

سیستم رنین- آنژیوتانسین و داروهای مؤثر بر آن

مقدمه:

منقبض کنندگی می‌شود. این عامل را گروه اول Hypertensin و گروه دوم Angiotonin نامیدند. این دو واژه تا ۲۰ سال رواج داشت تا اینکه قرار شد ماده منقبض کننده عروقی را آنژیوتانسین و پیش‌ساز آنرا آنژیوتانسینوژن بنامند که این پیش‌ساز تحت تأثیر آنزیم رنین به آنژیوتانسین تبدیل می‌شود. در اواسط دهه ۱۹۵۰ دو شکل از آنژیوتانسین شناسایی شد که اولی یک دکاپپتید (آنژیوتانسین I) و دیگری یک اوکتاپپتید (آنژیوتانسین II) بود. بعداً نشان داده شد که آنژیوتانسین II (AII) محصولی از تأثیر آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین (Angiotensin Converting Enzyme) ACE روی آنژیوتانسین I (AT) است. در

در ۱۸۹۸ Bergamon و triegerstedt برای اولین بار نشان دادند که عصاره خام کلیه دارای خاصیت انقباضی روی عروق بوده و فشار خون را بالا می‌برد. این محققین عامل منقبض کننده را رنین نامیدند. در سال ۱۹۳۴ Goldblatt و همکارانش نشان دادند که ماده مورد نظر که از عصاره کلیه بدست می‌آید سبب ایجاد فشار خون طولانی و مقاوم در سگ می‌شود.

در ۱۹۴۰ Braun - Menendz و همکارانش و همینطور Helmer و همکارانش گزارش کردند که رنین آنزیمی است که روی یک سبسترای پلاسمایی اثر کرده و سبب تشکیل یک ماده پپتیدی با خاصیت

* دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران.

۱۹۵۷ Schwyzer و Bumpus نشان دادند که شکل مؤثرتر آنژیوتانسین همان اوکتاپیتید (AII) است و این ماده را سنتز کردند.

در ۱۹۵۸ Gross و همکارانش گزارش کردند که سیستم رنین-آنژیوتانسین در تنظیم سنتز و ترشح آلدوسترون دخالت می‌کند. آنها نشان دادند که آنژیوتانسین II با مقادیر ناچیز می‌تواند تحریک ترشح آلدوسترون را سبب شود. آلدوسترون نیز با افزایش باز جذب سدیم و دفع پتاسیم به حفظ تعادل الکترولیتها کمک می‌کند. بنابراین سیستم رنین-آنژیوتانسین دارای نقش مهمی روی سنتز و ترشح آلدوسترون است که از این طریق و همچنین از طریق اثر انقباضی مستقیم روی عروق و سایر مکانیسمهایی که بعداً شرح داده می‌شود به حفظ فشار خون و تنظیم حجم خون کمک می‌کند. به همین دلیل مهار کننده‌های این سیستم می‌توانند نقش مهمی در کنترل زیادی فشار خون داشته باشند.

سیستم رنین-آنژیوتانسین (RAS) Renin- Angiotensin System

سیستم رنین آنژیوتانسین یکی از مهمترین عوامل تنظیم کننده همودینامیک، تعادل آب و الکترولیت است. عواملی که سبب کاهش حجم خون و فشار پرفیوژن کلیوی و همچنین کاهش غلظت سدیم پلاسمایی می‌شوند این سیستم را فعال می‌کنند. در شکل (۱) مسیر بیوسنتز آنژیوتانسین و تجزیه آن نشان داده شده است.

بطوریکه ملاحظه می‌شود رنین با ترشح از سلولهای جا کستا گلو مرونولار کلیه روی یک سابسترای آمینواسیدی (آنژیوتانسینوژن) اثر کرده و آنژیوتانسین I- با ۱۰ آمینواسید را تولید می‌کند. این دکاپپتید تحت تأثیر ACE، دو اسید آمینه خود را از دست داده و به آنژیوتانسین II تبدیل می‌شود که ماده مؤثر و فعال این سیستم است. سپس AII تحت تأثیر یک آمینوپپتیداز غیر اختصاصی به آنژیوتانسین III- (AIII) تبدیل می‌شود.

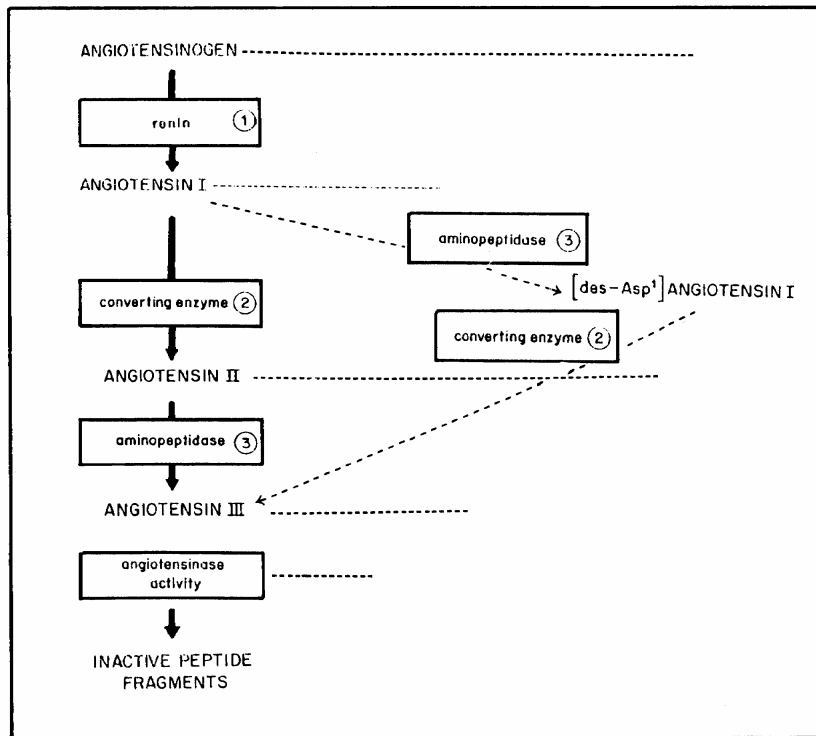
AIII دارای فعالیت بیولوژیک کمی میباشد، ولی بسیار ضعیفتر از AII است. بالاخره AIII تحت تأثیر آمینو و کربوکسی پپتیدازها شکسته و غیر فعال می‌شود. در ابتدا در مورد اجزا مختلف این سیستم به اختصار بحث می‌شود.

رنین: آنزیم رنین که مسئول تبدیل

• سیستم رنین-آنژیوتانسین یکی از مهمترین عوامل تنظیم کننده همودینامیک تعادل آب و الکترولیت است.

آنژیوتانسینوژن به AI میباشد توسط سلولهای جا کستا گلو مرونولار کلیه ترشح می‌شود. ترشح رنین از سلولهای جا کستا گلو مرونولار عمدتاً بوسیله سه مکانیسم کنترل می‌شود (دو مکانیسم موضعی و یک مکانیسم عصبی).

۱- اولین مکانیسم، داخل کلیوی و مکانیکی است. فاکتورهایی که منجر به کاهش



شکل (۱)

فشار پرفیوژن کلیوی می‌شوند ترشح رنین را افزایش می‌دهند (مانند افت فشار خون سیستمیک) کاهش برون‌ده قلبی (به هر علتی)،

• تغییرات نسبتاً جزئی در غلظت پلاسمائی آنژیوتانسین سبب افزایش فشار خون با اثر مستقیم روی اعمال قلب و عروق می‌شود.

کاهش مقاومت کل محیطی، کاهش حجم خون بعلت خونریزی یا افزایش دفع سدیم و

الکترولیتها و ...

۲- مکانیسم دوم یونی است. بطوریکه کاهش غلظت یون سدیم در قسمت دیستال سوله‌های کلیوی، ترشح رنین را تحریک می‌کند. این اثر مستقیماً از طریق اعمال اثر بر سلولهای جا کستا گلو مریولار صورت نمی‌گیرد بلکه بوسیله سلولهای ماکولادنسا که در اطراف شریان آوران کلیه مجتمع و به تغییر غلظت یون سدیم و کلر حساسند و ساطت می‌شود. بطوریکه با کاهش غلظت یون سدیم در شریان آوران کلیه، سلولهای ماکولادنسا تحریک شده و سبب تحریک ترشح رنین از سلولهای

جا کستا گلو مروزلار می شوند.

۳- مکانیسم سوم از طریق سیستم سمپاتیک است. پایین افتادن فشار خون سبب تحریک بارورستورهای شریان کلیوی و آئورت می شود در نتیجه سیستم سمپاتیک فعال شده و ترشح آدرنالین از مدولای آدرنال افزایش می یابد. آدرنالین با تأثیر بر گیرنده های بتا آدرنرژیک سلولهای جا کستا گلو مروزلار، ترشح رنین را تحریک می کند. بنابراین در شرایط فیزیولوژیک و پاتوفیزیولوژیک افزایش ترشح آدرنالین باعث تحریک ترشح رنین نیز می شود (مانند خونریزی، استرس، تومور آدرنال و...)

اوتاکوئیدهای مختلف مانند پروستاگلاندینها خصوصاً PGI₂ میتوانند ترشح رنین را تحت تأثیر قرار دهند. علاوه بر این، AII از طریق فیدبک منفی، دیورتیکها،

وازوپرسین و مهارکننده های آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین (ACE inhibitors) بر ترشح رنین تأثیر می گذارند.

بعضی از عوامل کاهنده و افزایشنده ترشح آنزیم رنین در جدول (۱) آمده است.

آنژیوتانسینوزن: سبب برای آنزیم رنین است و عمدتاً بوسیله کبد و مقداری توسط بافت های دیگر سنتز و ترشح می شود. گلو کورتیکوئیدها، تیروکسین و خود آنژیوتانسین - II سنتز این پپتید را تحریک می کنند.

آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین (ACE) یکی از مهمترین اجزاء این سیستم میباشد و برای اولین بار در ۱۹۸۴ بوسیله SKegge بعنوان فاکتور تبدیل کننده AI به AII معرفی شد. ACE انسانی آنزیمی با ۱۲۸۷ آمینواسید است که دارای جایگاه کاتالیتیک و ناحیه اتصال Zn⁺⁺ است. این آنزیم غیر اختصاصی بوده و

جدول (۱) عوامل مؤثر بر ترشح آنزیم رنین

عوامل افزایشنده	عوامل کاهنده
کاهش سدیم خون	احتباس سدیم
دیورتیکها	مینرالو کورتیکوئیدها
گشاد کننده های عروقی	منقبض کننده های عروقی مثل:
پروستاگلاندینها	وازوپرسین
محرکهای گیرنده بتا (ایزوپرنالین و آدرنالین)	آنژیوتانسین
تحریک سیستم سمپاتیک	داروهای مهار کننده گیرنده بتا
شلاتورهای کلسیم	داروهای محرك گیرنده آلفا
وضعیت ایستاده	مهار کننده های سنتز PGI (ایندومتاسین)

دی‌پپتیدهای زیادی مثل برادی‌کینین در بدن تحت تأثیر آن می‌شکنند.* برادی‌کینین در کبد، مغز، ریه‌ها و بافت‌های با قدرت تکثیر زیاد وجود دارد و بعنوان شل‌کننده عروقی عمل می‌کند.

اگر AI داخل ورید تزریق شود سریعاً توسط ACE جدار عروق به AII تبدیل می‌شود. AI بسیار ضعیف بوده و اثرش حدود یک درصد AII است اما AIII که محصول شکسته شدن AII است حدود ۴۰ درصد AII فعالیت بیولوژیک دارد. اگرچه قدرت تحریک ترشح آلدوسترون آن مشابه AII است.

AII توسط آنژیوتانسیناز موجود در خون که یک گلوتامیل آمینوپپتیداز غیراختصاصی میباشد بسرعت منهدم می‌شود و نیمه عمر آن در انسان یک تا دو دقیقه است.

اعمال سیستم رنین آنژیوتانسین :

سیستم رنین آنژیوتانسین نقش بسیار مهمی در تنظیم و تعادل مایعات و الکترولیت‌های بدن، فشار و حجم خون بعهده دارد و این اعمال را با تأثیر بر سیستم‌های مختلف بدن موجب می‌شود. اثر بر کورتکس آدرنال: آنژیوتانسین II در غلظتی که اثر مستقیم روی فشار خون ندارد ترشح آلدوسترون را از زونا گلو مریولوزا افزایش داده و تعادل سدیم را سبب می‌شود. آلدوسترون در قسمت دیستال تو بول و لوله جمع‌کننده سبب احتباس سدیم و افزایش دفع

* در این مورد ACE را کاین‌آز II نیز می‌نامند.

یون پتاسیم و هیدروژن می‌شود. در هیپوناترمی و هیپرکالمی اثر آنژیوتانسین روی سنتز و ترشح آلدوسترون افزایش می‌یابد. در این

• آنژیوتانسین II یکی از قوی‌ترین منقبض‌کننده‌های عروقی است که در غلظت‌های نانومولار، آثار انقباضی خود را روی عضلات صاف عروق شریانی نشان می‌دهد.

حالت حساسیت گیرنده‌های AII نیز زیاد می‌شود.

بطور کلی AII، ACTH و پتاسیم سه تنظیم‌کننده مهم ترشح آلدوسترون از کورتکس آدرنال هستند.

اثر کلیوی: AII دارای آثار مستقیم و غیرمستقیم روی کلیه‌ها است. بطور مستقیم از سه طریق تشکیل ادرار را تحت تأثیر قرار می‌دهد :

۱- انقباض آرتریول‌های اطراف گلو مریول و کاهش سطح آندوتلیالی گلو مریولها

۲- کاهش نفوذپذیری دستگاه فیلتراسیون

۳- افزایش تبادل سدیم و هیدروژن در قسمت پروکسیمال تو بول

بنابراین اثر عمده آنژیوتانسین در کلیه‌ها بصورت آنتی‌دیورز و آنتی‌ناتریورز ظاهر

می‌شود.

آنژیوتانسین II بطور غیر مستقیم و از طریق تحریک ترشح آلدوسترون نیز عملکرد کلیوی را تحت تأثیر قرار داده و به حفظ فشار خون و تعادل الکترولیتها کمک می‌کند.

اثر آنژیوتانسین روی مدولای آدرنال: AII
ترشح کاتکل آمینها را از مدولای آدرنال از طریق دیپلاریزاسیون سلولهای کرومافینی افزایش می‌دهد. اگرچه این اثر در حالت فیزیولوژیک اهمیت زیادی ندارد لکن در فئو کروموسیتوما و سایر حالت‌های پاتوفیزیولوژیک دارای اهمیت میباشد.

اثر قلبی عروقی: آنژیوتانسین در قلب
مجموعه‌ای از اثرات را ایجاد می‌کند.

بخشی از این آثار مربوط به اثر مستقیم آن روی عضلات صاف عروق، عضله قلب، تسهیل انتقال سمپاتیک محیطی و تحریک برون‌ده سمپاتیک مرکزی است. AII دارای اثر مستقیمی روی عضلات صاف عروق (بخصوص آرتریولها) است و سبب تسهیل عمل سیستم سمپاتیک* روی عضلات صاف می‌شود زیرا بخشی از اثرات AII بوسیله آنتاگونیستهای گیرنده آلفا مهار می‌شود. قویترین اثرات انقباضی را روی عضلات صاف عروق پوست، کلیه و طحال دارد و سبب افزایش مقاومت محیطی می‌شود. اثر این پپتید روی عضلات صاف

عروق مغز، ریه و عضله اسکلتی کمتر است. AII در میوسیت‌های بطنی و دهلیزی ورود کلسیم را در طول فاز کف افزایش داده و قدرت انقباضی قلب را زیاد می‌کند.

اثر آنژیوتانسین بر فشار خون: تغییرات نسبتاً جزئی در غلظت پلاسمای آنژیوتانسین سبب افزایش فشار خون با اثر مستقیم روی اعمال قلب و عروق می‌شود. آنژیوتانسین II یکی از قویترین منقبض کننده‌های عروقی است که در غلظتهای نانومولار آثار انقباضی خود را روی عضلات صاف عروق شریانی نشان میدهد.

بطور کلی AII می‌تواند موجب افزایش فشار خون یا ثابت ماندن فشار خون در موارد کاهش حجم خون از طریق تنگی عروق شریانی بطور مستقیم و تسهیل تنگی عروق بوسیله سیستم

• سیستم رنین آنژیوتانسین دارای نقش حمایتی در تنظیم فشار خون است و مهارکننده‌های آن با حذف این مسیر حمایتی سبب کاهش فشار خون می‌شوند. البته اثر آنژیوتانسین روی عضلات صاف غیر عروقی عموماً ضعیف بوده و اثر انقباضی خوبی نشان نمی‌دهد.

سمپاتیک بطور غیر مستقیم شود. بنابراین سیستم رنین آنژیوتانسین به همراه سایر سیستمها (مانند سیستم سمپاتیک و پاراسمپاتیک و ...) در کنترل

* از طریق تحریک گیرنده‌های پیش‌سیناپسی Ag؛ قسمتی از اثر آنتی‌هیپرتانسیون ACEIs نیز از این طریق اعمال میشود.

فیزیولوژیک فشار خون سیستمیک نقش دارد. فعالیت رنین پلاسما در بیماران فشار خونی اغلب طبیعی یا کمی بالاتر از حد طبیعی است. بنابراین در بیماران مبتلا به فشار خون (اگر عامل فشار خون تومور جا کستا گلو مرو لار نباشد) افزایش فعالیت سیستم رنین آنژیوتانسین موقتی است و برای مدت طولانی بالا نمی ماند و لذا در حفظ فشار خون بالا نقش مستقیمی ندارد ولی نشان داده شده که مهار کننده های این سیستم فشار خون را در این بیماران به نحو مطلوبی کاهش می دهند. به این ترتیب سیستم رنین آنژیوتانسین دارای نقش حمایتی در تنظیم فشار خون است و مهار کننده های آن با حذف این مسیر حمایتی سبب کاهش فشار خون می شوند. اثر آنژیوتانسین روی عضلات صاف غیر عروقی عموماً ضعیف بوده و اثر انقباضی خوبی نشان نمی دهد.

سیستم رنین آنژیوتانسین در سیستم عصبی مرکزی:

مغز همه اجزاء سیستم رنین آنژیوتانسین را مستقل از سیستم محیطی دارد و باروشهای ایمنووهیستوشیمیائی جایگاههای بسیاری که AII می تواند به آنها متصل شود در CNS شناسایی شده اند. رنین در مغز بصورت غیر فعال وجود دارد و به همراه او کسی توسین ذخیره می شود. برعکس آنژیوتانسین II همراه با وازوپرسین ذخیره می شود. سیستم رنین آنژیوتانسین در مغز مسئول اعمال متعددی است که به بعضی از آنها اشاره

می شود.

تأثیر بر ترشح پرولاکتین: تزریق داخل بطنی AII ترشح پرولاکتین را مهار می کند تزریق داخل وریدی آن بر ترشح پرولاکتین تأثیری ندارد که احتمالاً بدلیل تأثیر مستقیم AII روی لاکتوتروپهای بخش قدامی هیپوفیز است. تأثیر بر ترشح LH: AII آزاد شدن نوراپی نفرین را در مغز تحریک کرده و ترشح LHRH و متعاقب آن ترشح LH را افزایش می دهد بنابراین ممکن است این سیستم روی ترشح روزانه LH و سایر هورمونهای هیپوفیز قدامی نقش تنظیم کنندگی داشته باشد. تأثیر بر ترشح هورمون ضدادراری (ADH): تزریق داخل بطنی AII ترشح ADH را از طریق افزایش فعالیت نورونهای سوپرا اوپتیک تحریک می کند و میل به نوشیدن آب را افزایش می دهد.

تداخل با اثر ANP

(Atrial Natriuretic Peptide):

ANP یک عامل درونی بسیار قوی ناتیوریٹیک میباشد و موجب کاهش آزاد شدن رنین و آلدوسترون و وازوپرسین می شود. از طرف دیگر ANP بطور مستقیم از طریق گشادی عروق و یا بطور غیر مستقیم از طریق کاهش بازگشت وریدی و یا مکانیسمهای مربوط به عصب واگ موجب کاهش فشار خون می شود. آنژیوتانسین بدلیل اثر در نگهداری سدیم و آب از طریق اثر مستقیم روی کلیه ها و نیز تحریک ترشح آلدوسترون و اثر افزایشی بر

ترشح وازوپرسین از هیپوفیز بعنوان آنتاگونیست آثار ANP شناخته شده است. اهمیت این آثار در حالت‌های پاتوفیزیولوژیک نیاز به مطالعه بیشتر دارد.

تأثیر برحافظه: نشان داده شده وقتی مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین (ACEI) مانند کاپتوپریل بصورت مرکزی تجویز شوند اثر عطش‌زایی آنژیوتانسین-II را مهار کرده و سبب بهبود حافظه نیز می‌شوند.

مکانیسم اثر آنژیوتانسین:

اثرات آنژیوتانسین بطور اختصاصی بوسیله گیرنده‌هایی که در سطح سلول‌های بافت‌های هدف قرار دارند وساطت می‌شود و این گیرنده‌ها را می‌توان بوسیله آنتاگونیست‌های پپتیدی و غیرپپتیدی مهار کرد. در ۱۹۸۶ Peach و همکارانش نشان دادند که گیرنده‌های AII به G پروتئین‌های تنظیمی و افکتورهایی وصل می‌شوند که بسته به نوع بافت متفاوت می‌باشند. بنابراین بسته به اینکه افکتور متصل شده به G پروتئین آدنیلات سیکلاز، فسفولیپاز-C و یا فسفولیپاز-A2 باشد عملکرد گیرنده AII متفاوت خواهد بود. در اغلب سلولها خصوصاً عضلات صاف عروق، گیرنده AII از طریق G پروتئین تنظیمی به فسفولیپاز-C (PLC) وصل می‌شود. تحریک این گیرنده موجب تجزیه فسفا تبدیل اینوزیتول بی‌فسفات غشائی شده، IP3 و دی‌اسیل‌گلیسرول را تولید می‌کند و نهایتاً موجب افزایش کلسیم درون

سلولی و انقباض عضله صاف می‌شود. در کورتکس آدرنال تحریک این گیرنده موجب جریان طولانی کلسیم (سایکلینگ) در دو طرف غشاء شده و ترشح ممتد آلدوسترون را موجب می‌گردد. وقتی افکتور گیرنده AII فسفولیپاز A2 (PLA2) باشد تحریک این گیرنده‌ها منجر به افزایش سنتز ایکوزانوئیدها می‌گردد. ممکن است بعضی از آثار AII در کلیه با مکانیسم فوق صورت گیرد. در آدرنال، کبد و کلیه تحریک گیرنده AII آدنیلات سیکلاز را مهار می‌کند. خصوصاً اگر این آنزیم بوسیله هورمون‌ها یا واسطه‌های دیگر فعال شده باشد.

ناهمگونی گیرنده‌های AII در سالهای اخیر مطرح شده و دو زیرگروه آن معرفی شده است. گیرنده AIII یا AIIIB که تمایل زیادی به ترکیب DUP753 دارد و در غلظت‌های نانومولار آثار ناشی از آن را مهار می‌کند. گیرنده دیگر AII2 یا AIIA می‌باشد که ترکیب PD123177 با تمایل زیادی به آن متصل و آثار آن را آنتاگونیزه می‌کند. توزیع بافتی این گیرنده‌ها یکسان نمی‌باشد و در هر بافتی یکی از این دو نوع گیرنده غالب می‌باشد.

پاتوفیزیولوژی سیستم رنین آنژیوتانسین: در ۱۹۶۷ Robertson و همکارانش وجود نومور جا کستا گلومرولار ترشح‌کننده رنین (Reninoma) را که همراه با فشار خون بالا و هیپرآلدوسترونسم ثانویه بود، گزارش کردند. از آنجائیکه نومور کوچک است و با

آنژیوگرافی معمولی قابل تشخیص نیست برای تشخیص آن از روش C.T. Scan استفاده می‌شود. در این بیماران مناسبترین درمان

• آنتاگونیستهای گیرنده آنژیوتانسین به دو دسته مهارکننده‌های پپتیدی و غیرپپتیدی تقسیم می‌شوند.

استفاده از مهارکننده‌های آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین (ACEI) مانند انالاپریل همراه با یک دیورتیک مناسب مانند فورسماید می‌باشد.

کاربردهای بالینی آنژیوتانسین:

خود آنژیوتانسین در درمان جایگاه چندانی ندارد ولی از مهارکننده‌های این سیستم استفاده درمانی می‌شود، لکن از آنجا که کاتکل آمینها مصرفشان در هیپوتانسیون شدید در مواردی منجر به آریتمی می‌شود ممکن است از آنژیوتانسین بعنوان افزایشنده فشار خون در مسمومیت شدید با کاهنده‌های فشار خون از جمله مهارکننده‌های ACE استفاده شود. اثرات افزایش دهنده‌گی فشار خون آنژیوتانسین بخوبی قابل تحمل بوده و منجر به بروز آریتمی نمی‌گردد. بعلاوه موجب افزایش بازگشت وریدی شده و برون‌ده قلبی را زیاد می‌کند. انفوزیون سریع آنژیوتانسین ممکن است سبب افزایش فشار خون سیستمیک بطور خطرناکی شود. از فرآورده‌های آنژیوتانسین که امروزه

در کلینیک مصرف می‌شوند می‌توان آنژیوتانسین I- آمید (Hypertensin) و آنژیوتانسین II- آمید را نام برد.

داروهای مهارکننده سیستم رنین آنژیوتانسین:

بطور کلی داروهای مهارکننده این سیستم را به دو دسته طبقه‌بندی می‌کنند. ۱- داروهایی که تشکیل اجزاء این سیستم را مهار می‌کنند. ۲- داروهایی که بعنوان آنتاگونیستهای گیرنده آنژیوتانسین عمل می‌کنند.

از دسته اول می‌توان داروهای مهارکننده ترشح رنین، داروهای مهارکننده آنزیم رنین و داروهای مهارکننده ACE را نام برد.

داروهای مهارکننده ترشح رنین: بسیاری از داروها با مهار اثر اعصاب سمپاتیک روی جاگستاگلو مروزولار، ترشح رنین را وقفه میدهند. (مانند پروپرانولول، کلونیدین و متیل‌دوپا).

مهارکننده‌های آنزیم رنین: این داروها تبدیل آنژیوتانسین به آنژیوتانسین I- را مهار می‌کنند. بعضی پپتیدهای مهارکننده پپسین مانند Pepstatin آنزیم رنین را مهار می‌کنند. ترکیبات دیگری که جدیداً سنتز شده و محلول در آب هستند مشتقات Statine و Norstatine دارای اثر مهارکنندگی قوی رنین می‌باشند.

داروهای مهارکننده ACE: در ۱۹۶۰ Ferreira و همکارانش سعی را از یک نوع افعی جدا کردند که دارای فاکتورهای تقویت کننده برادی کینین بود (BPFs). بعداً آمینواسیدهای ۵ تا ۱۳ این فاکتور که مسئول

مهار آنزیم تخریب کننده برادی کینین (کیناز-II) بود شناسایی شد. Erdos و همکارانش ثابت کردند که کیناز II همان آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین I به AII است و یک پپتیدیل دی پپتیداز یا پپتیدیل کربو کسی پپتیداز است. بنابراین آنزیم سازنده AII (که یک منقبض کننده عروقی بسیار قوی است) و تخریب کننده برادی کینین (که یک وازودیلاتور قوی است) مشترک می باشد.

فرآورده صنایع BPFs که بنام Teprotide تهیه شده که فشارخون اولیه را کاهش و در بیماران مبتلا به CHF نیز مفید بوده است ولی از آنجائیکه امکان مصرف خوراکی داروهای پپتیدی وجود ندارد اقدام به تهیه داروهای غیرپپتیدی شد. در سال ۱۹۷۷ Cushman و همکارانش کاپتوپریل را که یک مهار کننده ACE است سنتز کردند که بعداً نقش درمانی آن مشخص گردید و امروزه بطور وسیعی در کلینیک مصرف می شود. بعداً ترکیبات دیگری مانند انالاپریل که یک پیش دارو است و

● مغز همه اجزاء سیستم رنین آنژیوتانسین را مستقل از سیستم محیطی دارد.

در بدن به فرم دی کربو کسلیک اسید Enalaprilate هیدرولیز می شود، سنتز شدند. از داروهای مشابه انالاپریل که پیش دارو هستند می توان

Ramipril, Lisinopril, Benazepril, Quinapril, Fosinopril را نام برد. تهیه این داروها به شکل پیش دارو به منظور افزایش بیابانندگی (Bioavailability) بوده است زیرا شکل دی کربو کسلیک این داروها (فرم فعال) از دستگاه گوارشی به مقدار جزئی جذب می شود. انالاپریل، لیزینوپریل و بنازپریل بعلاوه بیابانندگی مناسب و طول اثر کافی و حداقل سمیت، بیشتر مورد توجه قرار گرفته و در مواردی توانسته اند به تهنایی (Monotherapy) در کنترل فشارخون بنحو مطلوبی مؤثر باشند.

بنازپریل که یک مهار کننده ACE غیر سولفیدریلی است در حضور استرازانهای کبد و سایر بافتها به Benazeprilate هیدرولیز می شود. بنازپریل بر روی فشارخون متوسط و شدید اثر خوبی نشان داده و تا سطح قابل قبولی آن را کاهش داده است. در مطالعات بالینی، داروهای مهار کننده ACE آثار درمانی خوبی نشان داده اند و تقریباً در همه بیماران سبب کاهش مقاومت شریانیها و متوسط فشارخون سیستولی و دیاستولی می شوند. بعلاوه مطالعات بالینی در سالمندان نشان داده است که مهار کننده های ACE نقش درمانی خوبی در این دسته از بیماران مبتلا به فشارخون دارند. نتایج آزمایشات انجام شده و مقایسه اثرات این داروها با دیورتیکهای تیازیدی تأیید کننده اثر مطلوب این داروها است. از مزایای این داروها آنست که علیرغم کاهش فشارخون عوارض

اختصاصی گیرنده‌های AII بوده و آثار آگونست نسبی نیز نشان نمیدهد. مصرف آن در بیمار مبتلا به فشار خون بالا و نارسایی احتقانی قلب آثار درمانی خوبی نشان داده است. بنابراین با توجه به اهمیت سیستم رنین آثریوتانسین در تنظیم فشار خون ممکن است در آینده داروهای مؤثر بر این سیستم خصوصاً مهارکننده‌های ACE و آنتاگونستهای گیرنده آثریوتانسین از مهمترین داروهای کنترل کننده فشار خون بشمار آیند.

مآخذ

1. Garison J., Peach M.J.: Renin and angiotensin in Goodman and Gilman's, The pharmacological Basis of Therapeutics; Eight edition, 749-763, 1990.
2. Kelly J.G. and Malley K.; Clinical pharmacokinetics of the newer ACEinhibitors; Clin. Pharmacokin., 19(3): 177-196, 1990.
3. Kevin et al.: Choice of drug treatment for elderly hypertensive patients; Am. J. Med., 90 (suppl. 3A): 3A-27S, 1991.
4. Nussberger J., Waeber B. Brunner H.R.: Clinical Pharmacology of ACEinhibition; Cardiology, 76 (suppl.2): 11-22, 1989.
5. Sasamura H. et al; Effects of angiotensin II, ACTH, and KCl on the adrenal renin-angiotensin system inrat; Acta Endocrinol., 122(3): 369-373, 1990.
6. Timmermans P., Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists; Tips. 12(2): 55-62, 1991.
7. Unger et al, Atrial natriuretic peptide (ANP) as a neuropeptide; interaction with agniotensin II on volume control and renal sodium handling; Br. J. Clin. Pharmacol., 30: 83S-88S, 1990.

جانبی متابولیک ندارند و در مبتلایان به نارسایی قلبی منجر به تشدید عارضه نشده بلکه در بهبود عارضه نیز مفید هستند.

۲- آنتاگونستهای گیرنده آثریوتانسین: آنتاگونستهای گیرنده آثریوتانسین بدو دسته مهارکننده‌های پپتیدی و غیرپپتیدی تقسیم می‌شوند. با جایگزینی بعضی آمینواسیدها در زنجیره AII می‌توان آنتاگونستهای پپتیدی گیرنده AII را تهیه کرد. در Pals ۱۹۷۱ با جایگزینی ساکوزین (ان- متیل گلی سین) در موقعیت (۱) و والین و آلانین بترتیب در موقعیتهای (۵) و (۸) آثریوتانسین-II، توانست سارالازین را که یک اوکتاپپتید است بسازد. او نشان داد که سارالازین اثر AII را روی فشار خون بطور مؤثری کاهش میدهد. بعداً آنتاگونستهای پپتیدی دیگری مانند Sarmesin نیز سنتز شدند، لکن از آنجائیکه دارای نیمه عمر کوتاه و خواص آگونست نسبی (Partial agonist) بودند و امکان مصرف خوراکی آنها وجود نداشت زیاد مورد توجه قرار نگرفتند. لذا Furukawa و همکارانش اقدام به تهیه آنتاگونستهای غیرپپتیدی نمودند. آنها ترکیبات ایمیدازولی (کربو کسی- بنزیل- کلروایمیدازول) را سنتز کردند که خواص آنتاگونستی AII را نشان میداد مانند S8308, S8307. بعداً ترکیب دیگری از مشتقات tetrazol-5-y1 با نام اختصاری Dup-753 سنتز شد که در غلظتهای بسیار کم اثر ضدزیدی فشار خون خوبی نشان میدهد. این ترکیب آنتاگونست