

Miha Šušteršič¹, Matjaž Bunc²

Nova spoznanja o reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskem sistemu in nove strategije njegove zavore

New Knowledge of Renin-Angiotensin-Aldosterone System and New Strategies of its Blockade

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: renin-angiotenzinski sistem, hipertenzija, angiotenzin – spreminjajoči encimski inhibitorji

Reninsko-angiotenzinsko-aldosteronski sistem je hormonski sistem, ki je ključnega pomena za uravnavanje arterijskega krvnega tlaka, elektrolitskega ravnotežja in volumna zunajcelične tekočine v telesu. Od odkritja renina leta 1898 in kasneje reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskega sistema so bile opravljene številne raziskave o njegovem delovanju in vplivu na fiziološke ter patofiziološke mehanizme v različnih organih. Klasična pot reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskega sistema, ki se začne s sproščanjem renina iz ledvic v krvni obtok in se nadaljuje preko angiotenzina I in angiotenzina II ter aldosterona, je splošno znan koncept, ki ga zdaj lahko označimo za pomanjkljivega. Vedno več je dokazov za obstoj tkivnega reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskega sistema, ki pa ga z dosedanjimi strategijami zaviranja nismo uspeli zadovoljivo zavreti. S tem prispevkom smo želeli prikazati nova spoznanja o reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskem sistemu in nove strategije njegove zavore.

379

ABSTRACT

KEY WORDS: renin-angiotensin system, hypertension, angiotensin – converting enzyme inhibitors

The renin-angiotensin-aldosterone system is a hormone system that is vital for the regulation of arterial blood pressure, electrolyte balance and extracellular fluid volume in the body. Since the discovery of renin in 1898 and later the renin-angiotensin-aldosterone system, there have been numerous studies on its effects and influences on physiological and pathophysiological mechanisms in different organs. The classical renin-angiotensin-aldosterone system pathway that begins with the release of renin from the kidneys, through angiotensin-I, angiotensin-II and aldosterone formation is a widely known concept that could now be described as incomplete. There is increasing evidence of the existence of a tissue renin-angiotensin-aldosterone system but it has been unsatisfactorily blocked with the blocking strategies known to date. The objective of this paper is to address new knowledge about the renin-angiotensin-aldosterone system and new strategies for its blockage.

¹ Miha Šušteršič, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Univerzitetni klinični center, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana.

² Prof. dr. Matjaž Bunc, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Univerzitetni klinični center, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana.

OD ODKRITJA RENINA DO NOVEGA HORMONSKEGA SISTEMA

Leta 1898 sta Tigerstedt in Bergman iz ekstrakta ledvične skorje zajcev prva izolirala renin in pokazala, da povzroča trajni dvig arterijskega tlaka (1). Kljub velikemu odkritju pa je bilo njuno delo prezrto vse do leta 1934, ko je Goldblatt s svojimi sodelavci pokazal, da ledvična ishemija, ki so jo umetno inducirali s podvezovanjem ledvičnih arterij, pripelje do povišanja arterijskega tlaka in hipertenzije (1). Kmalu se je izkazalo, da renin deluje kot presor le posredno, preko aktivacije takrat še neznane molekule. Sprva so to peptidno molekulo poimenovali angiotonin oziroma hipertenzin, a je kasneje obveljajo ime angiotenzin (1). Skeggs in sodelavci so med poizkusi izolacije angiotenzina ugotovili, da se nahaja v dveh oblikah, in sicer kot angiotenzin I (A I) in angiotenzin II (A II) (2). Do takšnih zaključkov jih je pripeljala »nečistoča« v plazmi, iz katere so želeli izolirati angiotenzin, ki je kasneje dobila ime angiotenzin-konvertaza (ACE) (3). Kmalu je postalo jasno, da je A I le prekurzor A II in da je slednji glavni vazokonstriktor. Ne dosti za tem so Laragh, Genest, Davis, Ganong in sodelavci pokazali, da A II poleg vazokonstrikcije pospeši še izločanje hormona nadledvičnice aldosterona, ki je glavni regulator elektrolitov v telesu (4). Tako je bil odkrit popolnoma nov hormonski koncept, ki so ga poimenovali reninsko-angiotenzinsko-aldosteronski sistem (RAAS), in z njim pravo raziskovalno obdobje, ki traja še danes.

RAAS, KOT NAM JE VSEM DOBRO POZNAN

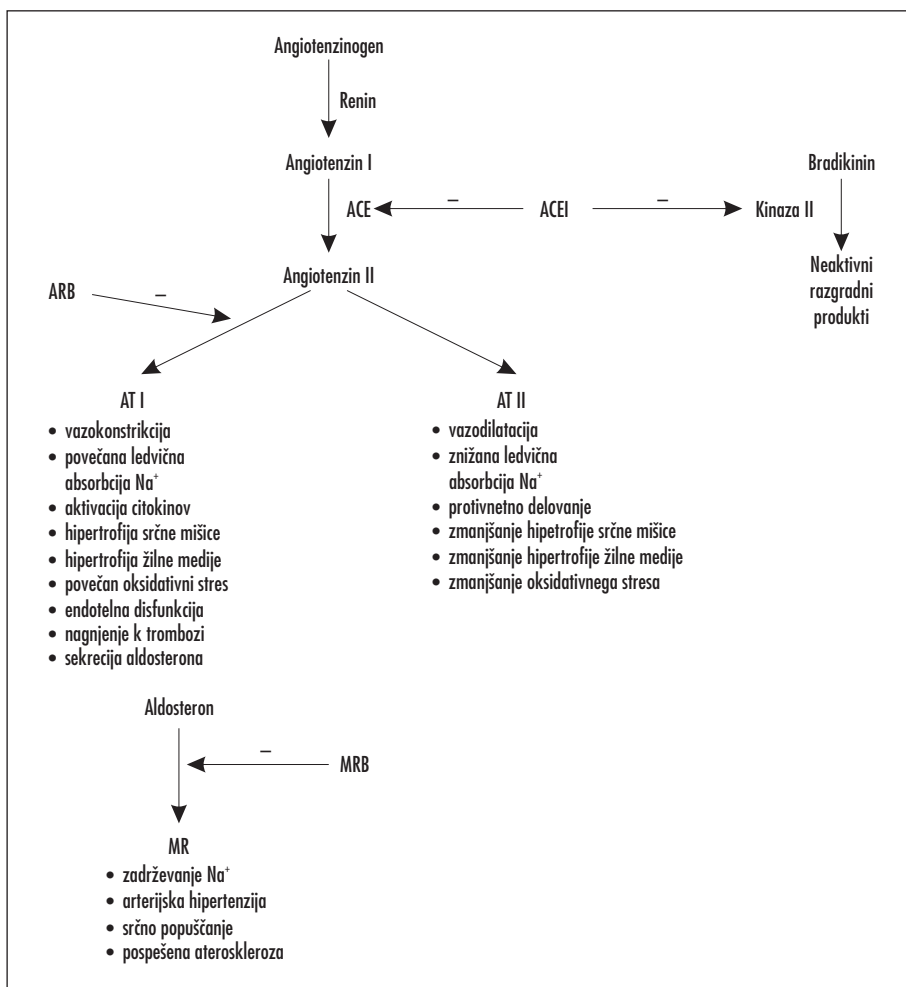
Renin je aktivna katalitična molekula, ki se sprošča iz ledvične skorje, natančneje iz jukstaglomerularnega aparata ledvic, in je glavni iniciator ter endokrini krožeči predstavnik RAAS. Do 90% se ga sprosti v proobliki kot prorenin in le manjšina kot renin, tako je v plazmi tudi do 100-krat več prorenina kot renina. Renin in prorenin se razlikujeta v dolžini molekule na N-terminalnem delu, ki ga imenujemo prosegment (5). Sproščanje renina iz ledvic je s številnimi mehanizmi, ki se

med seboj dopolnjujejo ali si nasprotujejo, natančno uravnavan proces, tako da se ob fizioloških pogojih koncentracije renina in prorenina v plazmi le malo spreminjajo (6, 7).

Renin cepi angiotenzinogen, sintetiziran v jetrih, v A I, ki ga nato ACE pretvori v A II. ACE je membransko vezan encim na površini različnih celic, v plazmi pa najdemo tudi njeno topno obliko, ki naj bi predstavljala le očistek membransko vezane ACE. Učinki A II so najbolj raziskani ob vezavi na angiotenzinski receptor I (AT I) in angiotenzinski receptor II (AT II). Največji delež neželenih učinkov aktivacije osi RAAS, kot so vazokonstrikcija, stimulacija sinteze aldosterona ter zadrževanja natrija, kar lahko vodi v hipertrofijo srčne mišice in žilne medije, pripisujemo prav delovanju A II na AT I. Vezava A II na AT II pa vodi v vazodilatacijo, zmanjšanje hipertrofije srčne mišice in žilne stene in do neke mere deluje kot protiutež vezavi A II na AT I (slika 1) (5).

Zadnji hormon RAAS je mineralokortikoidni hormon aldosteron, ki se sintetizira iz holesterola v nadledvičnicah v sosledju encimskih reakcij. Aldosteron je glavni regulator volumna zunajcelične tekočine in ravnotežja elektrolitov (8, 9). Na njegovo sproščanje vplivajo predvsem A II, serumski K^+ in adrenokortikotropni hormon (ACTH), atrijski natriuretčni peptid (ANP) in dušikov oksid pa delujeta kot naravna zaviralca njegove sekrecije (10). Najbolj poznan mehanizem delovanja aldosterona je preko mineralokortikoidnih receptorjev (MR) in aktivacije transkripcijskih faktorjev, npr. za natrijeve kanalčke v distalnem tubulu ter s tem zadrževanje Na^+ in vode. Prekomerno sproščanje aldosterona privede do različnih patofizioloških mehanizmov, ki vodijo v arterijsko hipertenzijo, srčno popuščanje in aterosklerozo.

Opisana pot aktivacije in delovanja RAAS v obliki endokrinega sistema se je v zadnjih dveh desetletjih izkazala za pomanjkljivo, saj je bilo vedno več dokazov o delovanju in sintezi komponent RAAS tudi na lokalni ravni. Tako se je razvila hipoteza o tkivnem RAAS in njegovem avtokrinem in parakrinem delovanju. Pomen tvorjenja komponent RAAS izven ledvic, jeter in nadledvičnice je še dokaj neraziskan. Za zdaj se zdi, da tkivni RAAS ne vpliva bistveno na endokrini RAAS, medtem



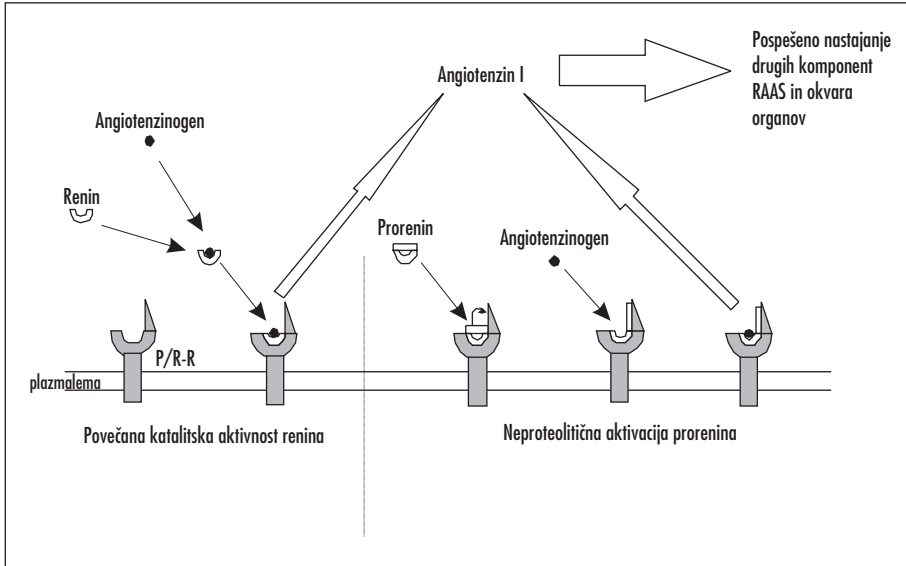
Slika 1. Klasična pot RAAS. (ACE = angiotenzin-konvertaza, ACEI = inhibitor angiotenzin-konvertaze, ARB = inhibitor angiotenzinskega receptorja I, AT I = angiotenzinski receptor I, AT II = angiotenzinski receptor II, MR = mineralokortikoidni receptor, MRB = inhibitor mineralokortikoidnega receptorja)

ko določene komponente endokrinega RAAS, kot so (pro)renin, angiotenzin in aldosteron, prestopajo v tkiva in tam služijo kot substrati aktivacije RAAS na lokalni ravni.

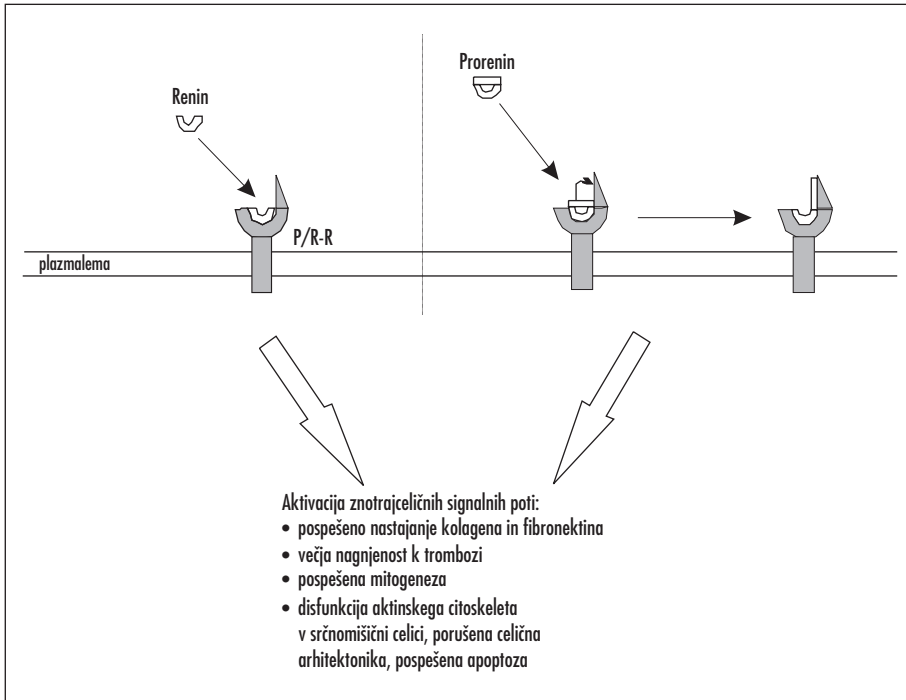
RENIN, PRORENIN IN NJUN RECEPTOR

Poleg sinteze v ledvicah je bila sinteza prorenina dokazana še v možganih, očeh, nadledvičnih žlezah, žlezah slinavkah, testisih, ovarijih, placenti in visceralnem maščevju (5). V celicah srčne mišice in žilju je sin-

teza prorenina sicer dokazana, a zanemarljiva, na kar kažejo izsledki številnih poizkusov na živalih in ljudeh (11, 12, 13). Za zdaj se zdi, da renin in prorenin prestopata v srčno mišico in žilno steno iz plazme. Zanimivo je, da po obojestranski nefrektomiji sicer nivo krožečega prorenina v plazmi pade, a ne tako drastično kot nivo renina, ki iz plazme skoraj izgine, kar je lep dokaz tkivnega tvorjenja prorenina (14). Proteolitična aktivacija prorenina v renin po sprostitvi iz ledvic za zdaj še ni bila zanesljivo dokazana.



Slika 2. Od A II odvisna pot. (P/R-R = (pro)reninski receptor)



Slika 3. Od A II neodvisna pot. (P/R-R = (pro)reninski receptor)

Do nedavnega ni bilo znano, kam točno prorenin in renin iz plazme prestopata ali se vežeta in kje se zadržujeta. Prevladovalo je mnenje, da je vloga renina zgolj cepljenje angiotenzinogena in s tem tvorjenje A I, prorenin pa naj bi predstavljal le njegovo neaktivno obliko v krvnem obtoku. Pred kratkim pa je bil odkrit (pro)reninski receptor (P/R-R), katerega izražanje je največje v srcu, možganih in placenti, dokazan pa je bil tudi v jetrih, trebušni slinavki, ledvicah in drugih tkivih (15, 16). Že samo ime receptorja nam pove, da lahko veže tako renin kot tudi njegovo »neaktivno obliko« prorenin (17, 18). Razlika med proreninom in reninom je v delu molekule prorenina, imenovanem prosegment, ki pokriva njegovo aktivno encimsko mesto in s tem preprečuje vezavo substrata, to je angiotenzinogena, in nastanek A I. Ko se prorenin veže na P/R-R, se zaradi vezave prorenin konformacijsko spremeni, prosegment molekule prorenina se odmakne s katalitskega mesta in tako prorenin brez proteolitичne odcepitve N-terminalnega dela postane katalitsko aktiven ter sposoben pretvorbe angiotenzinogena v A I (19). P/R-R poleg tega z vezavo renina poveča njegovo katalitsko aktivnost, kar pomeni, da P/R-R služi kot pospeševalec nastajanja A I (slika 2) (20, 21).

Z vezavo (pro)renina na P/R-R ne pride le do pospešenega tvorjenja A I, temveč tudi do sprožitve znotrajceličnih signalnih poti, ki pospešujejo sintezo proteinov in s tem hipertrofijo srčne mišice, odlaganje kolagena, nastanek fibroze, celično proliferacijo in zavoro apoptoze (slika 3). (22, 23, 24, 25)

USODA ANGIOTENZINA V TKIVIH

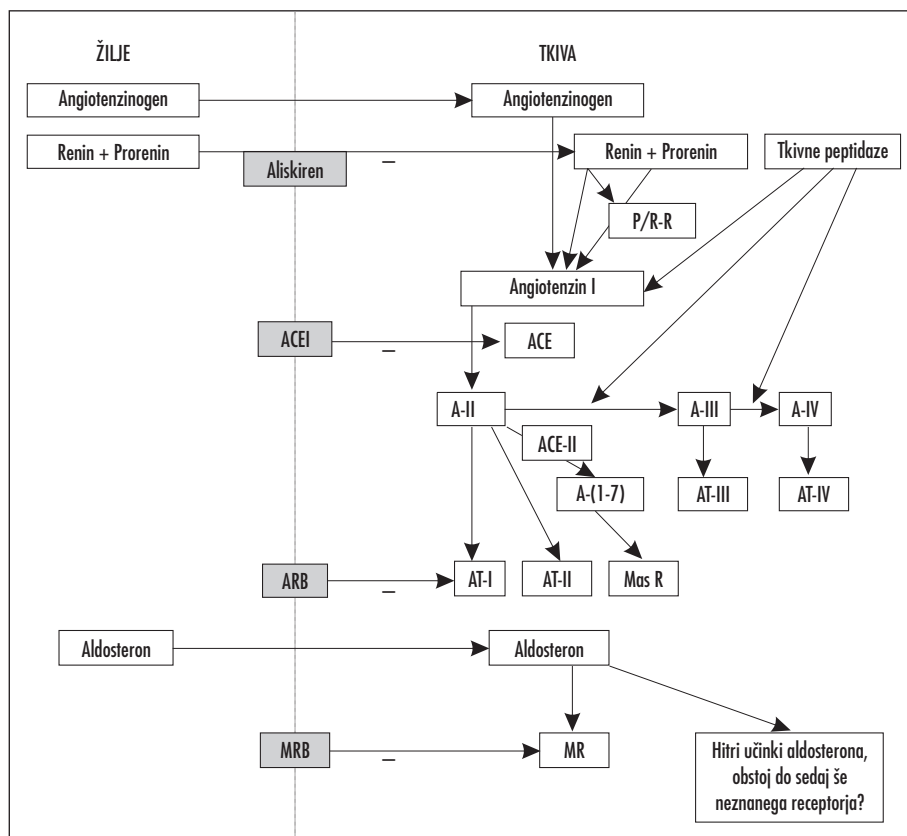
Večina plazemskega angiotenzinogena se sprosti iz jeter, a so sintezo angiotenzinogena, ki ni zanemarljiva, dokazali tudi v drugih tkivih, kot so ledvice, možgani, srce, žilje, nadledvični žlezi, jajčnika, posteljica in maščobno tkivo (26). Plazemska koncentracija angiotenzinogena je bolj ali manj konstantna. Na dolgi rok se sproščanje angiotenzinogena, ob delovanju spolnih in ščitničnih hormonov, vnetnih citokinov in A II, lahko poveča in s tem dvigne njegovo plazemsko koncentracijo (26). V plazmi najdemo angiotenzinogen,

A I in A II, druge do zdaj odkrite derivate angiotenzina pa najdemo predvsem v tkivih.

S cepljenjem angiotenzinogena na N-koncu tako ne nastaneta le A I in A II, ampak s pomočjo aminopeptidaz A in N v možganih in ledvicah tudi A III in A IV, ki naj bi imela v centralnem živčevju pomembno vlogo pri uravnavanju toničnega krvnega tlaka in nastanku arterijske hipertenzije (27). Zanimivo je tudi odkritje angiotenzin-konvertaze-II (ACE-II), ki cepi A II na C-koncu, produkta pa sta angiotenzin (1-7) (A (1-7)) in angiotenzin (1-9) (A (1-9)). V nasprotju z ACE, ACE-II ne cepi A I v A II, temveč je substrat ACE-II skoraj izključno A II in njenega delovanja ni mogoče zavreti z inhibitorji angiotenzin-konvertaze (ACEI) (28). Za zdaj delovanje A (1-9) ni poznano, medtem ko A (1-7) ob vezavi na receptor Mas deluje vazodilatatorno, spodbuja izločanje Na^+ , zavira celično proliferacijo, hipertrofijo srčne mišice in nastanek fibroze ter ima antiaritmogene in antitrombotogene učinke – torej deluje kot naravna protitež ACE in A II. (29, 30) Pomen naštetih ugodnih učinkov A (1-7) je treba še ovrednotiti in umestiti v koncept trenutnega razumevanja RAAS.

NOVA SPOZNANJA O ALDOSTERONU

Poleg sinteze aldosterona v nadledvičnih žlezah je bila ta dokazana tudi v možganih, srcu in žilju, vendar je vloga v teh tkivih tvorjenega aldosterona še dokaj neraziskana. (31, 32, 33) Dosedanji izsledki kažejo, da je tkivno tvorjenje aldosterona minimalno in da aldosteron predvsem prestopa iz krvi v tkiva (34). Vedno več je dokazov tudi o njegovih hitrih (negenskih) učinkih in s tem aktivaciji določenih znotrajceličnih signalnih poti, ki prispevajo k patofiziološkimi učinkom RAAS, kot so celična proliferacija, apoptoza, oksidativni stres, odlaganje kolagena in nastanek fibroze v srčni mišici, ledvicah in žilju (35, 36). Vloga in pomen hitrih neželenih učinkov aldosterona pri nastanku obolenj sta še nejasna. Z znanimi zaviralci mineralokortikoidnih receptorjev (MRB) lahko vplivamo le na nekatere izmed teh učinkov, kar je vodilo do hipoteze, da obstaja poleg že znanih mineralokortikoidnih za zdaj še neznan aldosteronski receptor



Slika 4. Tkivna pot RAAS. (P/R-R = (pro)reninski receptor, ACE = angiotenzin-konvertaza, ACE-I = inhibitor angiotenzin-konvertaze, A II = angiotenzin II, A III = angiotenzin III, A IV = angiotenzin IV, ACE-II = angiotenzin-konvertaza-II, A (1-7) = angiotenzin (1-7), AT III = angiotenzinski receptor III, AT IV = angiotenzinski receptor IV, AT II = angiotenzinski receptor II, AT I = angiotenzinski receptor I, ARB = inhibitor angiotenzinskega receptorja I, Mas R = receptor Mas, MR = mineralokortikoidni receptor, MRB = inhibitor mineralokortikoidnih receptorjev)

(slika 4) (36, 37). Kljub številnim raziskavam na tem področju pa jim ga za zdaj še ni uspelo določiti (38, 39).

POSLEDICE NEPRAVILNE AKTIVACIJE RAAS

Sprva se je RAAS izkazal kot evlucijska prednost pri prehodu življenja iz vode na kopno, saj je omogočal zadrževanje Na⁺ in vode. Nepogrešljiv je tudi pri kratkotrajnem vzdrževanju krvnega obtoka ob krvavitvi ali dehidraciji. Zdaj pa vemo, da je v določenih primerih njegovo delovanje škodljivo, in ga zato želimo na različne načine zavirati. Prekomerna aktivacija RAAS in njegovo nepravi-

vilno uravnavanje je vpleteno v številna bolezenska stanja. Ob tem mislimo predvsem na endokrini RAAS, saj je treba vlogo in pomen tkivnega RAAS še razpoznati.

Neželeni učinki RAAS na srce in ožilje

Izsledki mnogih raziskav so pokazali, da ima RAAS lahko številne neželene učinke na srce in ožilje. A II je ob delovanju na AT I znan vazokonstriktor, s čimer posredno in na kratk rok – preko povečanja arterijskega tlaka in s tem srčne poobremenitve – škodljivo učinkuje na srce. A II povzroča tudi trajnejše spremembe v sami steni arterij, kot so: hiperplazija gladkomišičnih celic žilne medije,

povečana občutljivost žilne stene na vazokonstriktorne snovi, potencirano delovanje simpatičnega živčevja in zmanjšano sproščanje NO, kar vodi v nastanek arterijske hipertenzije in ateroskleroze (40, 41, 42, 43). Koronarnim arterijam prav tako ni prizaneseno, saj se pod vplivom A II njihova stena zadebeli, pospešeno je nastajanje aterosklerotičnih plakov, ki so tudi manj stabilni zaradi aktivnejšega vnetja v žilni steni, in spremenijo se hemoreološke lastnosti krvi, ki favorizirajo trombozo (44, 45).

V srcu je izražanje P/R-R, AT I in MR obilno, kar daje komponentam RAAS vse možnosti za njihovo neposredno delovanje in nastanek neželenih učinkov:

- hipertrofijo kardiomiocitov in srčne mišice,
- apoptozo miocitov in njihovo nadomestitev s fibroblasti in fibrozo miokarda ter
- povečan oksidativni stres zaradi večje ekspresije metaloproteinaz.

RAAS prištevamo med pomembne dejavnike, ki vodijo v kongestivno srčno popuščanje in ga vzdržujejo. Zaradi nezmožnosti srca, da bi zagotovil normalen efektivni cirkulatorni volumen pride na eni strani do zmanjšane prekrvavitve ledvic, na drugi strani pa zaradi nabiranja krvi v venskem sistemu do ledvične kongestije. Posledično se aktivira RAAS, pri katerem ima, poleg ostalih komponent RAAS, prav aldosteron pomembno vlogo, saj je glavni regulator elektrolitskega ravnotežja in volumna zunajcelične tekočine. Povečano tvorjenje aldosterona vodi v zadrževanje Na⁺ in vode, kar sklene pozitivno povratno zanko.

Neželeni učinki RAAS na ledvice

RAAS ima številne neposredne in posredne neželene učinke na ledvice in s tem na arterijski tlak ter znotrajžilni volumen. A II in aldosteron v ledvičnem parenhimu spodbujata zadrževanje Na⁺ in vode, celično proliferacijo, sproščanje citokinov in vnetje, kopičenje fibroblastov in kolagena ter s tem glomeruloskleroze in tubulointersticijsko fibrozo (46, 47). A II ima izredno močan vpliv tudi na ledvično žilje in potencira delovanje simpatičnega živčevja, kar dodatno negativno vpliva na ledvično funkcijo (48). Našteti mehanizmi vodijo v pospešeno propadanje in prekomerno obremenitev preostalih še delu-

jočih glomerulov, pri katerih pride do dviga intraglomerularnega pritiska in hiperfiltracije, kar dodatno vzpodbudi lokalno nastajanje komponent RAAS. Tako je pozitivna povratna zanka negativnih učinkov RAAS na ledvice sklenjena.

Arterijska hipertenzija in RAAS

Iz do zdaj opisanih neželenih učinkov nepravilne aktivacije RAAS na srce, žilje in ledvice je jasno, da ima pomembno vlogo pri razvoju primarne arterijske hipertenzije. Kar 15 % bolnikov s primarno arterijsko hipertenzijo ima malo ali zmerno povišano plazemsko reninsko aktivnost (PRA). Ta tip primarne arterijske hipertenzije je pogost predvsem pri mladih moških (49). Od 50 do 60% ljudi s primarno arterijsko hipertenzijo pa ima »normalno PRA« (PRA kot pri normotenzivni populaciji), kar je po mnenju nekaterih prekomerna PRA, saj bi se ob povišanem arterijskem tlaku v fizioloških pogojih PRA morala proporcionalno znižati. Po nekaterih ocenah je tako kar 70 % primerov primarne arterijske hipertenzije povezane z mehanizmom, odvisnim od renina (49). Po drugi strani pa ima 25–30% ljudi primarno arterijsko hipertenzijo ob za njih normalni PRA (PRA nižji kot pri normotenzivni populaciji). Tak tip esencialne hipertenzije je predvsem pogost pri starejših ljudeh, ženskah, Afroameričanih, bolnikih z diabetesom tipa II in bolnikih s parenhimsko okvaro ledvic. Pri teh bolnikih je učinek zaviralcev RAAS na arterijski tlak manjši, kar pa še ne pomeni, da od blokade RAAS na tkivnem nivoju ne pridobijo. Dokazano je, da zdravljenje bolnikov s parenhimsko prizadetostjo ledvic z blokatorji RAAS kljub nizkim vrednostim serumskega renina občutno zmanjša napredovanje bolezni, saj privede do blokade tkivnega RAAS v ledvici sami (49).

RAAS sistem ima prav tako pomembno vlogo pri nastanku nekaterih nehipertenzivnih obolenj, kot so srčno popuščanje, jetrna ciroza z ascitesom in nefrotski sindrom. Pri teh obolenjih je v ospredju predvsem slaba prekrvitev ledvic zaradi premajhnega efektivnega cirkulatornega volumna, kar privede do prekomerne aktivacije RAAS z zadrževanjem Na⁺ in vode, vazokonstrikcije, povečanja poobremenitve srca, nastajanja fibroze in ateroskleroze,

parenhimske okvare ledvic in s tem sklenitve pozitivne povratne zanke (49).

Zaskrbljujoče je spoznanje, da kljub normalnim serumskim koncentracijam komponent RAAS lahko pride do stranskih učinkov RAAS, kot so zдебelitev žilne medije, hipertrofija miokarda, fibroza in ateroskleroza, kar si lahko razlagamo s prekomernim izražanjem bodisi ACE, receptorjev komponent RAAS ali prekomerno tkivno aktivacijo RAAS. Mogoče je, da ob tkivni poškodbi že normalna aktivnost RAAS privede do pospešene poškodbe tkiv, vendar je to zelo težko objektivno izmeriti.

Vloga prorenina in renina pri nastanku obolenj

Za aldosteron in A II je že dolgo znano, da tako posredno kot tudi neposredno povzročata neželene učinke v različnih tkivih. Za (pro)renin pa do zdaj ni bilo dokazov za neposreden (neodvisno od poti tvorjenja A I in A II) obstoj patofizioloških mehanizmov, ki bi povzročali tkivno poškodbo. Raziskave na mežangijskih celicah ob prisotnosti ACEI in/ali ARB so pokazale, da renin in prorenin preko aktivacije kinaz delujeta trombogensko ter pospešujeta sintezo in odlaganje fibronektina in kolagena (16, 50). Podobno je bilo dokazano na srčnomišičnih celicah. Prorenin in renin preko proteinskih kinaz vplivata na dinamično aktinskega citoskeleta, ki je ključen za normalno arhitektoniko mišične celice, njeno krčenje, celično rast, preživetje in celično smrt (51). Zanimivo je, da so do podobnih zaključkov prišli tudi z druge strani. Pri transgenih podganah, ki so prekomerno izražale humani P/R-R, je prišlo do signifikantnega povišanja arterijskega tlaka, povečanja plazemskega aldosterona in povečanega izražanja ciklooksigenaze-2 v ledvični skorji kljub nepovečani PRA in nespremenjeni tkivni vsebnosti A II (52, 53). Vlogo teh neposrednih učinkov (pro)renina preko P/R-R bo v fizioloških in patofizioloških pogojih v prihodnosti še treba dodatno ovrednotiti.

MOŽNOSTI ZAVIRANJA RAAS

Prva učinkovina, ki je pokazala možnosti zavore RAAS, je bila peptidna molekula, izolirana iz strupa gada *Bothrops jararaca*. Ta deluje kot

inhibitor angiotenzin-konvertaze (ACEI) in s tem zmanjša količino nastalega A II. Sledil je dolg razvoj zdravilnih učinkovin, ki zavirajo RAAS, ki je pripeljal do prave revolucije zdravljenja različnih obolenj, pri čemer izstopajo predvsem obolenja srčnožilnega sistema. Do nedavnega so bili na voljo pri zdravljenju posredni in neposredni zaviralci RAAS, ki so predstavljeni v nadaljevanju.

Zaviralci receptorjev beta (BB)

Propranolol zmanjšuje plazemsko koncentracijo renina in posledično koncentracijo A II ter aldosterona preko blokade simpatične aktivnosti receptorjev β -1 in zmanjšane pretvorbe prorenina v renin v ledvicah. Dokazano je bilo, da BB bolj znižujejo arterijski tlak pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo in visoko koncentracijo renina kot pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo in nizko koncentracijo renina v plazmi (49).

Inhibitorji angiotenzin-konvertaze (ACEI)

Delujejo kot kompetitivni zaviralci ACE, ki ob vezavi na ACE zavrejo pretvorbo A I v A II. ACEI prehodno zaradi manjše plazemske koncentracije A II zavrejo sekrecijo aldosterona, vazopresina in simpatično aktivnost. Dolgotrajno zdravljenje z ACEI pa privede do tako imenovanega pobega (angl. *escape*) A II, ki si ga lahko razlagamo kot vzpostavitev alternativne poti produkcije A II in povečanje koncentracije substratov ter s tem manjšo kompetitivno zaviranje ACE (54). Ker je katalitsko mesto ACE identično kinazi II, ki cepi bradikinin, pride ob blokadi ACE tudi do blokade kinaze II in s tem do kopičenja bradikina. Posledično se poveča sproščanje dušikovega oksida, prostaciklinov in prostaglandina E2 v žilni steni, kar ima antitrombotičen, antiaterogen in antiproliferativen učinek. Pomen zavore kinaze II in s tem naštetih pozitivnih učinkov ob zdravljenju z ACEI ni znan. Zdravljenje z ACEI se je izkazalo kot učinkovito pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo, srčnim popuščanjem in pri bolnikih po akutnem miokardnem infarktu. ACEI poleg drugih ugodnih učinkov na srce in ožilje dokazano zmanjšuje pojavnost novonastalega diabetesa tipa II (54). Bolniki ACEI dobro prena-

šajo, najpogostejši stranski učinek je suh kašelj. Njihova uporaba je prepovedana v nosečnosti. Ob preobčutljivosti na ACEI in zmanjšanim katabolizmu kinina lahko pride do angioedema, a je pojavnost redka. Drugi pogostejši »fiziološki« stranski učinki ACEI pa so hipotenzija, poslabšanje ledvičnega delovanja in hiperkaliemija.

Blokatorji angiotenzinskih receptorjev (ARB)

Delujejo na AT I, jih zavrejo in tako preprečijo nastanek negativnih učinkov A II na srce in žilje. Zaradi delovanja ARB se v plazmi predvsem zviša nivo A II, saj ACE ni blokirana. Renin in derivati angiotenzina zato lahko učinkujejo na vse receptorje reninsko-angiotenzinskega sistema razen AT I, ki so zavrti. Tako se je razvila hipoteza, ki pravi, da bi lahko bili pozitivni učinki ARB večji kot učinki ACEI, saj bi poleg blokade AT I prišlo še do ugodnih učinkov AT II in drugih derivatov angiotenzina na AT II in AT IV, katerih učinki naj bi bili ugodni za kardiovaskularni sistem (55). Kljub obetavni teoretični plati te hipoteze za zdaj še ni kliničnih podatkov, ki bi jo podprli pri ljudeh. Tako kot ACEI so se ARB izkazali kot enako učinkovito zdravilo za zdravljenje hipertenzije, srčnega popuščanja in srčne disfunkcije po akutnem miokardnem infarktu, zmanjšujejo pa tudi incidenco nastanka diabetesa tipa II. Enako kot pri uporabi ACEI je uporaba ARB prepovedana v nosečnosti. Stranskih učinkov je manj (ni suhega kašlja kot pri ACEI), zato jih ljudje bolje prenašajo, med najpogostejše pa sodijo »fiziološki« stranski učinki, kot so: hipotenzija, hiperkaliemija in poslabšanje ledvične funkcije.

Zaviralci mineralokortikoidnih receptorjev (MRB)

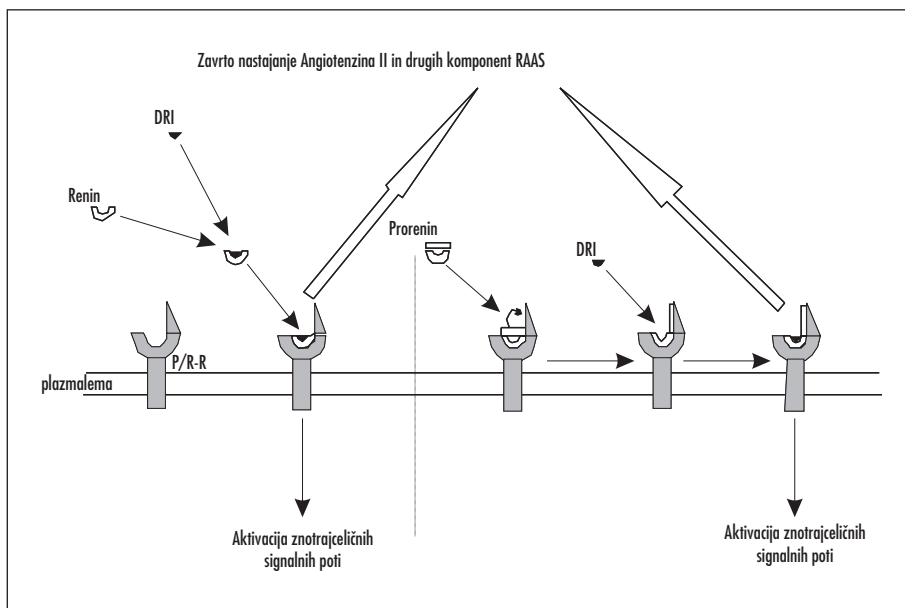
MRB z vezavo na mineralokortikoidni receptor (MR) blokira vezavo aldosterona in s tem aktivacijo MR. Zmanjšano nastajanje aldosterona med zdravljenjem z ACEI in ARB je le prehodno, zato je ob določenih bolezenskih stanjih, kot sta srčno popuščanje in okrevanje po akutnem miokardnem infarktu, potrebna dodatna zavora MR (56). Trenutno sta na voljo dva MRB, spironolakton in epleronon.

Oba enako učinkovito zavreta MR, le da epleronon nima antiandrogenih neželenih stranskih učinkov spironolaktona. Pomemben »fiziološki« neželeni stranski učinek MRB je hiperkaliemija, ki je pogostejša ob večjem odmerku zdravila ali v kombiniranem zdravljenju z ACEI ali ARB. Kombinacija MRB z ACEI ali ARB je varna ob rednem preverjanju ravni serumskega kalija ob uvedbi kombiniranega zdravljenja. Zdravljenje z MRB, predvsem z epleronomom, bolniki dobro prenašajo.

Sprva je prevladovalo mnenje, da je z enotirno terapijo mogoče doseči zadovoljivo zavoro RAAS, a so se kmalu razvile dvotirne strategije zdravljenja v kombinaciji MRB z ACEI ali ARB, ki so se izkazale za uspešnejše. Izvedeni sta bili dve študiji RALES in EPHEsus, ki sta pokazali signifikantno izboljšanje preživetja in manj kardiovaskularnih dogodkov ob zdravljenju z MRB v kombinaciji z ACEI ali ARB kot pri zdravljenju samo z ACEI ali ARB (56, 57). Tako se je pojavila ideja o dvotirnem zdravljenju z ACEI in ARB v upanju, da bo tako RAAS še bolj zavrt. Izvedena je bila študija VALsartan In *Acute myocardial infarction* (VALiant), v kateri so primerjali dvotirno zdravljenje (captopril + valsartan) z enotirnim (captopril ali valsartan) in ugotovili, da je verjetnost ponovnega koronarnega dogodka med tema skupinama enaka, le da ima skupina z dvotirno terapijo več stranskih učinkov (58). Vzrokov za to bi lahko bilo več. Eden izmed njih je gotovo nepopolna zavora RAAS, saj je ob zavori ACE in AT II zavrt neposredna negativna povratna zveza za izločanje prorenina/renina iz ledvic, kar privede do:

- povišanja nivoja plazemskega prorenina/renina in s tem tudi PRA,
- do tako imenovanega pobega komponent RAAS in
- s proreninom/reninom spodbujenega tkivnega tvorjenja A II ter drugih komponent RAAS, na katere delovanje ACEI in ARB nima vpliva.

Tako lahko sklepamo, da je RAAS bolj zavirati na več prijemališčih in ne na enem samem ter da ni samo A II tisti veliki krivec, ki pripelje do poškodbe tkiv. Na ta način so raziskave vodile v razvoj inhibitorjev samega iniciatorja RAAS – renina.



Slika 5. Učinki direktnih inhibitorjev renina na delovanje renina in prorenina. (DRI = direktni inhibitorji renina, P/R-R = (pro)reninski receptor)

Direktni inhibitorji renina (DRI)

Aliskiren je trenutno najnovejši in edini registrirani DRI za peroralno uporabo. Deluje tako na renin kot na prorenin z vezavo na katalitsko aktivno mesto in s tem na zmanjšanje nastajanja A I (slika 5). Z uporabo aliskirena pride do povečanja plazemske koncentracije renina (PRC) in zmanjšanja plazemske aktivnosti renina (PRA), kar posledično privede do zmanjšanja vseh drugih aktivnih elementov RAAS (59). Aliskiren se je izkazal kot učinkovit v zdravljenju arterijske hipertenzije, in sicer kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z ACEI, ARB ali blokatorji kalcijevih kanalov. O primernosti aliskirena za zdravljenje srčnega popuščanja, srčne disfunkcije po miokardnem infarktu in zaščiti drugih organov pa za zdaj lahko le sklepamo na podlagi izsledkov predkliničnih raziskav. Bolniki ga dobro prenašajo, najpogostejši stranski učinki, ki so primerljivi s placebom, pa so: glavobol, nazofaringitis in driska. Uporaba aliskirena je prepovedana med nosečnostjo in ni priporočljiva pri bolnikih z jetrno cirozo, saj se v glavnem izloča preko hepatobiliarne poti.

Kljub znižani plazemski reninski aktivnosti ob zdravljenju z aliskirenom pa se pojavi še

vprašanje, ali ima aliskiren, vezan na (pro)renin, tudi vpliv na sprožitev znotrajceličnih signalnih poti preko P/R-R. Če bi se izkazalo, da aliskiren, vezan na (pro)renin, prav tako sproži preko P/R-R znotrajcelične signalne poti, ki vodijo v hipertrofijo, fibrozo in celično smrt, bi bilo treba ob tako povišani plazemski koncentraciji (pro)renina v prihodnje razmišljati tudi o blokadi samih P/R-R.

Kombinirano zdravljenje

V prihodnje lahko pričakujemo ugodne učinke kombiniranega zaviranja RAAS z ACEI, ARB, MRB in DRI ter morebiti celo z blokatorji P/R-R.

ZAKLJUČEK

Čeprav je od odkritja renina preteklo že več kot stoletje, za zdaj še ni videti konca novim spoznanjem o RAAS, saj je sistem bolj zapleten, kot se je sprva zdelo. Ugotovljenih je vedno več dejavnikov, ki ga uravnavajo, vendar je pomen večine treba še ovrednotiti, kar predstavlja velik izziv, saj je komponente neodvisno drugo od druge v *in vivo* pogojih težko preučevati.

LITERATURA

1. Piepho RW, Beal J. An overview of antihypertensive therapy in the 20th century. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 967-77.
2. Ferrario CM. Role of angiotensin II in cardiovascular disease – therapeutic implication of more than a century of research. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2006; 7: 3-14.
3. Skeggs LT Jr, Kahn JR, Lentz K, et al. The preparation purification, and amino acid sequence of polypeptide renin substrate. *J Exp Med* 1957; 106: 436-53.
4. Sealey JE, Laragh JH. Renin-angiotensin-aldosterone system and the renal regulation of sodium, potassium, and pressure homeostasis. In: Windhager EE, ed. *Handbook of physiology-Section 8: Renal Physiology. Vol II.* New York: Oxford University Press; 1992: 1409-541.
5. Steven A. Atlas. The Renin-Angiotensin Aldosterone System: Pathophysiological Role and Pharmacologic Inhibition. *J Manag Care Pharm* 2007; 13 (8) (suppl S-b): 9-20.
6. Brown MJ. Direct renin inhibition – a new way of targeting the renin system. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2006; 7 (suppl 2): 7-11.
7. Bader M, Ganten D. Regulation of renin: New evidence from cultured cells and genetically modified mice. *J Mol Med* 2000; 78: 130-9.
8. Fejes-Toth G, Pearce D, Naray-Fejes-Toth A. Subcellular localization of mineralocorticoid receptors in living cells: effects of receptor agonists and antagonists. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 2973-8.
9. Arriza JL, Weinberger C, Cerelli G, et al. Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. *Science* 1987; 237: 268-75.
10. Williams GH. Aldosterone biosynthesis, regulation, and classical mechanism of action. *Heart Fail Rev* 2005; 10: 7-13.
11. Katz SA, Opsahl JA, Lunzer MM, et al. Effect of bilateral nephrectomy on active renin, angiotensinogen, and renin glycoforms in plasma and myocardium. *Hypertension* 1997; 30: 259-66.
12. Danser AHJ, van Kats JP, Admiraal PJJ, et al. Cardiac renin and angiotensins. Uptake from plasma versus in situ synthesis. *Hypertension* 1994; 24: 37-48.
13. de Lannoy LM, Danser AHJ, van Kats JP, et al. Renin-angiotensin system components in the interstitial fluid of the isolated perfused rat heart. Local production of angiotensin I. *Hypertension* 1997; 29: 1240-51.
14. Hilgers KF, Veelken R, Müller DN, et al. Renin uptake by the endothelium mediates vascular angiotensin formation. *Hypertension* 2001; 38: 243-8.
15. Nguyen G, Delaraue F, Berrou J, et al. Specific receptor binding of renin on human mesangial cells in culture increases plasminogen activator inhibitor-1 antigen. *Kidney Int* 1996; 50: 1897-903.
16. Nguyen G, Delaraue F, Burckle C, et al. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest* 2002; 109: 1417-27.
17. Nurun NA, Uddin NM, Nakagawa T, et al. Role of »handle« region of prorenin prosegment in the nonproteolytic activation of prorenin by binding to membrane anchored (pro)renin receptor. *Front Biosci* 2007; 12: 4810-7.
18. Feldt S, Batenburg A, Bruckle C, et al. Prorenin and renin-induced intracellular signal-regulated kinase 1/2 activation in monocytes is not blocked by aliskiren or the handle-region peptide. *Hypertension* 2008; 51: 682-8.
19. Derckx FHM, Deinum J, Lipovski M, et al. Nonproteolytic »activation« of prorenin by active site-directed renin inhibitors as demonstrated by renin-specific monoclonal antibody. *J Biol Chem* 1992; 267: 22837-42.
20. Danser AH, Deinum J. Renin, prorenin and the putative (pro)renin receptor. *Hypertension* 2005; 46 (5): 1069-76.
21. Saris JJ, van den Eijnden MME, Lamers JMJ, et al. Prorenin-induced myocyte proliferation: no role for intracellular angiotensin II. *Hypertension* 2002; 39: 573-7.
22. Saris JJ, Hoe PA, Garrelts IM, et al. Prorenin induces intracellular signaling in cardiomyocytes independently of angiotensin II. *Hypertension* 2006; 48: 564-71.
23. Sakoda M, Ichihara A, Kaneshiro Y, et al. (Pro)renin receptor-mediated activation of mitogen-activated protein kinases in human vascular smooth muscle cells. *Hypertens Res* 2007; 30: 1139-46.
24. Huang Y, Noble NA, Zhang J, et al. Renin-stimulated TGF- β 1 expression is regulated by a mitogen-activated protein kinase in mesangial cells. *Kidney Int* 2007; 72: 45-52.
25. Scheffé JH, Menk M, Reinemund J, et al. A novel signal transduction cascade involving direct physical interaction of the renin/prorenin receptor with the transcription factor promyelocytic zinc finger protein. *Circ Res* 2006; 99: 1355-66.
26. Morgan L, Broughton PF, Kalsheker N. Angiotensinogen: molecular biology, biochemistry and physiology. *Int J Biochem Cell Biol* 1996; 28: 1211-22.
27. Reudelhuber TL. The rennin-angiotensin system: peptides and enzymes beyond angiotensin II. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 155-9.
28. Carey RM, Siragy HM. Newly recognized components of the rennin-angiotensin system: potential role in cardiovascular and renal regulation. *Endocr Rev* 2003; 24: 261-71.
29. Stanton A. Therapeutic potentials of renin inhibitors in the management of cardiovascular disorder. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 3: 389-94.

30. Santos RA, Ferreira AJ, Simões E, et al. Recent advances in the angiotensin converting enzyme 2-angiotensin(1-7)-Mas axis. *Exp Physiol* 2008 May; 93 (5): 519-27.
31. Gomez-Sanchez EP, Ahmad N, Romero DG, et al. Origin of aldosterone in the rat heart. *Endocrinology* 2004; 145: 4796-802.
32. Takeda Y, Miyamori I, Yoneda T, et al. Production of aldosterone in isolated rat blood vessels. *Hypertension* 1995; 25: 170-3.
33. Takeda Y, Miyamori I, Inaba S, et al. Vascular aldosterone in genetically hypertensive rats. *Hypertension* 1997; 29: 45-8.
34. Chai W, Garrelts IM, de Vries R, et al. Cardioprotective effects of eplerenone in the rat heart: interaction with locally synthesized or blood-derived aldosterone? *Hypertension* 2006; 47: 665-70.
35. Boldyreff B, Wehling M. Rapid aldosterone actions: from the membrane to signaling cascades to gene transcription and physiological effects. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2003; 85: 375-81.
36. Wehling M. Aldosterone specific membrane receptors, rapid activation of the sodium-hydrogen exchanger, and cardiovascular implications. *Cardiovasc Res* 1995; 29 (2): 167-71.
37. Alzamora R, Michea L, Marusic ET. Role of 11betahydroxysteroid dehydrogenase in nongenomic aldosterone effects in human arteries. *Hypertension* 2000; 35: 1099-104.
38. Haseroth K, Gerdes D, Berger S, et al. Rapid nongenomic effects of aldosterone in mineralocorticoid-receptor-knockout mice. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 266: 257-61.
39. Funder JW. The nongenomic actions of aldosterone. *Endocr Rev* 2005a; 26: 313-21.
40. Lorell BH. Role of angiotensin AT₁ and AT₂ receptors in cardiac hypertrophy and disease. *Am J Cardiol* 1999; 83: 48II-52II.
41. Geisterfer AAT, Peach MJ, Owens GK. Angiotensin II induces hypertrophy, not hyperplasia of cultured rat aortic smooth muscle cells. *Circ Res* 1988; 62: 749-56.
42. Schnee JM, Hsueh WA. Angiotensin II, adhesion, and cardiac fibrosis. *Cardiovasc Res* 2000; 46: 264-8.
43. Kajstura J, Cigola E, Malhotra A, et al. Angiotensin II induces apoptosis of adult ventricular myocytes in vitro. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 859-70.
44. White M, Racine N, Tucharne A, et al. Therapeutic potential of angiotensin II receptor antagonists. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10: 1687-701.
45. Saino A, Pomidossi G, Perondi R, et al. Modulation of sympathetic coronary vasoconstriction by cardiac renin-angiotensin system in human coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101: 2277-83.
46. Tsuzuki S, Matoba T, Eguchi S, et al. Angiotensin II type 2 receptor inhibits cell proliferation and activates tyrosine phosphatase. *Hypertension* 1996; 28: 916-8.
47. Wolf G. Angiotensin II as a mediator of tubulointerstitial injury. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl 6): 61-3.
48. Navar LG, Harrison-Bernard LM, Imig JD, et al. Intrarenal angiotensin II generation and renal effects of AT₁ receptor blockade. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 266-72.
49. Atlas SA. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm* 2007; 13 (8 Suppl B): 9-20.
50. Huang Y, Wongamorntham S, Kasting J, et al. Renin increases mesangial cell transforming growth factor-beta1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin II-independent mechanisms. *Kidney Int* 2006; 69: 105-13.
51. Burridge K, Wennerberg K. Rho and Rac take center stage. *Cell*. 2004; 116: 167-79.
52. Burckle CA, Danser AHJ, Müller DN et al. Elevated blood pressure and heart rate in human renin receptor transgenic rats. *Hypertension* 2006; 47: 552-6.
53. Kaneshiro Y, Ichihara A, Takemitsu T et al. Increased expression of cyclooxygenase-2 in the renal cortex of human prorenin receptor gene-transgenic rats. *Kidney Int* 2006; 70: 641-6.
54. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, et al. 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.
55. Carey RM, Siragy HM. Newly recognized components of the rennin-angiotensin system: potential role in cardiovascular and renal regulation. *Endocr Rev* 2003; 24: 261-71.
56. Bertram P, Willem R, Faiez Z, et al. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2003; 348 (22): 2271.
57. Pitt D. ACE inhibitor co-therapy in patients with heart failure: rationale for the Randomized ALdactone Evaluation Study (RALES). *Eur Heart J* 1995; 341: 709.
58. Mann DL, Deswal A. Angiotensin-receptor blockade in acute myocardial infarction - a matter of dose. *N Engl J Med* 2003; 349 (20): 1963-5.
59. Byung-Hee Oh. Aliskiren, the first in a new class of direct renin inhibitors for hypertension: present and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8 (16): 2839-49.