg (1 comprimido) en una toma matutina, pudiendo ser aumentada a 8 mg (2 comprimidos) si es necesario, después de un mes de tratamiento.

En pacientes de edad avanzada (en torno a los 65 años o superior), la dosis inicial recomendada es de 2 mg (1/2 comprimido) en una toma matutina, pudiendo ser aumentada a 4 mg (1 comprimido) si es necesario, después de un mes de tratamiento. Se recomienda verificar la función renal de estos pacientes antes de comenzar el tratamiento.

Insuficiencia renal:

En caso de insuficiencia renal, la posología de COVERSYL se ajustará en función del grado de la misma. En estos enfermos, la práctica médica normal comprende un control periódico del potasio y de la creatinina.

Pueden ser recomendadas las siguientes posologías:

Aclareamiento de la creatinina	Posología recomendada
Entre 30 y 60 ml/min	2 mg al día
Entre 15 y 30 ml/min	2 mg a días alternos
< 15 ml/min	2 mg el día de la diálisis

El Perindopril es dializable (70 ml/min).

Los días en que los pacientes no estén en diálisis, las dosis deben ajustarse de acuerdo con la respuesta de la presión arterial.

Hipertensión renovascular:

El tratamiento de la hipertensión arterial renovascular es la revascularización. Sin embargo, COVERSYL puede ser útil para los enfermos que presentan una hipertensión renovascular en espera de la intervención correctora o cuando esta intervención no es posible.

Dado que en estos pacientes la tensión arterial y la función renal pueden ser particularmente sensibles a la enzima de conversión de angiotensina, el tratamiento debe ser instaurado con precaución y ejerciendo una vigilancia de la función renal. Se recomienda una dosis inicial de 2 mg (1/2 comprimido) al día, que se ajustará posteriormente según las necesidades del paciente.

Tratamiento concomitante con diuréticos:

En la hipertensión arterial, en caso de tratamiento diurético previo, es conveniente suspender el diurético al menos 3 días antes de administrar COVERSYL para reintroducirle a continuación, si es necesario, si

esto no es posible, comenzar el tratamiento con una dosis inicial de 2 mg (1/2 comprimido).

Contraindicaciones

COVERSYL está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a este fármaco.

Precauciones

Hipertensión sintomática

En algunos pacientes, poco frecuentemente, puede producirse una caída brusca de la tensión arterial, especialmente al inicio del tratamiento y en pacientes en los que existe una depleción de volumen de líquidos (tratamiento con diuréticos, restricción de la sal en la dieta, diálisis, diarrea o vómitos) o con hipertensión con renina alta (frecuentemente debida a enfermedad renovascular).

Si se desarrollase hipotensión debe colocarse al paciente en posición supina, y puede ser necesario administrarle líquido oral para reponerle el volumen, o suero salino normal por vía intravenosa. El tratamiento con COVERSYL, generalmente puede continuarse tras haber restaurado el volumen sanguíneo y una presión arterial eficaces.

En algunos pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que tienen presión arterial normal o baja, puede ocurrir un descenso adicional de la presión arterial sistémica con COVERSYL. Este efecto debe tenerse en cuenta y generalmente no constituye motivo para suspender el tratamiento. Si la hipotensión se hiciera sintomática, puede ser necesario reducir la dosis o suspender el tratamiento con COVERSYL.

Función renal alterada

Los pacientes con insuficiencia renal pueden necesitar dosis menores o menos frecuentes de COVERSYL (ver posología). En algunos pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria de un riñón solitario o riñón trasplantado, se han observado incrementos en los niveles de urea y creatinina séricas, reversibles con la suspensión del tratamiento. Este hallazgo es especialmente probable en pacientes con insuficiencia renal.

Algunos pacientes hipertensos con aparente ausencia de enfermedad renal previa, han desarrollado incrementos mínimos y generalmente transitorios, en la urea y creatinina séricas, especialmente cuando se administró COVERSYL concomitantemente con un diurético. Puede ser necesario entonces reducir la dosis de COVERSYL o suspender el diurético.

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, la hipotensión tras el comienzo del tratamiento con COVERSYL puede llevar a un ulterior deterioro de la función renal. En esta situación se ha descrito fracaso renal agudo, generalmente reversible. Por lo tanto, en estos pacientes se recomienda el control de la función renal en las primeras semanas de tratamiento.

Hipersensibilidad, edema angioneurótico:

En pacientes tratados con inhibidores de la enzima de conversión, incluyendo COVERSYL, ha aparecido en raras ocasiones edema angioneurótico de la cara, extremidades, párpados, lengua, glotis y/o laringe. En tales circunstancias, COVERSYL debe suspenderse inmediatamente y el paciente debe permanecer en observación hasta que desaparezca la tumefacción. En aquellos casos en que la tumefacción ha quedado confinada a la cara y párpados, la situación generalmente se resolvió sin tratamiento, aunque los antihistamínicos han sido útiles para mejorar los síntomas.

El edema angioneurótico con edema laríngeo puede ser mortal. Cuando existe afectación de la lengua, glotis o laringe que produzca obstrucción de la vía aérea, debe administrarse inmediatamente por vía subcutánea epinefrina en solución 1:1.000 (0,3 ml a 0,5 ml) e instaurar otras medidas terapéuticas que se consideren apropiadas.

Intervención quirúrgica:

En caso de anestesia mayor o bajo anestesia practicada con agentes con potencial hipotensor, COVERSYL puede provocar una hipotensión que será corregida por una expansión volémica.

Uso en embarazo:

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas con este fármaco. COVERSYL sólo debe administrarse si el potencial beneficio justifica el riesgo potencial para el feto.

En pacientes tratadas con inhibidores de la enzima de conversión, se ha observado:

- Algunos casos de retraso de crecimiento en útero, de prematuridad y de persistencia del canal arterial, sin que haya sido posible saber qué parte exacta de responsabilidad existe entre el medicamento y la de la patología subyacente.
- Raros casos de anuria neonatales irreversibles en administración asociada con un diurético a la madre.

- El uso rutinario de inhibidores de la enzima de conversión durante los últimos estadíos del embarazo no se recomienda.

Uso en la lactancia:

Lactancia: en el animal, se ha observado un ligero paso a la leche materna, en la actualidad no se dispone de datos en la especie humana.

Uso en niños:

No se ha realizado ningún estudio pediátrico con COVERSYL; en el estado actual de conocimiento está contraindicado en el niño.

Advertencia

Esta especialidad contiene lactosa. Se han descrito casos de intolerancia a este componente en niños y adolescentes. Aunque la cantidad presente en el preparado no es, probablemente, suficiente para desencadenar los síntomas de intolerancia, en caso de que aparecieran diarreas debe consultar a su Médico.

Interacciones

Dada la posibilidad de que este fármaco interactúe con otros, es conveniente que el médico conozca si el paciente está sometido a algún otro tratamiento farmacológico.

Las interacciones que se han descrito son:

Asociaciones desaconsejadas:

La asociación de COVERSYL con sales de potasio o diuréticos ahorradores de potasio expone a un riesgo de hiperkalemia, sobre todo cuando existe una insuficiencia renal.

No asociar un medicamento hiperkaliémico a un inhibidor de la enzima de conversión, salvo en caso de hipokalemia.

Sin embargo, si esta asociación se considera necesaria, será prescrita con precauciones, fundamentalmente con una vigilancia frecuente de la kalemia.

Asociación que justifica una advertencia:

En ciertos pacientes que tratados con un diurético, en particular, si éste ha sido instaurado recientemente, la disminución de la presión arterial al inicio del tratamiento con COVERSYL puede ser excesiva.

El riesgo de hipertensión sintomática puede ser reducido suspendiendo el diurético algunos días antes del inicio del tratamiento con COVERSYL.

Asociaciones a tener en cuenta:

Como con todos los antihipertensivos, la asociación con un neuroleptico o un antidepresivo imipramínico aumenta el riesgo de hipotensión ortostática.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios son raros y benignos, los más frecuentes se encuentran a menudo al inicio del tratamiento, cuando la presión arterial está aún mal controlada: cefaleas, trastornos del humor y/o sueño, astenia. Los trastornos digestivos son poco específicos; se han observado, trastornos del gusto, sensaciones vertiginosas y calambres. Han sido señaladas algunas erupciones cutáneas localizadas.

A veces, se ha observado tos: en general, poco molesta. Se trata de una tos seca, irritativa, alta. Se han observado algunos otros signos, sin gran especificidad, a menudo en los casos de asociación terapéutica: trastornos sexuales, sequedad de boca.

Desde el punto de vista biológico, puede ser observada una muy discreta disminución de la hemoglobina, que sobreviene al inicio del tratamiento. Se ha observado una discreta elevación de la kalemia; la eventual asociación a un diurético hipokaliémico se acompaña de una vuelta a la normalidad. Se puede observar también una elevación de la urea sanguínea y de la creatinemia, reversible con la interrupción del tratamiento.

Intoxicación y su tratamiento

Hasta este momento no se ha observado ningún caso de intoxicación. Los signos y síntomas esperados estarían ligados a una hipotensión.

Además del lavado gástrico, es aconsejable iniciar rápidamente una vía venosa que asegure una perfusión de una solución salina isotónica.

Presentación

Caja con 30 comprimidos ranurados
P.V.P. (IVA) 4.187,-Ptas.

Laboratorios Servier, S. A.
Avda. de los Madroños, 33 - 28043 MADRID.



En hipertensión hay que llegar al fondo de la cuestión



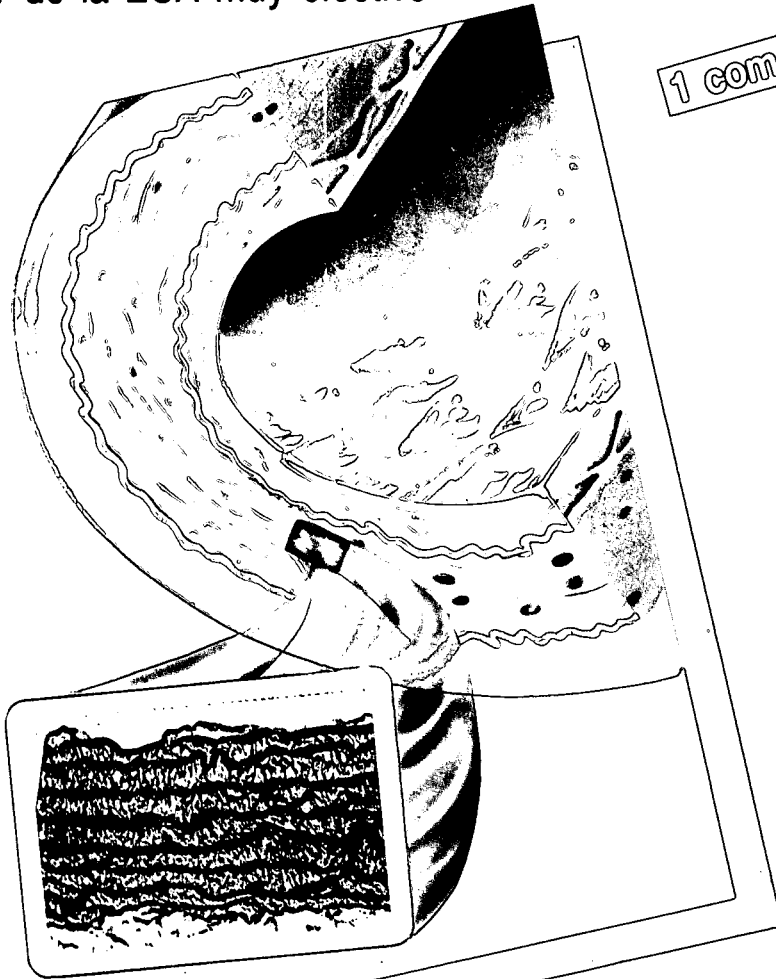
COVERSYL®

PERINDOPRIL

Un inhibidor de la ECA muy efectivo



1 comprimido al día



Organización laminar de las fibras elásticas de la pared arterial (Coloración a la orceína x 400).

Diapositiva servicio de anatomopatología. Hospital Broussais - Paris (Francia).

SE OPONE AL ENVEJECIMIENTO PREMATURO DE LAS ARTERIAS DE SUS HIPERTENSOS...

COVERSYL

... Y ASEGURA UN EXCELENTE CONTROL TENSIONAL

1 comprimido al día



1. Levy et al., J. Hypertension, 1988, 6: S23-25. 2. Christensen et al., J. Hypertension, 1989, 7: 83-90. 3. Safar et al., Circulation, 1988, 78: 941-950. 4. Safar et al., Arch. Mal. Coeur, 1989, 82: 51-56. 5. Boissel et al., Data on file. 6. Santoni et al., Clin. Exper. Hypertension, 1989, A11: 605-619. 7. Luccioni et al., Eur. Heart J., 1988, 9: 1131-1136.

phospholipase C or phospholipase A₂ may initiate these epithelial effects. ET-1 has the unique effect of inhibiting vasopressin-induced cAMP accumulation in the distal nephron, thereby exerting a blockade of vasopressin's antidiuretic effect.

Endothelin's potent effect on microvascular tone and the rapid clearance of circulating ET-1 in the pulmonary vascular bed suggest that locally-derived ET-1 may be an important regional, or paracrine, cardiovascular control mechanism. Based on the available evidence, ET-1 could also play a physiologic role in the modulation of extracellular fluid volume and blood pressure. Intravenous infusion of ET-1 increases plasma ANP levels, possibly mediated by a direct action of ET-1 on atrial tissue. ET-1 stimulates the release of ANP *in vitro*, an effect evident even in long term rat atrial tissue cultures. ET-1 increases plasma renin activity when administered at concentrations associated with a marked systemic and renal vasoconstrictor response. However, the dominant effect of ET-1 on isolated juxtaglomerular cells or glomeruli is inhibition of renin release. Other effects of ET-1 include stimulation of catecholamine and aldosterone secretion from adrenal medulla and adrenal glomerulosa cells, respectively. Release of ET-1 by damaged endothelium, such as seen in acute severe hypertension, could, as an independent stimulator of aldosterone secretion, contribute to changes in body fluid homeostasis.

A role for ET in systemic disorders associated with endothelial cell damage, including cytokine activation, hemolytic-uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura and malignant hypertension, awaits evaluation. Acute ischemic renal failure in the rat is characterized by renal vasoconstriction and reduced GFR, the duration of which depends on the duration of ischemia. Infusion of anti-ET antibody into a branch of a rat renal artery ameliorates renal vasoconstriction at 48 hours after induction of a brief period of renal ischemia¹⁶. Whether this reflects an increase in local production of ET and/or a change in receptor number or binding is as yet unclear. Similar findings have been reported in models of ischemic myocardial infarction. Studies also suggest a role for ET-1 in acute cyclosporine (Cy-A)-induced renal vasoconstriction¹⁷. CyA-induced vasoconstriction in isolated perfused rat kidneys as well as *in vivo* is partially prevented by infusion of anti-ET antibody, though not by non-immune serum.

Measurements of plasma endothelin levels reveals clear elevations in three clinical conditions; septic shock, diabetics with normal renal function and patients with acute or chronic renal failure. Determination of plasma endothelin level in clinical conditions, however, requires definitive validation of assay specificity and sensitivity in view of the different ET species and their varied precursors and degradation products. Consistent with *in vivo* observations elevated glucose levels and endotoxin stimulate the release of ET-1 from cultured endothelial cells.

ET-1 has been shown to stimulate proliferation of VSMC and fibroblasts, suggesting a complex autocrine and paracrine process that may influence vascular wall tension, growth and remodelling in pathophysiologic conditions. In contrast to the mitogenic properties of ET-1, NO may function as an inhibitor of VSMC and mesangial cell mitogenesis and proliferation. In this regard, nitric oxide may also serve to inhibit the release of ET-1.

References

1. Ignarro L, Lippton H, Edwards JC et al.: Mechanisms of vascular smooth muscle relaxation by organic nitrates, nitroprusside and nitric oxide: evidence for the involvement of s-nitrosothiols as active intermediates. *J Pharmacol Exp Ther* 218:739-749, 1981.
2. Katsuki S, Arnold W, Mittal C et al.: Stimulation of guanylate cyclase by sodium nitroprusside, nitroglycerin and nitric oxide in various tissue preparations and comparison to the effects sodium azide and hydroxylamine. *J Cyclic Nucleotide Rs* 9:145-158, 1978.
3. Furchgott RF and Zawadzki JV: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle acetylcholine. *Nature (London)* 288:373-377, 1980.
4. Furchgott RF and Vanhoutte: Endotheliumdependent relaxing and contracting factors. *FASEB*3:2007-2018, 1989.
5. Furchgott RF: Studies on relaxation of rabbit aorta by sodium nitrite: the basis for the proposal that the acid-activable factor from bovine retractor penis is inorganic nitrite and the endothelium-derived relaxing factor is nitric oxide. PM Vanhoutte (ed.). *Mechanisms of vasodilatation*. New York. Raven Press, pp. 404-414, 1988.
6. King AJ, Mercer P, Troy JL and Brenner BM: Endothelium-derived relaxing factor and the vascular reply to systemic hypertension. *J Am Soc Nephrol*. (In press.)
7. Marsden PA, Brock TA and Ballermann BJ: Glomerular endothelial cells respond to calcium-mobilizing agonists with release of EDRF. *Am J Physiol* 258:F1295-F1303, 1990.
8. Luscher TF, Raij L and Vanhoutte PM: Effect of hypertension and its reversal on endothelin-dependent relaxations in the rat aorta. *J Hypertension* 5 (suppl. 5):S153-S155, 1987.
9. King AJ, Troy JL, Anderson S, Neuringer JR, Gunning M and Brenner BM: Nitric oxide: a potential mediator of amino acid-induced renal hyperemia and hyperfiltration. *J Am Soc Nephrol* 1:1271-1277, 1991.
10. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S et al.: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 332:411-415, 1988.
11. Bloch KD, Friedrich SP, Lee M et al.: Structural organization and chromosomal assignment of the encoding endothelin. *J Biol Chem* 264 (18):10851-10857, 1989.
12. Martin ER, Brenner BM and Ballermann BJ: Heterogeneity of cell surface endothelin receptor. *J Biol Chem* 265:14044-14049, 1990.
13. King AJ, Pfeffer JM, Pfeffer MA and Brenner BM: Systemic hemodynamic effects of endothelin in rats. *Am J Physiol* 258:H787-H792, 1990.
14. King AJ, Brenner BM and Anderson S: Endothelin: a potent renal and systemic vasoconstrictor peptide. *Am J Physiol* 256:F1051-F1058, 1989.
15. Zeidel ML, Gullans SR, Brenner BM, Brady HR and Kone BC: Endothelin, a peptide inhibitor of Na/K-ATPase in intact renal tubular epithelial cells. *Am J Physiol* 257:C1101-C1107, 1989.
16. Kon V, Yoshioka T, Fogo A et al.: Glomerular actions of endothelin *in vivo*. *J Clin Invest* 83:1762-1767, 1989.
17. Perico N, Dadan J and Remuzzi G: Endothelin mediates the renal vasoconstriction induced by cyclosporine in the rat. *J Am Soc Nephrol* 1 (1):76-83, 1990.