

Kalp ve Damarlarda Lokal Doku Renin Angiotensin Sistemi. Angiotensin Konverting Enzim inhibitörlerinin Kardiovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri

LOCAL TISSUE RENIN ANGIOTENSIN SYSTEM IN HEART AND BLOOD VESSELS. ACTIONS OF ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS IN CARDIOVASCULAR SYSTEM

Prof.Dr.OlcaySAĞKAN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD, SAMSUN

ÖZET

Renin angiotensin sistem (RAS) kardiovasküler sistemin düzenlenmesinde ve mayi elektrolit homeostasisinde katkıda bulunan klasik bir endokrin sistemdir.

Son yıllarda kan damarları, kalp, böbrek, beyin gibi birçok dokularda lokal bir angiotensin sistemin varlığı gösterilmiştir. Angiotensin, bu dokularda angiotensin mediatörleri üzerine autocrine/paracrine etki ile lokal olarak meydana gelir.

Dokudaki angiotensin II miyokardın fonksiyonları üzerine bilhassa iskemi ve reperfüzyon esnasında etki eder. Keza kalp ve damarlarda hipertrofiye önemli rol oynar.

Angiotensin konverting enzim inhibitörleri dolaşımdaki RAS'den bağımsız olarak doku RAS inhibe eder. Kalp ve damarlardaki hipertrofiyi önler veya azaltır.

Anahtar Kelimeler: Renin angiotensin sistem, Konverting enzim inhibitörleri

T Klin Kardiyoloji 1993, 6:49-52

Günümüzde inanılması güç olmakla beraber 20-25 yıl öncesine kadar kardiovasküler sistem üzerine renin anjiotensin sisteminin (RAS) etkisi bilinmiyordu. RAS kardiovasküler sistem düzenlenmesinde ve mayi elektrolit homeostasisde katkıda bulunan klasik bir endokrin sistemdir. Renin arteriyel kan basıncı azalması, intravasaler volüm azalması, hiponatremi, hiperkalemi veya böbrekte adrenerjik uyarıların artması ile böbrekten salınır. Karaciğerden salınan anjiotensinojene etki ederek konverting enzimle (CE) anjiotensin II (A-II)'ye dönüşen anjiotensin I (A-I)'i meydana getirir. Dolaşımda meydana gelen A-II hedef organa ulaşır.

Geliş Tarihi: 15.6.1992

Kabul Tarihi: 18.7.1992

Yazışma Adresi: Prof.Dr.OlcaySAĞKAN
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji ABD, SAMSUN

TurkJCardiol 1993, 6

SUMMARY

The renin angiotensin system (RAS) has been considered to be the classical endocrine system contributing to the cardiovascular regulation and fluid-electrolyte homeostasis. In recent years the presence of renin angiotensin system has been shown in local tissues such as blood vessel walls, the heart, the kidney, the brain, and elsewhere. Angiotensin is produced locally by autocrine/paracrine influences on the angiotensin mediators in these tissues.

Angiotensin II influences myocardial function especially during ischemia and reperfusion. It also plays an important role in vascular and cardiac hypertrophy. Actions of ACE inhibitors not only block serum ACE also exert an action by inhibiting tissue ACE. They prevent and reduce vascular and cardiac hypertrophy.

Key Words: Renin angiotensin system, Converting enzyme inhibitors

Turk J Cardiol 1993, 6:49-52

Son yıllarda bu klasik RAS tanımından farklı olarak çeşitli dokularda (kalp, arterler, böbrek, beyin ve adrenal glandlarda) autocrine ve paracrine düzeyde organize olan lokal RAS'in varlığı gösterildi (1-6). Hipertansiyonlu hastaların ekseriyetinde dolaşımdaki RAS aktivasyonunun önemli rol oynamaması, anjiotensin konverting enzim inhibitörlerinin (ACEİ) düşük renin düzeyi olan hastalardaki antihipertansif etkileri dokuda gelişen lokal RAS'in önemini belirtir.

DAMAR DUVARINDA RAS

Dokuda RAS'in en Önemli lokalizasyonu damar duvarıdır. Damar duvarında RAS komponentlerinin ve lokal olarak A-II'nin meydana gelmesi için gerekli genetik materyalin varlığı gösterilmiştir (1). Aortik düz adale kültürlerinde renin sentez edilmiş ve damar endotel hücre kültürlerinde renin genleri bulunmuştur. Keza ACE'nin küçük ve büyük arterlerin endotel tabaka-

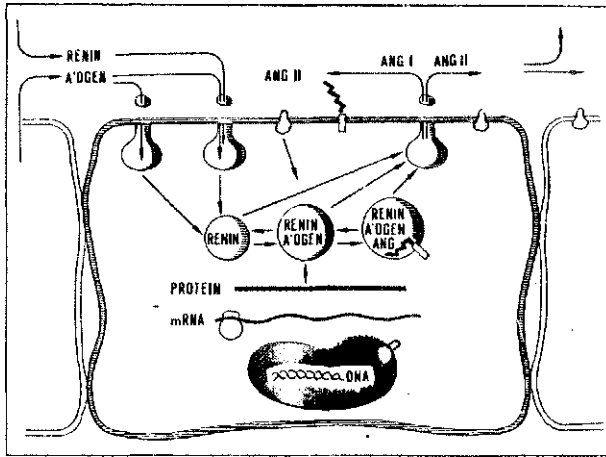
49

sında yaygın olarak bulunduğu, damar düz adale hücrelerinde, adventisyada da bulunabildiği belirtilmiştir (1,2). Anjiotensin reseptörleri düz adale hücrelerinde ve endotel hücrelerinde damar boyunca bulunur. Lokal olarak meydana gelen A-II dolaşımında bulunan RAS'den bağımsızdır (1,2).

Dokudaki A-M'nin sentez yeri henüz tam anlaşılmamıştır. İleri sürülen bir düşünüşe göre A-II damar duvarındaki RAS tarafından meydana getirilir. Renin ve anjiotensinojen endocytosis reseptörleri ile dolaşan kandan alınabilir veya hücrede lokal olarak sentez edilebilir. Damar duvarının çeşitli kompartımanlarında A-I'in A-II dönüşüm yeride tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda A-II damar duvarının endotel tabakasının dışında meydana geldiği belirtilmektedir (7,8). İntrasellüler sentez edilen A-I exocytosis ile serbest kalır ve hücre endotelinin lümen bölgesinde ACE ile birleşerek A-II meydana getirebilir. Buna alternatif olarak A-II bizzat hücre içinde de sentez edilebildiği belirtilmiştir (4,7,8). Dokuda lokal olarak sentez edilen A-II aynı hücrenin reseptörüne (autocrine) veya komşu hücrenin reseptörüne (paracrine) veya nükleuslarındaki reseptöre bağlanır (Şekil 1)-

Bu peptit damar fonksiyonlarında değişikliklere neden olur (Tablo 1). Direk olarak veya sempatik yolla damar tonusuna etki eder. Değişik yolla hipertansiyona katkıda bulunur.

İlk olarak, damar düz adale hücrelerinde A-II reseptörlerini uyarabilir. İkinci olarak, sinir uçlarından norepinefrin salınımını artırır veya norepinefrine yanıtı artırır. Üçüncü olarak, transmembranda Na ve Ca kanallarını uyarabilir (9). Vasoaktif olan peptit endotelin prostosiklin sentezinide etkiler (10).



Şekil 1. Damar endotel hücrelerinde lokal ANG II meydana gelmesini gösteren model. Renin ve anjiotensinojen (A'ögen) endocytosis reseptör ile dolaşan kandan alınabilir veya hücrede lokal olarak sentez edilir, intrasellüler sentez edilen ANG I exocytosis ile serbest kalınca hücre membranının lümen bölgesinde ACE ile birleşerek hücre dışında ANG II'yi meydana getirir. Keza ANG II hücre içinde de sentez edilebilir. ANG II aynı hücrenin reseptörüne (autocrine) veya komşu hücrelere (paracrine) veya nükleusların reseptörlerine bağlanabilir.

Tablo 1. Damardaki renin anjiotensin sisteminin etkileri

- Damarın bölgesel tonusunu ve kan akımını düzenler
- Kronik hipertansiyonun patogeneziinde rol oynar
- Damar duvarında hipertrofiye neden olur
- RAS'in ACE inhibitöre yanıtını belirler
- Damar duvarının zedelenme ve inflamasyona yanıtını belirler.

Tablo 2. Kalp dokusundaki anjiotensin sisteminin fizyolojik rolü

- Koronerde vasokonstriksiyon yapar
- Kalbin kontraktibilitesini artırır
- Kardiak myositlerde hipertrofiyi uyarır
- İskemi ve reperfüzyon lezyonlarında myokard metabolizmasına etki eder
- İskemi ve reperfüzyon lezyonlarında ventriküler aritmiye neden olur.

Son yıllarda A-II'nin kardiak myositlerde protein sentezini uyararak, aortik düz adale hücrelerinde mitojenik etki ile proliferasyona neden olduğu belirtilmektedir (11-14). Görülmektedir ki A-II gerek dokuda teşekkül etsin, gerek dolaşımdan gelsin hipertansiyon ve aterosklerozda görülen damar duvarında ve kalp adalesinde gelişen hiperplasi ve hipertrofiye önemli rol oynamaktadır.

KALPDE LOKAL RENİN ANJİOTENSİN SİSTEMİ

Deney hayvanlarında kalp dokusunda renin ve anjiotensin sisteminin mesenjeri olan ribonükleid asit bulunmuştur (15,16). Dzau (2) tarafından renin ve anjiotensinojenin atrium ve ventrikülerin myositlerinde bulunduğu, bilhassa sağ atriumda sol atrium ve ventriküllerden fazla olduğu gösterilmiştir.

Linz (17) ve Lindpaintner (16) perfüze edilen isole bir rat kalbine A-I vererek koroner sinüsten alınan kanda A-M'nin düzeyini ölçtüler ve kalpde lokal olarak A-I'in hızla Ali'ye dönüştüğünü, ACEI verilirse bu dönüşümün önlendiğini belirttiler. Bu veriler kalpde aktif faaliyet gösteren ACE'nin var olduğunu gösterir.

Anjiotensin kardiak fonksiyonları çeşitli tarzda etkiler (Tablo 2). İskemi ve reperfüzyon esnasında myokardın elektriksel stabilitesine ve metabolizmasına etki edebilir (17). Reperfüzyon aritmilerinin nedeni A-I ve A-II'nin artışına bağlıdır. A-II iskemik myokarda arzu edilmeyen etki meydana getirdiği için buna etki eden ACEI'nin kalbi koruyucu etkileri olacağı acıktır (16,18).

Kardiak anjiotensin damar duvarında olduğu gibi direk ve indirek etki ile kalbin sempatik aktivitesini artırarak yukarıda belirtildiği gibi kardiak hipertrofiye neden olur (2,16,19). Yeni çalışmalarda Ali'nin grovth faktör gibi etki ettiği gösterilmiştir (16). ACEI afterload'dan bağımsız olarak hipertansiyonda gelişen kardiak hipertrofiyi önler veya hafifletir. ACEI'nin bu özelliğinin myo-

kardın growth faktörü üzerine etki eden A-U'nin bloke edilmesine veya kan basıncının azaldığına bağlı olup olmadığı tam bilinmemektedir.

ANJİOTENSİN KONVERTİNG ENZİM İNHİBİTÖRLERİ KALP VE DAMAR ÜZERİNE ETKİSİ

Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri kardio-vasküler hastalıklarının tedavisinde önemli yeni bir ilaç grubunu oluşturur. Bu ilaçlar birbirlerinden:

1- Farmokinetik, farmodinamik 2- Belli başlı etki yerleri ve 3- Etki mekanizmalarına göre farklılıklar göstermekle birlikte tümünün etkisi ACE'İ inhibe ederek A-II'nin teşekkülünü önlemektedir (2). ACE'İ yalnızca plazmadaki ACE inhibe etmez dokuda meydana gelen ACE'yide inhibe eder. Sulfidril komponenti içerip içermediklerine göre iki büyük gruba ayrılır. Bu ilaçların kalbde, kan damarlarında ve diğer dokularda penetrasyonu ve dağılımı farklıdır. Bunda ilaçların kimyasal yapısı ve fizyokimyasal özellikleri önemli rol oynar. Örneğin lipofilik ACE'İ'ler santral sinir sistemine hızla penetre olur ve birikir. Beyin RAS üzerine etkileri hidrofilik olanlardan daha fazladır. Buna benzer olarak sulfidril içeren kaptopril ve sulfidril içermeyen enaprilin dokulardaki konsantrasyonları ve etki süreleri farklıdır. Kaptoprilin beyin dokusundaki ACE üzerine etkisi daha hızlı ve belirgindir. Enaprilin ise renal ACE üzerine etkisi daha fazladır (20).

ACE'İ'ler arasında farkı gösteren bir diğer çalışma Antonacio ve Mc Gill (21) tarafından belirtildi. Hipertansiyonda kaptopril sempatik sinir uyarılarına ve norepinefrine pressor yanıtı azaltır. Enaprilde bu etki yoktur (22).

Klinik ve deneysel çalışmalar ACE'İ'lerin kalbin, damarların ve böbreklerin korunmasında önemli olduğu gösterildi. ACE'İ'lerin olumlu etkileri yalnızca lokal A-II'nin meydana gelmesini önlemek değildir.

Bradikinin yıkımından sorumlu olan ACE'ye özdeş kininase M'nin etkisini kaldırarak lokal kinin etkisini kuvvetlendirmesidir. Bradikinin isole kalbde ve kardiyak myositlerde koroner ve kapiller kan akımını artırır. Diğer taraftan kardiyak prostasiklin biosentezini uyarır, doku plazminojen aktivitesini ve endotelin relaksin faktörünün salınımına neden olur (23,24).

ACE'İ'lerinin konjestif kalp yetmezliklerine etkileri farklıdır. Kaptoprilin sistemik damar resistansını azaltması, kardiyak indeksi artırması enaprilinle nazaran daha fazladır (22).

Birçok çalışmada sulfidril komponentlerinin serbest oksijen radikallerini ortadan kaldırdığı, myokard infarkt bölgesini azalttığı belirtildi (25,26). ACE'İ'leri reperfüzyonun neden olduğu myosit harabiyetini koruyabilir. İskemi başlangıcında veya reperfüzyondan önce verilirse etkili olur. Serbest oksijen radikallerini temizleyebilir ve myokardın reperfüzyon hasarını ve stunnid myokardı koruyabilir (16,18,26,27). Bu sulfidril komponentini içe-

Tablo 3. Anjiotensin konverting enzim inhibitörlerinin kalbi koruyucu etkisi

- Koroner kan akımını artırır
- Potasyum homeostasisi korur
- Kalbin sempatik aktivitesini azaltır
- Sol ventrikül hipertrofisini önler veya azaltır
- Ventriküler remodellingi önler
- Antiaritmik etki eder.

ren ACE'İ'lerin kalbi koruyucu özelliğini gösterir. Bu etki ACE üzerindeki etkilerden bağımsızdır (27).

Özetleyecek olursak, ACE'İ'lerin kalbi koruyucu etkisi, koroner kan akımını ve potasyum homeostasisini sağlaması, kalbin sempatik aktivitesini azaltması, antiaritmik etkisi ve sol ventrikülün şekil değiştirmesini (remodiling) önlemesi ve hipertrofisini azaltmasına bağlıdır (Tablo 3).

Sistemik hipertansiyonda, sistemik kan basıncı plazma renin aktivasyonundan daha çok aortik renin konsantrasyonu ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle renin düzeyi normal olan veya olmayan hastalarda ACE'İ kan basıncını azaltır.

ACE'İ'ler direk olarak damar duvarındaki ACE aktivasyonunu inhibe eder. Cohen ve Kurz (28) hipertansif deney hayvanlarında tedavi amacı ile verilen kaptopril ve enaprilin aorta, mesenterik arter, karotit arter ve vena kava, jugular ve mesenterik vende ACE aktivasyonunu azalttığını gösterdiler. Plazmadaki ACE inhibisyonunun aksine arteriyel duvarda ACE inhibisyonu 24 saatten daha fazla devam eder. Bu bulgu ACE'İ'nin tedavide damar ACE aktivitesine ve A-II konsantrasyonuna etkisinin plazmadaki RAS'dan bağımsız olduğunu gösterir.

Hipertansiyonda damar duvarında A-II etkisi ile yapısal değişiklikler meydana gelmektedir. ACE'İ ve diğer antihipertansif (Hydralazin ve propranolol) tedavi alan hipertansiflerde yapılan araştırmalarda hipertansiyonun düzeldiği fakat damarın yapısal değişiklikleri üzerine yalnızca ACE'İ'lerin etki ettiği saptanmıştır (29,30).

Sonuç olarak; gelecek çalışmalarda amaç, Ali'nin kalp ve damar duvarında meydana getirdiği yapısal değişiklikleri ACE'İ'nin nasıl önleyebileceğini araştırmak olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Dzau VJ, Pratt RE. Renin angiotensin system: biology, physiology and pharmacology. In: Haber E, Morgan H, Katz A, Fozzart H, eds. Handbook of experimental cardiology. New York: Raven Press 1986; 1631-61.
2. Dzau VJ. Circulating versus local renin angiotensin system in cardiovascular homeostasis. Circulation 1988; 77(Suppl I) 1-4.

3. Campbell DJ. Tissue renin-angiotensin system. Sites of angiotensin formation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10(Suppl 7):51-8.
4. Dzau VJ. Vascular angiotensin pathways: a new therapeutic target. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10(Suppl 7):59-516.
5. Linger T, Gohlke P. Tissue renin angiotensin systems in the heart and vasculature. Possible involvement in the cardiovascular actions of converting enzyme inhibitors. *Am J Cardiol* 1990; 65:31-101.
6. Dzau VC. Significance of vascular renin angiotensin pathway. *Hypertension* 1986; 3:199.
7. Pipili E, Manolopoulos VC, Catrcas JD, Maragoudakis ME. Angiotensin converting enzyme activity is present in the endothelium-denuded aorta. *Br J Pharmacol* 1989; 98:333-5.
8. Saye JA, Singer HA, Peach MJ. Role of endothelium in conversion of angiotensin I to angiotensin II in rabbit aorta. *Hypertension* 1984; 6:215-21.
9. Kuriyama S. Angiotensin II effect on Na⁺ transport in vascular smooth muscle cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 11:139-46.
10. Toda N. Endothelium-dependent relaxation induced by angiotensin II and histamin in isolated anterior of dog. *Br J Pharmacol* 1984; 81:301-7.
11. Campbell-Boswill M, Robertson AL. Effects of angiotensin II and vasopressin on human smooth muscle cells in vitro. *Emp Mai Pathol* 1981; 35:265-8.
12. Geisterfer AAT, Owens GK. Hypertrophic response of cultured vascular smooth muscle cells angiotensin II, *Fred Proc* 1986;45:584-90.
13. Khairallah PA, Robertson AL, Davilla D. Effects of angiotensin II on DNA, RNA and protein synthesis. In Geneost J Koiv E, eds. *Hypertension New York: Springer-Verlag*, 1972; 212-20.
14. Owens GK. Influence of blood pressure on development of aortic media smooth muscle hypertrophy inspantaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1987; 9:178-87.
15. Suzuki F, Hellmann T, Murakami K, Ludwig G. Expression of genes for renin and angiotensinogen in tissues of rats. *Naunyn Schwiedebergs Arch Pharmacol* 1987; 335: R66.
16. Lindpainter K, Ganten D, Tissue renin angiotensin system and their modulation. The heart as a paradigm for new aspects of converting enzyme inhibition. *Cardiology* 1991; (Suppl 1)79:32-44.
17. Lina W, Scholkens BA, Han YF. Beneficial effects of the converting enzyme inhibitor, ramipril, in ischemic hearts. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8(Suppl 10):5-91.
18. Re RN, Vizard DL, Brown J, Bryan SE. Angiotensin II receptors in chromation fragments generated by micrococcal nuclease. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 119:220.
19. Re RN. Angiotensin and the regulation of cellular growth. Pathophysiologic implications for cardiovascular and non-cardiovascular tissues. *Am J Hypertens* 1991; (Suppl 4):2175-95.
20. Cohen ML, Kurz KD. Angiotensin converting enzyme inhibition in tissues from spontaneously hypertensive rats after treatment with Captopril ar MK 421. *Pharmacol Exp* 1982; 220:63.
21. Antonaccio NJ, Mo Gill M. Comparative effects of Captopril and MK 421 on sympatic function in spontaneously hypertensive rats. *Am J Cardiol* 1982; 49:1533-37,
22. Pcker M, Lee WH, Yshak M, Medina N. Comparison of Captopril and enapril in patients with severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1986; 315:847-50.
23. Van Gilst HW, Scholtens E, Graeff AP, Langen CBJ, Weseling H. Differential influences of angiotensin converting enzyme inhibitors on the coronary circulation. *Circulation* 1988; 77(Suppl 1):24-9.
24. Carrêtera OA, Miyazaki S, Scicli AG. Role of kinins in acute antihypertensive effect of converting enzyme inhibitor Captopril. *Hypertension* 1981; 3:18.
25. Ertl G, Gaudron P, Kochsiek K. Influence of angiotensin converting enzyme inhibition on cardiac function in myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 65:706-36.
26. Westlin W, Mullana K. Does Captopril attenuate reperfusion induced myocardial dysfunction by scavenging free radicals? *Circulation* 1988; 77(Suppl 1):30-9.
27. Lucches B. Myocardial ischemia reperfusion and free radical infury. *Am J Cardiol* 1990; 65:141-231.
28. Cohen ML, Wiley KS, Kurz KD. Effect of acute oral administration of Captopril and MK, 421 on vascular angiotensin converting enzyme activity in spontaneous hypertensive rat. *UfeSci* 1983; 32:565-9.
29. Mulvany MJ. The 4th sir george pickering memorial lecture. The structure of the resistance vasculature in essential hypertension. *J Hypertension* 1987; 5:129-36.
30. Sen S, Taraze RL, Bumpus FM. Effect of converting enzyme inhibitor (SW-14,225) on myocardial hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1980; 2:169.