

# 5.

## BÖLÜM

# RAAS BLOKÖRLERİ

Serdar SÖNER<sup>1</sup>

### RENİN-ANİYOTENSİN-ALDOSTERON SİSTEMİ

Renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAS) kan basıncı ve sodyum düzenlenmesinde son derece önemlidir. Sistemik dolaşımdaki etkileri bilinen bu sistemin özellikle kalp, kan damarları, beyin ve böbrekler üzerindeki reseptörleri üzerinden lokal etkileri de tanımlanınca sistemin değeri son dönemde artmıştır. Sistemik dolaşımda RAS, daha çok homeostatik ve kısa süreli etkiler oluştururken; dokularda kan basıncı, kardiyak hipertrofi ve organ fonksiyonlarına uzun süreli etkileri bulunmaktadır.

Renin anjiyotensin aldosteron kaskadı karaciğerden salgılanan bir protein olan anjiyotensinojen ile başlar. Renal jukstaglomeruler hücrelerden salgılanan renin enzimi anjiyotensinojeni anjiyotensin I'e çevirir. Anj-I daha sonra anjiyotensin converting enzim (ACE) aracılığıyla anjiyotensin II'ye çevrilir.

**Renin:** Hem dolaşım sistemi hem de birçok organda bulunan ve bir preprohormon olan renin, renal afferent arterioller üzerindeki jukstaglomeruler hücrelerde prorenin formunda depo halinde bulunur. Renin salgılanması temelde 3 uyarana bağlıdır; glomeruler afferent basıncın düşmesi, sempatik sinir uyarısı ve makula densaya gelen sodyum miktarının azalması. Dolaşımda artan Anjiyotensin II ve buna bağlı artan Anjiyotensin II reseptörlerinin (AT-1-AT2 reseptörleri) stimülasyonu renin salgılanmasını negatif feedback ile azaltır.

**Anjiyotensin II(Anj II):** RAS kaskadının en aktif ürünüdür. Anj II ile beraber diğer biyoaktif ürünler de (Anj III, Anj IV, Anj 1-7) bu sistemde oluşur. Anj II doğrudan etkiyle vasokonstrüksiyon ve miyokard kasılma gücünde artışa (pozitif inotropik etki) neden olur, aldosteron salınmasını uyarır, adrenal medulla ve sempatik sinir uçlarından katekolamin salınmasını artırır. Sodyum dengesi üzerindeki etkilerini böbrekler ve bağırsaklarda yapar. Tablo 1'de tüm etkileri gösterilmiştir. Anjiyotensin II'nin 4 reseptörü bulunmaktadır. Ancak etkinliğinin büyük bir bölümünü

<sup>1</sup> Uzm. Dr., SBÜ Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, drserdar\_89@hotmail.com

artırırlar. ACEİ ve ARB'ler prorenin seviyelerini artırdıkları için RAAS kaskadını optimal olarak inhibe edemezler. Anjiotensin kaçış fenomenine neden olan bu durumdan dolayı RAAS kaskadının daha etkili blokleri arayışı sonucu RAAS'ın ilk hız belirleyici basamağı olan renin inhibiyonu arayışı sonucunda direkt renin inhibitörleri araştırılmıştır. Direkt renin inhibitörleri plazma renin aktivitesini ilk ve hız kısıtlayıcı düzeyde azaltarak RAAS kaskadını bloke ederler. Klinikte etkinliği olan DRİ çalışmalarında birçok ajan çalışılmış fakat düşük oral biyoyararlanım, kan basıncı kontrolünde zayıf etkinlik ya da kısa yarı ömür gibi nedenlerle tedavide yer edinememişlerdir(41). Bu çalışmalarda S3sp cebinin bulunması ile renine daha selektif bağlanabilen ve şuaana kadar bulunan en etkin insan renin inhibitörü olan aliskiren üretilmiştir(42). Aliskiren alındıktan sonra plazma renin konsantrasyonunda (PRK) doz bağımlı olarak (3-10 mg/kg) gerçekleşen artış renin inhibisyonunun ne denli etkin olduğunu ortaya koymuştur. Renin düzeyi ilk 120 dakikada artmaya başlayıp, minimum 24 saat yüksek düzeyde plazmada tespit edilmiş ve PRA da en az 24 saat kadar bloke edilmiştir. Çalışmalar sonunda 2007'de ilk direkt renin inhibitörü olan aliskiren hem ABD hem de Avrupa'da onay almıştır.

**Etki mekanizması:** Renal renin üretimi Anj II üzerinden negatif geri bildirimle düzenlenir. Anj II etkilerini (ARB) ya da üretimini inhibe eden (ACE-İ, DRİ) ajanlar ortamda azalan Anj II'nin pozitif geri bildirim ile renin üretimini artırırlar. Bu da PRK'da artışa neden olur. Böylece ACE-İ ve ARB kullanımıyla PRA artarak Anj II oluşumunu sağlarken DRİ plazma reninin etkinliğini önleyip PRA'yı azaltmaktadır. Renin düzeyinin artmasına rağmen aktivitesi (PRA) azalmaktadır. Renin düzeyinin değil aktivitesinin azalmasıdır önemli olan. Aliskiren reninin aktif bölümüne bağlanıp PRA'yı azaltan ilk direkt renin inhibitörüdür. Renin molekülündeki çukura tutunarak anjiyotensinojenin bu bölgeye bağlanış Anj I'e dönüşmesini önler.

DRİ'leri dolaşımdaki renine bağlanıp geri alınımını önler, dokudaki reseptörle aktifleşen prorenini de bağlar. Bu nedenle reseptör aracılı Anj II üretimi hem dolaşımda hem de dokularda bloke edilir.

## KAYNAKLAR

1. Berry C, Touyz R, Dominiczak A, et al. Angiotensin receptors: signaling, vascular pathophysiology, and interactions with ceramide. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2001;281(6):H2337-H65.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021-104.
3. Grossman E, Messerli FH, Neutel JM. Angiotensin II receptor blockers: equal or preferred substitutes for ACE inhibitors? *Arch Intern Med*. 2000;160(13):1905-11.
4. Chalmers J. WHO-ISH hypertension guidelines committee. 1999 world health organiza-

- tion-international society of hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens.* 1999;17:151-85.
5. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med.* 1997;157(21):2413-46.
  6. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018;71(6):e13-e115.
  7. Niskanen L, Hedner T, Hansson L, et al. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/ $\beta$ -blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care.* 2001;24(12):2091-6.
  8. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *New England Journal of Medicine.* 1994;330(13):877-84.
  9. See S. Angiotensin II receptor blockers for the treatment of hypertension. Expert opinion on pharmacotherapy. 2001;2(11):1795-804.
  10. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2001;345(12):851-60.
  11. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *New England journal of medicine.* 2001;345(12):861-9.
  12. Lonn E, Yusuf S, Dzavik V, et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation.* 2001;103(7):919-25.
  13. Yusuf S, Sleight P, Pogue Jf, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *The New England journal of medicine.* 2000;342(3):145.
  14. Schmieder RE, Schlaich MP, Klingbeil AU, et al. Update on reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension (a meta-analysis of all randomized double-blind studies until December 1996). *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 1998;13(3):564-9.
  15. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet (London, England).* 2000;355(9215):1582-7.
  16. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *New England Journal of Medicine.* 2004;351(19):1952-61.
  17. Dursun H, Kozan Ö. Anjiyotensin reseptör blokerlerinin kardiyovasküler süreçteki yerleri. *TÜRK KARDİYOLOJİ DERNEĞİ ARŞİVİ.* 2013;41(Supp: 5):10-7.
  18. Ruilope LM, Schmieder RE. Left ventricular hypertrophy and clinical outcomes in hypertensive patients. *American journal of hypertension.* 2008;21(5):500-8.
  19. Karalliedde J, Smith A, DeAngelis L, et al. Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering. *Hypertension.* 2008;51(6):1617-23.
  20. Matsui Y, Eguchi K, O'Rourke MF, et al. Differential effects between a calcium channel block-

- er and a diuretic when used in combination with angiotensin II receptor blocker on central aortic pressure in hypertensive patients. *Hypertension*. 2009;54(4):716-23.
21. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *The Lancet*. 2002;359(9311):995-1003.
  22. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke*. 2005;36(6):1218-24.
  23. Diener H-C, Sacco RL, Yusuf S, et al. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *The Lancet Neurology*. 2008;7(10):875-84.
  24. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1547-59.
  25. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature*. 2002;417(6891):822-8.
  26. Der Sarkissian S, Grobe JL, Yuan L, et al. Cardiac overexpression of angiotensin converting enzyme 2 protects the heart from ischemia-induced pathophysiology. *Hypertension*. 2008;51(3):712-8.
  27. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nature medicine*. 2005;11(8):875-9.
  28. Backhaus A. Coronavirus: why it's so deadly in Italy. Demographics and why they are a warning to other countries *Medium*. 2020.
  29. AlGhatrif M, Cingolani O, Lakatta EG. The dilemma of coronavirus disease 2019, aging, and cardiovascular disease: insights from cardiovascular aging science. *JAMA cardiology*. 2020.
  30. Zhang H, Baker A. Recombinant human ACE2: acing out angiotensin II in ARDS therapy. Springer; 2017.
  31. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 2020;395(10234):1417-8.
  32. Zhang T, Sun L, Feng R. Comparison of clinical and pathological features between severe acute respiratory syndrome and coronavirus disease 2019. *Zhonghua jie he he hu xi za zhi= Zhonghua Jiehe he Huxi Zazhi= Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*. 2020;43:E040-E.
  33. Organization WH. COVID-19 and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and receptor blockers: scientific brief, 7 May 2020. World Health Organization; 2020.
  34. EROĞLU İm, UYAROĞLU OA, GÜVEN GS. Güncel Veriler Işığında COVID-19 ve Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi İlişkisi. *Osmangazi Tıp Dergisi*.43(1):88-95.
  35. De Gasparo M, Joss U, Ramjoue H, et al. Three new epoxy-spirolactone derivatives: characterization in vivo and in vitro. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1987;240(2):650-6.
  36. Eschalier R, McMurray JJ, Swedberg K, et al. Safety and efficacy of eplerenone in patients at high risk for hyperkalemia and/or worsening renal function: analyses of the EMPHASIS-HF study subgroups (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure). *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(17):1585-93.
  37. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(10):709-17.
  38. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with

- left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(14):1309-21.
39. Weinberger MH, Roniker B, Krause SL, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild-to-moderate hypertension. *American journal of hypertension*. 2002;15(8):709-16.
  40. Jeunemaitre X, Chatellier G, Kreft-Jais C, et al. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *The American journal of cardiology*. 1987;60(10):820-5.
  41. Maibaum J, Feldman DL. Renin inhibitors as novel treatments for cardiovascular disease. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2003;13(5):589-603.
  42. Wood JM, Maibaum J, Rahuel J, et al. Structure-based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor. *Biochemical and biophysical research communications*. 2003;308(4):698-705.