

Přehled současných inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC.,
prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC.

Je podán přehled farmakologických vlastností inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE I), jejich rozdělení a hlavní indikace v léčbě kardiovaskulárních onemocnění. Na závěr jsou zmíněny nežádoucí účinky a kontraindikace.

Klíčová slova: inhibitor ACE, hypertenze, srdeční selhání, st. p. infarktu myokardu, ICHS a nefropatie.

Mechanismus účinku

Již dlouho je známo, že renin-angiotenzinový systém (RAS) hraje významnou roli v řadě homeostatických procesů, především v regulaci krevního tlaku, vodního a minerálního prostředí. Bylo prokázáno, že angiotenzin II (A II) se významnou měrou podílí na patofyziologii nejružnějších kardiovaskulárních onemocnění, především hypertenze a chronického srdečního selhání.

Angiotenzinogen (reninový substrát) je alfa₂-globulin vznikající v játrech. Renin, produkována v juxtaglomerulárních buňkách, štěpí angiotenzinogen na decapeptid angiotenzin I. Ten je účinkem angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) přeměněn na oktapeptid angiotenzin II. ACE je identický s kininázou II, která štěpí vazodilatačně působící bradykinin na neúčinné fragmenty. ACE se vyskytuje v celém organismu, nejvyšší koncentrace je však v endotelu plicních cév. Angiotenzin I může být na angiotenzin II přeměněn i alternativními cestami, především chymázovou cestou bez aktivity ACE. A II je hlavní mediátor RAS, má poměrně krátký biologický poločas a je rychle metabolizován. Většina metabolitů je biologicky neaktivní, s výjimkou angiotenzinu III, který vykazuje určitou biologickou aktivitu a angiotenzinu IV, který pravděpodobně působí v CNS. Klinicky dominantním, ne však jediným účinkem angiotenzinu II je vazokonstrikce (2, 20).

Inhibice angiotenzin konvertujícího enzymu, brání přeměně angiotenzinu I na angiotenzin II. Současně zabraňuje rozpadu vazodilatačních kininů (bradykininu). Snižuje stimulaci výdeje aldosteronu kůrou nadledvin. V léčbě hypertenze i jiných kardiovaskulárních onemocnění příznivě inhibitory ACE působí

tím, že kromě snížení cirkulujícího A II, sníží také vliv tkáňového A II, hlavně v cévní stěně a sníží uvolnění noradrenalinu z terminálních neuronů. Snížení A II dále vede k poklesu tvorby vazokonstrikčního endotelinu z poškozeného endotelu a působí změnu utváření kolagenu v cévní stěně a v myokardu. Rozhodující pro účinek inhibitorů ACE je hladina plazmatické koncentrace reninu. U nemocných s vysokou hladinou reninu např. u stenózy renální tepny, či chronického srdečního selhání je odpověď výrazná, u nemocných s nízkou hladinou reninu (např. starší lidé, Afroameričané) je účinek inhibitorů ACE menší (5, 9, 10).

Rozdělení inhibitorů ACE (ACE- I)

Podle chemické charakteristiky ligandu, kterým se inhibitor váže na konvertující enzym, dělíme inhibitory ACE na 3 skupiny (11, 20):

- **sulfhydrylovou skupinu** – *captopril*,
- **karboxylovou skupinu** – *cilazapril*, *enalapril*, *imidapril*, *lisinopril*, *moexipril*, *perindopril*, *quinapril*, *ramipril*, *spirapril*, *trandolapril*,
- **fosforylovou skupinu** – *fosinopril*.

Toto dělení má však malý klinický význam, a proto je výhodnější dělení podle farmakokinetických vlastností:

- **aktivní léčivo** – absorbuje se aktivní lék, který se sice ještě dále v plazmě metabolizuje, ale obě složky jsou aktivní a jsou vylučovány ledvinami: *captopril*,
- **neaktivní léčivo** – musí být v játrech metabolizován na aktivní složku: např. *cilazapril* – *cilazaprilát*; *enalapril* – *enalaprilát* a další,

- **hydrofilní** – přímo aktivní, nemetabolizují se látky: *lisinopril*.

Podle délky působení, můžeme rozdělit inhibitory ACE na krátkodobé (*captopril* – dávkování 3x denně, *enalapril* 2x denně) a dlouhodobě působící s dávkováním 1x denně – všechny ostatní inhibitory ACE tabulka 2 (20).

Indikace inhibitorů ACE

1. Hypertenze

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu patří k pěti základním lékovým skupinám, které byly Evropskou kardiologickou společností a Evropskou hypertenzní společností označeny jako léky první volby u hypertenze. Indikace a kontraindikace inhibitorů ACE u hypertenze ukazuje tabulka 1 (1, 22).

Hlavní výhoda ACE-I v léčbě hypertenze je především u stavů, kde:

1. **je žádoucí remodelace srdeční či cévní** (hypertrofie levé komory; srdeční selhání; stavy po infarktu; stavy po cévních mozkových příhodách; ICHS, fibrilace síní),
2. **je žádoucí nezhoršit metabolické poměry** (diabetes mellitus – především 1. typu; hyperlipoproteinemie, metabolický syndrom (12, 14, 17, 18, 23, 25, 26).

2. Chronické srdeční selhání (CHSS)

Ve farmakologické léčbě chronického srdečního selhání posledních 20 let se jasně ukázalo, že základním lékem volby, které prodlužují život, jsou inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, které se kombinují s jinými léky podle potřeby nemocného. Zavedení ACE-I do léčby chronického srdečního selhání začátkem 80. let znamenalo výrazný po-

Tabulka 1. Indikace inhibitorů ACE v léčbě hypertenze

stavy podporující užití	srdeční selhání systolická dysfunkce levé komory stavy po infarktu myokardu hypertrofie levé komory diabetická a nediabetická nefropatie proteinurie/mikroalbuminurie ateroskleróza karotid fibrilace síní diabetes mellitus metabolický syndrom
relativní kontraindikace	ženy ve fertilním věku
absolutní kontraindikace	těhotenství hyperkalemie angioneurotický edém oboustranná stenóza renálních tepen



Tabulka 2. Doporučené dávky ACE-I		
inhibitor ACE	úvodní dávka	cílová dávka
captopril	3 × 6,25 mg	3 × 50 mg
cilazapril	1 × 0,5 mg	1 × 5 mg
enalapril	1 × 2,5 mg	1–2 × 20 mg
fosinopril	1 × 5 mg	1 × 20 mg
imidapril	1 × 5 mg	1 × 10 mg
lisinopril	1 × 2,5 mg	1 × 35 mg
moexipril	1 × 7,5 mg	1 × 15 mg
perindopril	1 × 2,0 mg	1 × 4–8 mg
quinapril	1 × 2,5 mg	1 × 40 mg
ramipril	1 × 1,25 mg	1–2 × 5 mg
spirapril	1 × 1,5 mg	1 × 6 mg
trandolapril	1 × 0,5 mg	1 × 4 mg

krok, snížení úmrtnosti a počtu hospitalizací. Zmírnění symptomů u mnoha nemocných s tímto klinickým syndromem navíc zlepšuje i jejich kvalitu života. Dnes jsou inhibitory ACE nazývány „základním kamenem“ léčby CHSS (2, 11, 13, 21).

Současné poznatky o inhibitech ACE u srdečního selhání:

1. ACE-I výrazně snižují úmrtnost u nemocných s manifestními projevy srdečního selhání a sníženou ejekční frakcí.
2. ACE-I snižují úmrtnost a zabráňují rozvoji klinických projevů srdečního selhání u nemocných s asymptomatickou dysfunkcí levé komory.
3. ACE-I jsou indikovány u všech symptomatických nemocných (NYHA II–IV) a u asymptomatických nemocných (NYHA I) se sníženou ejekční frakcí levé komory.

Doporučené dávkování, kdy se snažíme dosáhnout cílových dávek, které nemocný toleruje je uvedeno v tabulce 2.

3. Infarkt myokardu

Velkých studií, zabývajících se podáváním inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu po infarktu myokardu, bylo dokončeno již mnoho a zahrnují v současné době informace o více jak 100 000 nemocných sledovaných v dvojité slepých studiích v Evropě, Americe, Austrálii i Číně a jejich výsledky významně

pomohly širokému používání ACE-I u nemocných s akutním infarktem myokardu.

Indikace k podání inhibitorů ACE u akutního infarktu myokardu dnes jsou:

1. Pokud pacient s akutním infarktem myokardu nemá kontraindikace podávání ACE-I (hypotenze, šokový stav, hemodynamická nestabilita, známá přecitlivělost na ACE-I atd.), je podání ACE-I bezpečné již od prvního dne a klinický efekt je nejvýraznější právě v prvních dnech po infarktu myokardu.
2. Klinický efekt je několikanásobně větší u nemocných s nízkou ejekční frakcí a/nebo klinickými známkami srdečního selhání. Mírné snížení úmrtnosti (na hranici statistické významnosti) však bylo pozorováno u všech nemocných po infarktu myokardu bez ohledu na systolickou funkci levé komory či manifestní známky srdečního selhávání. Dlouhodobě budeme v léčbě pokračovat u všech nemocných, kteří nemají kontraindikace a léčbu tolerují.
3. Efekt ACE-I je pravděpodobně skupinový a částečně rozdílné výsledky provedených studií nebyly způsobeny výběrem preparátu, ale výběrem nemocných. Léčbu po akutním infarktu myokardu zahajujeme malou dávkou (6,25–12,5 mg captoprilu, 2,5–5,0 mg enalaprilu, 2,5 mg lisinoprilu, 2,0 mg perindoprilu, 2,5 mg ramiprilu, 0,5 mg trandolaprilu...), kterou postupně titrujeme do dávek pacientem nejlépe tolerovaných (4, 15, 16).

4. Ischemická choroba

srdeční – preventivní užití

Preventivní užití ACE-I u nemocných s prokázanou ICHS bylo prokázáno několika klinickými studiemi. Ukázalo se, že tyto nemocní, kteří dostávají ACE inhibitory mají pokles úmrtnosti, nižší výskyt srdečního selhání a nového diabetes mellitus (3, 6, 7, 24).

5. Další indikace

Z dalších indikací můžeme považovat za prokázané užití i ACE-I u nemocných s nedia-

betickou nefropatií a u nemocných s diabetickou nefropatií i bez hypertenze, kde bylo prokázáno zpomalení progresu renálního selhání u všech nemocných, nejvíce však u nemocných s mikroalbuminurií nad 20 µg/min (3, 6, 8, 19, 24).

Další novou indikací je záchvatovitá fibrilace síní, kde podávání ACE I či blokátorů receptoru AT1 pro A II (sartanů) pomáhá nastolit sinusový rytmus a u hypertenze či srdečního selhání snižuje pravděpodobnost vzniku nové fibrilace síní (26).

Nežádoucí účinky a kontraindikace

Nejčastějším nežádoucím účinkem ACE-I je suchý dráždivý kašel, který se vyskytuje v 10–15 % a v 2–5 %, je důvodem k přerušování léčby. V případě dráždivého kašle, který je v příčinné souvislosti s nasazením ACE inhibitorů, dnes řešíme záměnou za blokátory receptorů pro A II. Dalším nežádoucím účinkem může u některých ACE inhibitorů být hypotenze po první dávce, zvláště u nemocných, kteří užívají vysoké dávky diuretik, mají hypotónii, dostávají nesteroidní antiflogistika či mají diabetickou nefropatii. Tito nemocní mají též sklon ke zhoršení renálních funkcí po dlouhodobě působících ACE-I a jsou u nich vhodnější nižší dávky krátkodobě působících ACE-I (captopril) nebo podání perindoprilu, u kterého nebyla hypotenze po první dávce pozorována. Relativní kontraindikací je léčba hypertenze žen ve fertilním věku, kde bychom po zjištění gravidity měli přejít na jiná antihypertenziva: blokátory vápníkových kanálů či betablokátory (2, 10, 11, 20).

Práce byla vypracována na v rámci Výzkumného záměru MŠMT – MSM0021622402.

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC

1. interní kardiologická klinika

LF MU a FN u sv. Anny

Pekařská 53, 656 91 Brno

e-mail: jiri.vitovec@fnusa.cz

Literatura

1. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the management of Arterial hypertension. ESH-ESC Task Force on the management of Arterial Hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1751–1762.
2. Anonymous. Inhibitory ACE v léčbě kardiovaskulárních onemocnění. Farmakoterap Inf. 2003; 5: 1–4
3. Bultas J. Osa renin-angiotenzin-aldosteron – půl století od objasnění funkce a stále nová překvapení. Remedia 2008; 18: 120–129
4. Fiedler J. Inhibitory ACE mají stále co nabídnout. Remedia 2003; 13: 93–105.
5. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long term ACE inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. Lancet 2000; 355: 1575–1581.
6. Kameník L. Inhibitory ACE – never ending story Kardiol Rev 2003; 5: 97–99.
7. Karetová D, Bultas J. Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu k příznivému ovlivnění funkce endotelu a snížení kardiovaskulární morbiditativy a mortality. Interní Med. 2003; 5: 190–194.
8. Krupička J. Nové indikace v použití inhibitorů ACE. Remedia 2002; 12: 117–121.
9. Linhart A. ACE-inhibitory a blokátory AT1 – receptorů v aktuální kardiologické farmakoterapii. Kardiol Rev (KF) 2003; 4: 25–30.
10. Málek F. Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu v terapii kardiovaskulárních onemocnění – tradiční a nové indikace pro klinické použití lékové skupiny. Interní Med. 2002; 4: 374–380.
11. Opie LH, Gersh JB, et al. Drug for Heart 6th Ed. Elsevier 2005, 456 p.

12. Rosolová H, Čech J, Šefrna F. Účinnost a snášenlivost fosinoprilu v léčbě mírné a středně těžké arteriální hypertenze (Multicentrická prospektivní otevřená klinická studia). *Vnitřní Lék* 2001; 47: 834–839.
13. Squire IB. Angiotension Converting Enzyme Inhibition in Heart Failure: Clinical Trials and Clinical Practice. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002; 16: 67–74.
14. Šmahelová A. Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu v léčbě diabetika. *Vnitřní Lék* 2003; 49: 948–951.
15. Špaček R. Inhibitory ACE v léčba a sekundární prevenci infarktu myokardu. *Remedia* 2002; 12: 102–107.
16. Špinar J, Vítovec, et al. Ischemická choroba srdeční. Praha: Grada, 2003, 361 s.
17. Špinar J, Vítovec J. MORE MOexipril e REgrese hypertrofie levé komory v kombinální léčbě. *Cor Vasa* 2003; 45: 212–219.
18. Špinar J, Vítovec J, Škvařilová H, Fryčerová K. Použití ACE inhibitorů a statinů v ambulanci praktického lékaře, internisty a kardiologa. *Kardiol Rev* 2003; 5: 113–119.
19. Tesář V. Progrese chronické renální insuficience a možnosti jejího ovlivnění inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a antagonisty angiotenzinu. *Vnitřní Lék* 2003; 49: 365–369.
20. Vítovec J, Špinar J, et al. Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. Praha: Grada, 2004, 248 s.
21. Vítovec J, Špinar J. First-dose hypotension after angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors in chronic heart failure: a comparison of enalapril and perindopril. *Slovak Investigator Group. Europ J Heart Failure* 2000; 2: 299–304.
22. Widimský J, et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007 *Cor Vasa* 2008; 50: K5–K22.
23. Widimský J, Lánská V, Hulínský V a spolupracující centra. Spirapril v léčbě středně závažné až těžké diastolické hypertenze Jednoroční multicentrická česká a slovenská studie. *Prakt. Lékaren*. 2001, 81: 579–584.
24. Widimský P. Studie EUROPA: Úspěch perindoprilu a české kardiologie. *Cor Vasa* 2004; 46: 7–8.
25. Peng H, Carretero OA, Vuljaj N, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors A New Mechanism of Action *Circulation* 2005; 112: 2436–2445.
26. Aksnes TA, Flaa A, Strand A, Kjeldsen SE. Prevention of new-onset atrial fibrillation and its predictors with angiotensin II-receptor blockers in the treatment of hypertension and heart failure. *J Hypertens* 2007; 25: 15–23.