

Cardiovascular System Block Lecture:
Renin - Angiotensin System



한림대학교 의과대학 약리학교실
서홍원

학습목적

- 부종의 발생원인을 고찰하고 각종 이뇨제에 관한 화학적 특성, 이뇨작용기전, 작용부위, 주요 부작용 과 임상응용을 이해하고, 각종 원인으로 오는 부종 환자에서의 적절한 사용을 기술한다.

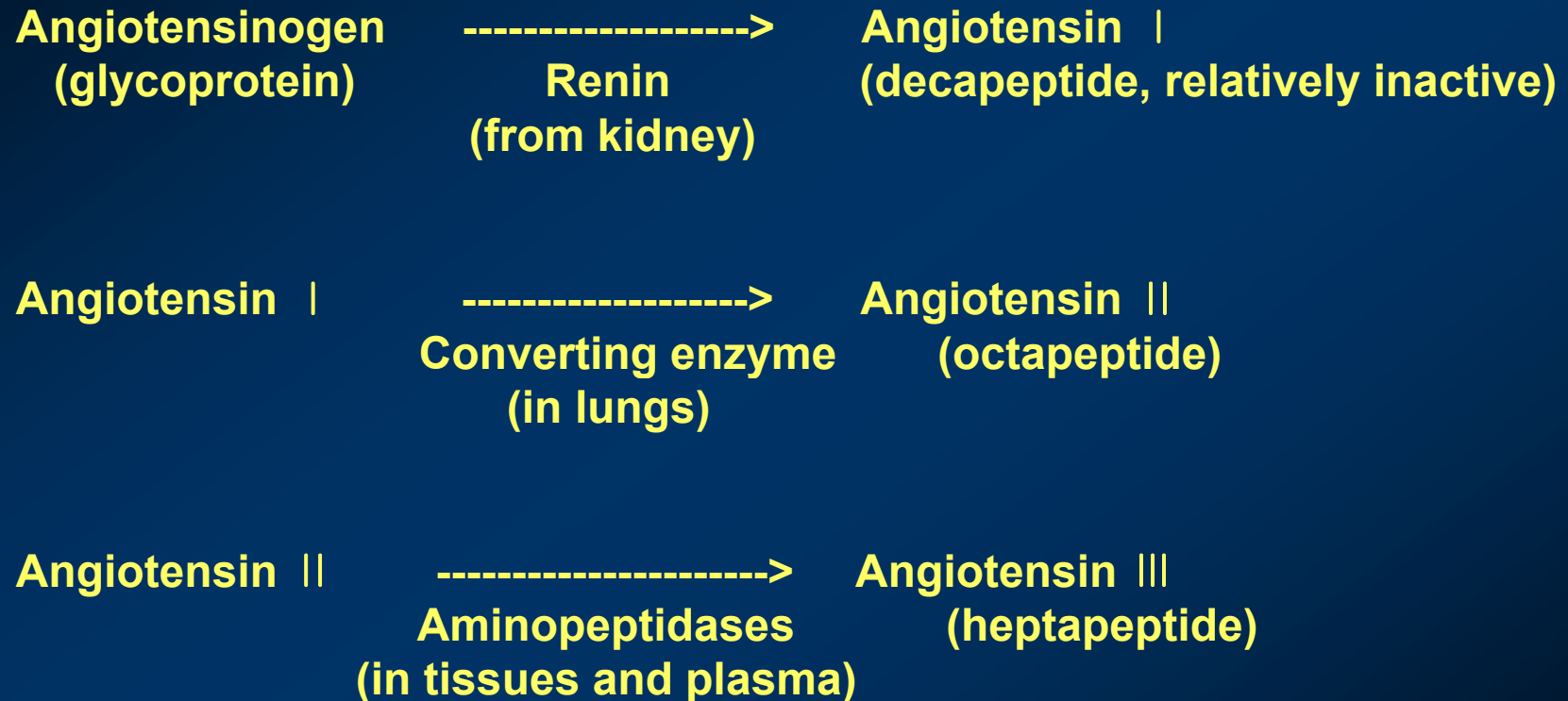
학습 목표:

1. 이뇨제를 작용기전에 따른 5가지 유형으로 분류하고 각각의 작용 부위를 기술한다.
2. Potassium 보존 이뇨제 2가지를 들고 이의 기전을 설명한다.
3. 뇨결석이 빈발한 환자에서 칼슘 배설을 감소시키는 치료 방법을 기술한다.
4. 진행암의 환자에서 중증 과칼슘혈증 치료 방법을 기술한다.
5. Thiazides, loop diuretics, K⁺-sparing 이뇨제의 임상응용과 독성에 대해서 설명한다.

참고 도서:

1. Goodman and Gilman, Pharmacol. Basis of Therapy. 7th Edition, Chapter 31 Renin and angiotensin, pages 733-758.
2. Craig and Stitzel, Modern Pharmacology, Chapter 20. The renin and angiotensin system and other substances. pages 219-234.
3. B. G. Katzung, Basic and Clinical Pharmacology, Chapter 17. Vasoactive peptides . pages 287-303.

I. BIOSYNTHESIS OF ANGIOTENSIN II AND III :



II. COMPONENTS OF THE SYSTEM :

1. Angiotensinogen (renin substrate)

- α 2-globulin

- 간에서 합성되고 간실질 질환을 감소시킨다

- **Angiotensin I** 은 **renin** 에 의해 가수분해된다

2. Renin

- 단백질 가수 분해 효소는 직접적으로 생리학적인 작용을 하지 않는다

- 신장의 피질 외부 영역에서 발견되며, 수입 소동맥의 방사구체 세포의 과립체에 저장된다

- 분비되어 **angiotensinogen**를 가수분해 한다

(**angiotensin II** 과 **III**의 형성 과정에 결정적인 단계)

2. Renin (cont.)

- 분비 기전

- (1) 압수용체 기전 : 신장수용기와 같은 역할을 하는 과립 세포; 신장의 관류압이 감소하면 수입 세동맥의 **stretch**가 감소하여 **renin**이 분비된다
- (2) 치밀반점 기전 : 원위 세뇨관 세포(핵이 많이 있는 지역)가 여과된 액체에 있는 나트륨을 감지하고, 동맥 세포(과립 세포)는 혈압을 감지한다. 혈압이 떨어질 때 여과된 나트륨의 양도 떨어진다.; ↓ **sodium delivery**, ↑ **renin release**.
- (3) 자가 신경계: 과립세포는 **adrenergic nerves** 에 의해서 자극을 받으며
Epi, norepi, isoproterenol 는 **renin** 분비를 증가시킨다

- renin 분비의 다른 요소들

diuretics ↑

angiotensin II ↓

vasodilators ↑

primary aldosteronism ↓

low sodium diet ↑

liver disease ↑

3. Angiotensin I

- 10개의 아미노산을 가진 데카펩타이드
- 생리학적인 비활성

4. Converting Enzyme

- 폐에서 발견됨
- **angiotensin I** 에서 **angiotensin II** 으로 전환됨
- 또한 모세혈관을 확장하여 혈압을 강하하는 작용을 하는 **inactivates** 을 가수분해함 (**a vasodilator**)

5. Angiotensin II

- 8개의 아미노산을 가진 옥타펩타이드
- 대부분 강하게 혈관을 수축시키는 물질로 알려져 있음
(직접적인 소동맥의 혈관수축)
- 중추신경계 작용 : (1) 구갈성
(2) 교감신경 혈관운동 성의 배출 증가
- renin 분비 감소 (negative feedback)
- angiotensinase (aminopeptidase의 일종) 에 의해 가수분해된다

6. Angiotensin III (des-Asp1-Ang II)

- 7개의 아미노산을 가진 헵타펩타이드
- 부신피질 자극호르몬의 일종인 aldosterone 합성의 강한 자극으로 분비된다

III. PHYSIOLOGIC vs. PATHOPHYSIOLOGIC ROLES

1. 급성 작용 : 소동맥의 수축
2. 느린 작용 : 혈장량의 팽창

과잉량 이상의 1과 2의 결과는 맥관 구조의 수용력과 압력의 증가와 관련이 있다

3. Disease states :

- 신혈관성 질환; 신동맥 협착증*
- 악성 고혈압
- 울혈성 심부전*
- 저혈량 쇼크(빈맥); 출혈
- 임신 중독증의 일종인 자간(eclampsia)
- 실질 질환
- 고알도스테론혈증

IV. INHIBITION OF THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM:

1. renin 분비의 억제

- **renin** 분비는 **β agonists** 에 의해서 증가하고 인데랄 (**propranolol**) 에 의해서 감소한다
(약물의 항고혈압성 작용의 부분)
- **propranolol** 저레닌성 본태성 고혈압에 작은 작용을 한다
- 이뇨제와 혈관확장제를 **propranolol** 과 함께 사용하면 **renin** 분비가 증가한다

2. 전환 효소 억제제

(1) Teprotide

- 9개의 아미노산을 가지는 노나펩타이드
- 구강투여 활성을 가지지 않는다는 단점
- 일반적인 상태에서 작용이 없음 (**on a normal sodium diet**)
- **angiotensin** 의존적인 고혈압 **hypertension** 과 가능한 본태성 고혈압에서 **BP** 를 감소시킨다
- **renin** 분비의 증가는 **plasma aldosterone** 을 감소시킨다
- **bradykinin** 의 강력한 작용을 한다

2. 전환 효소 억제제 (cont.)

(2) Captopril (Capoten)

- Teprotide와 유사하지만 구강투여 활성도를 가진다

- side effects :

cease after withdrawal; 반점상구진; 열;

단백뇨 (신장 증후군);

호중구감소증 in 0.3% (전신성 홍반성 낭창)

- indications: (a) 고혈압
(b) 심부전

(3) Enalapril (Vasotec)

(4) Benazepril (Lotensin)

(5) Lisinopril (Prinivil, Zestril)

(6) Quinapril (Accupril)

(7) Ramipril (Altace)

(8) Spirapril (Renimax)

(9) Fosinopril (Monopril)

(10) Moexpril (Univasc)

3. Angiotensin II antagonist

1. Saralasin acetate (sarenin: 1-Sar-8-Ala-ang II)

- 8개의 아미노산을 가지는 옥타펩타이드
- 구강투여 활성을 가지지 않는다는 단점
- **Ang II** 수용부위와 함께 경쟁
- 부분적인 작용물질
- **renin** 분비의 증가는 **plasma aldosterone** 을 감소시킨다

2. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists

(1) Losartan

- 구강투여의 생활성
- **AT1 receptor antagonist**
- 반감기: 약 2시간
- 대사 산물인 **EXP-3174**는 **non-competitive AT1 receptor antagonist** 로서 **losartan** 보다 10에서 40배정도 더욱 강하다
- **losartan** 과 **EXP-3174** 는 혈액-뇌장벽을 통과하지 않는다