

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (inhibitory ACE, ACEI) patří do skupiny kardiofarmak. Fyziologicky dochází při snížené perfuzi ledvin k aktivaci systému renin-angiotenzin-aldosteron. Působením angiotenzinu II dojde k vazokonstrikci cév a redistribuci krve, sekreci aldosteronu a retenci tekutin. Chronická aktivace tohoto systému vede k negativnímu ovlivnění hemostázy, krevního tlaku a proliferativním změnám (**uplatňuje se v patofyziologii arteriálního hypertenze a srdečního selhání**).

Podání ACEI vede na základě kompetitivní inhibice angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) měnícího biologicky neaktivní angiotenzin I na biologicky aktivní angiotenzin II a ke **kumulaci bradykininu** (role ACE v degradaci vazodilatačně působícího bradykininu). Důsledkem je dilatace arteriol i venul. V ledvinách stoupá vylučování sodíku a vody a klesá vylučování draslíku (také v důsledku sníženého vylučování aldosteronu). Doposud ne zcela objasněným mechanismem jsou ACEI schopny **bránit remodelaci myokardu** po akutním infarktu myokardu a při srdečním selhání. Navíc při dlouhodobém podávání dochází k regresi už rozvinutých hypertrofických změn na cévách a srdci. Selektivní dilataci vas afferens a dalšími mechanismy působí i **nefroprotektivně** (snížují filtrační tlak a proteinurii, zpomalují progresi renální dysfunkce). Dle některých prací zvyšují také inzulinovou senzitivitu a snižují aktivaci sympatiku.

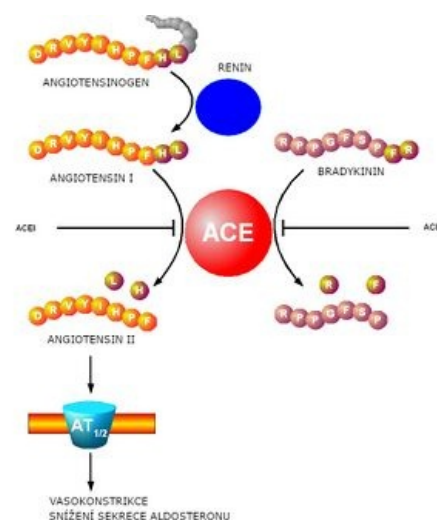


Schéma působení ACE inhibitorů

Farmakokinetika

Z GIT se dobře vstřebávají a až na captopril jejich absorpce není ovlivňována současnou přítomností potravy. Aplikují se buď ve formě **aktivní** (captopril, lisinopril) nebo v naprosté většině jako **proléčiva** a v játrech se metabolizují na aktivní látku (např. enalapril – enalaprilát, perindopril – perindoprilát, spirapril – spiraprilát). ACEI jsou **vylučovány** převážně **ledvinami**. Při poruše renálních funkcí je proto potřeba snižovat jejich dávku.

Pro optimalizaci dávkování je důležité dělení ACEI podle biologického poločasu eliminace na krátkodobě působící, střednědobě působící a dlouhodobě působící (viz tabulka), např. poločas u ramiprilu je 13 až 36 hodin, u perindoprilu až 120 hodin.

Indikace

Mezi základní indikace ACEI patří **arteriální hypertenze, chronické srdeční selhání, léčba ICHS a terapie v rámci stavu po AKS, dále prevence CMP a diabetická nefropatie**. ACEI zlepšují prognózu kardiovaskulárních onemocnění a navozují regresi hypertrofie levé komory. Doložen je příznivý účinek i na pokles CMP a AKS, snížení mortality, u srdečního selhání i na zlepšení kvality života. Významné místo mají i v sekundární prevenci (po infarktu myokardu, CMP). U ledvin prokázán pokles proteinurie a **zpomalení progresu renálního selhávání**, doložen dopad na snížení výskytu, resp. zlepšení kompenzace diabetu. Především jsou tyto důkazy dostupné pro dlouhodobě působící zástupce.

Kontraindikace

- **Stenóza ledvinné tepny** – bilaterální nebo unilaterální u solitární ledviny. Perfuze ledvin a intrarenální tlak je již redukován a GFR pak do značné míry závisí na vazokonstrikci vas efferens zajištěné angiotenzinem II (může dojít k významné dilataci vas efferens a pádu GFR).
- **Těhotenství, laktace a fertilní věk** u ženy nepoužívající spolehlivou antikoncepci (teratogenní).
- Výskyt **angioneurotického edému** i po jiném inhibitoru ACE.
- **Kardiogenní šok**.

Nežádoucí účinky a interakce

Nejčastějším nežádoucím účinkem je **dráždivý suchý kašel**, na který si stěžuje 10 až 30 % pacientů. Jde o důsledek zpomalené degradace bradykininu. Indikována je zde záměna ACEI za sartany. Vzácným nežádoucím účinkem může být angioedém (role bradykininu). Mezi častější nežádoucí účinky patří také **hypotenze** (častá po první dávce, zejména u nemocných dlouhodobě léčených vyššími dávkami diuretik). Dále je nutné myslet na zvýšenou **retenci draslíku** (tendence k hyperkalémii, může se vykompenzovat při léčbě diuretiky). Pozorujeme také někdy ve většině případů **mírné a reverzibilní snížení glomerulární filtrace** (většinou nevyžaduje ukončení léčby, ale dobré vědět, aby se člověk hned nevyděsil, nefroprotektivní účinek z dlouhodobějšího hlediska je důležitější). Vyplývají z toho tedy **pravidelné kontroly kalémie a renálních funkcí**.

Z interakcí myslíme především na skutečnost, že podání kalium šetřících diuretik, nebo suplementace kalia může u nemocných léčených ACEI vést k hyperkalémii. Nemocní užívající diuretika mohou být citlivější na hypotenzivní efekt ACE inhibitorů. Riziko hypotenze dále zvyšují jiná antihypertenziva, anestetika, sedativa, neuroleptika a antidepresiva. Je proto **nutné přizpůsobit dávkování aktuálnímu krevnímu tlaku pacienta a jeho symptomatologii**. Z jiných léčiv může být významná interakce s **lithiem** (sledování hladiny) a s **nesteroidními antiflogistiky**, kdy se vytrácí antihypertenzní účinek ACEI.

Zástupci a jejich vlastnosti

Rozdělení ACE inhibitorů podle délky účinku a dávkování (podle Widimského, 2000)^[1]

léčivo	doba nástupu účinku (h)	trvání účinku (h)	denní počáteční dávka	denní udržovací dávka
krátkodobě působící				
captopril	0,25	6-8	3 × 6,25 mg	2-3 × 50 mg
střednědobě působící				
enalapril	4	12	2,5 mg	2 × 10 mg
quinapril	2	12	2,5-5 mg	2 × 5-10 mg
dlouhodobě působící				
perindopril	3	24	2 mg	1 × 4 mg
ramipril	2	24	1,25-2,5 mg	2 × 5 mg
spirapril	1-3	24	3 mg	1 × 6 mg
trandolapril	3	24	0,5 mg	1 × 4 mg
lisinopril	6-8	24	2,5 mg	1 × 30-32,5 mg
fosinopril	1	24	5 mg	1 × 10-20 mg
moexipril	1-2	24	7,5 mg	

Odkazy

Související články

- Renin-angiotenzin-aldosteronový systém
- Blokátory receptorů pro angiotenzin II
- Léčba ischemické choroby srdeční
- Hypertenze
- Hypertenzní krize

Zdroj

- MARTÍNKOVÁ, Jiřina, Stanislav MIČUDA a Jolana CERMANOVÁ. *Vybrané kapitoly z klinické farmakologie pro bakalářské studium : Kardiovaskulární systém* [online]. ©2000. [cit. 2010-07-01]. <<https://www.lfhk.cuni.cz/farmakol/predn/bak/kapitoly/prednasky/kardio-bak.ppt/>>.

Reference

- MARTÍNKOVÁ, Jiřina, Stanislav MIČUDA a Jolana CERMANOVÁ. *Vybrané kapitoly z klinické farmakologie pro bakalářské studium : Kardiovaskulární systém* [online]. ©2000. [cit. 2010-07-01]. <<https://www.lfhk.cuni.cz/farmakol/predn/bak/kapitoly/prednasky/kardio-bak.ppt/>>.