

 GRADA

FARMAKOTERAPIE KARDIOVASKULÁRNÍCH ONEMOCNĚNÍ

DRUHÉ, PŘEPRACOVANÉ A DOPLNĚNÉ VYDÁNÍ

Jiří Vítovec
Jindřich Špinar
a kolektiv

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Používání elektronické verze knihy je umožněno jen osobě, která ji legálně nabyla a jen pro její osobní a vnitřní potřeby v rozsahu stanoveném autorským zákonem. Elektronická kniha je datový soubor, který lze užívat pouze v takové formě, v jaké jej lze stáhnout s portálu. Jakékoliv neoprávněné užití elektronické knihy nebo její části, spočívající např. v kopírování, úpravách, prodeji, pronajímání, půjčování, sdělování veřejnosti nebo jakémkoliv druhu obchodování nebo neobchodního šíření je zakázáno! Zejména je zakázána jakákoliv konverze datového souboru nebo extrakce části nebo celého textu, umísťování textu na servery, ze kterých je možno tento soubor dále stahovat, přitom není rozhodující, kdo takovéto sdílení umožnil. Je zakázáno sdělování údajů o uživatelském účtu jiným osobám, zasahování do technických prostředků, které chrání elektronickou knihu, případně omezují rozsah jejího užití. Uživatel také není oprávněn jakkoliv testovat, zkoušet či obcházet technické zabezpečení elektronické knihy.





Copyright © Grada Publishing, a.s.

FARMAKOTERAPIE KARDIOVASKULÁRNÍCH ONEMOCNĚNÍ

Editoři:

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC

I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny Brno

jvitovec@med.muni.cz

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC

Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno Bohunice

jspinar@med.muni.cz

Spoluautoři:

prof. MUDr. Jaroslav Meluzín, CSc., FESC

I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny Brno

doc. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D., FESC

I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny Brno

doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny Brno

doc. MUDr. Vladimír Soška, CSc.

Oddělení klinického komplementu FN u sv. Anny Brno

doc. MUDr. Jiří Špác, CSc.

I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny Brno

prim. MUDr. Ladislav Groch

I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny Brno

odb. as. MUDr. Ota Hlinomaz, CSc.

I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny Brno

odb. as. MUDr. Miroslav Novák, CSc.

I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny Brno

odb. as. MUDr. Blanka Fischerová, Ph.D.

I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny Brno

MUDr. Ivo Hoffírek

I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny Brno

MUDr. Jan Krejčí

I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny Brno

MUDr. Petr Hude

I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny Brno

PharmDr. Dagmar Kalfusová

Ústavní lékárna FN u sv. Anny Brno

Recenze:

Doc. MUDr. Zdenko Lupínek, CSc., emeritní FESC

© Grada Publishing, a.s., 2004

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2004

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 1959. publikaci

Odpovědný redaktor doc. MUDr. Jan Klíma, CSc.

Grafy dodal prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC

Sazba a zlom Antonín Plicka

Počet stran 248

Vydání 2., přepracované a doplněné, Praha 2004

Výtiskla tiskárna PBTisk s. r. o.,

Prokopská 87, Příbram VI



Kniha vznikla za finanční podpory firmy

Abbott Laboratories, s.r.o.

ABBOTT

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.

Všechna práva vyhrazena. Tato kniha ani její část nesmějí být žádným způsobem reprodukovány, ukládány či rozšiřovány bez písemného souhlasu nakladatelství.

ISBN 80-247-0866-3 (tištěná verze)

ISBN 978-80-247-6721-5 (elektronická verze ve formátu PDF)

© Grada Publishing, a.s. 2011

Obsah

Seznam zkratk	11
Předmluva k 2. vydání	15
1 Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I) (Špinar, J., Vítovec, J.)	17
1.1 Mechanismus účinku	17
1.2 Rozdělení	18
1.3 Základní charakteristika	18
1.4 Indikace	24
1.4.1 Hypertenze	24
1.4.2 Chronické srdeční selhání	24
1.4.3 Infarkt myokardu	26
1.4.4 Ischemická choroba srdeční – preventivní užití	27
1.4.5 Další indikace	30
1.5 Kombinace ACE-I	30
1.6 Nežádoucí účinky a kontraindikace	36
1.7 Seznam ACE-I registrovaných v ČR	36
Literatura	37
2 Blokátory receptoru 1 pro angiotenzin II (ARB) (Špinar, J.)	39
2.1 Mechanismus účinku	39
2.2 Rozdělení	39
2.3 Základní charakteristika	40
2.4 Indikace	41
2.4.1 Hypertenze	41
2.4.2 Chronické srdeční selhání	43
2.4.3 Ischemická choroba srdeční – infarkt myokardu	46
2.4.4 Renální nedostatečnost	48
2.4.5 Další indikace	49
2.5 Nežádoucí účinky a kontraindikace	49
2.6 Seznam ARB registrovaných v ČR	50
Literatura	50
3 Beta-blokátory (BB) (Vítovec, J., Špinar, J.)	53
3.1 Mechanismus účinku	53
3.2 Rozdělení	54
3.3 Základní charakteristika	54
3.4 Indikace	56
3.4.1 Hypertenze	56
3.4.2 Chronické srdeční selhání	57
3.4.3 Ischemická choroba srdeční	62
3.4.4 Další indikace	63
3.5 Nežádoucí účinky, lékové interakce a kontraindikace	63

3.6 Seznam beta-blokátorů registrovaných v ČR	65
Literatura	66
4 Blokátory vápníkových kanálů (CAA) (Meluzín, J., Vítovec, J.)	69
4.1 Mechanismus účinku	69
4.2 Rozdělení	69
4.3 Základní charakteristika	69
4.4 Indikace	73
4.4.1 Hypertenze	73
4.4.2 Ischemická choroba srdeční	75
4.4.3 Chronické srdeční selhání	76
4.4.4 Další indikace	76
4.4.5 Nežádoucí účinky a kontraindikace	76
4.5 Seznam CAA registrovaných v ČR	77
Literatura	79
5 Alfa-blokátory a centrální agonisté (Souček, M.)	81
5.1 Mechanismus účinku	81
5.2 Rozdělení	81
5.3 Základní charakteristika	82
5.4 Indikace	84
5.4.1 Hypertenze	84
5.4.2 Chronické srdeční selhání	85
5.5 Nežádoucí účinky a kontraindikace	85
5.6 Seznam alfa-blokátorů a centrálních agonistů registrovaných v ČR	86
Literatura	86
6 Vazodilatační látky (Špinarová, L., Vítovec, J.)	87
6.1 Mechanismus účinku a rozdělení	87
6.2 Základní charakteristika	87
6.3 Natriuretické peptidy	90
6.4 Prostaglandiny	91
6.5 Seznam vazodilatačních látek registrovaných v ČR	93
Literatura	94
7 Diuretika (Souček, M., Vítovec, J.)	95
7.1 Mechanismus účinku	95
7.2 Rozdělení	95
7.3 Základní charakteristika	95
7.4 Indikace	100
7.4.1 Hypertenze	100
7.4.2 Chronické srdeční selhání	100
7.4.3 Ostatní indikace	101
7.5 Nežádoucí účinky	102
7.6 Seznam diuretik registrovaných v ČR	103
Literatura	104
8 Nitráty (Špinar, J.)	105
8.1 Mechanismus účinku	105
8.2 Základní charakteristika	105
8.3 Indikace	107
8.3.1 Ischemická choroba srdeční	107

8.3.2	Hypertenze	107
8.3.3	Chronické srdeční selhání	108
8.3.4	Další indikace	108
8.4	Nežádoucí účinky a kontraindikace	108
8.5	Seznam nitrátů registrovaných v ČR	109
	Literatura	109
9	Srdeční glykozidy, inotropní látky a sympatomimetika (Vítovec, J., Hlinomaz, O.)	111
9.1	Srdeční glykozidy	111
9.1.1	Mechanismus účinku a rozdělení	111
9.1.2	Základní charakteristika	111
9.1.3	Nežádoucí účinky a kontraindikace	112
9.1.4	Indikace	113
9.2	Ostatní pozitivně inotropní látky	114
9.2.1	Inhibitory fosfodiesterázy III (PDE III)	114
9.2.2	Senzitizéry vápníku (<i>calcium sensitizers</i>)	115
9.3	Sympatomimetika	116
9.3.1	Sympatomimetika s vyrovnaným inotropním a vazokonstrikčním účinkem	116
9.3.2	Sympatomimetika s převážně inotropním účinkem	117
9.3.3	Sympatomimetika s převážně vazokonstrikčním účinkem	119
9.4	Seznam pozitivně inotropních látek a sympatomimetik registrovaných v ČR	121
	Literatura	122
10	Antitrombotika (Špác, J., Vítovec, J.)	123
10.1	Mechanismus účinku	123
10.2	Rozdělení	125
10.2.1	Endotelprotektivní léky	125
10.2.2	Protidestičkové léky (antiagregancia)	125
10.2.3	Antikoagulancia	126
10.2.4	Fibrinolytika	126
10.3	Základní charakteristika	126
10.4	Fibrinolytika	141
10.4.1	Fibrinolytika 1. generace – nespecifická	141
10.4.2	Fibrinolytika 2. generace	143
10.4.3	Fibrinolytika 3. generace	144
10.5	Zásady antiagregační, antikoagulační a trombolýtické léčby	145
10.5.1	Antiagregace	145
10.5.2	Heparinizace	146
10.5.3	Warfarinizace	146
10.5.4	Trombolýza (TL)	148
10.6	Seznam antitrombotik registrovaných v ČR	149
	Literatura	151
11	Antiarytmika (Novák, M.)	153
11.1	Mechanismus účinku	153
11.2	Rozdělení	153
11.3	Základní charakteristika	153
11.3.1	Beta-blokátory	160
11.4	Indikace, nežádoucí účinky, interakce, kombinace	166
11.5	Obecné zásady antiarytmické terapie	167
11.6	Seznam registrovaných antiarytmik v ČR	169
	Literatura	170

12 Hypolipidemika (Soška, V.)	173
12.1 Mechanismus účinku	173
12.2 Rozdělení	174
12.3 Základní charakteristika	174
12.3.1 Statiny	174
12.3.2 Fibráty	176
12.3.3 Pryskyřice	176
12.4 Indikace	177
12.4.1 Primární prevence	177
12.4.2 Sekundární prevence	178
12.4.3 Další indikace	179
12.5 Nežádoucí účinky a kontraindikace	179
12.6 Seznam hypolipidemik registrovaných v ČR	180
Literatura	181
13 Ostatní léky užívané v kardiologii (Vítovec, J., Špinarová, L.)	183
13.1 Pentoxifylin	183
13.2 Léky na erektilní dysfunkci	183
13.2.1 Inhibitory fosfodiesterázy V	183
13.2.2 Apomorfin	185
13.2.3 Alprostadilum (PGE1)	186
13.2.4 Yohimbin	186
13.3 Kardioprotektivní látky	186
13.3.1 Trimetazidin a ranolazin	186
13.3.2 Kreatinfosfát	187
13.3.3 Aktivátory draslíkových kanálů	187
13.3.4 Inhibitory sinusového uzlu	188
13.3.5 Inhibitory sodíko-vodíkové pumpy (Na ⁺ /H ⁺ exchange – NHE-1)	188
13.4 Imunosupresiva používaná u transplantace srdce	188
13.5 Blokátory neutrálních endopeptidáz	192
13.6 Blokátory endotelinových receptorů	192
13.7 Seznam ostatních přípravků v kardiologii registrovaných v ČR	193
Literatura	194
14 Léčba kardiovaskulárních nemocí	195
14.1 Léčba hypertenze (Souček, M., Špinar, J.)	195
14.2 Léčba hypotenze (Souček, M.)	198
14.3 Léčba srdečního selhání (Špinar, J., Vítovec, J.)	199
14.4 Léčba hyperlipoproteinemie (Soška, V.)	202
14.5 Léčba stabilní anginy pectoris a němé myokardiální ischemie (Meluzín, J.)	204
14.5.1 Farmakologická léčba	204
14.5.2 Nefarmakologická léčba (revaskularizace myokardu)	206
14.6 Léčba akutního koronárního syndromu (AKS) (Hlinomaz, O., Groch, L.)	207
14.6.1 Přednemocniční fáze	207
14.6.2 Nemocniční fáze	207
14.6.3 Ambulantní fáze	210
14.7 Léčba arytmií (Novák, M.)	210
14.7.1 Léčba bradykardií	210
14.7.2 Léčba tachykardií	211
14.7.3 Studie, které ovlivnily léčbu arytmií	215
14.8 Léčba srdečních zánětů (Fischerová, B.)	215
14.8.1 Infekční (bakteriální) endokarditida	215

14.8.2	Myokarditidy	218
14.8.3	Perikarditidy	218
14.9	Léčba kardiomyopatií (<i>Krejčí, J.</i>)	219
14.9.1	Dilatační kardiomyopatie	219
14.9.2	Hypertrofická kardiomyopatie	220
14.9.3	Restriktivní kardiomyopatie	221
14.10	Léčba plicní embolie (<i>Hlinomaz, O.</i>)	221
14.11	Léčba plicní arteriální hypertenze (<i>Hude, P.</i>)	222
14.12	Léčba cévních mozkových příhod (<i>Vítovec, J., Souček, M.</i>)	223
14.13	Léčba žilní trombózy (<i>Hofírek, I.</i>)	223
14.14	Léčba ischemické choroby dolních končetin (<i>Hofírek, I.</i>)	225
14.15	Léčba erektilní funkce (<i>Vítovec, J.</i>)	226
14.16	Léčba po transplantaci srdce (<i>Špinarová, L.</i>)	227
14.16.1	Infekce	227
14.16.2	Vaskulopatie štěpu	227
14.16.3	Hypertenze u OTS	228
14.16.4	Nefropatie	229
14.16.5	Ostatní komplikace	229
	Literatura	230
Studie 2000–2003	233
Literatura – knihy 2000–2003	239
Rejstřík	241

Seznam zkratek

AA	antiarytmika
AAI	jednodutinová, síňová stimulace (inhibovaná spontánní síňovou aktivitou)
ACE	angiotenzin konvertující enzym
ACE-I	inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu
ACT	activated clotting time (aktivovaný čas srážení)
ADP	adenosindifosfát
AII	angiotenzin II
(A)ICD	implantabilní defibrilátor
AIM	akutní infarkt myokardu
AISLP	Automatizovaný informační systém léčivých přípravků
AKS	akutní koronární syndrom
ANP	atrial natriuretic peptide
ANF	antinukleární faktor
AP	angina pectoris, akční potenciál
aPTT	aktivovaný parciální tromboplastinový čas
ARB	antagonisté receptoru 1 pro angiotenzin II, AT ₁ blokátory
ASA	kyselina acetylsalicylová
AT _{1,2}	receptory 1, 2 pro angiotenzin II
ATIII	antitrombin III
ATP	adenosintrifosfát
AUC	plocha pod křivkou plazm. koncentrace léku v čase (area under the curve)
AV	síňokomorový (atrioventrikulární), arterio-venózní
AV(N)RT	atrioventrikulární (nodální) reentry tachykardie
AS	ateroskleróza, aterosklerotický
BB	beta-blokátory
BiV	biventrikulární stimulace
BLRTw	blokáda levého raménka Tawarova
BMI	body mass index
BNP	brain natriuretic peptide
CAA	blokátory vápníkového kanálu
CABG	aortokoronární bypass (coronary artery bypass graft)
CAGE	chymostatin-sensitive angiotensin generating enzyme
cAMP	cyklický adenosinmonofosfát
cGMP	cyklický guanozinmonofosfát
Cmax	maximální plazmatická koncentrace
CAVH	kontinuální arteriovenózní hemofiltrace
CK	kreatinkináza
CMP	cévní mozková příhoda
CMV	cytomegalovirus
COMT	katechol-O-metyltransferáza
COX	cyclooxygenáza
cps	kapsle
CRT	srdeční resynchronizační léčba

CVVH	kontinuální venovenózní hemofiltrace
CYP-450	cytochrom P-450
CŽT	centrální žilní tlak
ČKS	Česká kardiologická společnost
DA	dopaminergní
DDD	dvoudutinová stimulace nebo denní definovaná dávka
DD	„D“ – dimery
DHP	dihydropyridiny
DIK	diseminovaná intravaskulární koagulopatie
DKM	dilatující kardiomyopatie
DM	diabetes mellitus
drg	dražé
ECE	endotelin konvertující enzym
EBM	evidence based medicine – medicína založená na důkazech
ED	erektilní dysfunkce
EDRF	endotel relaxační faktor
EF	ejekční frakce
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
ET	endotelin
FDA	Food and Drug Administration (Americký ústav pro kontrolu potravy a léčiv)
FDP	fibrin degradační produkty
FK	fibrilace komor
FR	fyziologický roztok
GFR	glomerulární filtrace
GIT	gastrointestinální trakt
GP	glykoproteinové
GTP	guanozintrifosfát
HDL	high density lipoproteins
HIT	heparinem indukovaná trombocytopenie
HIV	virus lidské imunodeficience
HLP	hyperlipoproteinemie
HMG-CoA	hydroxymetylglutaryl koenzym A
hsCRP	„high sensitivity“ C-reaktivní protein
HT	hypertenze
HVLP	hromadně vyráběná léčiva
CHOPN	chronická obstrukční plicní nemoc
CHSS	chronické srdeční selhání
IABC	intraaortální balonková kontrapulzace
IE	infekční endokarditida
inj	injekce
inf	infuze
IM	infarkt myokardu
i. m.	intramuskulárně
INR	International Normalized Ratio
i. v.	nitrožilně
ISA	vnitřní sympatická aktivita
ISDN	isosorbiddinitrát
ISH	International Society of Hypertension
ICHS	ischemická choroba srdeční
ISM	izosorbid-5 mononitrát

JNC	Join National Committe (Společná národní [US] komise pro prevenci, detekci, hodnocení a léčbu vysokého krevního tlaku)
KM	kardiomyopatie
KPR	kardiopulmonální resuscitace
LVAD	mechanická podpora levé komory
LDL	low density lipoproteins
LMWH	Low Molecular Weight Heparin (nízkomolekulární heparin)
LQTS	syndrom dlouhého QT
MAO	monoaminoxidáza
NA	noradrenalin
NAP	nestabilní angina pectoris
NFH	nefrakcionovaný heparin
NO	oxid dusnatý
NSAIDs	nesteroidní antiflogistika
NSTEMI	infarkt myokardu bez elevací úseků ST
NTG	nitroglycerin
NÚL	nežádoucí účinky léků
NYHA	New York Heart Association
OTS	ortotopická transplantace srdce
p. o.	perorálně
PAA	částečná sympatická aktivita
PAD	perorální antidiabetika
PAH	plicní arteriální hypertenze
PAI	inhibitor aktivátoru plazminogenu
PAOD	periferní uzávěrová choroba tepen
PAP	střední tlak v plicnici
PCI	perkutánní koronární intervence
PDE	fosfodiesteráza
PEEP	umělá ventilace s pozitivním tlakem na konci expiria
PGE, I	prostaglandiny E nebo I
PGI 2	prostacyklin
PM	kardiostimulátor (pacemaker)
PTA	perkutánní transluminální angioplastika
PTCA	perkutánní transluminální koronární angioplastika
RAS	renin angiotenzinový systém
RZP	rychlá zdravotnická pomoc
s. c.	subkutánně, pokožně
SA	sinoatriální
sgl	sublingválně, pod jazyk
SG	srdeční glykozidy
SH ⁻	sulfhydriové
STEMI	infarkt myokardu s elevacemi úseků ST
STK	streptokináza
SV	supraventrikulární
SVR	systémová cévní rezistence
t _{1/2}	biologický poločas
tbl	tableta
TIA	přechodná mozková ischemie
TDM	therapeutic monitoring system (léčebné monitorování léků)
TKs, d	krevní tlak systolický, diastolický
TKS	trvalá kardiostimulace

TNF	tumor necrosis factor
TSH	thyroxin stimulating hormone
TT	trombinový čas
TXA ₂	tromboxan
VVI	komorová stimulace
vWF	von Willebrand Faktor
WHO	Světová zdravotnická organizace
WP	tlak v zaklínění plicnice (wedge pressure)
W-P-W	Wolf-Parkison-White

Předmluva k 2. vydání

Motto:

It is much easier to write upon a disease than upon a remedy.

The former is in the hands of Nature and a faithful observer with an eye of tolerable judgement cannot fail to delineate a likeness.

The latter will ever be subject to the whim, the inaccuracies and the blunder of mankind.

Je mnohem snazší popsat onemocnění nežli jeho léčbu.

Onemocnění je v rukou přírody a pečlivý pozorovatel se spolehlivým úsudkem nemůže selhat v jeho popisu.

Léčba bude vždy podléhat vrtochům, nepřesnostem a lidským omylům.

William Withering 1741–1799

Vážené kolegyně a vážení kolegové,

když jsme před 4 lety dokončili prvé vydání této Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění, byli jsme si vědomi, že kniha brzy zestárne a bude potřebovat přepracovat. Vývoj, který prodělává tato oblast kardiologie je nesmírně rychlý a dynamický. Kardiologie dnes významně ovlivňuje celý náš život a dalo by se nadsazeně říci, že změnila svět. První velké úspěchy moderní kardiologie jsou z poválečné doby, kdy se do podvědomí lékařů začíná dostávat nutnost léčit vysoký krevní tlak a objevují se první účinná antihypertenziva. V 50. letech čeští kardiologové Fejfar a Brod popsali význam vazodilatace u akutního srdečního selhání. V roce 1964 se na trh dostaly první beta-blokátory a blokátory vápníkových kanálů a začínají se budovat koronární jednotky. Málokdo si uvědomuje, že např. srdeční infarkt jsme v této době léčit kauzálně neuměli, pouze jsme se snažili zvládnout akutní komplikace jako fibrilaci komor či srdeční zástavu s včasnou kardiopulmonální resuscitací, čím se podařilo snížit úmrtnost na polovinu. Převrat znamená zavedení trombolitik do léčby infarktu myokardu, protože poprvé jde o léčbu příčiny – zprůchodnění infarktové tepny. Kdo by si však pomyslel, že za 20 let bude tato léčba ne zcela dokonalá a jen jako pomocná. Rok 1967 byl rokem, kdy prof. Barnard v Kapském Městě provedl srdeční

transplantaci, ale až do zavedení cyklosporinu – tato léčba moc úspěšná nebyla. Dnes začíná být samozřejmostí desetileté přežití nemocných po srdeční transplantaci a hlavní zásluhu na tom má farmakoterapie a zdokonalující se imunosuprese. Koncem šedesátých let se koronarografie stává zlatým standardem v diagnostice ICHS a podmínila následující rozmach koronární chirurgie a v roce 1977 Dr. Grüntzig zavádí perkutánní koronární angioplastiku. Intervenční léčba ICHS je vedle kardiochirurgie metodou, která je dnes považována za samozřejmou a v popředí je snaha o co nejdélejší udržení průchodné tepny pomocí stentů, pokrývaných různými látkami a farmakoterapie zabraňující restenóze. Česká republika dnes patří k zemím s nejlepším pokrytím intervenčních pracovišť na světě a léčba akutního infarktu perkutánní koronární intervencí se stává samozřejmostí.

Konec 70. let je ale i ve znamení nových antihypertenziv a v roce 1977 jsou v USA publikována první doporučení pro léčbu hypertenze (JNC I) a v roce 2003 již máme sedmá americká doporučení (JNC VII), ale teprve první evropská (ESH/ESC 2003), která jasně stratifikují rizikové nemocné a doporučují antihypertenzní léčbu dle přidružených komplikací a onemocnění.

V druhé polovině 80. tých let se do popředí zájmu kardiologů dostává chronické srdeční selhání, které je dnes nazýváno epidemií 21. století. Léčba tohoto klinického syndromu zaznamenala v posledních 20

letech dramatické změny. Zásadním bylo zavedení potlačení neurohumorální aktivity pomocí ACE inhibitorů, které výrazně snižují úmrtnost a zlepšují kvalitu života. V roce 1975 první publikace prof. Waagsteina a spolupracovníků o použití beta-blokátorů u městnavé kardiomyopatie ještě vyvolalo řadu kritických článků, ale čas jim dal plně za pravdu a ze skupiny přísně kontraindikované se staly beta-blokátory, spolu s inhibicí tvorby či účinku angiotenzinu II, léky první volby u srdečního selhání. Konec 20. století pak znamená zavedení implantabilních defibrilátorů a biventrikulárních kardiostimulátorů, které jsou dnes vedle farmakoterapie a transplantace součástí léčby rizikových nemocných.

Přelom století a tisíciletí je též ve znamení nástupu farmakoterapie do oblasti preventivní medicíny. Velké klinické studie u nemocných s ischemickou chorobou srdeční potvrdily význam čtyř lékových skupin – ACE inhibitorů, beta-blokátorů, statinů a kyseliny acetylsalicylové – na prodloužení života nemocných s ICHS. Farmakoterapie se začíná dostávat i do primární prevence, především rizikových osob, jako jsou nemocní s vysokým krevním tlakem či metabolickým syndromem.

Snažili jsme se doplnit nové léky, skutečnosti a poznatky ze závěrů dokončených studií. Základní přehled klinických studií v letech 2000–2003 uvádíme na konci knihy, podrobněji pak v knihách „Klinické studie v kardiologii (2000, dodatek 2001 a 2002–2003)“. Tyto studie mnohdy změnily náš postoj k některým indikacím farmakologické léčby, které se zdály být slibné v experimentu a v klinice nepotvrdily a naopak někdy potvrdily indikaci léku, pro kterou nebyl vůbec vyvinut (aspirin jako antipyretikum ap.). Většina doporučení ČKS je přepracovaná a inovovaná, nebo se jejich přepracování připravuje. V literatuře jsme dali přednost českým a slovenským autorům, a dále jsme uvedli klinické studie a knihy které byly publikovány či vydány po uvedení prvního vydání naší knihy, tj. od roku 2000.

Autorský kolektiv se výrazně rozrostl o naše spolupracovníky a jednotlivé kapitoly byly přepracovány. Rozšíření kolektivu autorů bylo nezbytné, protože již není v silách jednotlivce sledovat veškerý pokrok a bylo třeba přizvat odborníky z jednotlivých oblastí kardiologie.

Doufáme, že přehled kardiovaskulární farmakoterapie Vám jako praktickým lékařům, internistům a kardiologům pomůže orientovat se v narůstajícím množství informací o jednotlivých lécích, klinických studiích a nových postupech léčby kardiologických onemocnění. Neumíme si představit jak bude vypadat kardiovaskulární farmakoterapie za 5 až 10 let, věříme však, že Vám předkládáme to nejnovější a nejmodernější, co v současné době existuje.

I přes četná „guidelines“, přes jasné výsledky velkých klinických studií a „evidence based medicine“ nezapomeňte, že farmakoterapie je jen jedna ze součástí léčby a že základem úspěchu je především lidský přístup tak, jak to před více než 100 lety popsal Antoine de Saint-Exupéry: „Vím, že přijde den, kdy se člověk trpící neznámou chorobou odevzdá do rukou fyziků. Ti se jej na nic nezeptají, odeberou mu krev, stanoví různé veličiny, navzájem je vynásobí, všechny výsledky pak zkontrolují dle logaritmických tabulek a jedinou tabletou nemocného vyléčí. Já ale, pokud onemocním, raději navštívím nějakého starého doktora. Ten mne prohlédne, poslechne, nahmatá pulz, prohmatá břicho. Pak si zapálí dýmku, odkašle si, podrbe se na bradě a usměje se na mne aby zmírnil mou bolest. Vážím si nejen vědy, ale také lidské moudrosti.“

Vaši

*Jiří Vítovec a Jindřich Špinar
za kolektiv autorů*

V Brně 29. 2. 2004

1 Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I)

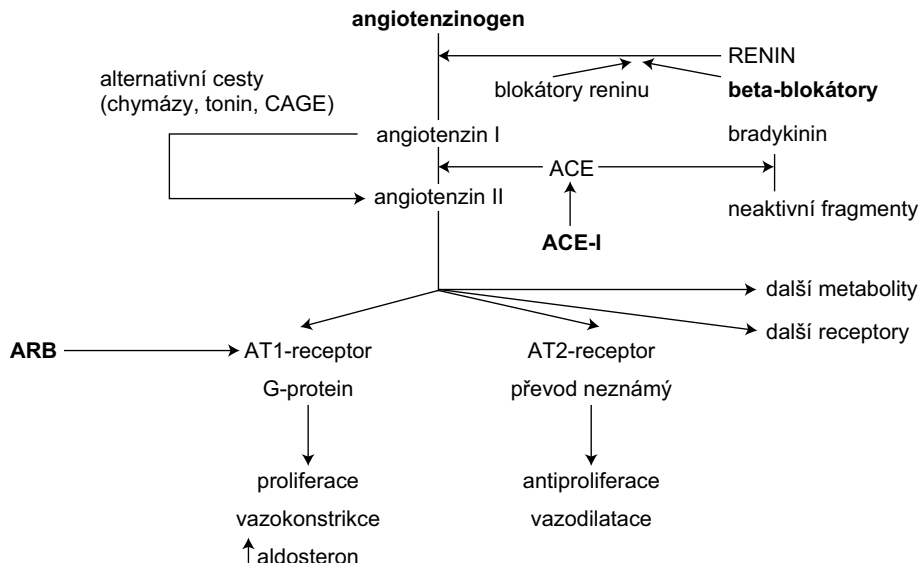
1.1 Mechanismus účinku

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 nejrůznějších kardiovaskulárních onemocnění, především hypertenze a chronického srdečního selhání.

Angiotenzinogen (reninový substrát) je α_2 -globulin vznikající v játrech. Renin, proteáza produkovaná v juxtaglomerulárních buňkách štěpí angiotenzinogen na decapeptid angiotenzin I. Ten je účinkem 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 ces-

tu bez aktivity ACE (obr. 1.1). 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. Hlavní klinické účinky angiotenzinu II jsou v tabulce 1.1.

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 ACE-I 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.



Obr. 1.1 Bioenzymatická kaskáda a možná místa blokády systému renin-angiotenzin

Tab. 1.1 Účinky angiotenzinu II

ANGIOTENZIN II		
Periferní cévní rezistence	Renální funkce	Kardiovaskulární účinky
Přímý vazokonstrikční účinek a) ↑ vyplavování NA b) ↓ vychytávání NA c) ↑ cévní reaktivita	Alterace renální hemodynamiky a) konstrikce hladkých svalů cév b) ↑ NA v ledvinách c) ↑ tonu sympatiku v ledvinách d) přímý dipsogenní účinek	Přímé hemodynamické účinky a) ↑ dotížení (afterload) b) ↑ napětí cévní stěny
↑ aktivity sympatiku v CNS	přímé ↑ reabsorpce Na ⁺ v proximálních tubulech	↑ exprese proto-onkogenů a genů kódujících složky extracelulární matrix
↑ uvolňování NA z dřeně nadledvin	↑ vyplavování aldosteronu ze zóna glomerulosa kůry nadledvin s retencí Na a vody	↑ produkce růstových faktorů

NA = noradrenalin

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 ACE inhibitorů menší.

1.2 Rozdělení

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

- **sulhydriovou 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 ACE-I:

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

enalapril – enalaprilát
fosinopril – fosinoprilát
imidapril – imidaprilát
moexipril – moexiprilát
perindopril – perindoprilát
quinapril – quinaprilát
ramipril – ramiprilát
spirapril – spiraprilát
trandolapril – trandolaprilát

- **hydrofilní** – přímo aktivní, nemetabolizují se
látká – *lisinopril*

1.3 Základní charakteristika

♥ Captopril

Po perorálním podání dochází k rychlé absorpci z traktu, s dosažením maximálních plazmatických hladin již hodinu po podání. Potrava snižuje jak rychlost, tak i rozsah absorpce až o 30 %. Doporučuje se tedy podávat captopril asi 1 hodinu před jídlem. Vazba na bílkoviny plazmy je nízká 25–30 %. Poločas eliminace je obtížné přesně určit, ale je pravděpodobně asi 2 hodiny. Při výrazném snížení renálních funkcí dochází k retenci captoprilu v organismu a je třeba snížit dávkování.

Nežádoucí účinky → Obecně NÚL viz 1.6. U captoprilu je uváděna navíc neutropenie, agranulocytóza zejména po velmi vysokých dávkách, urtikální svědivé exantémy, vzácně angioneurotický

edém na končetinách a v orofaciální oblasti, někdy vede až k postižení horních cest dýchacích s jejich obstrukcí (edém laryngu).

Lékové interakce → Současné podávání inhibitorů monoaminoxidázy může vést k těžkým hypotenzním reakcím. Není vhodné ani souběžné podávání léků ovlivňujících imunitní reakce organismu jako cytostatika, imunosupresiva, dále prokainamid, hydralaziny, alopurinol pro výrazně častější výskyt poruch bílého krevního obrazu. Při současném podávání lithia a captoprilu se zvyšuje toxicita lithia, zejména při současné terapii diuretiky.

Dávkování → U hypertenze $3 \times 25\text{--}50$ mg. Dávku 150 mg denně není vhodné překračovat, protože dochází k vzestupu možných závažných nežádoucích účinků. U srdečního selhání a u srdečního infarktu zahájí $2 \times 6,25$ mg. Dávky zvyšujeme dle klinického stavu v intervalu asi 2 týdnů až do maximální tolerované dávky. U diabetické nefropatie dle tolerance nemocného $3 \times 6,25\text{--}25$ mg.

♥ Cilazapril

Je téměř úplně resorbován z GI traktu a rychle přeměněn na aktivní formu, cilazaprilát. Požití potravy bezprostředně před podáním cilazaprilu absorpci zpomalí a sníží ji asi o 15 %, avšak toto snížení nemá klinický význam. Biologická dostupnost činí asi 60 %, maximální hladiny je dosaženo do dvou hodin po podání léku a je závislá na podané dávce. Cilazaprilát se vylučuje nezměněný ledvinami. Vylučování je dvoufázové s poločasem 2 hodiny a 40 hodin. Distribuční poločas cilazaprilu je udáván 6–8 hodin, eliminační poločas cilazaprilátu 8–24 hodin, vypočítaný efektivní poločas kolem 9 hodin. U nemocných se sníženou funkcí ledvin se dosahují vyšší hladiny cilazaprilátu, než u pacientů s normální funkcí ledvin, protože vylučování je úměrné poklesu glomerulární filtrace. Hemodialýzou je možno koncentrace cilazaprilu i cilazaprilátu do určité míry snížit. U starších nemocných s normální funkcí ledvin jsou též hladiny cilazaprilátu až o 40 % vyšší, než u mladých nemocných. K podobným změnám ve farmakokinetice dochází i u nemocných se středně těžkou až závažnou jaterní cirhózou.

Dávkování → Hypertenze $1 \times 2,5\text{--}5,0$ mg, srdeční selhání zahájí $1 \times 0,5$ mg, udržovací dávka $1 \times 1\text{--}5$ mg denně. U hemodialyzovaných nemocných se má cilazapril podávat ve dnech, kdy není prováděna hemodialýza a dávka se určí dle výše krevního tlaku.

♥ Enalapril

Rychle a poměrně dobře se vstřebává ze zažívacího traktu v rozsahu 60–70 %, plazmatické koncentrace dosahují maxima do 1 hodiny po podání léku. Účinnou látkou je enalaprilát vznikající až v organismu hydrolyzou, k maximální koncentraci účinné látky dochází až v průběhu 3–4 hodin po podání. Eliminační poločas je mezi 6–10 hodin, terminální fáze s velmi dlouhým poločasem je dána vazbou účinné látky na receptorech ACE a pohybuje se okolo 32–35 hodin. Asi 50–60 % enalaprilátu se váže na krevní bílkoviny. Enalapril i enalaprilát procházejí placentou i do mateřského mléka. Enalaprilát je z organismu vylučován ledvinami. Při výrazném postižení renálních funkcí dochází k dalšímu prodloužení biologického poločasu.

Dávkování → Hypertenze 2×5 mg až 2×20 mg, srdeční selhání zahájí $2 \times 1,25\text{--}2,5$ mg a zvyšovat do maximální tolerované dávky.

♥ Fosinopril

Vstřebává se asi ze 30–40 % po orálním podání. Ve sliznici žaludku a střev a v játrech dochází k jeho přeměně na účinnou diacidní formu. Znamená to, že ani přeměna na aktivní látku není ovlivněna případnou sníženou funkcí jater. K přeměně na aktivní formu hydrolyzou dochází velmi rychle, takže již po jedné hodině jsou v plazmě přítomny jednak fosinoprilát (asi ze 75 %), jednak jeho dva neúčinné metabolity. Nejvyšších hodnot v plazmě se dosahuje asi za 3 hodiny po podání, vazba na bílkoviny plazmy je více než 95 %, distribuční objem je malý, asi 10 l/kg. Biologický poločas je asi 11,5 hodin. Celková clearance se u poruch jater ani ledvin nemění, protože při snížené funkci ledvin přebírají část eliminace játra a opačně.

Dávkování → Hypertenze $1 \times 10\text{--}20$ mg, u srdečního selhání: zahájí dávkou 1×5 mg. Je-li tato dávka dobře snášena, je možno v týdenních intervalech po 10 mg dávku zvyšovat až do 40 mg (2×20 mg) denně.

♥ Imidapril

Imidapril je rychle absorbován a maximální plazmatické koncentrace dosahuje za 2 hodiny. Absorpce imidaprilu je zhruba 70 %. Plazmatická koncentrace

klesá monofázicky s poločasem zhruba 2 hodiny. Imidapril je převážně hydrolyzován na farmakologicky aktivní metabolit imidaprilát. Maximální plazmatické koncentrace imidaprilátu je dosaženo za 7 hodin. Plazmatická koncentrace imidaprilátu klesá bifázicky s iniciálním poločasem zhruba 7–9 hodin a terminálním poločasem více než 24 hodin. Podání imidaprilu pacientům s hypertenzí vede ke snížení krevního tlaku, ale nevede ke zvýšení tepové frekvence. Vrchol hypotenzního účinku byl pozorován za 6–8 hodin po podání přípravku. Po perorálním podání radioaktivně označené dávky je 40 % celkové radioaktivity vyloučeno močí a okolo 50 % stolicí. Výskyt nežádoucích účinků u pacientů, kteří užívali imidapril, byl srovnatelný s výskytem pozorovaným u placebo.

Dávkování → Hypertenze: 1 × 5–10 mg. Dávku je možno zvýšit na 1 × 20 mg. Indikace srdečního selhání nebyla v ČR prozatím registrována. Existují data o podávání imidaprilu pacientům se srdečním selháním v dávkách 1 × 2,5–10 mg.

♥ Lisinopril

Vstřebává se nezměněný, u zdravých je jeho biologická dostupnost asi 25 %, u nemocných se srdeční slabostí asi 16 %. Maximální sérové koncentrace se dosahují za 6–8 hodin po orálním podání. Není prakticky vázán na plazmatické bílkoviny. Dlouhý terminální poločas eliminace odpovídá vazbě na ACE a nevede ke kumulaci léku v organismu. Lisinopril se vylučuje v nezměněné formě ledvinami.

Dávkování → Hypertenze 1 × 10–20 mg, u srdečního selhání je vhodné zahájit dávkou 1 × 2,5 mg a podle tolerance dávku postupně zvyšovat postupně až do nejvyšší snášené dávky obvykle 1 × 20 mg. Ve studii **ATLAS** (*The Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival*) byla vyšší dávka 35 mg dobře tolerovaná.

♥ Moexipril

Je proléčivem s minimálním vlastním účinkem, v játrech je hydrolyzován na dlouhodobě působící ACE-inhibitor moexiprilát. Moexipril je resorbován z GIT, biologickou dosažitelnost má 22 %, maximální plazmatické koncentrace moexiprilu je dosaženo za 1 hodinu, vylučován je ledvinami, eliminační poločas se pohyboval u moexiprilu 1–2 hodiny. Maximální plazmatické koncentrace moexiprilátu je dosaženo za 1,5 hodinu. Eliminační poločas moexi-

prilátu je udáván v rozmezí 8–10 hodin. Vylučován je ledvinami a v menší míře je metabolizován játry. Při renální insuficienci se plazmatické hladiny zvyšují a doba účinku prodlužuje, proto je nutno dávku redukovat.

Dávkování → Hypertenze 1 × 7,5 mg lze zvýšit na 1–2 × 15 mg. U srdečního selhání začít s dávkou 1 × 3,75 mg se zvýšením při toleranci do 15 mg.

♥ Perindopril

Rychle se resorbuje s maximálními koncentracemi v plazmě za 1 hodinu. Má vysokou biologickou dostupnost asi 65–70 %. Perindopril má plazmatický poločas asi 1 hodinu. Asi 20 % látky se přeměňuje na vlastní aktivní látku perindoprilát. Jeho maximální koncentrace jsou dosahovány asi za 3–4 hodiny. Příjem potravy snižuje přeměnu perindoprilu a snižuje tak jeho biologickou dostupnost. Vazba na bílkoviny je závislá na koncentraci a pohybuje se okolo 30 %. Perindoprilát se vylučuje močí s poločasem 3–5 hodin. Disociace vazby perindoprilátu na ACE ukazuje na skutečný biologický poločas jeho aktivity asi 25 hodin. Při dlouhodobém podávání nedochází ke kumulaci látky v organismu a farmakokinetické parametry se nemění ani po dosažení ustáleného stavu za 4 dny. Clearance perindoprilu při dialýze je 70 ml/min.

Dávkování → Hypertenze: 1 × 4–8 mg, u srdečního selhání: 1 × 2 mg postupně zvyšujeme až do nejvyšší tolerované dávky tj. 8 mg/den.

♥ Quinapril

Vstřebává se rychle a 60 % podaného quinaprilu se hydrolyzuje na účinný quinaprilát, nejvyšší hladiny se dosahuje asi za 2 hodiny po podání léku. Vylučuje se hlavně ledvinami ve 3 hlavních fázích s různými biologickými poločasy. V první, nejrychlejší, se vyloučí největší podíl s poločasem asi 2 hodiny. Další fáze s eliminačním biologickým poločasem trvá kolem 8 hodin, ustáleného stavu se dosahuje asi za 36–48 hodin. Poslední fáze má poločas velmi dlouhý, asi 26 hodin. Je to dáno pomalou disociací quinaprilu z vazby na ACE jak v plazmě, tak i v tkáních. Vylučování quinaprilu je zpomaleno u nemocných se snížením renálních funkcí, u nemocných starších, dále u těžkého srdečního selhání zejména s orgánovými projevy na ledvinách. U těchto nemocných je třeba podávat nižší dávky.

Lékové interakce → Po alkoholu, tricyklických antidepresivech, prokainamidu dochází ke zvýšenému hypotenznímu účinku quinaprilu. Při podávání quinaprilu je zhoršená resorpce tetracyklinů.

Dávkování → Hypertenze $1 \times 10\text{--}40$ mg, u srdečního selhání zahájíme dávkou 1×5 mg. Při dobré snášenlivosti je možno dávku postupně zvyšovat až do dosažení dávky 2×20 mg denně.

♥ Ramipril

Je neúčinná mateřská látka, která se u člověka vstřebává asi ze 60 % a maximální hladiny jsou dosahovány asi za 1 hodinu po podání. Po deesterifikaci se vytvoří ramiprilát, jehož hladiny dosahují vrcholu asi za 3 hodiny. Maximální sérové koncentrace jsou přímo úměrné k dávce a absorpce není ovlivněna potravou. Ramipril se asi ze 60 % vylučuje močí, velká část je však vylučována jako inaktivní metabolity rovněž močí. Má polyfázickou eliminaci s průměrným poločasem 13–17 hodin. Terminální, velmi protražovaná fáze je až 50 hodin, představuje vylučování pevně vázané části látky na tkáňové ACE.

Dávkování → Hypertenze $1 \times 2,5$ mg, dávky je možno zvyšovat do maxima 1×10 mg, u srdečního selhání zahájit dávkou $1 \times 1,25$ mg a udržovací dávka $1\text{--}2 \times 2,5\text{--}5$ mg.

♥ Spirapril

Vstřebává se ze zažívacího traktu v rozsahu asi 45 %, plazmatické koncentrace spiraprilu dosahují maxima za 45–90 minut po podání léku. Účinnou látkou je spiraprilát vznikající až v organismu hydrolýzou proto dochází k maximální koncentraci účinné lát-

ky až v průběhu 2–3 hodin po podání. Biologický poločas je dán vazbou účinné látky na receptorech ACE a pohybuje se okolo 32–35 hodin. Spirapril i jeho aktivní metabolit spiraprilát jsou vázány na plazmatické bílkoviny v rozsahu asi 90 %. Vylučování spiraprilu je dvoufázové: poločas distribuční fáze jsou 2 hodiny, fáze eliminační je asi 40 hodin. Spirapril i jeho metabolit jsou vylučovány ze 40 % močí, asi ze 35 % stolicí.

Dávkování → Hypertenze: $1 \times 3\text{--}6$ mg, srdeční selhání: $1 \times 1,5$ mg a zvyšujeme do max. tolerované dávky 1×6 mg.

♥ Trandolapril

Neúčinný trandolapril je rychle vstřebáván a dosahuje maximálních hladin již 30 minut po podání a stejně rychle mizí z plazmy. Jeho biologický poločas je kratší než 1 hodinu. Látka je rychle hydrolyzována na vlastní účinný trandolaprilát, který dosahuje maximální koncentrace asi za 4–6 hodin. Biologická dostupnost aktivního metabolitu trandolaprilátu dosahuje asi 40–60 %. Trandolapril a trandolaprilát jsou dále metabolizovány na biologicky neaktivní diketopiperaziny, event. konjugovány na glukuronidy; 80 % trandolaprilu a 94 % cirkulujícího trandolaprilátu je vázáno na plazmatické bílkoviny. Renální clearance trandolaprilátu je úměrná clearance kreatininu. U nemocných s poklesem kreatininové clearance na 0,5 ml/s a níže dochází k výraznému vzestupu plazmatických koncentrací trandolaprilátu. Výraznější porucha jaterní vede rovněž ke vzestupu jak trandolaprilu, tak v menší míře i aktivního trandolaprilátu.

Dávkování → Hypertenze $1 \times 2\text{--}4$ mg, srdeční selhání $1 \times 0,5$ mg s možným zvýšením při dobré toleranci na 1×4 mg.

Tab. 1.2 Základní charakteristika ACE-I

Vlastnost/lék	captopril	cilazapril	enalapril	fosinopril	lisinopril	imidapril
ligand	sulfhydryl	karboxyl	karboxyl	fosforyl	karboxyl	karboxyl
proléčivo	ne	ano	ano	ano	ne	ano
metabolizace v játrech na	různé metabolity	aktivní látku	aktivní látku	aktivní látku a glukuronid	ne	aktivní látku
aktivní látka	captopril	cilazaprilát	enalaprilát	fosinoprilát	lisinopril	imidaprilát
lipofilita	+	+	+	+++	0	+
biologická dostupnost (%)	71	60	60-70	30-40	16-25	?
vliv potravy	30 % redukce resorbce	15 % redukce biol. dostup.	žádný	minimální	žádný	?
t _{max} (h)	0,7-0,9	1,5-2,0	1	3	6-8	?
vazba na pl. bílkoviny (%)	25-30	24	50-60	95	3-10	?
způsob vylučování	renálně	renálně (80-99 %)	renálně	renálně 50 %, hepatálně 50 %	renálně	hepatálně
biol. poločas t _{1/2} (h)	2	6-8	6-10	11,5	12,6	8
doba nástupu účinku (h)	0,5	1	1,0-1,5	1,0	1-2	1-2
DDD hypertenze (mg)	3x 25-50	1x 2,5-5,0	2x 10-20	1x 10-40	1x 10-40	1x 5-10 mg
DDD chronické srdeční selhání (mg)	3x 12,5-50	1x 0,5-5,0	1-2x 2,5-20	1x 5-40	1x 5-35	není schválena

t_{max} – čas dosažení maximální plazmatické koncentrace, DDD = denní definiovaná dávka

Tab. 1.2 Pokračování

Vlastnost/lék	moexipril	perindopril	quinapril	ramipril	spirapril	trandolapril
ligand	karboxyl	karboxyl	karboxyl	karboxyl	karboxyl	karboxyl
proléčivo	ano	ano	ano	ano	ano	ano
metabolizace v játrech na	aktivní látku	aktivní látku	aktivní látku	aktivní látku a 3 metabolity	aktivní látku	aktivní látku a 3 metabolity
aktivní látka	moexiprilát-	perindoprilát	quinaprilát	ramiprilát	spiraprilát	trandolaprilát
lipofilita	+	++	++	++	??	++
biologická dostupnost (%)	22	65-70	60	55-65	45	40-60
vliv potravy	žádný	35 % redukce dostupnosti	žádný	žádný	žádný	žádný
t _{max} (h)	1	3-4	1,5-2,1	1,5-3,0	0,75-1,5	4-6
vazba na pl. bílkoviny (%)		9-18	97	56	90	80-94
způsob vylučování	renálně	renálně (70 %)	renálně	převážně renálně	převážně hepatické	renálně 33 % hepatické 66 %
plazm. poločas (h)	8-10	25	2-8	13-17	32-35	24
doba nástupu účinku (h)	1-2	1-2	2	1-2	2-3	2
DDD hypertenze (mg)	1x 7,5-15	1x 4-8	1-2x 10-20	1x 2,5-10	1x 3-6	1x 2-4
DDD chron. srdeční selhání (mg)	1x 3,25-15	1x 2-8	1-2x 2,5-10	1-2x 2,5-10	1x 1,5-6	1x 2-4

t_{max} – čas dosažení maximální plazmatické koncentrace, DDD = denní definovaná dávka

1.4 Indikace

1.4.1 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 ACE-I u hypertenze ukazuje tab. 1.3 (ESH/ESC 2003).

ACE-I mají antihypertenzní účinek srovnatelný s jinými antihypertenzivy, korelace antihypertenzního účinku s plazmatickou hladinou reninu není přímá, ale volná. Nebyla zatím provedena mortalitní studie, která by prokázala větší efekt ACE-I na snížení úmrtnosti než např. diuretika, beta-blokátory či blokátory vápníkového kanálu. V dosud největší ukončené studii **ALLHAT** (*the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) byl antihypertenzní efekt lisinoprilu srovnatelný s chlortalidonem i amlodipinem a taktéž počty úmrtí, cévních mozkových příhod či infarktů myokardu byly ve všech skupinách srovnatelné.

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

1. kde je **žádoucí remodelace srdce či cév**
 - hypertrofie levé komory
 - srdeční selhání
 - stavy po infarktu
 - stavy po CMP
 - ischemická choroba dolních končetin
2. kde je **žádoucí nezhoršit metabolické poměry**
 - diabetes mellitus – především 1. typu
 - hyperlipoproteinemie

Tab. 1.3 Indikace a kontraindikace ACE-I (ESH/ESC)

Stavy podporující užití	chronické srdeční selhání dysfunkce levé komory pacienti po infarktu myokardu nediabetická nefropatie nefropatie u diabetu 1. typu proteinurie
Relativní kontraindikace	není
Absolutní kontraindikace	těhotenství hyperkalemie oboustranná stenóza renálních tepen

Tab. 1.4 CAPPP – Výskyt primárních a sekundárních cílů – ovlivnění relativního rizika v celém souboru ($n = 10\,985$)

	Relativní riziko	p
Úmrtnost a hospitalizace	1,12	0,200
Kardiovaskulární úmrtí	0,88	0,470
Cévní mozkové příhody	1,43	0,004
Infarkt myokardu	0,94	0,610
Diabetes mellitus	0,79	0,007

Tab. 1.5 CAPPP – Výskyt primárních a sekundárních cílů – ovlivnění relativního rizika captoprilem u nemocných s diabetem mellitem ($n = 572$)

	Relativní riziko	p
Úmrtnost a hospitalizace	0,59	0,019
Kardiovaskulární úmrtí	0,48	0,085
Cévní mozkové příhody	1,02	0,950
Infarkt myokardu	0,34	0,002
Všechny kardiální příhody	0,67	0,030

Významné snížení relativního rizika léčbou hypertenze ACE-I oproti jiným antihypertenzivům u nemocných s diabetem mellitem prokázala především starší studie **CAPP** (*Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension The Captopril Prevention Project Randomised Trial*) (tab. 1.4, 1.5).

Další velké klinické studie u neselektované hypertenzní populace jako je studie **STOP 2** (*Stop Hypertension 2*) či **ALLHAT** však lepší ovlivnění morbidity či mortality při léčbě ACE inhibitory oproti jiným antihypertenzivům neprokázaly.

1.4.2 Chronické srdeční selhání

Ve farmakologické léčbě chronického srdečního selhání posledních 10 let jasně ukázalo, že základním lékem volby, který prodlužuje život, jsou inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, které se kombinují s jinými léky podle potřeby nemocného. Zavedení ACE-I do léčby chronického srdečního