

## **Lekovi koji utiču na aktivnost sistema renin-angiotenzin-aldosteron i ishemijska bolest srca**

**Miroslav M. Savić**

Institut za farmakologiju, Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu,  
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

---

### **Kratak sadržaj**

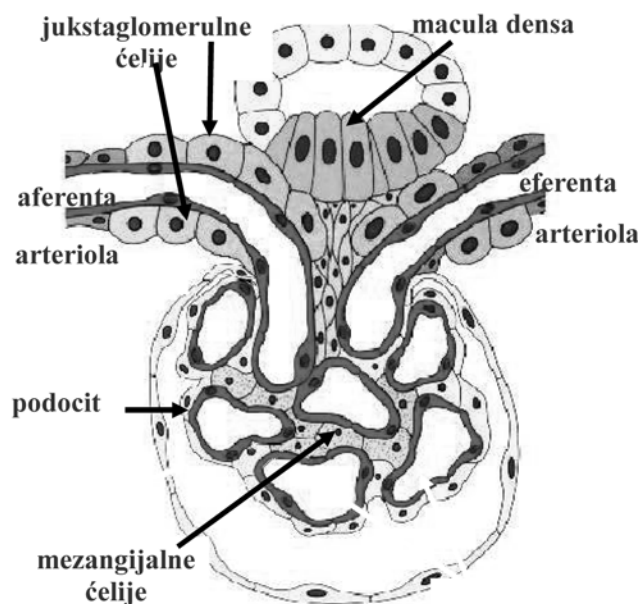
Sistem renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) predstavlja višeslojnu kaskadu medijatora uključenih u regulaciju arterijskog pritiska, perfuzije tkiva i ekstracelularnog volumena, i time homeostazu kardiovaskularnog sistema i bubrega. Klasično viđenje je da se RAAS sistem sastoji od supstrata angiotenzina i dva enzima, renina i angiotenzin-konvertujućeg enzima, koji sekvencijalno prevode supstrat u angiotenzin I i II. Angiotenzin II, glavni efektor kaskade, deluje preko dva podtipa receptora za angiotenzin i dovodi do brze i spore komponente porasta krvnog pritiska, hipertrofije i remodelovanja srca i krvnih sudova. Dodatno, angiotenzin II reguliše i oslobađanje mineralokortikoidnog hormona aldosterona iz kore nadbubrežnih žlezda. Prošireno viđenje RAAS sistema obuhvata i jedan broj drugih angiotenzina (III, IV, 1-7), kao i novo-karakterisane enzime i receptore. Pet klasa lekova direktno utiče na aktivnost ove kaskade: antagonisti  $\beta$  adrenergičkih receptora, inhibitori renina, inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima, antagonisti receptora za angiotenzin, podtip 1, i antagonisti mineralokortikoidnih receptora. Pokazano je da inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima, ali ne i antagonisti angiotenzinskih receptora, mogu da budu korisni u primarnoj i sekundarnoj prevenciji infarkta miokarda, i ovu klasu lekova treba koristiti kao terapiju prvog izbora kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca kod kojih je indikovana supresija RAAS osovine.

**Ključne reči:** renin, angiotenzin II, receptor za angiotenzin, infarkt miokarda

---

Sistem renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) ima integrativnu ulogu u homeostatskoj kontroli arterijskog pritiska, perfuzije tkiva i ekstracelularnog volumena. Sistem funkcioniše kao endokrina osovina u kojoj je centralni događaj formiranje u ekstracelularnom prostoru biološki najaktivnijeg hormona sistema, angiotenzina II, sekvencijalnim proteolitičkim cepanjem prekursora. Kaskada je fiziološki regulisana intenzitetom sekrecije renina, enzima čije nastajanje ključno određuje aktivnost čitavog sistema (1-4).

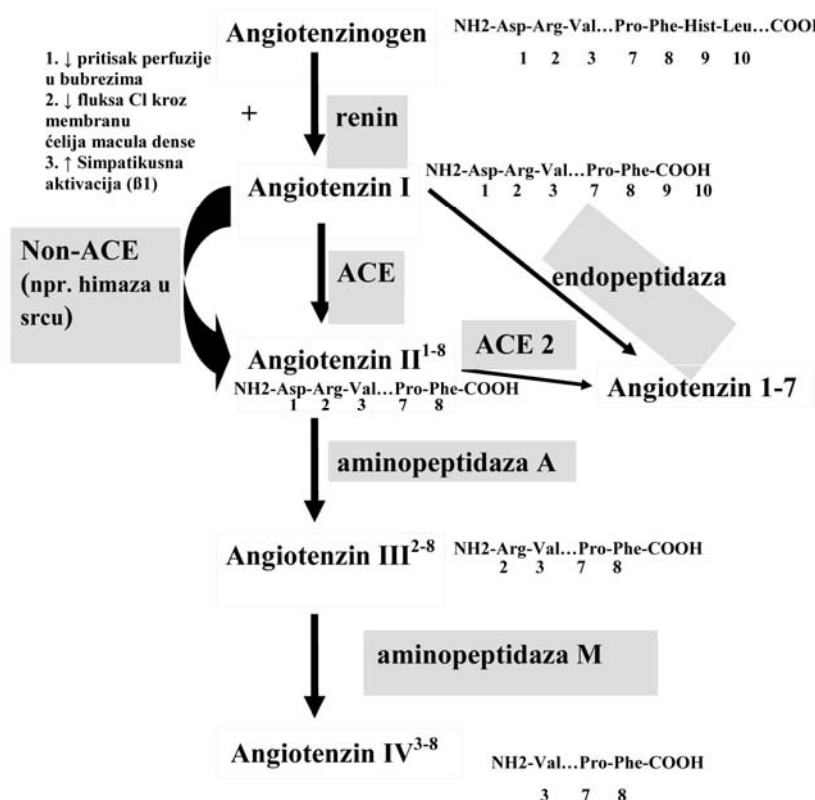
Renin je proteolitički enzim koji se luči iz jukstaglomerularnih ćelija jukstaglomerularnog aparata bubrega (Slika 1). U ovim modifikovanim endotelnim ćelijama aferentne (i u manjoj meri eferentne) arteriole, renin nastaje iz preprorenina i renina, deponuje se u granulama, i sekretuju u odgovoru na različite fiziološke stimulanse (2).



**Slika 1. Jukstaglomerularni aparat nefrona**  
**Figure 1. The juxtaglomerular apparatus of the nephron**

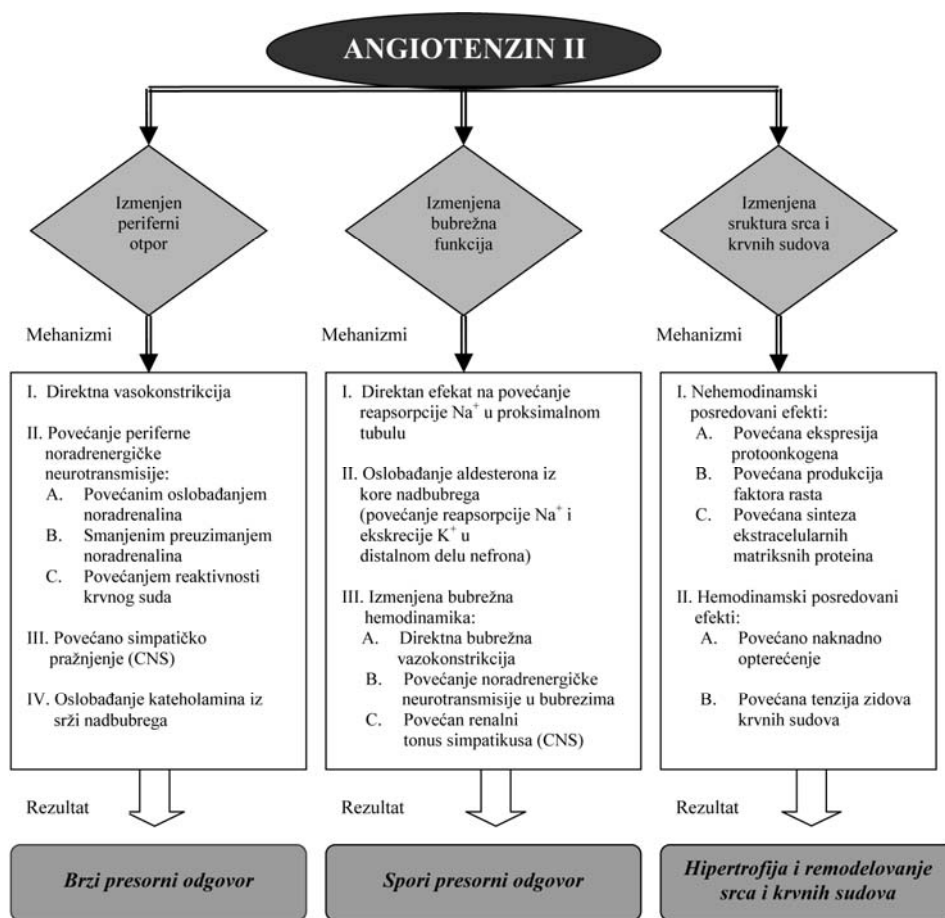
Osnovni aktivatori sekrecije renina su smanjenje pritiska perfuzije bubrega koje detektuju jukstaglomerularne ćelije, smanjenje protoka hloridnih jona preko membrane modifikovanih epitelnih ćelija distalnih tubula (macula densa), koje ulaze u sastav jukstaglomerularnog aparata, i povećana aktivnost simpatikusnog sistema, koji preko  $\beta_1$  receptora aktivira jukstaglomerularne ćelije (Slika 2). Renin deluje na angiotenzinogen (globulin plazme koji se konstitutivno stvara u jetri), izdvajajući dekaeptid, angiotenzin I, iz N-

terminalnog kraja proteina. Angiotenzin I se aktivnošću angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE) konvertuje u oktapeptid, angiotenzin II. ACE, poznat i kao kininaza II, metabolizuje i neke druge peptide, kao što su vazodilatatorni peptidi bradikinin i kalidin, u neaktivne metabolite. S druge strane, ACE nije jedini enzim koji omogućuje stvaranje angiotenzina II; himaza obezbeđuje jedan od alternativnih puteva. Postoje podaci koji ukazuju da bi 30–40% sinteze angiotenzina II kod zdravih ljudi tokom aktivacije RAAS sistema moglo da potiče od renin-zavisnih, ali ACE-nezavisnih puteva. ACE je vezan za plazmatsku membranu različitih tipova ćelija, a najviše endotelnih ćelija krvnih sudova (posebno pluća). Dejstvom aminopeptidaza A i N, angiotenzin II se delom prevodi u angiotenzin III, odnosno angiotenzin IV (Slika 2). Osnovna fiziološka dejstva RAAS sistema se ostvaruju aktivnošću angiotenzina II i, u manjoj meri, angiotenzina III na membranskim angiotenzinskim (AT) receptorima, čija su dva podtipa AT<sub>1</sub> (vezan uglavnom za G<sub>q</sub> protein i aktivaciju fosfolipaza C-inozitol trifosfat-Ca<sup>2+</sup> puta) i AT<sub>2</sub> (vezan uglavnom za G<sub>i</sub>, inhibiciju adenilil ciklaze i smanjenje cAMP) (2-4).



Slika 2. Kaskada stvaranja angiotenzinskih peptida  
Figure 2. The cascade of angiotensin peptides formation

Ključne posledice dejstva angiotenzina II su brzi i spori presorni odgovor (povećanje krvnog pritiska), hipertrofija i remodelovanje srca i krvnih sudova. Kompleksnost mehanizama kojima se ostvaruju ovi efekti prikazana je na Slici 3. Što se tiče stimulatornog uticaja angiotenzina II na zonu glomerulozu kore nadbubrega, povećana sekrecija aldosterona je uzrokovana koncentracijama angiotenzina II koje ispoljavaju male ili nikakve efekte na krvni pritisak. Smatra se da su osnovni doprinosi angiotenzina III ukupnoj aktivaciji RAAS sistema stimulacija sekrecije aldosterona i uticaj na izazivanje žeđi (4).



**Slika 3. Tri glavna efekta angiotenzina II i mehanizmi kojima su oni posredovani. Preuzeto iz (2).**

**Figure 3. Three mayor effects of angiotensin II and the mechanisms that mediate them. Redrawn from (2).**

RAAS nije isključivo endokrini, već i parakrini i autokrini sistem. Naime, pored klasične endokrine kaskade: renin iz bubrega, angiotenzinogen iz jetre, ACE na membranama endotelnih ćelija, u brojnim organima je aktivan i lokalni (tkivni) sistem, koji može da bude ekstrinzički (renin i drugi konstituenti sistema se iz cirkulacije preuzimaju u tkiva) i intrinzički (renin, angiotenzinogen i ACE se sintetišu u tkivima) (2). Dodatno, čini se da heptapeptid angiotenzin 1-7 ima značajnu kontraregulatornu ulogu u odnosu na angiotenzin II, a nastaje iz njega dejstvom angiotenzin-konvertujućeg enzima 2 (ACE 2), za koji se pretpostavlja da ima značajnu kardioprotektivnu ulogu (5). Efekti angiotenzina 1-7, ali i angiotenzina IV, nisu posredovani klasičnim receptorima za angiotenzin, već posebnim receptorima koji su dobro karakterisani (4). Kao odgovor na stimulaciju angiotenzina IV, čiji su receptori lokalizovani na endotelnim ćelijama, luči se inhibitor-1 aktivatora plazminogena (PAI-1), čime se RAAS sistem uključuje u regulaciju hemostaze (2). Kao posebno iznenađenje, ustanovljeno je i da renin/prorenin ostvaruju receptorske, pored enzimskih efekata, i to preko posebnih receptora za renin/prorenin (4). Prema tome, RAAS sistem predstavlja izuzetno složen homeostatski mehanizam, koji pored uloge u održavanju strukture i funkcije kardiovaskularnog sistema i bubrega, ispoljava značajne efekte i u gotovo svim drugim organskim sistemima (1, 2).

## **Lekovi koji utiču na aktivnost RAAS sistema**

Za sada, terapijski je iskorišćeno pet tačaka na kojim se može inhibisati RAAS sistem:

- (1) oslobađanje renina: antagonisti  $\beta$  adrenergičkih receptora inhibiraju oslobađanje renina (ipak, njihova druga dejstva mogu da imaju za posledicu blagi porast perifernog vaskularnog otpora)
- (2) enzimski aktivnost renina: inhibitori renina
- (3) enzimski aktivnost ACE: inhibitori ACE
- (4)  $AT_1$  receptori: antagonisti  $AT_1$  receptora
- (5) receptor za aldosteron: antagonisti mineralokortikoidnih receptora.

Zajedničko za sve ove lekove je da povećavaju plazmatsku koncentraciju  $K^+$ , smanjenjem sekrecije ili dejstva aldosterona (3).

Antagonisti  $\beta$  adrenergičkih receptora, primenjeni u dozama indikovanim u terapiji hipertenzije, smanjuju plazmatsku aktivnost renina za oko 75%. Dodatno, smanjena je i sekrecija aldosterona, a postoje i dokazi da je inhibisana intrarenalna konverzija prorenina u renin. Ipak, ova grupa lekova ostvaruje brojne efekte čiji mehanizmi nisu direktno zavisni od aktivnosti RAAS sistema, tako da neće biti šire obrađivana u daljem tekstu (1).

Aliskiren je prvi registrovani lek koji inhibiše katalitičku aktivnost renina i time blokira sintezu svih angiotenzinskih peptida i sprečava kompenzatorno povećanje reninske aktivnosti. Iako su inhibitori renina dugo najavljivana klasa novih lekova, u ovom trenutku je u potpunosti neizvesna njihova perspektiva; dok je aliskiren licenciran za terapiju hipertenzije, ili u monoterapiji ili u kombinaciji sa drugim antihipertenzivima, Škotski konzorcijum za lekove, na primer, našao je za potrebno da podseti (april 2008) da ovaj lek nije preporučen za lečenje esencijalne hipertenzije u okviru škotskog sistema zdravstvenog osiguranja. Najbolja ilustracija nesigurnosti stručne javnosti u vezi sa primenom ovog leka jeste naslov aktuelnog rada (6): „Sada kada imamo direktnog inhibitora renina, šta bi trebalo da činimo sa njime?“

Dijametralno različito je stanje sa ACE inhibitorima: posle tri decenije kliničkih iskustava, ova terapijska klasa ima čvrsto utemeljenu primenu u sledećim indikacijama: hipertenzija, sistolna disfunkcija leve komore, bez obzira da li su prisutni simptomi srčane insuficijencije, primarna (kod pacijenata sa povećanim kardiovaskularnim rizikom) i sekundarna (nakon infarkta miokarda) prevencija ishemijskih kardiovaskularnih događaja, dijabetesna nefropatija, hronična bubrežna insuficijencija. Neželjeni efekti koji prate njihovu primenu, a ponekad su i razlog za obustavljanje terapije, jesu hipotenzija, kašalj (5% do 20% pacijenata), angioedem (0.1% do 0.5% pacijenata), hiperkalemija, akutna bubrežna insuficijencija (ACE inhibitori su kontraindikovani kod pacijenata sa bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom arterije za solitarni bubreg), neutropenija i disgeuzija (promene u čulu ukusa). Fetopatski potencijal ove klase lekova je izražen: oni ne utiču na organogenezu – nisu klasični teratogeni, ali nakon prvog trimestra izazivaju brojne poremećaje, posebno bubrega, koji su delom posledica hipotenzije fetusa (1, 2, 4).

Kandesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan i valsartan su antagonisti AT<sub>1</sub> receptora, i ispoljavaju brojne sličnosti sa ACE inhibitorima. Ipak, ovi lekovi efikasnije smanjuju aktivaciju AT<sub>1</sub> receptora u odnosu na ACE inhibitore, i omogućuju povećanu aktivaciju AT<sub>2</sub> receptora, koja je posledica kompenzatornog pojačanog oslobađanja renina i višestrukog povećanja cirkulišućeg angiotenzina II. S druge strane, ACE inhibitori više povećavaju nivo angiotenzina 1-7 i povećavaju koncentraciju i drugih supstata za ACE, kao što su bradikinin i drugi kinini. Antagonisti AT<sub>1</sub> receptora su indikovani kod hipertenzije, a u terapiji srčane insuficijencije i dijabetesne nefropatije se uglavnom koriste kao alternativa ACE inhibitorima, kada se oni ne mogu primeniti. Zbog izostanka efekta na kinine, antagonisti AT<sub>1</sub> receptora retko izazivaju kašalj, a i angioedem se javlja mnogo ređe u odnosu na primenu ACE inhibitora. Ipak, i ovi lekovi nose veliki rizik pri eventualnoj primeni posle

prvog trimestra trudnoće, a kod pacijenata čiji krvni pritisak ili funkcija bubrega jako zavise od sistema renin-angiotenzin (npr. stenoza bubrežne arterije), mogu da izazovu hipotenziju, oliguriju, progresivnu azotemiju ili akutnu bubrežnu insuficijenciju (1, 2).

Antagonisti aldosteronskih receptora, spironolakton i noviji analozi, kanrenon, kalijum kanrenoat i eplerenon, ispoljavaju inhibitornu aktivnost na samo jedan efektni segment RAAS sistema, imaju veoma ograničenu diuretsku aktivnost, ali ipak mogu da budu korisna komponenta terapije srčane insuficijencije i rezistentne esencijalne hipertenzije (pored primene kod primarnog i sekundarnog hiperaldosteronizma). Pri njihovoj primeni je posebno značajno izbeći potencijalno fatalnu hiperkalemiju, koju predisponira primena drugih inhibitora RAAS sistema, a posebno kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom (3, 4).

### **Inhibicija RAAS sistema u ishemijskoj bolesti srca**

Kardiovaskularne bolesti treba posmatrati kao kontinuum poremećaja, čija patofiziološka kaskada, povezana sa faktorima rizika kao što su ateroskleroza, dijabetes melitus, gojaznost ili pušenje, kulminira u zatajenju ciljnog organa. Hemodinamskim i ne-hemodinamskim efektima, RAAS sistem utiče na različite aspekte patofiziologije ovih poremećaja, uključujući i ishemijsku bolest srca (7). Otuda ne iznenađuje što je ispitivanje ACE inhibitora u okviru više randomizovanih kontrolisanih studija pokazalo poboljšanje ishoda vezanih za ishemijsku bolest srca kod različitih grupa pacijenata (u primarnoj i sekundarnoj prevenciji, kod pacijenata sa disfunkcijom leve komore i bez nje, pacijenti sa hipertenzijom i bez nje) (2, 7, 8). Veruje se da ACE inhibitori mogu da modifikuju proces koronarne ateroskleroze dejstvom na krvni sud, funkciju endotela i stabilnost plaka (2). Kako je više od 90% ACE lokalizovano u tkivima, a ne u plazmi, smatra se da razlike u sposobnosti penetracije tkiva u funkciji liposolublnosti leka mogu da imaju značaja kod ove primene. Naime, ACE inhibitori sa izraženijom tkivnom lokalizacijom i većom inhibicijom tkivnog ACE, kao što su ramipril, kvinapril, perindopril i bretazenil, mogli bi da poseduju izraženiji protektivni efekat (8). Tako na primer, u retrospektivnom kohortnom ispitivanju koje je obuhvatilo 7512 pacijenata, od 7 ACE inhibitora (enalapril, kaptopril, fosinopril, lizinopril, perindopril, kvinapril ili ramipril), uvedenih u toku 30 dana nakon hospitalizacije usled akutnog infarkta miokarda, ramipril i perindopril su ispoljili najizraženiji efekat na smanjenje mortaliteta (9). Kao generalni nalaz, može se navesti da je relativna korist od terapije manja ukoliko se ACE inhibitor uvodi kod pacijenata sa stabilnom koronarnom bolešću srca, koja je povezana sa manjim ukupnim rizikom (8). S druge strane, pokazano je da pacijenti sa hipertenzijom, bez manifestne ishemijske bolesti

srca, koji primaju i neki inhibitor RAAS sistema, imaju manji rizik od razvoja srčane insuficijencije nakon eventualno doživljenog infarkta miokarda (10).

Pitanje opravdanosti kombinovane primene ACE inhibitora i antagonista AT<sub>1</sub> receptora uopšte, a posebno u primarnoj ili sekundarnoj prevenciji ishemijske bolesti srca, za sada nema jednoznačan odgovor (7). S druge strane, meta-analiza podataka iz 26 velikih kliničkih ispitivanja sa 146 838 pacijenata sa hipertenzijom ili povećanim rizikom od razvoja kardiovaskularne bolesti, tokom kojih se desilo preko 22 000 velikih kardiovaskularnih događaja (infarkt miokarda, moždani udar, srčana insuficijencija), pokazala je da ACE inhibitori i antagonisti AT<sub>1</sub> receptora u sličnom obimu snižavaju krvni pritisak, ali da samo ACE inhibitori ispoljavaju protektivni efekat koji nije zavisen od antihipertenzivnog dejstva (relativno smanjenje rizika od koronarne bolesti srca, nezavisno od uticaja na krvni pritisak, od 9%) (11). Rezultati meta-analize iz 2006. godine su otišli i korak dalje: na uzorku od 150 943 pacijenta koji su primali ACE inhibitore i 55 050 pacijenata koji su primali antagoniste AT<sub>1</sub> receptora utvrđeno je statistički značajno smanjenje relativnog rizika od pojave infarkta miokarda u grupi sa ACE inhibitorima, a statistički značajno *povećanje rizika* u grupi sa antagonistima AT<sub>1</sub> receptora. Istovremeno, u prvoj grupi je relativni rizik od kardiovaskularne smrti bio smanjen, a u drugoj grupi nije bilo promena rizika (12). Druga meta-analiza podataka sa primenom antagonista AT<sub>1</sub> receptora, objavljenja iste godine, na uzorku od 68 711 pacijenata, nije ukazala da ovi lekovi menjaju rizik od pojave infarkta miokarda, ali su kriterijumi za uključivanje u ovu meta-analizu bili manje rigorozni, tako da su uvršteni određeni nepublikovani rezultati (13). Na osnovu predočenih rezultata, može se zaključiti da ACE inhibitori, za razliku od antagonista AT<sub>1</sub> receptora, mogu da preveniraju infarkt miokarda i kardiovaskularnu smrt, i zato ih treba smatrati boljim lekovima sa ovog aspekta. Imajući u vidu i farmakoekonomske razlike između ove dve klase inhibitora RAAS sistema, čini se opravdanom preporuka da se „ACE inhibitori koriste kao lekovi prvog izbora u celom spektru kardio-metaboličko-vaskularnih bolesti“ (14). Treba naglasiti da je inferiornost antagonista AT<sub>1</sub> receptora u odnosu na ACE inhibitore uočena prevažno sa aspekta rizika od ishemijske bolesti srca: drugi (protektivni) efekti su komparabilni, i obe klase lekova se primenjuju bez posebnih ograničenja (4). Imajući u vidu nadu da će se direktnim antagonizmom na nivou receptora za angiotenzin II prevazići „angiotenzinski beg“, koji je posledica alternativnih puteva sinteze angiotenzina II u prisustvu ACE inhibitora, i time postići kvalitativno unapređenje terapijske inhibicije RAAS sistema, uočene razlike između ove dve klase lekova se mogu smatrati paradoksalnim („ARB [blokatori angiotenzinskih receptora]-MI [infarkt miokarda] paradoks“) (14), i sigurno da zahtevaju dodatna randomizovana kontrolisana ispitivanja. Dodatno,



treba uočiti da, pri primeni doza koje izazivaju komparabilne terapijske efekte, nije potvrđena pretpostavka da će antagonisti AT<sub>1</sub> receptora biti značajno bolje podnošeni u odnosu na ACE inhibitore (s time da se kašalj zaista značajno ređe javlja) (14, 15).

Uzimajući u obzir raznovrsnost i isprepletanost biološki aktivnih peptida RAAS sistema i skorašnja otkrića novih receptora preko kojih deluju, za sada se kao najpouzdaniji nameće jednostavan zaključak da „antagonisti AT<sub>1</sub> receptora nisu ACE inhibitori lišeni kašlja“. Od tri klase „centralnih“ inhibitora RAAS sistema (ACE inhibitori, antagonisti AT<sub>1</sub> receptora, inhibitori renina), u ovom trenutku jedino ACE inhibitori imaju dobro utemeljeno mesto u prevenciji infarkta miokarda i kardiovaskularne smrti.

## Literatura

1. Atlas SA. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm* 2007; 13(8 Suppl B): 9-20.
2. Jackson EK. Renin and angiotensin. In: Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11<sup>th</sup> ed. McGraw – Hill, New York, 2006; 789-821.
3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, eds. *Rang and Dale's Pharmacology*, 6th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier, 2007: 303-4; 308-10.
4. Fyhrquist F, Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. *J Intern Med* 2008; 264: 224-36.
5. Turner AJ. Angiotensin-converting enzyme 2. Cardioprotective player in the renin-angiotensin system? *Hypertension. elektronski dostupno od Sep 22, 2008, pre štampanog izdanja.*
6. Stanton A. Now that we have a direct renin inhibitor, what should we do with it? *Curr Hypertens Rep* 2008; 10: 194-200.
7. Bommer WJ. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin II receptor blocker therapy to reduce cardiovascular events in high-risk patients: Part 1. *Prev Cardiol* 2008; 11: 148-54.
8. Donnelly R, Manning G. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and coronary heart disease prevention. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2007; 8: 13-22.
9. Pilote L, Abrahamowicz M, Rodrigues E, Eisenberg MJ, Rahme E. Mortality rates in elderly patients who take different angiotensin-converting enzyme

- inhibitors after acute myocardial infarction: a class effect? *Ann Intern Med* 2004; 141: 102-12.
10. Prisant LM. Management of hypertension in patients with cardiac disease: use of renin-angiotensin blocking agents. *Am J Med* 2008; 121(8 Suppl): S8-15.
  11. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Turnbull F, Neal B, Pfeffer M, Kostis J, Algert C, Woodward M, Chalmers J, Zanchetti A, MacMahon S. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2007; 25: 951-8.
  12. Strauss MH, Hall AS. Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction: unraveling the ARB-MI paradox. *Circulation* 2006; 114: 838-54.
  13. Tsuyuki RT, McDonald MA. Angiotensin receptor blockers do not increase risk of myocardial infarction. *Circulation* 2006; 114: 855-60.
  14. Hall AS, Strauss MH. More about the "ARB MI paradox". *Heart* 2007; 93: 1011-4.
  15. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893-906.

# **Drugs affecting the renin-angiotensin-aldosterone system and ischemic heart disease**

**Miroslav M. Savić**

Institute of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, University of Belgrade,  
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

---

## **Summary**

The renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) system is a multilayered cascade of mediators involved in regulation of arterial pressure, tissue perfusion and extracellular volume, and hence the cardiovascular and renal homeostasis. Classically, the system has been seen as consisting of angiotensinogen substrate and two enzymes, renin and angiotensin-converting enzyme, which sequentially convert it to angiotensin I and II. Angiotensin II, the main effector of the cascade, acts through two subtypes of angiotensin receptors, and gives rise to rapid and slow pressor response and vascular and cardiac hypertrophy and remodeling. Additionally, it regulates release of mineralocorticoid hormone aldosterone from adrenal cortex. The expanded view of RAAS system covers a number of other angiotensins (III, IV, 1-7), as well as newly-characterized enzymes and receptors. Five classes of drugs directly affect the activity of this cascade: antagonists of  $\beta$  adrenergic receptors, renin inhibitors, angiotensin-converting enzyme inhibitors, antagonists of angiotensin receptor subtype 1 and antagonists of mineralocorticoid receptors. It was shown that angiotensin-converting enzyme inhibitors, but not antagonists of angiotensin receptor, can be beneficial in primary and secondary prevention of myocardial infarction, and this class of drugs should be used as a first-line treatment in patients with ischemic heart disease requiring suppression of RAAS axis.

**Keywords:** renin, angiotensin II, angiotensin receptor, myocardial infarction

---