

# Нови концепции за ренин-ангиотензиновата система

Д-р Борислав Георгиев, г-р Вера Байчева, доц. Нина Гочева

Национална кардиологична болница

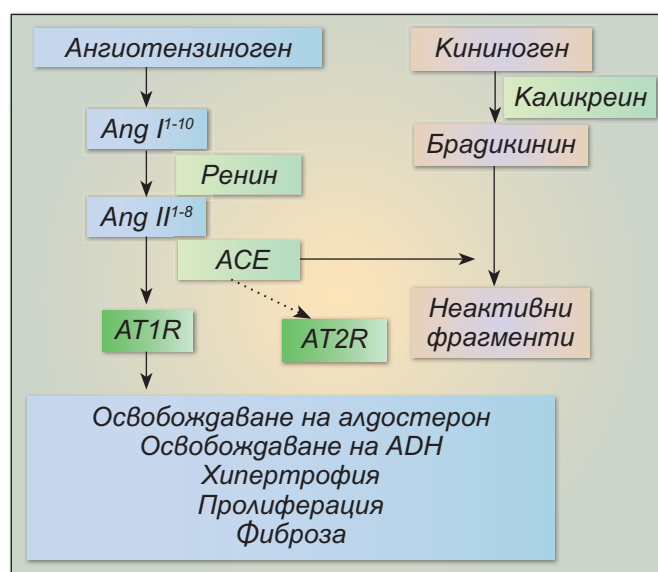
Ренинът е открит от финландския патофизиолог Робърт Тигерстед и неговия студент, шведът Пер Бергман, през 1898 г.<sup>1</sup> Въз основа на експерименти, проведени в периода 1896–97 г. в Каролинския институт. Те показаха, че солеви екстракти от бъбреци на зайци бавно понижават артериалното налягане след инжектиране на зайци. Веществото, определящо този ефект, е установено в кортикалната бъбречна тъкан, но не и в медулата, и се разрушава при висока температура. Авторите заключават, че това вещество има белтъчна природа и го наричат ренин. Те допускат, че „ренинът вероятно е в директна или индиректна асоциация с хипертрофията на сърцето, установявана при бъбречно заболяване и артериална хипертония“. Тези ранни резултати обаче не били потвърдени от други лаборатории до 30-те години, когато ренинът е „преоткрит“.

## Класическата ренин-ангиотензинова система в циркулацията

Нагрупването на данни в ранния процес на изследване на ренин-ангиотензиновата система (РАС) има важно значение за разбирането на физиологията и патофизиологията ѝ. В началото на 70-те години са идентифицирани основните компоненти на „класическата РАС в циркулацията“ (фиг. 1) и е потвърдена важната ѝ роля в регулацията на водния баланс и артериалното налягане. По това време обаче съществува скептицизъм по отношение на ролята на РАС в развитието на сърдечно-съдовата болест. Нейното значение за сърдечно-съдовата хомеостаза бе потвърдено с откриването на първия перорално ефективен инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) каптоприл.<sup>2</sup> Въвеждането на лосартан, първият перорално ефективен блокер на ангиотензиновите рецептори тип 1, допълнително потвърди тази концепция.<sup>3</sup>

## Ново схващане за РАС

Относително простата „класическа“ концепция за „циркулиращата РАС“ (фиг. 1) включва участието на ангиотензиноген (АГТ), продуциран в черния дроб, ренин, образуващ се в бъбреците, основен ефекторен пептид ангиотензин II (Ang II), образуващ се в съдовете под действието на АСЕ, и ангиотензинови рецептори тип 1 и 2 (AT1 и AT2).<sup>3</sup> Физиологичната роля на РАС обаче продължава да се разширява и учените все още не са открили цялостната ѝ картина (фиг. 2). Освен „класическата РАС“ в повечето органи и тъкани бе установена и „тъканна РАС“. Има съобщения дори за интрацелуларна продукция на Ang II.<sup>4</sup> Това прави



Фиг. 1. Опростен модел на „класическата“ циркулация ренин-ангиотензинова система. Непунктирната стрелка означава пътищата, чиято клинична значимост вече е потвърдена. Пунктирната стрелка показва пътищата, установени при животински и растителни клетъчни култури, чиято клинична значимост все още не е потвърдена окончателно

РАС не само ендокринна, но също така и паракринна и интракринна система. И хептапептидът ангиотензин 2–8 (Ang III), и хексапептидът 3–8 (Ang IV) са биологично активни. Хептапептидът ангиотензин 1–7 (Ang 1–7) играе важна роля като балансатор на много от ефектите на Ang II. Ефектите на Ang II и Ang III се медиатират само чрез AT1- и AT2-рецепторите. Наскоро бяха открити специфични функционални рецептори за Ang IV, Ang 1–7 и, най-изненадващо, дори за ренин/про-ренин. Съвременната концепция за РАС е комплексна и многослойна (фиг. 2).

## Роля на Ang II

Ang II оказва ефектите си по пътя на AT1- и AT2-рецепторите, които по принцип, но не винаги, медуират противоположни функции. AT1-рецепторите медуират ефекти с потенциално вредни последиствия, ако не са правилно балансирани. AT2-рецепторите имат протективни функции.

Ang II е основен регулатор на водния и натриевия баланс и хемодинамиката, а така също и на клетъчния растеж и сърдечно-съдовото ремоделиране. Следователно, AT1-рецепторите медуират вазоконстрикцията, жаждата и освобождаването на вазопресин и алдостерон, фиброзата, клетъчния растеж и миграцията. Наскоро бе установено, че Ang II провокира продукцията на кислородни радикали по пътя на AT1-рецепторите и е въввлечен във възпалителните процеси, включително атеросклероза и съдово стареене. AT2-рецепторите медуират вазодилатацията, освобождаването на азотен оксиг (NO) и обикновено инхибират процесите на растеж.

## Функции, медуирани от AT1-рецепторите

Инфузията на Ang II води до понижаване на плазменото ниво на адипонектин – вещество, повишаващо инсулиновата чувствителност, най-вероятно по пътя на AT1-рецепторите, при плъхове.<sup>5</sup> Супресията на адипонектина е вероятен механизъм, по който Ang

II предизвиква влошаване на глюкозния толеранс. Други метаболитни ефекти на Ang II са проинфламаторна модулация,<sup>6</sup> повишена секреция на инсулин,<sup>7</sup> апоптоза на бета-клетките,<sup>8</sup> редукция на глюконеогенезата и освобождаване на глюкоза от черния дроб<sup>9</sup> и понижаване на плазменото ниво на триглицеридите.<sup>10</sup>

## Функции, медуирани от AT2-рецепторите

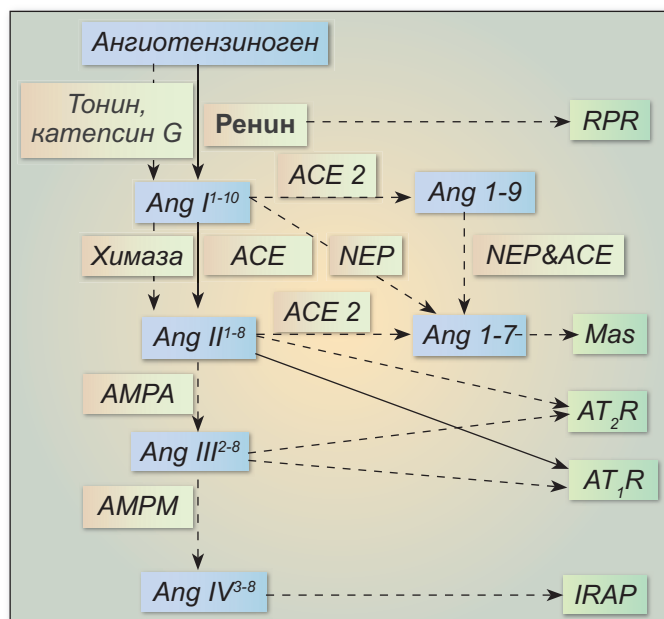
Ангиотензиновите рецептори от 2 тип имат противоположни и балансиращи ефекти спрямо ефектите, медуирани от AT1-рецепторите – вазодилатация, освобождаване на NO и инхибиция на пролиферацията и растежа (фиг. 1). AT2-рецепторите вероятно медуират невротропни ефекти в централната нервна система.<sup>11</sup> Активацията на AT2-рецепторите в периисхемичната мозъчна тъкан може да има протективен ефект спрямо исхемично увреждане.<sup>12</sup> Този протективен ефект може да обясни поне отчасти по-високия протективен ефект на терапията с лосартан по отношение на инсулта спрямо терапията с ателолол в проучването LIFE.<sup>13</sup> Друг възможен механизъм е по-ефективното понижаване на централното артериално налягане при терапия с лосартан.<sup>14</sup>

В бъбрек на плъх Ang III, но не и Ang II, индуцира AT2-медуирана нитриуреза.<sup>15</sup> Натриуретичният ефект се повишава чрез блокада на аминокептидаза N-ензим, превръщащ Ang III в Ang IV (фиг. 2).<sup>16</sup> Изследователите предполагат, че блокери на аминокептидаза N могат да се окажат полезни при състояния на патологична натриево и водна ретенция, като хипертония и сърдечна недостатъчност. Тези инхибитори могат да имат благоприятни ефекти чрез понижаване на тъканните нива на Ang IV. В бъбречната интерстициална течност концентрацията на Ang II и Ang III е 1000 пъти по-висока от плазмената.<sup>17</sup>

Ефектите на небалансираната стимулация на AT2-рецепторите са противоречиви.<sup>18</sup> Към благоприятните ефекти се отнасят вазодилатативните ефекти на брадикинин-NO, натриуретичния и антифибротичния ефект. Потенциално увреждащи ефекти са клетъчната апоптоза, сигналната трансдукция на фактор κB (NF-κB) и индукцията на хемокини. Въпреки множеството експериментални данни за благоприятните ефекти на AT2-стимулацията,<sup>18</sup> липсват окончателни клинични резултати. Терапията с AT1-рецепторни блокери (АПБ) съществено понижава плазменото ниво на Ang II и вероятно предизвиква повишена стимулация на AT2-рецепторите, но все още няма заключително становище по отношение на клиничното значение на повишената AT2-рецепторна активност.

## Алтернативни пътища за продукцията на Ang II

Ang II може да се образува от Ang I под действието



Фиг. 2. Съвременна разширена концепция за ренин-ангиотензиновата система

RPR – ренин/проренинов рецептор; Mas – mas онкоген, рецептор за Ang 1–7; AT<sub>2</sub>R – ангиотензинов рецептор тип 2; AT<sub>1</sub>R – ангиотензинов рецептор тип 1; IRAP – инсулин-регулирана аминокептидаза; AMPA – аминокептидаза A; AMPM – аминокептидаза M; ACE – ангиотензин-конвертиращ ензим; ACE2 – ангиотензин-конвертиращ ензим 2; NEP – невронна ендопептидаза

на химаза (фиг. 2) при някои патологични състояния. Химазата се съхранява в макромолекулни комплексни с хепарин в секреторните гранули на мастоцитите.<sup>19</sup> Комплексът става ензимно активен след освобождаване от гранулите на мастоцитите, напр. при съдово увреждане. Следователно, в нормална съдова тъкан химазата е ензимно неактивна и може да доведе до продукция на Ang II само в увредени или атеросклеротично променени артериални стени. Трябва да се отбележи, че ендогенните серинови протеазни инхибитори, установявани в интерстициалната тъкан,<sup>20</sup> са мощни инхибитори на химазата.

Има съобщения, че химазните инхибитори предотвратяват неинтималните лезии след венозен графт и артериални балонни процедури при кучета, а ACE-инхибиторите не проявяват ефект при тези условия.<sup>21</sup> Ефектите на химазните инхибитори вероятно може да зависят и от груги ефекти на тези вещества, като понижаване на продукцията на трансформиращия растежен фактор  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) и стабилизация на мастоцитните гранули, а не от понижаване на Ang II. APB, които блокират ефектите на Ang II независимо от генериращия ензим, не са по-ефективни от ACE-инхибиторите, показват резултатите от големи клинични проучвания.<sup>22</sup> Въпреки че животинските експерименти с химазни инхибитори са обещаващи,<sup>21</sup> възможното значение на продукцията на Ang II от химазата е неясно и все още не са разработени сигурни и ефективни химазни инхибитори.

### Ang 2–8 хептапептид

Ang III е известен от 70-те години с вазоконстриктивния си ефект и освобождаването на алдостерон. Той се образува от Ang II под действието на аминопептидаза A (фиг. 2). Ang III реализира ефектите си – принципно сходни с тези на Ang II, по пътя на AT1- и AT2-рецепторите. Докато Ang II се смята за основен ефектор на PAC, приема се, че Ang III е едновременно ефективен или

гори по-ефективен по отношение на някои AT1-медирувани ефекти, като освобождаването на вазопресин.<sup>23</sup>

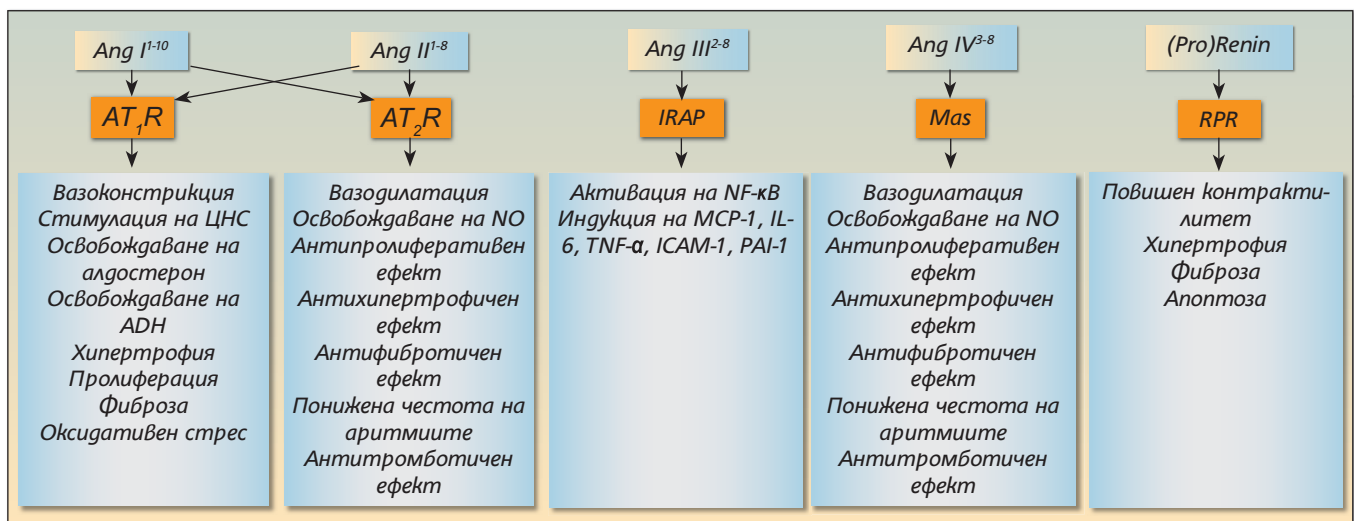
Системната инфузия на Ang II или Ang III при егна и съща плазмена концентрация води до еднакво изразени ефекти върху артериалното налягане, секрецията на алдостерон, екскрецията на натрий и плазмената ренинова активност при кучета; всички посочени ефекти се инхибират от кандесартан. Скоростта на метаболитния клирънс на Ang III е 5 пъти по-висока от тази на Ang II.<sup>24</sup> Това проучване показва, че Ang II играе доминантна роля като ефектор на „класическата“ PAC в циркулацията.

### Ang 3–8 хексапептид

Ang IV може да се образува от Ang III под действието на аминопептидаза M (фиг. 2). Този биологично активен пептид привлича интереса на изследователите след откриването на инсулин-регулираните аминопептидазни рецептори (IRAP),<sup>25, 26</sup> свързващо място и вероятни рецептори (AT4) на Ang IV. Ефектите на Ang IV, медирувани чрез IRAP (фиг. 3), включват бъбречна вазодилатация, хипертрофия и активация на NF- $\kappa$ B и водят до повишена експресия на инхибитора на тромбоцитния активатор 1 (PAI-1), моноцитния хемоатрактантен протеин (MCP-1), интерлевкин-6 и тумор-некротичен фактор  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).<sup>27, 28</sup> Няколко проучвания показваха, че Ang IV има важни регулаторни функции в процесите на когниция, бъбречен метаболизъм и сърдечно-съдово увреждане.<sup>29, 30</sup> Ang IV регулира клетъчния растеж в сърдечните фибробласти, ендотелните клетки и съдовите гладкомускулни клетки. Изглежда, че Ang IV има отношение към възпалителните процеси в съдовата стена и може да играе роля в сърдечно-съдовата патология.

### Ang 1–7 хептапептид

Хептапептидът Ang 1–7 дълго време е бил смятан за лишен от биологична активност, въпреки ранните



Фиг. 3. Ефекти на ангиотензиновите пептиди и ренин/проренин-медирувани ефекти

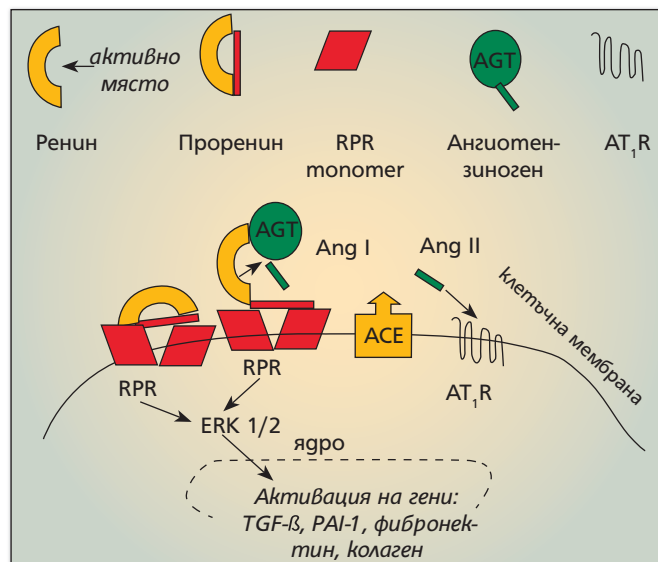
съобщения за биологичните му ефекти.<sup>31</sup> Значението на Ang 1–7 се подчерта от относително скорошното откритие на „новия“ ACE2. Този ензим продуцира Ang 1–7 от Ang II. Ang 1–7 може да се образува и от Ang I или Ang II под действието на други пептидази. През 1988 г. бе установено, че Ang 1–7 освобождава вазопресин от неврохипофизни експланти толкова ефективно, колкото и Ang II.<sup>31</sup> Ang 1–7 има ефекти, противоположни на ефектите на Ang II (фиг. 3) – вазодилатация и антитрофични ефекти, засилване на вазодилатацията, предизвикана от брадикинин.<sup>32</sup> Много експериментални данни показват важно взаимодействие между Ang 1–7 и системата простагландин-брадикинин-NO. Ang 1–7 противодейства на някои ефекти на Ang II. Ang 1–7 се свързва с мастоцитните рецептори (фиг. 2 и 3), които медиат вазодилатативните и антипролиферативните ефекти на хептапептида.

## Ангиотензин-конвертиращ ензим 2

ACE2 е открит относително рано.<sup>33</sup> Това откритие привлече интереса както към ACE2, така и към основния му продукт – Ang 1–7. ACE2 е карбоксипептидаза, която добавя остатък към Ang I, при което се образува Ang 1–9, и два остатъка от Ang II, за да образува Ang 1–7 (фиг. 2). Най-висока е концентрацията на ACE2 в съдовия ендотел в бъбрека, сърцето, хипоталамуса и аортната стена; открит е и в тестиса.<sup>34</sup>

Не са известни механизмите на регулация на експресията на ACE2.<sup>32</sup> Нито ACE-инхибиторите, нито APB инхибират активността на ACE2, но повишават експресията на ACE2 в миокарда и бъбречния кортекс при плъхове.<sup>32</sup> Експресията на ACE2 в сърцето се повишава при миокарден инфаркт.<sup>35</sup>

Има съобщения, че нарушението на гена за ACE2 при мишки води до тежък дефект в контрактилността на сърцето, повишение на плазменото ниво на Ang II и повишена стимулация на гените, индуцирани от сърдечна исхемия.<sup>36</sup> Авторите заключават, че ACE2 е есенциален регулатор на сърдечната функция. Генетичната аблация на ACE при мишки с дефицит на ACE2 напълно нормализира сърдечния фенотип, което е в съответствие с хипотезата за балансиращата роля на ACE/Ang II спрямо ACE2/Ang 1–7 в рамките на RAS. Друго проучване с мишки с дефицит на ACE236 не показва изразен ефект върху сърдечните размери и фракцията на изтласкване.<sup>37</sup> Изследователите съобщават за повишена пресорна чувствителност към инфузията на Ang II и повишени плазмени и бъбречни нива на Ang II по време на инфузията. Това проучване показва важната роля на ACE2 в разграждането на Ang II и регулацията на съдовия отговор към Ang II. Високата концентрация на ACE2 в бъбреците, и особено в проксималните тубули, е от изключително значение. ACE2 вероятно е от критично значение за регулацията на баланса меж-



Фиг. 4. Схематично представяне на взаимодействието на проренина с ренин/прорениновия рецептор (RPR, в димерна форма), водещо до активация на проренина чрез промяна на позицията на просегмент. Активираният ренин продуцира Ang I от ангиотензиноген (AGT), а ангиотензин-конвертиращият ензим продуцира Ang II от Ang I; следователно, Ang II може да активира AT1-рецепторите върху същата клетъчна мембрана. Сигналният път с участието на екстрацелуларна киназа (ERK 1/2) води до активация на гени.

ду реналните ефекти на Ang II и Ang 1–7 и може да се превърне в терапевтична цел.<sup>38</sup> Изглежда, че ACE2 има протективна роля на нивото на бъбрека.<sup>39</sup>

ACE2 и Ang 1–7 по всяка вероятност играят важна роля в сърдечно-съдовата физиология и патофизиология, например в модулацията и балансирането на ефектите на „класическата“ RAS.<sup>39</sup> Експресията и активността на ACE2 в сърцето<sup>40</sup> и бъбрека се повишава в различна степен при терапия с ACE-инхибитори. Това води до локално повишение на продукцията на Ang 1–7 при плъхове – допълнителен благоприятен ефект на ACE-инхибиторите, който отчасти обяснява ефективността на ACE-инхибиторите и APB независимо от повишената плазмена ренинова активност и концентрацията на ангиотензиновите пептиди.

## Ренин/проренинови рецептори

Рениновите рецептори са открити относително наскоро.<sup>41</sup> Те свързват и ренин, и проренин.<sup>42</sup> Установени са два рецептора – рецептор за MBR/инсулин-подобен растежен фактор II (клирънс-рецептор) и специфичен ренинов рецептор, който активира интрацелуларен сигналния път и повишава каталитичната активност на свързания с него ренин върху клетъчната повърхност (фиг. 4). Рениновите рецептори се срещат във висока концентрация в сърцето, мозъка и плацентата, а в по-ниски концентрации – в бъбрека и черния дроб.<sup>42</sup> Висцералната мастна тъкан също експресира ренинови рецептори, а подкожната мастна тъкан ги експресира в по-ниска кон-

центрация.<sup>43</sup> Предполага се, че рениновите рецептори участват в локалната продукция на Ang II и имат отношение към системното ниво на Ang II. Свързването на проренина с рениновия рецептор (фиг. 4) води до превръщане на проренина в активен ренин, активация на митоген-активираните протеин-кинази p44/42 and TGF- $\beta$ , което пък води до повишение на контрактилитета, хипертрофията и фиброзата.<sup>41, 42</sup> Предполага се, че блокирането на рениновите рецептори може да бъде нова терапевтична цел в тъканната протекция.

„Хипотезата за гръжката и вратата“, свързана с активацията на рецепторно свързания ренин, предполага вълнуваща перспектива.<sup>42</sup> Пентапептид, представляващ „гръжката“ в молекулата на проренина (фиг. 4) и покриващ активната му област, доведе до обещаващи резултати в терапията на диабетната нефропатия<sup>44</sup> и превенцията на хипертензивната гломерулосклероза при мишки.<sup>45</sup> Ако тези наблюдения бъдат потвърдени и при човек, те ще променят цялостната концепция за проренина и (про)рениновите рецептори в системата на тъканната RAS и биха могли да се превърнат в потенциални терапевтични цели.

## Тъканна (локална) RAS

Локални RAS са открити в много органи и тъкани.<sup>46</sup> Те съдържат всички компоненти, необходими за продукцията на Ang II и другите ангиотензинови пептиди и съответните им рецептори, а така също и ренин/про-ренинови рецептори. Повечето проучвания показват, че повечето или дори цялото количество ренини, установени в локалните RAS, произлиза от бъбречния ренин.

Тъканните RAS оказват различни ефекти в много органи. В някои органи те действат независимо от циркулиращата RAS – например надбъбречните жлези и мозъка. Други локални системи, например в сърцето и бъбреците, оперират в тясно взаимодействие с циркулиращата RAS. Следователно, циркулиращите компоненти на RAS, като ренин и ангиотензиноген, могат да постъпят от плазмата в тъканите. Смята се, че циркулиращата RAS и локалните RAS имат комплексно действие.<sup>46</sup> Прецизният баланс между активизиращите и инхибиращите фактори на тъканната RAS е от важно значение за поддържането на нормалните физиологични функции на много органи.

Циркулиращата RAS се смята за регулатор на системния обем, електролитния баланс и артериалното налягане, докато локалните RAS имат ограничени тъканни ефекти, свързани с пролиферацията, растежа, протеиновия синтез и органните функции, например в бъбрека, сърцето, мозъка, репродуктивните органи и панкреаса.<sup>46</sup> Някои нови открития, засягащи локалните RAS, са от изключителен интерес – повишената експресия на ACE2 в сърцето след миокарден инфаркт,<sup>35</sup> при сърдечна недостатъчност<sup>40</sup> и по време на терапия с ACE-инхибитори или АРБ. ACE2 е основният гене-

ратор на Ang 1–7 от Ang II в сърцето и количеството на Ang 1–7 и количеството му нараства в периферичната област след миокарден инфаркт.<sup>47</sup>

Компонентите на RAS в мозъка медиират много невробиологични процеси.<sup>48</sup> Така например, невронните AT1-рецептори медиират ефектите на Ang II върху артериалното налягане, водната и солевата хомеостаза и секрецията на вазопресин, докато AT2-рецепторите медиират апоптозата и регенеративните процеси след увреждане.<sup>49</sup> Освен Ang II и Ang III, и Ang IV и Ang 1–7 имат отношение към модуляцията на мозъчните функции, включително ученето и паметта.

Маснатата тъкан също съдържа всички компоненти на RAS, включително функционални ренинови рецептори, и вероятно участва в регулацията на натрупването на висцерална мастна тъкан.<sup>43</sup> Следователно, висцералната RAS може да играе роля в патолофизиологията на метаболитния синдром.<sup>50</sup> Маснатата тъкан е важен източник както на локален, така и на циркулиращ ангиотензиноген и се предполага, че участва в системната регулация на артериалното налягане. Това обаче все още не е потвърдено при хора.

Тестикуларният ACE (100 kDa), по-малка изоформа на ACE (150-180 kDa), играе критична роля в процеса на оплождане чрез освобождаване на глюкозилфосфатидилинозитол-свързан протеин от сперматозоидите. Клетките с дефицит на ACE показват нарушен механизъм на свързване с яйцеклетката.<sup>51</sup> Няма съобщения терапията с ACE-инхибитори да повлиява мъжкия фертилитет.

## Интрацелуларна RAS

Нови данни показват наличие на пълна, функционална интрацелуларна RAS в клетките.<sup>52</sup> Вътреклетъчната RAS медира калциевите потоци и генната активация.<sup>53</sup> Вътреклетъчният Ang II води до развитие на сърдечна хипертрофия при мишки *in vivo*.<sup>54</sup> Следователно, интрацелуларно приложените АРБ могат само отчасти да блокират вътреклетъчния Ang II. Ефектите на вътреклетъчната RAS все още не са изяснени.

## ACE2 и птичи грип

Изненадващо е откритието, че ACE2 действа като рецептор за тежкия остър респираторен синдром (SARS), свързан с *coronavirus*.<sup>55</sup> Смята се, че ACE води до белодробно тъканно увреждане и едем чрез продукцията на Ang II. При нормални условия ACE2 противодейства на тези увреждащи ефекти, но след свързването на SARS-вируса към ACE2 и неговата репликация, експресията на ACE2 се понижава, образува се по-малко количество Ang 1–7 от Ang II и се засилва AT1-рецепторната стимулация. Инжектирането на рекомбинантен ACE2 в мишки ги протектира от остро увреждане на белия дроб, предизвикано от сепсис или аспирация на кисе-

лина.<sup>56</sup> Следователно ACE2 може да има протективен ефект и спрямо потенциално леталното белодробно увреждане, свързано със SARS.<sup>56</sup>

## РАС и артериално стареене

Стареенето се асоциира с промяна на някои структурни и функционални характеристики на големите артерии. Повишената дебелина и ригидност на артериалната стена, скоростта и нарастването на пулсовата вълна и влошаването на ендотелната функция са белези за артериално стареене.<sup>57</sup> Тези промени стават основа за развитие на свързаната със стареенето сърдечно-съдова болест. Сърдечно-съдовата болест от своя страна акцелерира тези патологични процеси. Има данни, които показват ролята на РАС в процесите на артериално стареене и сърдечно-съдовата болест.

Артериалните компоненти на сигналния път на Ang II ускоряват процесите на стареене.<sup>57</sup> Сигналният път на Ang II, медиран по пътя на AT1-рецепторите, повишава продукцията на колаген в артериалната стена, повишава активността на редуцираните форми на НАДФ-оксидазата и стимулира миграцията на съдови гладкомускулни клетки. Повишеното образуване на реактивни кислородни радикали води до активация на металопротеазите, понижаване на бионаличността на NO и ендотелна дисфункция. Образуването на кислородни радикали, индуцирано от Ang II, може да доведе до тъканно стареене и свързана с него сърдечно-съдова болест.<sup>58</sup> Ang II активира и пътя на NF-κB и проинфламаторните цитокини.<sup>6</sup> Следователно, Ang II играе централна роля в много процеси, които са отговорни за артериалното стареене и функционалните изменения.

Ново проучване<sup>59</sup> с мъжки плъхове Wistar показва, че терапията с ACE-инхибитор (еналаприл, 10 mg/kg дневно) или APB (лосартан, 30 mg/kg) за 18 месеца води до удължаване на живота с 21% (еналаприл) или 19% (лосартан) в сравнение с нелекувани контролни плъхове. Разликата в продължителността на живота не може да бъде обяснена със сърдечно-съдова протекция. Изследователите предполагат, че удължаването на продължителността на живота може да бъде обяснено с редукция на образуването на кислородсъдържащи радикали и редукция на оксидативния стрес.

## Генетика на РАС

В съответствие с общоприетата важност на РАС в патофизиологията на сърдечно-съдовата болест, много мутации на гените, кодиращи компоненти на РАС, са асоциирани с хипертония и сърдечно-съдови болести.

Генът за ангиотензиноген е асоцииран с хипертония,<sup>60</sup> но опитите за предикция на отговора към антихипертензивни медикаменти в зависимост от полиморфизма на ангиотензиногеновата молекула все още не са довели до окончателни резултати. Има съобщения за асоциация на AT1- и AT2-рецепторните гени с хипертония, но

асоциацията им с отговора към антихипертензивната терапия също е неубедителна. В кохорта хипертензивни пациенти от Китай е наблюдавана умерена корелация между хаплотипи на комбиниран полиморфизъм (засягащ един нуклеотид) на ангиотензиноген и AT1-рецептора – редукция на систолното налягане с 13% и на диастолното налягане с 9% при терапия с ACE-инхибитор.

Проспективно проучване, включващо 2579 мъже от Великобритания, установява асоциация между AT1-рецепторния генотип 1166CC и повишения сърдечно-съдов риск, независимо от артериалното налягане,<sup>61</sup> докато наличието на AT II-рецепторен алел 1675A е асоциирано с повишен риск само за високо систолно налягане (>165 mmHg). Като цяло предиктивната мощност на РАС-гена е умерена.

Съобщава се и за възможна роля на AT2-рецепторите в централната нервна система. Отсъствието или мутацията на AT2-рецепторен ген при хора е асоциирано с тежко, свързано с X-хромозомата изоставане на умственото развитие,<sup>62</sup> което показва връзката между компонентите на РАС и развитието на когнитивните функции. Интересен е фактът, че единичната мутация на рениновия рецепторен ген е налична при пациенти с X-свързано изоставане на умственото развитие и епилепсия.<sup>63</sup> Функционален анализ откри, че мутираният ренинов рецептор може да свърже ренина и да повиши каталитичната му активност. Тези наблюдения потвърждават важността на РАС в когнитивните процеси и указват специфична нова роля на рениновия рецептор в развитието на мозъка и когнитивните функции.<sup>63</sup>

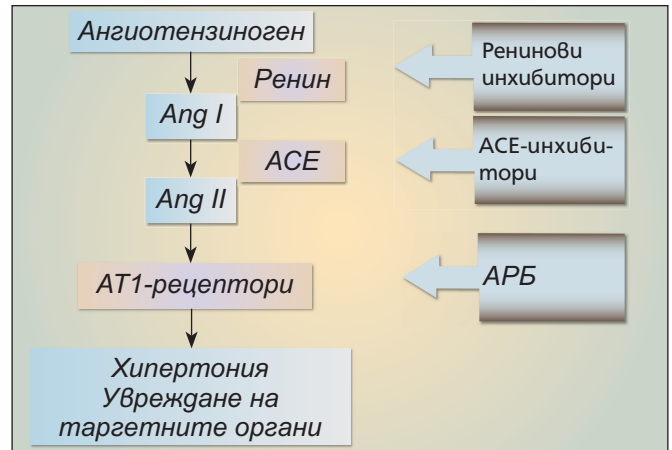
Значително задълбочаване на знанията ни за физиологията и патофизиологията на РАС е постигнато чрез генетична модификация на експериментални животни, плъхове и мишки. Така например, мишките ACE 1/3, хетерозиготи по гена за ACE,<sup>64</sup> нямат ендотелна ACE, но въпреки това са способни да поддържат физиологичните си процеси в норма. Предполага се, че това се дължи на компенсаторното повишение на бъбречната продукция на ренин, последвано от повишена продукция на Ang II от неендотелния ACE, което показва пластичността на РАС.

## Инхибиция на РАС

Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим и APB (фиг. 5) се смятат за крайъгълни камъни в превенцията и терапията на хипертонията и сърдечно-съдовата болест, потвърждават резултатите от множество клинични проучвания и клиничната практика. Скоросен мета-анализ<sup>65</sup> показва, че ACE-инхибиторите и APB имат подобни зависимости от артериалното налягане ефекти за риска от инсулт, коронарна болест на сърцето и сърдечна недостатъчност. За ACE-инхибиторите, но не и за APB, има данни за независими от артериалното налягане ефекти върху риска от коронарна болест на сърцето. Благоприятните ефекти на

АСЕ-инхибиторите и АРБ върху бъбречния изход вероятно се дължат на антихипертензивния им ефект, докато ренопротективните ефекти при диабетици вероятно отчасти зависят от фактори, независими от артериалното налягане.<sup>13</sup> Действително, няколко проучвания потвърдиха, че и АСЕ-инхибиторите, и АРБ имат и допълнителни благоприятни ефекти, освен антихипертензивния им ефект. Няколко проучвания показаха редукция на новопоявата на диабет с 15–30% по време на терапия с АСЕ-инхибитори или АРБ.<sup>66</sup> Механизмите, по които се реализират тези ефекти, все още са неясни, но предлагат значими предимства на терапията с РАС-инхибиторите в условията на глобална епидемия от диабет.

Комбинираната блокада на РАС с АСЕ-инхибитори и АРБ осигурява допълнителни предимства в сравнение с монотерапията с всеки от тези медикаментозни класове. Тези предимства обаче не бяха потвърдени от проучването ONTARGET, което сравнява терапията с телмисартан, рамиприл или комбинация от двата медикамента при 25 620 пациенти с висок сърдечно-съдов профил. От особен интерес в проучването е употребата на телмисартан – най-мощният активатор на пероксизомният пролифератор-активиран рецептор  $\gamma$ , медиатор на множество благоприятни ефекти. В проучването ONTARGET средното артериално налягане е по-ниско в групата на телмисартан (0,9/0,6 mmHg) и комбинираната терапия (2,4/1,4 mmHg) в сравнение с рамиприл. Телмисартан и рамиприл имат сходна ефективност по отношение на първичния критерий при пациентите със съдова болест или диабет. Комбинираната терапия с телмисартан и рамиприл е свързана с повече нежелани ефекти (хипотония, бъбречна дисфункция) без значимо повишение на ползата. Въ-



Фиг. 5. Налични към момента инхибитори на ренин-ангиотензиновата система

веждането на първия перорален ренинов инхибитор – алискирен, повиши допълнително интереса към новите възможности на пълната блокада на РАС в превенцията и терапията на сърдечно-съдовата болест (фиг. 5). Ранните резултати за приложението на алискирен са обещаващи и показват, че антихипертензивният му ефект е толкова мощен, колкото и този на другите антихипертензивни медикаменти. Комбинацията на ренинови инхибитори с АСЕ-инхибитори и АРБ може да бъде решение на проблема „рениново избягване“, който се състои в това, че АСЕ-инхибиторите и АРБ могат да загубят отчасти ефективността си при продължително лечение. Много въпроси все още очакват своя отговор – какви последствия би имало блокирането на продукцията на Ang 1–7 или благоприятните AT2-рецептор медиранни ефекти изчезнат напълно? Само добре планирани и прецизно проведени експерименти и проучвания могат да отговорят на тези въпроси.

## Книгопис

- 1 Tigerstedt R, Bergman P. Niere und Kreislauf. *Scand Arch Physiol* (Germany) 1898; 8:223–71.
- 2 Ondetti MA, Rubin B, Cushman DW. Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents. *Science* 1977; 196:441–4.
- 3 Timmermans PB, Wong PC, Chiu AT et al. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev* 1993; 45:205–51.
- 4 Kumar R, Singh VP, Baker KM. The intracellular renin-angiotensin system: a new paradigm. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18:208–14.
- 5 Ran J, Hirano T, Fukui T et al. Angiotensin II infusion decreases plasma adiponectin level via its type 1 receptor in rats: an implication for hypertension-related insulin resistance. *Metabolism* 2006; 55:478–88.
- 6 Ruiz-Ortega M, Esteban V, Ruperez M et al. Renal and vascular hypertension-induced inflammation: role of angiotensin II. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15:159–66.
- 7 Ramracheya RD, Muller DS, Wu Y et al. Direct regulation of insulin secretion by angiotensin II in human islets of Langerhans. *Diabetologia* 2006; 49:321–31.
- 8 Chu KY, Lau T, Carlsson PO, Leung PS. Angiotensin II type 1 receptor blockade improves beta-cell function and glucose tolerance in a mouse model of type 2 diabetes. *Diabetes* 2006; 55:367–74.
- 9 Assimakopoulos-Jeannet FD, Blackmore PF, Exton JH. Studies of the interaction between glucagon and alpha-adrenergic agonists in the control of hepatic glucose output. *J Biol Chem* 1982; 257:3759–65.
11. Culman J, Baulmann J, Blume A, Unger T. The renin-angiotensin system in the brain: an update. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2001; 2:96–102.
12. Li J, Culman J, Hortnagl H et al. Angiotensin AT2 receptor protects against cerebral ischemia-induced neuronal injury. *FASEB J* 2005; 19:617–9.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.