

Lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav

Drugs Targeting the Renin-Angiotensin-Aldosterone System

Dragan Ljutić, Ivo Jeličić

Interna klinika Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu

KBC Split

21000 Split, Spinčićeva 1

Sažetak Renin-angiotenzin-aldosteronski sustav ima ključnu ulogu u regulaciji arterijskog tlaka, regulaciji perfuzije tkiva i homeostazi elektrolita i tjelesnih tekućina. Njegov konačni produkt angiotenzin II odgovoran je za većinu učinaka tog sustava: vazokonstrikciju venula i arteriola, lučenje anti-diuretškog hormona iz hipofize, aldosterona iz nadbubrežne žlijezde, aktivaciju simpatikusa, stimulaciju centra za žeđu, koji u konačnici imaju za posljedicu porast sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka. Blokiranje ovog sustava lijekovima danas je moguće na više razina: ACE-inhibitori, blokatori angiotenzinskih receptora, direktni inhibitori renina, blokada aldosteronskih receptora, blokada β_1 -receptora na stanicama makule denze. U istraživanju su i lijekovi koji stimuliraju AT₂-receptor, imunizacija protiv angiotenzina te inhibitori kimaze.

Ključne riječi: renin, angiotenzin, aldosteron, angiotenzinski receptor

Summary The renin-angiotensin-aldosterone system plays a key role in the regulation of blood pressure and tissue perfusion and in electrolyte and body fluids homeostasis. Its final product is angiotensin II, which is responsible for the majority of its effects: vasoconstriction of venules and arterioles, secretion of antidiuretic hormone from the hypophysis, secretion of aldosterone from the suprarenal gland, activation of the sympatheticus, and stimulation of the thirst centre. These effects finally lead to a rise in systolic and diastolic blood pressure. Nowadays, this system can be blocked by drugs on different levels, namely by ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers, direct renin inhibitors, aldosterone receptor blockers, and by blocking β_1 receptors on the macula densa. The research of new drugs such as AT₂ receptor agonists, angiotensin vaccine and chymase inhibitors is underway.

Key words: renin, angiotensin, aldosterone, angiotensin receptor

Jedan od sustava koji ima bitnu ulogu u regulaciji arterijskog tlaka, regulaciji perfuzije tkiva i homeostazi elektrolita i tjelesnih tekućina jest renin-angiotenzin-aldosteronski sustav (RAAS). Karakteristika ovog sustava očituje se u nizu interakcija različitih supstancija kojima je ciljno stvaranje vazoaktivnog angiotenzina II (Ang II) s ekspresijom njegovih brojnih djelovanja. No, novija istraživanja pokazuju da se ne radi samo o Ang II, nego da aktivnost posjeduju i druge supstancije koje su dio sustava. I zaista posljednjih 30 godina ovaj sustav ne prestaje biti u središtu interesa brojnih istraživača. Štoviše, jedna od podjela esencijalne arterijske hipertenzije bazirana je na razini reninske aktivnosti plazme: hipo-, normo- i hiperreninemijska arterijska hipertenzija. Danas se, zaista, ne može zamisliti moderna kardiovaskularna terapija bez lijekova koji utječu na ovaj sustav.

Od kada datiraju prva saznanja o RAAS-u?

Za povijest ovog sustava bitna su tri razdoblja: kraj 19. stoljeća, te tridesete i pedesete godine 20. stoljeća. Naime, 1898. godine finski fiziolog Robert Tigerstedt i njegov student, Švedanin Per Bergman iz zečjeg bubrega (kora, a ne srž) izolirali su tvar koja je, uštrcana u jugularnu venu zeca, povisila arterijski tlak. Tu su tvar nazvali *renin* te su zaključili da bi mogla biti povezana s hipertrofijom srca u bubrežnoj bolesti i visokim arterijskim tlakom (1). Ali, kako drugi laboratoriji nisu mogli ponoviti ovaj pokus, ovo je saznanje bilo zanemareno do tridesetih godina 20. stoljeća: 1934. godine Goldblatt je objavio da bubrežna ishemija uzroko-

vana "klamping tehnikom" renalne arterije uzrokuje arterijsku hipertenziju. Nedugo nakon toga utvrđeno je da bubrež izlučuje još jednu supstanciju neovisno o reninu. Utvrđeno je da renin sam po sebi nema punu aktivnost nego da djeluje na drugu supstanciju koja je nazvana angiotenzinogen da bi se oslobodila aktivna supstancija. Ova supstancija nazvana je angiotenin od istraživača u Americi i hipertenzin od istraživača u Australiji, a kao kompromis angiotenzin. U ranim pedesetim godinama Steggs i suradnici utvrdili su da ovaj peptid egzistira u dvije forme koje su nazvane Ang I i Ang II. Poslije se utvrdilo da se dekaeptid Ang I cijepa pod utjecajem enzima angiotenzin konvertaze u aktivni oktaeptid Ang II. Potom je utvrđeno da Ang II stimulira i izlučivanje aldosterona (glavnog regulatora ravnoteže natrija i kalija) iz nadbubrežne žlijezde.

Koje su komponentne RAAS-a?

U ranim 1970-ima otkrivene su glavne komponente "klastičnoga" cirkulirajućeg RAAS-a (slika 1). U bilo kojem slučaju sniženja arterijskog tlaka (pada efektivnog arterijskog volumena plazme: npr. proljev, povraćanje, krvarenje, bijeg intravaskularne tekućine/dekompenzacija srca, ciroza jetre, nefrotski sindrom) smanjuje se perfuzija bubrega što registriraju jukstaglomerularne (JG) stanice (oblažu aferentnu, a katkad i eferentnu arteriolu) koje tada u krvotok otpuštaju renin. Renin je prehormon. Bubrež izlučuje renin, ali i prorenin. Prorenin se detektira u 70% do 90% imunoaktivnog renina u humanoj cirkulaciji. Osim već spomenutoga baroreceptorskog mehanizma u aferentnoj arterioli bubrega aktivnu sekreciju renina reguliraju i: promjene u izlučivanju NaCl (registrira se kao promjena u Cl) prema stanicama *makule denze* distalnog tubula (koje su blizu JG-stanica i zajedno čine jukstaglomerularni aparat, JGA),

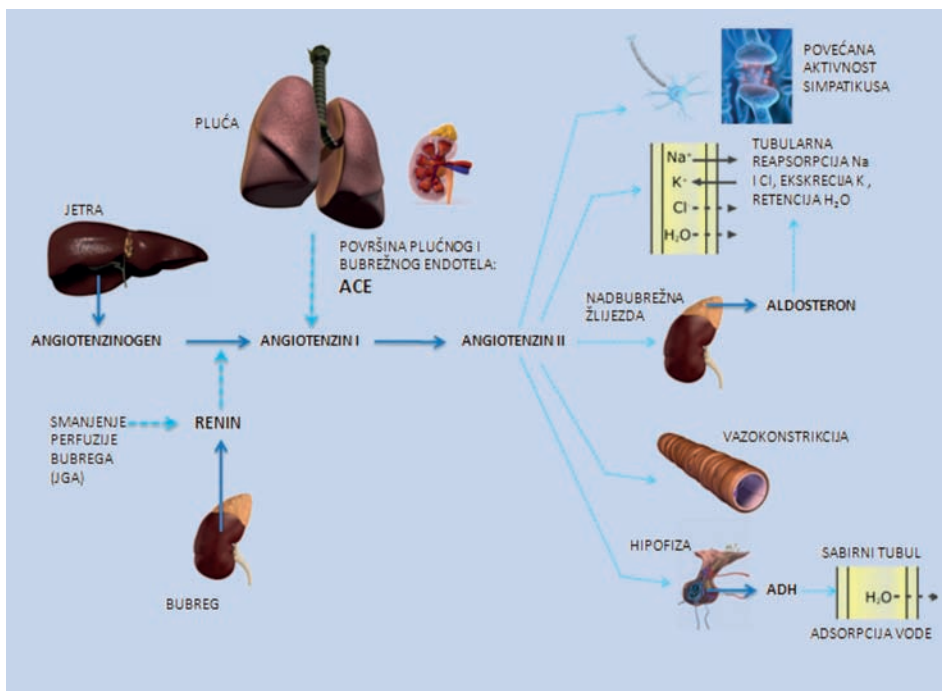
stimulacija simpatičkih živaca putem β_1 -adrenergičkih receptora te negativna povratna sprema putem izravnog djelovanja Ang II na JG-stanice (2).

Renin sintetiziraju i druga tkiva kao što su: mozak, nadbubrežna žlijezda, ovariji, visceralno masno tkivo te vjerojatno srce i vaskulatura (2). Čimbenici koji reguliraju izlučivanje renina u ovim tkivima slabo su poznati. Kontrola sekrecije renina ključ je u aktivaciji RAAS-a.

Angiotenzinogen u najvećem dijelu i permanentno sintetizira jetra, ali ga sintetiziraju i bubrež, mozak, srce, vaskulatura, nadbubrežna žlijezda, ovariji, placenta i masno tkivo (2). Koncentracija u plazmi mu je stabilna; sinteza mu raste kao odgovor na glukokortikoide, estrogene i druge spolne hormone, te hormone štitnjače, citokine (npr. IL-1, TNF- α) i Ang II (2). Ova se tvar uz pomoć renina pretvara u dekaeptid Ang I, koji se zatim uz pomoć angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE, najvećim se dijelom nalazi na endotelnim stanicama pluća), pretvara u oktaeptid Ang II koji je snažan vazokonstriktor i glavni aktivni produkt RAAS-a. ACE metabolizira i brojne druge peptide, uključujući i vazoaktivne bradikinin i kalidin u inaktivne metabolite (3).

Koji su učinci angiotenzina II?

Angiotenzin II djeluje vazokonstriktorno na venule povećavajući volumno opterećenje (*preload*) i udarni volumen, odnosno sistolički tlak. Istodobno djeluje vazokonstriktorno na arteriole, povećavajući tlačno opterećenje (*afterload*) i podižući dijastolički tlak. Uz to potiče lučenje anti-diuretškog hormona iz hipofize, aldosterona iz nadbubrežne žlijezde, aktivira simpatikus (stimulira simpatičke ganglije, povećava sekreciju i smanjuje povrat adrenalina na zavr-



Slika 1. Pojednostavnjen izgled RAAS-a

šecima neurona, povećava osjetljivost ciljnih organa na noradrenalin), stimulira centar za žeđu. Na staničnoj razini potiče fibrozu, hipertrofiju i proliferaciju te povećava oksidativni stres (4). Također povećava ekspresiju adhezijskih molekula na vaskularnim stanicama te potiče lučenje raznih kemokina i citokina (5).

Koji su učinci aldosterona?

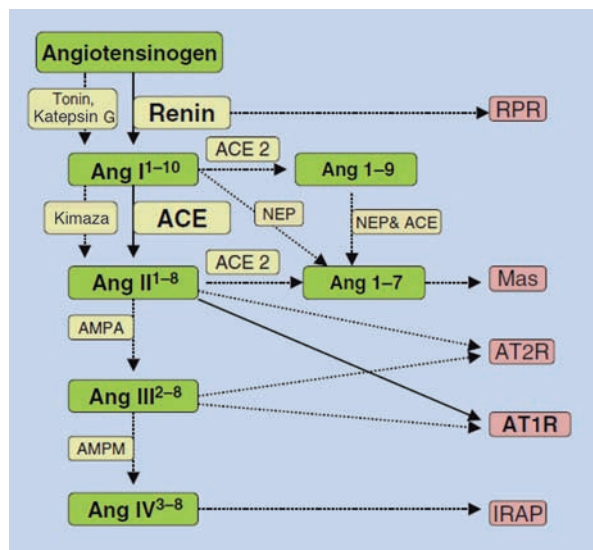
Aldosteron koji se pod utjecajem Ang II (ali i kalija i ACTH) luči iz klupčastog sloja (*zona glomerulosa*) nadbubrežne žlijezde djeluje na glavne stanice sabirnih tubula povećavajući sintezu Na^+/K^+ pumpe, Na i K kanala te na taj način povećava reapsorpciju natrija (i vode) u zamjenu za ione kalija (genomski učinci). U novije vrijeme sve se više govori o negenomskim učincima aldosterona. Signalni putevi još nisu potpuno definirani, ali ključnu ulogu ima unos natrija (soli) koji ih pojačava. Mnogi organi (srce, krvne žile, β -stanice gušterače, glomerularne mezangijske stanice) imaju mineralokortikoidne receptore koji odgovaraju na učinke aldosterona, a uključuju aktivaciju nuklearnog faktora κB (NF- κB) što dovodi do upale, oksidativnog stresa, apoptoze i fibroze (6).

Koje su osobitosti tkivnog RAAS-a?

Danas je poznato da ne postoji samo cirkulirajući RAAS. Uloga ovog sustava u fiziologiji nadilazi samo regulaciju arterijskog tlaka i izvanstaničnog volumena (slika 2). Pokazalo se, naime, da osim klasičnoga "cirkulirajućeg RAAS-a" postoji i "tkivni RAAS" opisan do sada u nadbubrežnim žlijezdama i mozgu gdje funkcionira neovisno o "cirkulirajućem" RAAS-u, te u mozgu, srcu, bubregu i masnom tkivu gdje je u uskoj interakciji s "cirkulirajućim" RAAS-om (7). U novije vrijeme sve je više dokaza i o "unutarstaničnom RAAS-u" koji sudjeluje u promjenama tjeka Ca^{2+} i aktivaciji gena (8, 9). S obzirom na ove činjenice RAAS je ne samo endokrini već parakrini i intrakrini sustav.

Kojim još putem može nastati Ang II?

Tkivni Ang II može nastati i alternativnim enzimatskim putem iz Ang I putem kimaze. Kimaza se normalno nalazi u sekretornim granulama mastocita, i to u kompleksu s heparin proteoglikanom (10). Interesantno je da je u normalnom (zdravom) vaskularnom tkivu kimaza inaktivna: kimaza je aktivna samo u oštećenim i aterosklerotski izmijenjenim krvnim žilama (11). Kimaza također podiže razinu tkivnoga transformirajućeg faktora rasta (engl. *transforming growth factor*, TGF)- β i matriks metaloproteinaze (MMP)-9 koji induciraju upalu i fibrozu, što rezultira oštećenjem organa (11).



Slika 2. Trenutačni izgled proširenog RAAS-a
 Legenda: RPR - renin/proreninski receptor; Mas - mas-onkogen, receptor za Ang 1-7; AT2R - angiotenzin tip 2-receptor; AT1R - angiotenzin tip 1-receptor; IRAP - aminopeptidaza regulirana inzulinom; Ang IV receptor AMPA - aminopeptidaza A; AMPM - aminopeptidaza M; ACE - angiotenzin-konvertirajući enzim; ACE2 - angiotenzin-konvertirajući enzim 2; NEP - neutralna endopeptidaza

Što su angiotenzin III i IV?

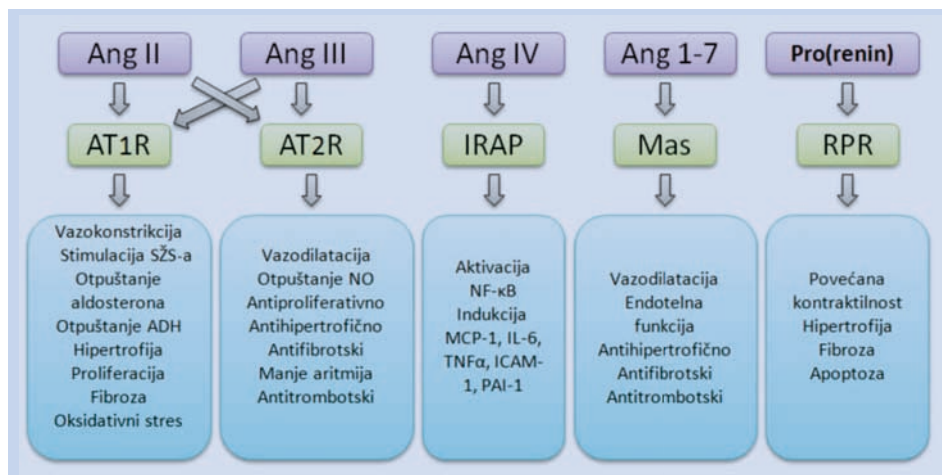
Angiotenzin III nastaje uklanjanjem aminokiseline na N-terminalnom kraju Ang II aminopeptidazom A, a angiotenzin IV daljnjom degradacijom Ang III aminopeptidazom M (12). Angiotenzin II i III djeluju preko angiotenzinskih receptora AT_1 i AT_2 (4). Angiotenzin IV djeluje putem aminopeptidaznog receptora reguliranog inzulinom (IRAP, engl. *insulin-regulated aminopeptidase receptor*), a dovodi do bubrezne vazodilatacije, hipertrofije i aktivacije NF- κB , što izaziva povećanu ekspresiju inhibitora aktivacije trombocita (PAI-1), monocitnoga kemotaktičnog proteina 1 (MCP-1), interleukina 6 i faktora nekroze tumora- α (13, 14).

Koje su osobitosti AT-receptora?

AT_1 -receptori posreduju vazokonstrikciju, žeđu, otpuštanje vazopresina i aldosterona, fibrozu, stanični rast i migraciju (4). AT_2 -receptori izraženi su u prenatalnom razdoblju, a nakon rođenja njihova se razina značajno smanjuje. Ponovna reekspresija javlja se u slučaju oštećenja tkiva (infarkt miokarda, infarkt, incizije kože). Posreduju vazodilataciju, otpuštanje dušičnog oksida (NO) i inhibiciju staničnog rasta (slika 3) (15).

Što je poznato o angiotenzinu 1-7?

Angiotenzin 1-7 nastaje iz Ang I preko nedavno otkrivenog enzima ACE2, a djeluje preko *mas*-receptora i ima učin-



Slika 3. Učinci peptida angiotenzina i renin-prorenina preko odgovarajućih receptora

ke suprotne onima Ang II (vazodilatacija, natriureza, endotelna funkcija, antihipertrofični i antifibrotični učinak) (16).

Što znamo o renin-proreninskim receptorima?

Nedavno su opisani i renin-proreninski receptori (RPR) u srcu, mozgu i placenti te nešto manje u bubrezima i jetri. Ovi receptori povećavaju kontraktilnost, hipertrofiju i fibrozu (17). Vežanjem renina za RPR povećava se njegova katalitička aktivnost 4 do 5 puta ubrzavajući produkciju Ang I. Vežanjem za RPR renin i prorenin vrše fiziološki učinak (aktiviraju unutarstanične signalne putove p42/44, p38, induciraju sintezu DNA, potiču otpuštanje TGF-β i PAI-1) neovisno o Ang II (18).

Kakva je povezanost RAAS-a i efektivnog arterijskog volumena plazme?

RAAS također ima ključnu ulogu u nekoliko stanja s normalnim arterijskim tlakom, posebno u kroničnom zatajenju srca i drugim poremećajima s edemima (ciroza jetre, nefrotski sindrom). Svima im je zajednička hipoperfuzija bubrega zbog smanjenog efektivnog arterijskog volumena plazme, sekundarna hipersekrecija renina, što dovodi do sekundarnog aldosteronizma koji pridonosi progresiji edema. Povećavajući vaskularnu rezistenciju, Ang II povećava tlačno opterećenje srca (afterload) i pogoršava disfunkciju klijetke u zatajenju srca (4).

Postoji li razlika u aktivnosti RAAS-a ovisno o spolu?

Dosadašnje studije uočile su mnoge razlike RAAS-a u muškarca i žene. Poznato je da spolni kromosomski komple-

ment i spolni hormoni utječu na povećanu reninsku aktivnost plazme, povećanu aktivnost i izražajnost ACE te povećanu izraženost AT1-receptora na bubrezima kod muškaraca. Isto tako različit je i odgovor na liječenje ACE-inhibitorima – u žena tijekom vremena učinkovitost opada (19).

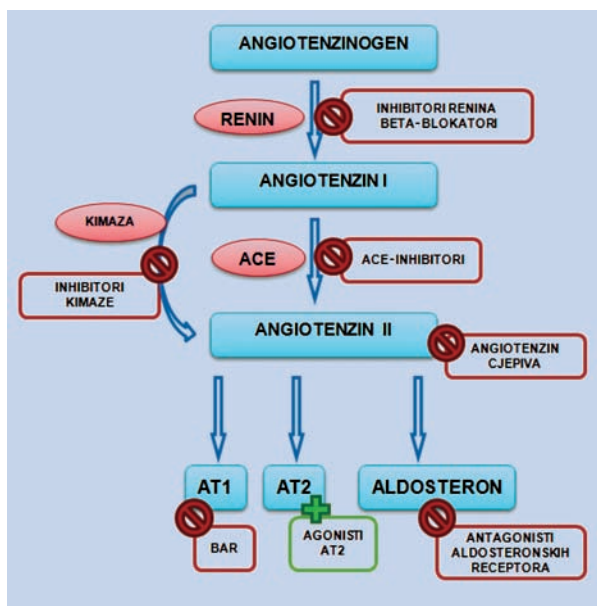
Koji lijekovi i na koji način djeluju na RAAS?

Razumijevanje fiziologije RAAS-a (što i jest tema i naznaka prethodnog prikaza) te patofizioloških zbivanja karakterističnih za pojedine bolesti kardiovaskularnog sustava temelj su razvoja lijekova koji djeluju na pojedine etape sinteze i djelovanja aktivne vazokonstriktorske supstancije Ang II.

Blokiranje RAAS-a lijekovima danas je moguće na više razina: ACE-inhibitori, blokatori angiotenzinskih receptora (BAR), direktni inhibitori renina, blokada aldosteronskih receptora. Beta-blokatori također djeluju na RAAS putem β₁-receptora na stanicama makule denze. Istražuju se i lijekovi koji stimuliraju AT₂-receptor, imunizacija protiv angiotenzina te inhibitori kimaze (slika 4).

Što se zna o utjecaju β-blokatora na RAAS?

Još od 70-ih godina poznat je učinak β-blokatora na sniženje plazmatskog renina u hipertoničara blokiranjem simpatički (β₁) posredovanog lučenja renina (20). Zadnjih deset godina pokazano je i utjecaj β-blokatora na smanjenje Ang II, aldosterona te inhibiciju konverzije prorenina u renin (21, 22).



Slika 4. Shema inhibicije RAAS-a na određenim razinama

Na koji je način povezana upotreba diuretika i RAAS-a?

Diuretici snižavaju arterijski tlak povećanim lučenjem natrija urinom, ali istodobno aktiviraju cirkulirajući RAAS. Novija istraživanja upućuju na moguću aktivaciju tkivnog RAAS-a u stanjima prekomjernog uzimanja soli te inhibiciju u dijeti s niskim unosom soli (23). S obzirom na to da diuretici snižavaju koncentraciju natrija u krvi, djeluju na inhibiciju tkivnog RAAS-a, te se predlažu kao kombinacija s BAR u liječenju arterijske hipertenzije zbog sinergističkog djelovanja na blokadu RAAS-a (24).

Koji su učinci ACE-inhibitora na hemodinamiku?

Povijesno gledajući, prvi ACE-inhibitor otkriven je 1960. godine u otrovu brazilske zmije *Bothrops jararaca*. Naime, taj je otrov uzrokovao drastičan pad tlaka putem inhibicije angiotenzin-konvertirajućeg enzima. Iz otrova te zmije bio je izoliran teprotid, peptid koji je pokazivao osobine ACE-inhibitora. Iz njega je prvo dizajniran kaptopril, a kasnije i drugi ACE-inhibitori. Sulfhidrilna skupina kaptoprila koja je bila odgovorna za većinu nuspojava, zamijenjena je karboksilnom skupinom (lizinopril, kvinapril, perindopril, cilazapril, trandolapril, benazepril) i fosforilnom skupinom (fosinopril). Prisutnost tih skupina poboljšala je lipofilnost i vezanje za ACE. ACE-inhibitori snižavaju koncentraciju Ang II, aldosterona, sekreciju vazopresina i aktivnost simpatikusa, ali i dalje postoje kontroverze o blokiranju tkivnog RAAS-a (25). Tijekom dužeg vremena uzimanja ACE-inhibitora dolazi do porasta Ang II i aldosterona prema početnim

vrijednostima – tzv. fenomen bijega, vjerojatno zbog alternativnih putova sinteze (26).

Kratkotrajni farmakodinamski učinci ACE-inhibitora smanjenjem Ang II uključuju smanjenje volumnog i tlačnog opterećenja (preload i afterload) sa smanjenjem sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka. Za razliku od direktnih vazodilatatora kod smanjenja perifernoga vaskularnog otpora ne dolazi do značajnih promjena u frekvenciji srca (24). Ovi lijekovi također smanjuju vaskularnu rezistenciju u bubregu, povećavaju protok krvi kroz bubrege i potiču izlučivanje Na i vode. Preveniraju progresiju mikroalbuminurije, smanjuju proteinuriju, a usporavaju i progresiju kronične bubrežne bolesti (25). ACE-inhibitori u 40-60% bolesnika s arterijskom hipertenzijom postižu zadovoljavajuće sniženje arterijskog tlaka (27). U bolesnika s kroničnim zatajenjem srca venodilatacijom smanjuju plućnu kongestiju i *preload* te arteriodilatacijom smanjuju *afterload* odnosno povećavaju udarni volumen (21). Velike studije (CONSENSUS (28), SOLVD (29), V-heFT-II (30)) pokazale su ne samo smanjenje simptoma nego i značajno smanjenje smrtnosti bolesnika s kroničnim zatajenjem srca liječenih ACE-inhibitorima. U bolesnika s preboljenim infarktomiokarda liječenje ACE-inhibitorima prevenira remodelaciju klijetke i progresiju u kronično zatajenje srca te tako smanjuje mortalitet (SAVE (31), AIRE (32), TRACE (33)). Studija HOPE je pokazala brojne pogodnosti terapije ACE-inhibitorima u visokorizičnih bolesnika, neovisno o sniženju arterijskog tlaka (34). Poznato je da Ang II izaziva supresiju adiponektina i time vjerojatno oštećuje toleranciju glukoze, da djeluje proinflamatorno, povećava rezistenciju inzulina, utječe na apoptozu β -stanica, redukciju glukoneogeneze i izlučivanje glukoze iz jetre, povisuje razinu triglicerida plazme. To su i vjerojatni mehanizmi kojima liječenje ACE-inhibitorima smanjuje incidenciju šećerne bolesti, što je dokazano u velikim kliničkim studijama (CAPP (35), HOPE (34), SOLVD (29), PEACE (36)).

Nuspojave ACE-inhibitora su suhi kašalj koji je uzrokovan supstancijom P koju inače degradira ACE, angioedem (potenciran smanjenim katabolizmom kinina) i fetalne malformacije. Druge "fiziološke" nuspojave mogu biti hipotenzija, smanjenje bubrežne funkcije i hiperkalemija (2).

Što znamo o blokatorima angiotenzinskih receptora (BAR)?

Sintezom losartana početkom 1990-ih počinje razvoj oralnih, selektivnih blokatora AT₁-receptora (37). Od tada su sintetizirani i brojni drugi BAR – valsartan, irbesartan, candesartan, eprosartan, telmisartan i olmesartan. Za razliku od ACE-inhibitora tijekom liječenja BAR dolazi do porasta razine Ang II (38). Blokada AT₁-receptora inhibira negativnu povratnu sprežu i dovodi do povećane sekrecije renina i sinteze Ang I. Kao i ACE-inhibitori, BAR snižavaju arterijski tlak snižavanjem periferne vaskularne rezistencije. Ovi lijekovi nemaju značajnog utjecaja na frekvenciju srca. Smanjena periferna vaskularna rezistencija rezultat je inhibicije vazokonstrikcije posredovane angiotenzinom II,

smanjenja simpatičkog tonusa i inhibicije sekrecije aldosterona (34). Ovi su lijekovi učinkoviti u 40-60% bolesnika s arterijskom hipertenzijom; smanjuju i biljege upale u bolesnika s aterosklerozom (39). Velikim studijama dokazano je da BAR usporavaju progresiju dijabetičke nefropatije (IDTN (40), RENAAL (41)). U bolesnika s kroničnim zatajenjem srca smanjuju kardiovaskularnu smrtnost i hospitalizaciju (CHARM (42); Val-HeFT (43)), a u bolesnika s preboljenim infarktom miokarda smanjuju sveukupnu smrtnost, ponovni infarkt, iznenadnu srčanu smrt i hospitalizaciju (OPTIMAAL (44)). Studija LIFE jasno je pokazala da zaštita ciljnih organa nije samo posljedica sniženog arterijskog tlaka: u ovoj su studiji bolesnici (s podjednako reguliranom arterijskom hipertenzijom i hipertrofijom lijeve klijetke) liječeni BAR, u usporedbi s beta-blokatorom, imali značajno nižu kardiovaskularnu smrtnost, moždani udar, infarkt miokarda i pojavnost šećerne bolesti (45). BAR se većinom dobro podnose. Kao i ACE-inhibitori BAR su kontraindicirani u trudnica jer uzrokuju povećanu fetalnu smrtnost i morbiditet, osobito u drugom i trećem tromjesečju (2).

Koja je korist od lijekova koji direktno inhibiraju renin?

Prvi peroralni inhibitori renina za liječenje arterijske hipertenzije sintetizirani su tek 50 godina nakon što je pretpostavljeno da bi inhibicija renina bila logičan i poželjan pristup blokadi RAAS-a (1957. godine Skeggs) (46). Prva generacija oralnih sintetskih izravnih inhibitora renina (remikiren, zankiren) nije ušla u kliničku praksu zbog loše bioraspodjelivosti (velika molekularna masa i lipofilnost rezultirale su slabijom apsorpcijom iz crijeva, značajni metabolizam pri prvom prolasku kroz jetru), kratkog poluživota, visoke cijene sinteze i neučinkovitosti na arterijski tlak. Molekularnim modeliranjem stvoren je niskomolekularni nepeptidni inhibitor renina – aliskiren (15). Kliničkim studijama pokazalo se da ovaj lijek ima značajan antihipertenzivni i organoprotektivni učinak (renoprotekcija – studija AVOID (47), kardioprotekcija studije ALLAY (48) i ALOFT (49)), uz dobru podnošljivost (15).

Što je s antagonistima aldosteronskih receptora?

Antagonisti aldosteronskih receptora dijele se na neselektivne (spironolakton) i selektivne (eplerenon). Ovi lijekovi imaju svoje mjesto u liječenju stanja sekundarnog hiperaldosteronizma kao što su ciroza jetre i dekompenzacija srca s malim minutnim volumenom (karakterizirane niskim efektivnim arterijskim volumenom plazme i smanjenom perfuzijom bubrega) (50). U tim stanjima antagonisti aldosteronskih receptora dokazano smanjuju smrtnost: kao što su npr. u dekompenzaciji srca (studije RALES i EPHE-SUS) (51, 52). Antagonisti aldosteronskih receptora pokazali su se važnim i u liječenju rezistentne arterijske hipertenzije (ASCOT) (53). Dobro poznata nuspojava neselektivnih antagonista aldosteronskih receptora jest ginekomastija – oko 10% (50).

Što je s agonistima AT₂-receptora?

Prvi agonisti AT₂-receptora sintetizirani su 1989. godine kada su slučajno sintetizirani i ligandi za AT₁-receptor (losartan – tada označen kao DUP723) i AT₂-receptor (CGP42112A) (54). Peptid CGP42112A se, međutim, mogao davati samo intravenski i brzo se degradirao pa nije bio povoljan za ispitivanja *in vivo*. Godine 2004. sintetiziran je novi peroralni agonist AT₂-receptora nazvan *Compound 21* (C21) i za sada je ispitivan samo na životinjama: pokazao je kardioprotektivan, neuroprotektivan, antiinflamatoran, antiapoptotski učinak i protektivni učinak na crijeva. Učinak na sniženje arterijskog tlaka ova tvar nije imala (54).

Što je s imunizacijom na angiotenzin?

Jedan od interesantnijih pristupa u istraživanju mogućih terapijskih postupaka jest imunizacija na angiotenzin. "Cjepivo" na Ang I (PMD3117) pokazalo se sigurno i imunogeno, ali bez učinka na sniženje arterijskog tlaka, vjerojatno zbog niskih razina antitijela. Međutim cjepivo na Ang II (CYT006-AngQb) pokazalo se sigurno i učinkovito u pretkliničkim i kliničkim istraživanjima. Nastalo je kovalentnim vezanjem modificiranog angiotenzina II i čestica sličnih virusima izvedenih iz ovojnice bakteriofaga Qb (55). Cjepivo je izazvalo odgovor antitijela s poluživotom od oko 4 mjeseca. Sniženje arterijskog tlaka bilo je značajno u usporedbi s placebom, te posebno učinkovito u sniženju ranojutarnog sistoličkog i dijastoličkog tlaka (25/13 mmHg) kada se i događa najviše koronarnih incidenata. U do sada testiranih bolesnika nisu zabilježene značajne nuspojave, a od blažih nuspojava zabilježeni su samo simptomi slični prehladi (55).

Postoje li istraživanja o učinkovitosti inhibitora kimaze?

Inhibitori kimaze u pokusima na životinjama pokazuju određenu aktivnost, pokusi na ljudima još nisu rađeni (56). Naime, na psećem modelu, za razliku od ACE-inhibitora, inhibitori kimaze sprječavali su vaskularnu proliferaciju nakon ozljede (dilatacije) balonskim kateterom (57). Dobro je poznato da kimaza djeluje samo u bolesnom tkivu, a ne u zdravom. Njihova je budućnost u liječenju vaskularne proliferacije, u sprječavanju fibroze miokarda nakon infarkta, u prevenciji razvoja dijabetičke retinopatije i u prevenciji nastanka aneurizme abdominalne aorte (58).

Zaključak

Kao što se iz ovoga kratkog pregleda može zaključiti razvijene su i razvijaju se brojne supstancije kojima je svrha djelovanje na RAAS, a time i uspješno liječenje bolesnika s bolestima u kojima ovaj sustav ima ključnu patofiziološku ulogu.

Literatura

1. TIGERSTEDT R, BERGMAN P. Niere und Kreislauf. Arch Physiol 1989;8:223-71.
2. ATLAS SA. The Renin-Angiotensin Aldosterone System: Pathophysiological Role and Pharmacologic Inhibition. J Manag Care Pharm. 2007;13:S9-20.
3. CAREY RM, SIRAGY HM. Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. Endocr Rev 2003;24:261-71.
4. FYHRQUIST F, SAJJONMAA O. Renin-angiotensin system revisited. J Intern Med 2008;264:224-36.
5. SATA M, FUKADA D. Crucial role of renin-angiotensin system in the pathogenesis of atherosclerosis. J Med Invest 2010;57:12-25.
6. LEROY V, De SEIGNEUX S, AGASSIZ V i sur. Aldosterone activates NF-kappaB in the collecting duct. J Am Soc Nephrol 2009;20:131-44.
7. FLEMING I, KOHLSTEDT K, BUSSE R. The tissue renin-angiotensin system and intracellular signalling. Curr Opin Nephrol Hypertens 2006;15:8-13.
8. KUMAR R, SINGH VP, BAKER KM. The intracellular renin-angiotensin system: a new paradigm. Trends Endocrinol Metab 2007;18:208-14.
9. RE RN, COOK JL. The intracrine hypothesis: an update. Regul Pept 2006;133:1-9.
10. TAKAI S, JIN D, MURAMATSU M, MIYAZAKI M. Chymase as a novel target for the prevention of vascular diseases. Trends Pharmacol Sci 2004;25:518-22.
11. TAKAI S, JIN D, MIYAZAKI M. New approaches to blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system: chymase as an important target to prevent organ damage. J Pharmacol Sci 2010;113:301-9.
12. REUDELHUBER TL. The renin-angiotensin system: peptides and enzymes beyond angiotensin II. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2005;14:155-9.
13. ALBISTON AL, McDOWALL SG, MATSACOS D i sur. Evidence that the angiotensin IV (AT(4)) receptor is the enzyme insulinregulated aminopeptidase. J Biol Chem 2001;276:48623-6.
14. CHAI SY, FERNANDO R, PECK G i sur. The angiotensin IV /AT4 receptor. Cell Mol Life Sci 2004;61:2728-37.
15. STECKELINGS UM, ROMPE F, KASCHINA E i sur. The past, present and future of angiotensin II type 2 receptor stimulation. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2010;11:67-73.
16. FERRARIO CM. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-(1-7): an evolving story in cardiovascular regulation. Hypertension 2006;47:515-21.
17. NGUYEN G. The (pro)renin receptor: pathophysiological roles in cardiovascular and renal pathology. Curr Opin Nephrol Hypertens 2007;16:129-33.
18. GRADMAN AH, KAD R. Renin inhibition in hypertension. J Am Coll Cardiol 2008;51:519-28.
19. SULLIVAN JC. Sex and renin-angiotensin system: inequality between the sexes in response to RAS stimulation and inhibition. Am J Physiol Integr Comp Physiol 2008;294:1220-6.
20. LARAGH JH, BÜHLER FR. Propranolol, renin and hypertension: a review. Postgrad Med J 1976;52:109-15.
21. BLUMENFELD JD, SEALEY JE, MANN SJ i sur. β -Adrenergic receptor blockade as a therapeutic approach for suppressing the renin-angiotensin-aldosterone system in normotensive and hypertensive subjects. Am J Hypertens 1999;12:451-59.
22. AGGARWAL A, WONG J, CAMPBELL DJ. Carvedilol reduces aldosterone release in systolic heart failure. Heart Lung Circ 2006;15:306-9.
23. TAKEDA Y, YONEDA T, DEMURA M i sur. Effects of high sodium intake on cardiovascular aldosterone synthesis in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. J Hypertens 2001;19:635-9.
24. YOSHIMURA M, KAWAI M. Synergistic inhibitory effect of angiotensin II receptor blocker and thiazide diuretic on the tissue renin-angiotensin-aldosterone system. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2010;11:124-6.
25. LOPEZ-SENDON J, SWEDBERG K, McMURRAY J i sur. for the Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. Eur Heart J 2004;25:1454-70.
26. ATHYROS VG, MIKHAILIDIS DP, KAKAFIKA AI, TZIOMALOS K, KARAGIANNIS A. Angiotensin II reactivation and aldosterone escape phenomena in renin-angiotensin-aldosterone system blockade: is oral renin inhibition the solution? Expert Opin Pharmacother 2007;8:529-35.
27. IBRAHIM MM. RAS inhibition in hypertension. J Hum Hypertens 2006;20:101-08.
28. LJUNGMAN S, KJEKSHUS J, SWEDBERG K. Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril (the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study [CONSENSUS] Trial). Am J Cardiol 1992;70:479-87.
29. VERMES E, DUCHARME A, BOURASSA MG, LESSARD M, WHITE M, TARDIF J-C. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). Circulation 2003;107:1291-6.
30. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Francis GS, Cohn JN, Johnson G, Rector TS, Goldman S, Simon A. Plasma norepinephrine, plasma renin activity, and congestive heart failure. Relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II. Circulation 1993;87:VI40-8.
31. PFEFFER MA, BRAUNWALD E, MOYE LA i sur. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. N Engl J Med 1992;327:669-77.
32. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. Lancet 1993;342:821-8.
33. TORP-PEDERSEN C, KØBER L. Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Study Group. Trandolapril Cardiac Evaluation. Lancet 1999 Jul 3;354(9172):9-12.
34. YUSUF S, SLEIGHT P, POGUE J i sur. for The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med. 2000;342:145-53.

35. HANSSON L, LINDHOLM LH, NISKANEN L i sur. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611-6.
36. The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058-68.
37. FERRARIO CM. Role of angiotensin II in cardiovascular disease - therapeutic implications of more than a century of research. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2006;7:3-14.
38. HERNANDEZ-HERNANDEZ R, SOSA-CANACHE B, VELASCO M, ARMAS-HERNANDEZ MJ, ARMAS-PADILLA MC, CAMMARATA R. Angiotensin II receptor antagonists role in arterial hypertension. *J Hum Hypertens* 2002;16:S93-9.
39. KOH KK, AHN JY, HAN SH i sur. Pleiotropic effects of angiotensin II receptor blocker in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:905-10.
40. LEWIS EJ, HUNSICKER LG, CLARKE WR i sur. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
41. BRENNER BM, COOPER ME, De ZEEUW D i sur. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
42. PFEFFER MA, SWEDBERG K, GRANGER CB i sur. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759-66.
43. MAGGIONI AP, ANAND I, GOTTLIEB SO i sur. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1414-21.
44. DICKSTEIN K, KJEKSHUS J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet* 2002;360:752-60.
45. DAHLF B, DEVEREUX RB, KJELDSSEN SE i sur. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
46. SKEGGS LT, KAHN JR, LENTZ K, SHUMWAY NP. Preparation, purification and aminoacid sequence of a polypeptide renin substrate. *J Exp Med* 1957;106:439-53.
47. PARVING HH, PERSSON F, LEWIS JB, LEWIS EJ, HOLLENBERG NK. AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358:2433-46.
48. SOLOMON SD, APPELBAUM E, MANNING WJ i sur. Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy (ALLAY) Trial Investigators. Effect of the direct Renin inhibitor aliskiren, the Angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2009;119:530-7.
49. McMURRAY JJ, PITT B, LATINI R i sur. Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment (ALOFT) Investigators. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail* 2008;1:17-24.
50. SCHRIER RW, MASOUMI A, ELHASSAN E. Aldosterone: Role in Edematous Disorders, Hypertension, Chronic Renal Failure, and Metabolic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1132-40.
51. PITT B, ZANNAD F, REMME WJ i sur. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
52. PITT B, BAKRIS G, RUILOPE LM, DiCARLO L, MUKHERJEE R. EPHEBUS Investigators. Serum potassium and clinical outcomes in the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHEBUS). *Circulation* 2008;118:1643-50.
53. CHAPMAN N, DOBSON J, WILSON S i sur. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007;49:839-45.
54. STECKELINGS UM, ROMPE F, KASCHINA E i sur. The past, present and future of angiotensin II type 2 receptor stimulation. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2010;11:67-73.
55. MAURER P, BACHMANN MF. Immunization against angiotensins for the treatment of hypertension. *Clin Immunol* 2010;134:89-95.
56. MIYAZAKI M, TAKAI S, JIN D, MURAMATSU M. Pathological roles of angiotensin II produced by mast cell chymase and the effects of chymase inhibition in animal models. *Pharmacol Ther* 2006;112:668-76.
57. TAKAI S, SAKONJO H, FUKUDA K i sur. A novel chymase inhibitor, 2-(5-formylamino-6-oxo-2-phenyl-1,6-dihydropyrimidine-1-yl)-N-[[4-dioxo-1-phenyl-7-(2-pyridyloxy)] 2-heptyl] acetamide (NK3201), suppressed intimal hyperplasia after balloon injury. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;304:841-4.
58. TAKAI S, JIN D, MIYAZAKI M. New approaches to blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system: chymase as an important target to prevent organ damage. *J Pharmacol Sci*. 2010;113:301-9.

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Dragan Ljutić, dr. med.
 Interna klinika Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu
 KBC Split
 21000 Split, Spinčičeva 1
 e-mail: dragan.ljutic@yahoo.com

Primljeno / Received

7. 12. 2010.
 December 7, 2010

Prihvaćeno / Accepted

11. 12. 2010.
 December 11, 2010