

ARTERIJSKA HIPERTENZIJA; PRIMERJAVA ZAVIRALCEV ACE IN SARTANOV ARTERIAL HYPERTENSION; COMPARISON OF ACE INHIBITORS AND SARTANS

AVTOR / AUTHOR:

Valerija Vukan, mag. farm.

*Splošna bolnišnica Murska Sobota,
Ulica dr. Vrbnjaka 6, 9000 Murska Sobota*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: valerija.vukan@sb-ms.si

POVZETEK

Arterijska hipertenzija predstavlja pomemben dejavnik tveganja za razvoj srčno-žilnih bolezni. Za zdravljenje arterijske hipertenzije se med drugim uporabljajo modulatorji renin-angiotenzinskega sistema. Pri posebnih skupinah bolnikov imajo dodatne koristi kot je le zniževanje krvnega tlaka. V prispevku je predstavljena primerjava zaviralcev angiotenzin pretvarjajočega encima in sartanov glede na njihovo delovanje, neželene učinke ter terapevtske indikacije.

KLJUČNE BESEDE:

arterijska hipertenzija, zaviralci angiotenzin pretvarjajočega encima, antagonist angiotenzina II, sartani

ABSTRACT

Arterial hypertension is a major risk factor for development of cardiovascular disease. Modulators of the renin-angiotensin system are one of many drug for hypertension treatment. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists have an additional benefit beyond just the blood pressure lowering effect. This review presents the comparison of angiotensin converting enzyme inhibitors and sartans according to their action, side effects and therapeutic indications.

KEYWORDS:

arterial hypertension, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor II antagonists, sartans

1 ARTERIJSKA HIPERTENZIJA

Srčno-žilne bolezni predstavljajo glavni vzrok smrti v razvitem svetu. Pomemben dejavnik tveganja za njihov razvoj pa je visoki krvni tlak.

Arterijska hipertenzija je po definiciji krvni tlak $\geq 140/90$ mmHg. Ciljni krvni tlak je pri bolnikih z velikim tveganjem za srčno-žilne dogodke, postavljen še nižje in sicer pod 130/80 mmHg (1). Z zniževanjem krvnega tlaka je mogoče pomembno zmanjšati pojav možganske kapi, srčne kapi in srčnega popuščanja. Ciljni sistolični tlak je predvsem pri starejših bolnikih težko doseči. Začetno zdravljenje visokega tlaka je sestavljeno iz nefarmakoloških

ukrepov, kot sta omejevanje soli v prehrani in hujšanje pri debelih bolnikih. Sledi zdravljenje arterijske hipertenzije z zdravili. Z upoštevanjem komorbidnosti bolnika sta za doseganje arbitražno določenih ciljnih vrednosti krvnega tlaka potrebna tako individualen pristop kot tudi zdravljenje s kombinacijo antihipertenzivnih zdravil. Med prvo izbiro spadajo diuretiki, zaviralci kalcijevih kanalčkov, beta blokatorji ter zaviralci angiotenzin pretvarjajočega encima in antagonisti angiotenzina II (1,2). Omenjena zdravila v splošnem enako učinkovito znižujejo krvni pritisk, vendar imata prav slednji dve skupini dodano vrednost, ki jo bomo omenili v nadaljevanju.

2 RENIN-ANGIOTENZINSKI SISTEM

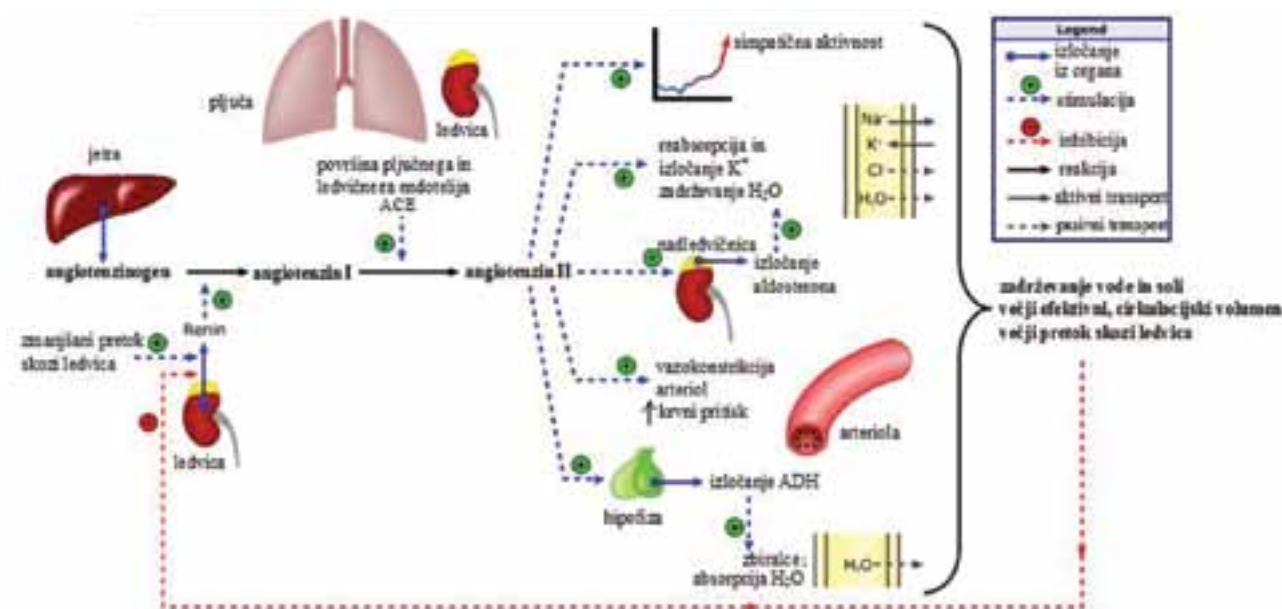
Zaviralci angiotenzin pretvarjajočega encima in antagonisti angiotenzina II se vpletajo v renin angiotenzinski sistem (RAS). Sistemski stimulus za aktivacijo RAS je padec krvnega tlaka in koncentracije natrijevih ionov v distalnih tubulih ledvic (3). RAS deluje sinergistično s simpatičnim živčevjem.

ALI STE VEDELI?

- da zaviralci ACE in sartani zavirajo od angiotenzina II povzročeno vazokonstrikcijo, zadrževanje natrija in vode, sproščanje aldosterona ter srčne in žilne hipertrofije;
- da sartani blokirajo RAS bolj specifično kot zaviralci ACE in ne vplivajo na razgradnjo bradikininina.

Iz slike 1 je razvidno, da se ob aktivaciji najprej sprošča proteolitični encim renin, ki razgradi plazemski angiotenzinogen v angiotenzin I. Šele delovanje angiotenzin-pretvarjajočega encima (ACE) tvori močan vazokonstriktorski hormon angiotenzin II. ACE je endogeni encim-eksopeptidaza imenovan tudi kininaza II. Največ ga je v pljučnem ožilju, manj v luminalni membrani endotelijskih celic, glomerulu in drugih organih (3). Glavna naloga angiotenzina II je sproščanje aldosterona in aktivacija Na-K črpalke v distalnem tubulu ledvic, kar rezultira v hipokaliemiji in zadrževanju vode (4).

Slika 1: Prikaz renin-angiotenzin -aldosteron sistema, Figure 1: Renin-angiotensine -aldosterone system (povzeto po Aria Rad 2006)



3 ZAVIRALCI ANGIOTENZIN-PRETVARJajočEGA ENCI MA IN SARTANI

Delovanje zaviralcev angiotenzin-pretvarjajočega encima (zaviralci ACE) ima za posledico zvečano koncentracijo renina in angiotenzina I v krvi ter zmanjšano koncentracijo angiotenzina II in aldosterona. Zveča pa se tudi koncentracija bradikina, katerega drugače ACE razgradi. Bradikinin povzroči natriurezo, spodbuja vazodilatacijo in sintezo prostaglandinov (1,2).

Poleg angiotenzin pretvarjajočega encima tvorijo angiotenzin II tudi encimi kimaza, tripsin ali katepsin. Kompetitivno zaviranje ACE lahko povzroči povišanje renina in angiotenzina I v takšni meri, da se prvotna blokada obide. Kot odgovor na prej navedena spoznanja so se razvili sartani oz. antagonisti angiotenzina II, ki blokirajo receptor za angiotenzin II, podtip 1 (AT1). Rezultat delovanja zaviralcev ACE in sartanov je zavrt učinek od angiotenzina II povzročene vazokonstrikcije, zadrževanje natrija in vode, sproščanje aldosterona ter srčne in žilne hipertrofije. Zveča se venska kapaciteta in srčni minutni volumen brez refleksne tahikardije ter zmanjša disfunkcija endotelija (3). Sartani blokirajo RAS bolj specifično kot zaviralci ACE, vendar nimajo vpliva na razgradnjo bradikina (6). Ostali učinki angiotenzina II preko AT1 so: zaviranje izločanja renina, povečano izločanje endotelina in vazopresina, aktivacija simpatika, večja miokardna krčljivost, inducirana aritmija. Angiotenzinski AT1 se nahajajo predvsem v žilah. Vsi sartani so visoko selektivni za AT1 receptor, nanj se vežejo nepremostljivo ali kompetitivno, s počasno stopnjo disociacije (7).

3.1 LASTNOSTI ZAVIRALCEV ACE

Prvi na tržišču se je pojavil kaptopril. Predstavlja primer razvoja zdravil na osnovi kemičnega poznavanja tarčne molekule ACE. Lastnosti v Sloveniji prisotnih zaviralcev ACE so prikazane v preglednici 1. Kaptopril in lizinopril imata zadostno biološko uporabnost, zato nista predzdravila. Začneta delovati že v eni uri po zaužitju, medtem ko predzdravila delujejo šele po 2 do 6 urah (3). Možne so še razlike med posamezniki zaradi genetskega polimorfizma metaboličnih encimov, interakcij z ostalimi zdravili ter vpliv jetrne okvare. Predzdravila se z jetrnimi estera-zami pretvorijo v aktivne oblike. Nadaljnji metabolizem

aktivnih oblik v jetrih je minimalen. Lizinopril se sploh ne metabolizira (5, 8). Čas delovanja zaviralcev ACE je zaradi vezave na proteine in tkivo daljši kot bi sklepali iz farmakokinetike. Z izjemo kaptoprila je ustrezno odmerjanje enkrat na dan. Razen fozinopila in trandolaprila se zaviralci ACE dializirajo (9).

Med zaviralci RAS je edino enaprilat v obliki za parenteralno aplikacijo, ki se uporablja pri hipertenzivnih nujnih stanjih.

3.2 LASTNOSTI SARTANOV

Prvi prototip ne-peptidnega antagonista angiotenzin II receptorjev je losartan. Kinetični profil različnih sartanov je podoben, hitra absorpcija po peroralni uporabi, hemodinamsko delovanje v nekaj urah in vrh antihipertenzivnega delovanja po 2 do 6 tednih terapije. Izstopata losartan in valsartan, ki imata najkrajši čas delovanja in nekatere študije navajajo, da so sartani s daljšo razpolovno dobo bolj učinkoviti pri zniževanju krvnega tlaka (6). Metaanaliza 43 kliničnih študij pa je pokazala primerljivi 24-urni antihipertenzivni učinek znotraj celotne skupine sartanov (7). Losartan in valsartan se lahko uporabljata tudi pri otrocih starih nad 6 let. Dodana vrednost losartana je njegova urikosurična aktivnost.

Večina predstavnikov sartanov je lipofilnih in se v veliki meri vežejo na plazemske proteine ter se ne dializirajo. Zaradi relativno velikega izločanja sartanov v žolč, se lahko brez korekcije odmerka uporabljajo pri ledvičnem popuščanju (10). Losartan ima aktivne metabolite, kandesartan pa je v obliki estera, ki se že med gastrointestinalno absorpcijo pretvori v aktivno obliko. Pri telmisartanu pride pri ponavljajočem odmerjanju do akumulacije v plazmi. Njegova farmakokinetika ni odvisna od odmerka in presnavlja se samo v jetrih. Ima zaščitno vlogo za ledvica pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa II, saj senzibilizira tkiva za inzulin (13).

4 PRIMERJAVA ZAVIRALCEV ACE IN SARTANOV

4.1 KLINIČNE INDIKACIJE

Zaviralci ACE in sartani (skupaj zaviralci RAS) so bil prvotno razviti za zdravljenje arterijske hipertenzije. Zdravljenje se začne s počasno titracijo odmerka čez obdobje dveh do štirih tednov. Iz različnih študij je razvidno, da so zaviralci ACE in sartani za zdravljenje arterijske hipertenzije enako učinkoviti kot beta blokatorji, zaviralci kalcijevih kanalčkov in diuretiki (2). V primeru slabega prenašanja zaviralcev ACE zaradi kašlja, se za zniževanje krvnega tlaka uspešno uporabljajo sartani.

Primerjava 92 kliničnih študij je pokazala, da so zaviralci ACE zmerni antihipertenzivi (po šestih tednih se je krvni tlak znižal za 8/5 mmHg). V približno 70% je za zniževanje bil potreben najnižji priporočen odmerek (11).

Kombinacija diuretikov in zaviralcev RAS kot antihipertenzivov je dobrodošla. Diuretiki zmanjšujejo ekstracelularni volumen in s tem aktivirajo RAS, povzročajo hipokaliemijo ter glukozno intoleranco. Dodatek zaviralcev RAS omili njegovo aktivacijo in hipokaliemijo (2). Zaviralci ACE povečajo še inzulinsko odzivnost. Zaviralci RAS imajo ugoden profil neželenih metabolnih učinkov, saj ne vplivajo na nivo lipidov, kalcija ali sečne kisline.

Kombinacija z beta blokatorji nima bistvenih koristi za zniževanje krvnega tlaka, zmanjša pa se verjetnost za srčni infarkt in možgansko kap (2).

Pogosta je tudi sočasna uporaba zaviralcev RAS in zaviralcev kalcijevih kanalčkov. Vpliv na zniževanje krvnega tlaka je aditiven in zaviralci RAS omilijo periferni edem, ki je povezan z uporabo zaviralcev kalcijevih kanalčkov (4). Tudi v kombinaciji treh ali več antihipertenzivnih zdravil so poleg diuretika vedno prisotni zaviralci ACE.

Zaradi ugodnih učinkov zaviranja RAS na celoten srčno-žilni sistem imajo zaviralci ACE kot tudi nekateri sartani dodatne farmakoterapevtske indikacije, kot je navedeno v nadaljevanju.

- Zaviralci ACE kot so kaptopril, lizinopril, ramipril,trandolapril in zofenolapril ter valsartan dokazano izboljšajo preživetje bolnikov po srčnem infarktu (13).

- Za kongestivno srčno popuščanje in disfunkcijo levega ventrikla so zaviralci ACE zdravila prvega izbora (14). Številne randomizirane klinične študije in meta analize se potrdile, da se z njihovo uporabo izboljša simptomatika, zmanjša pogostost hospitalizacije, napredovanje bolezni, smrtnost in da se poveča iztisna frakcija srca.
- Zaviralci ACE pri bolnikih s stabilno ishemično boleznijo srca in ohranjeno funkcijo levega ventrikla dokazano zmanjšajo nevarnost za smrt, srčni infarkt in možgansko kap (16). Več študij je bilo narejenih s kaptoprilom in zofenoprilom, ki vsebujeta antioksidativno –SH skupino.
- Zaviralci ACE so pri bolnikih s nediabetično nefropatijo bolj učinkoviti kot ostali antihipertenzivi pri upočasnjevanju napredovanja ledvične disfunkcije, saj zmanjšajo pritisk v glomerularnih kapilarah. Upočasnijo tudi nastop diabetične nefropatije pri bolnikih z mikroalbuminurijo (8). Za zdravljenje hipertenzije pri sladkornih bolnikih se je posebej izkazal ramipril (11). Zadnji klinični podatki randomiziranih študij kažejo, da naj bi imeli sartani podobne učinke kot zaviralci ACE v smislu ledvične zaščite in pojava diabetične nefropatije (17).
- Novejši podatki kažejo korist blokade RAS pri preprečevanju nastanka atrijske fibrilacije (13).

Po mehanizmu delovanja se zaviralci ACE in sartani vpletajo v RAS na različnih mestih. Iz tega lahko sklepamo, da kombinacija teh zdravil popolnoma blokira škodljivi učinek angiotenzina II. Klinične študije niso uspele pokazati signifikantno korist kombinirane blokade RAS sistema v primerjavi z uporabo samo zaviralcev ACE za prej naštete indikacije (13, 19). Takšna kombinacija ne podaljšuje življenja in ekonomsko ni upravičena, več je sinkop in neželenih učinkov na ledvično funkcijo. Večina takšnih bolnikov nima boljše kvalitete življenja in ne doživi bistvenega izboljšanja simptomov. Kombinirana blokada RAS tudi ni priporočljiva pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Le nekaj študij s kombinacijo kandesartana in zaviralcev ACE podpira potencialno korist od kombinirane terapije pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem (18).

Pri izbiri zaviralca RAS pa je potrebno imeti v mislih dejstvo, da so bili zaviralci ACE razviti kar nekaj let pred sartani in zaradi tega imajo nešteto študij, ki potrjujejo njihovo učinkovitost in vsega tega nekateri predstavniki sartanov (še) nimajo.



4.2 NEŽELENI UČINKI

Posebnost kaptoprila in zofenoprila je –SH skupina, ki je odgovorna za določene, neželene učinke, kot so kožni izpuščaji, motnje okusa, nevtropenija in obsežna protei-nurija.

Pri 5 do 20 % bolnikov, ki se zdravijo z zaviralci ACE se lahko pojavi suhi kašelj, ki je posledica kopičenja bradi-kinina v bronhialni sluznici. Ni vezan na odmerek in tržno formulacijo, bolj pogost je pri ženskah in črncih. Kašelj se lahko pojavi v enem tednu in vse do šest mesecev po uvedbi ter izgine v štirih dneh po prenehanju jemanja zaviralcev ACE (3). Kašelj ni zadosten vzrok za prekini-tev zdravljenja, razen če ga bolnik ne prenaša. Sartani ne povzročajo suhega kašlja, lahko pa se pojavljajo pogo-nejše okužbe zgornjega dihalnega trakta.

Ostali neželeni učinki so direktno vezani na zaviranje RAS in so skupni vsem predstavnikom skupine. Lahko pride do **hipotenzij**, ki je še posebej izražena pri prvih odmerkih pri bolnikih s srčnim popuščanjem, ki se sočasno zdravijo z diuretiki zanke (19).

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem lahko pride tudi do 20% zvišanja serumskega kreatinina in dušičnih retentov (23). **Kratkoročno poslabšanje ledvične funkcije** še ne pomeni dolgoročnega neprenašanja angiotenzinske inhibicije.

Hiperkaliemija je pogost zaplet pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem ali diabetesom (9). Sumljivi so bolniki, ki jemljejo nadomestke kalija in soli, litij, diuretike, ki varčujejo s kalijem, beta blokatorje in nesteroidne antirevmatike (NSAR).

Sartani imajo manj neželenih učinkov kot zaviralci ACE in se zaradi dobrega prenašanja lahko uporabljajo tudi v visokih odmerkih. Profil neželeni učinkov sartanov je zelo ugoden in primerljiv s placebom (13).

Absolutna **kontraindikacija** za ponovno uporabo zaviral-cev ACE in/ali sartanov je angionevrotični edem oz. angioedem, ki se pojavi le pri 0,2 % bolnikov. Gre za otekanje obraza, ustnic, žrela in/ali jezika. Lahko se pojavi v prvem tednu terapije ali kadar koli pozneje (15). Pojav angioneu-rotičnega edema pri sartanih je bil poročan le izjemoma. Zaviralci ACE in sartane so v prvem trimesečju nosečno-sti ne priporočajo, medtem ko so v 2. in 3. tromesečju kontraindicirani (6). Losartan, valsartan in kandesartan so kontraindicirani pri jetrni okvari (17).

ALI STE VEDELI?

- da se pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci ACE, lahko v 5 do 20 % pojavi suh kašelj;
- da je neželeni učinek (kašelj) bolj pogost pri ženskah in črncih;
- da sartani ne povzročajo suhega kašlja.

4.3 INTERAKCIJE Z ZDRAVILI

Vsi zaviralci ACE in sartani lahko zvišajo serumsko kon-centracijo litija v serumu.

Hiperkaliemija pa se lahko pojavi v kombinaciji z diuretiki, ki varčujejo s kalij ali zdravila, ki povečajo količino kalija (npr. heparin), dodatki kalija ali nadomestkov soli s kalijem.

Uporaba NSAR in zaviralcev ACE ter sartanov privede do **zmanjšanega antihipertenzivnega učinka**.

Sočasna uporaba zaviralcev ACE, sartanov, diuretikov in NSAR lahko poveča tveganje za poslabšanje ledvične funkcije, vključno z možno **akutno ledvično odpovedjo in hiperkaliemijo**, še posebej pri bolnikih z že obstoječim sla-bim delovanjem ledvic (19).

Telmisartan in vsi zaviralci ACE povečajo nivo digoksina v krvi (32).

Ob sočasnem jemanju zaviralcev ACE in alopurinola, se zveča verjetnost za pojav preobčutljivostne reakcije na alopurinol. Zaviralci ACE zvečajo hipoglikemični učinek inzulina ali oralnih hipoglikemikov (24).

Losartan se presnavlja preko citokromskega izoencima in zato ima največji potencial interakcij. Flukonazol, ki je zaviralec CYP2C9 zmanjša tvorbo aktivnega metabolita losartana za 50% (28).

Dvojno zaviranje RAS z dodatkom zaviralca ACE k anta-agonistu receptorjev za angiotenzin II se lahko uporabi le pri individualno določenih bolnikih, s skrbnim spremlja-njem ledvične funkcije. (28,29,30,31,32)

Preglednica 1: Primerjava zaviralcev ACE (4,6,7,20,21,22,23,24,25,26,27), Table 1: Comparison of ACE inhibitors

SARTANI LASTNOSTI	ENALAPRIL	KAPTOPRIL	FOZINOPRIL	LIZINOPRIL	PERINDOPRIL	RAMIPRIL	TRANDOLAPRIL	ZOFENOPRIL
ODMERKI NA TRŽIŠČU	2,5mg, 5mg, 10mg, 20mg	12,5mg, 25mg, 50mg, 100mg	5mg, 10mg, 20mg	5mg, 10mg, 20mg, 40mg	2mg, 4mg, 8mg	1,25mg, 2,5mg, 5mg, 10mg	0,5mg, 1mg, 2mg, 4 mg	7,5mg, 30mg
KOMBINACIJE	hidroklorotiazid	/	hidroklorotiazid	hidroklorotiazid	indapamid, amlodipin	hidroklorotiazid	verapamil	/
INDIKACIJA	art.hipertenzija, KSP, KV preventiva	art.hipertenzija, KSP, AMI, DN	art.hipertenzija, KSP	art.hipertenzija, AMI, KSP, DN	art.hipertenzija, KSP, stabilna KAB, PMK	art.hipertenzija, KSP, KV preventiva, DN	art.hipertenzija, AMI	art.hipertenzija, AMI
REŽIM ODMERJANJA Δ	zvečer	večkrat na dan(1 uro pred hrano)	zvečer	zvečer	zjutraj/zvečer	zvečer	zvečer	zvečer
SPLOŠNO ODMERJANJE	10-40 mg/dan	25-50 mg 2-3x/dan	10-40 mg/dan	10-40 mg/dan	4-8 mg/dan	2,5-20 mg/dan	2-4 mg/dan	15-30 mg/dan
NAJVEČJI ODMERKI	40mg/dan	150mg 3x/dan	80mg 1x/dan	80mg 1x/dan	16mg 1x/dan	20mg 1x/dan	4mg 1x/dan	60mg/dan (1-2x/dan)
NIZKI ODMERKI *	2,5- 5mg 2x/dan ali 10mg 1x/dan	6,25mg-25mg 3x/dan,	10mg 1x/dan	2,5-5mg 1x/dan	2mg 1x/dan do max. 8mg/dan	1,25mg - 2,5mg max.5mg1x/dan	0,5 mg 1x/dan	7,5mg 1x/dan
EKVIVALENTNI DNEVNI ODMERKI	5 mg	50 mg	10 mg	10 mg	4 mg	2,5 mg	2 mg	7,5 mg
BIOLOŠKA UPORABNOST (VPLIV NA ABSORPCIJO)	60% (hrana ne vpliva)	60-75% (hrana ↓ za 30%)	35% (antacidi ↓)	25-30% (hrana ne vpliva)	65-95% (hrana ↓abs.)	50-60% (hrana ne vpliva)	60-80% (hrana ne vpliva)	80% (hrana ne vpliva)
TRAJANJE DELOVANJA	12-24 ure	6-8ur	24 ure	24 ur	24 ur	24 ur	24 ur	>17 ur
VEZAVA NA PROTEINE •	50-60%	25-30%	95%	zanemarljiva	20%	56%	80%	70%
t _{1/2}	11 ur	2-3 ure	14 ur	12 ur	11 ur	13-17 ur	16-24 ur	5-7 ur
PO IZLOČANJA •	94% ledvica	75% ledvica 25% jetra	50% ledvica 50% jetra	100% ledvica (se ne presnavlja)	100% ledvica	100% ledvica	33% ledvica 66% jetra	69% ledvica 26% jetra
PRILAGODITVE GLEDE NA LEDVIČNO FUNKCIJO (CRCL):	<30ml/min (začemo z 2,5mg)	<60ml/min(↓odmerek in ↑interval odmerjanja)	<10ml/min (začemo s 5mg)	30-80ml/min; 5-10mg/dan; <30ml/min; 2,5-5mg/dan	< 30 ml/min 2mg 1x/dan	30-60ml/min; 2,5-5mg/dan 10-30ml/min; 1,25-5mg/dan,	<10ml/min (0,5-2mg/dan)	<45ml/min (1/2 odmerka) bolniki na HD začnejo z 1/4

Kratice: art. - arterijska, KSP – kronično srčno popuščanje, SB – sladkorna bolezen, KV – kardiovaskularna, DN – diabetična nefropatija, AMI – akutni miokardni infarkt, KAB – koronarna arterijska bolezen, PMK – preprečevanje možganske kapi (velja za terc-butilaminijev perindoprilat), HD – hemodializa, t_{1/2} - razpolovni čas

*tržišni bolniki: bolniki, ki prejemajo diuretiki, imajo močno aktivirani RAAS, starejši bolniki, prisotna ledvična okvara

• podatki so za aktivne oblike zaviralcev ACE

Δ obsežne študije so pokazale, da odmerjanje zvečer bistveno vpliva na boljšo 24-uro kontrolo krvnega pritiska in nočni krvni pritisk, ki napoveduje kardiovaskularne zaplete (28)

Preglednica 2: Primerjava sartanov (12,28,29,30,31,32,33), Table 2: Comparison of sartans

SARTANI	LASTNOSTI		LOSARTAN	VALSARTAN	IRBESARTAN	KANDESARTAN (CILEKSETILKANDESARTAN)	TELMISARTAN
ODMERKI NA TRŽIŠČU	12,5mg, 25mg, 50mg, 100mg		40mg, 80mg, 160mg, 320mg		75mg, 150mg, 300mg	4mg, 8mg, 16mg, 32mg	20mg, 40mg, 80mg
KOMBINACIJE	hidroklorotiazid		hidroklorotiazid, amlodipin (+ hidroklorotiazid)		hidroklorotiazid	hidroklorotiazid	hidroklorotiazid, amlodipin
INDIKACIJA	art.hipertenzija, art.hipertenzija pri sladkornih bolnikih, kronično srčno popuščanje, ↓tveganje za možgansko kap		art. hipertenzija, po akutnem miokardnem infarktu, kronično srčno popuščanje		art. hipertenzija, ort. hipertenzija pri sladkornih bolnikih	arterijska hipertenzija, kronično srčno popuščanje	art.hipertenzija, preprečevanje srčno-žilnih bolezni
REŽIM ODMERJANJA	zjutraj, s hrano ali brez		zvečer, (hrana ↓absor. za 40%)		ne glede na čas, s hrano ali brez	zjutraj, s hrano ali brez	zvečer (zjutraj), s hrano ali brez
SPLOŠNO ODMERJANJE	50-100mg/dan		80-160 (320)mg/dan		150-300mg/dan	8-16(32)mg/dan	(20) 40-80mg/dan
NAJVEČJI ODMERKI	150mg/dan		320mg/dan		300mg 1x/dan	32mg 1x/dan	80mg 1x/dan
NIZKI ODMERKI*	25mg 1x/dan		80mg 1x/dan		75mg 1x/dan	4mg 1x/dan	40mg 1x/dan
EKVIVALENTNE DNEVNI ODMERKI	50mg		80mg		150mg	16mg	40mg
BIOLOŠKA UPORABNOST	33%		23%		60-80%	40-42%	50%
VEZAVA NA PROTEINE	≥99%		94-97%		96%	99,5%	>99%
t _{1/2}	2 oz. 6-9 ur (akt. metabolit)		9 ur		11-15 ur	3,5-4 ure 6-13 ur (akt. metabolit)	>20 ur (24ur)
VD	34L oz. 12L (akt. metabolit)		17 L		53-93L	9L	500L
PRESNOVA	aktivni metabolit ima 20-40-krat večjo aktivnost		minimalno se metabolizira - CYP2C9-en neakt.metabolit		glukoronidna konjugacija, oksidacija preko CYP2C9	izloča se nespremenjen, <20% preko CYP2C9	izloča nespremenjen, min. konjugacija v jetrih
POT IZLOČANJA	35% ledvica 58% jetra		13% ledvica 83% jetra		20% ledvica 80% jetra	33% ledvica 67% jetra	1% ledvica 99% jetra
PRILAGODITVE GLEDE NA LEDVIČNO FUNKCIJO (CRCL)	/		< 10ml/min previdno		/	<15ml/min ni izkušeni, previdno	/

Kratice: art. - arterijska, CrCl – klirens kreatinina, t_{1/2} - razpolovni čas, VD - volumen distribucije

*nizki odmerki, ki se uporabljajo pri različnih bolnikih: predvsem bolniki z jetrno okvaro, bolniki, ki imajo močno aktivirani RAS, starejši bolniki > 75 let, bolniki na hemodializi



5 SKLEP

Zaviralci ACE in sartani so pomembna zdravila pri zdravljenju arterijske hipertenzije. Imajo ugoden profil neželenih učinkov in so metabolno nevtralni, kar je še kako pomembno pri hipertenzivnih bolnikih s pridruženimi boleznimi. Za bolnike je najbolj moteč suhi kašelj, ki se lahko pojavi le pri uporabi zaviralcev ACE. Dodatna prednost večine zaviralcev RAS je ustrezen 24-urni antihipertenziven učinek kljub odmerjanju samo enkrat na dan. Njihovi koristni učinki zajemajo več kot samo znižanje krvnega tlaka. So zdravila izbora pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo in srčnim popuščanjem. Imajo dokazano koristno vlogo je pri hipertenzivnih bolnikih po miokardnem infarktu, s sladkorno boleznijo ter mikroalbuminurijo. Med modulatorji RAS se zaviralci ACE uporabljajo prednostno, sartani pa predstavljajo uspešno alternativo za bolnike, ki zaviralce ACE ne prenašajo. Glede na novejša spoznanja sočasna uporaba zaviralcev ACE in sartanov ni priporočljiva.

6 LITERATURA

1. Accetto R, e tal. Slovenske smernice za zdravljenje arterijske hipertenzije 2007. *Zrav Vestn* 2008; 77: 349-363
2. Riaz K. *Hypertesion Medication*. Medscape Reference: 20.09.2012; artikel 162339
3. Bicket D P. Using ACE inhibitors appropriately. *American Family Physician*; 1.8.2002: vol.66, number 3
4. Vogel K., Anderson. *Combination Therapy in Hypertension Manegement*. *US Pharm*. 2012; 37 Generic suppl): 46-50
5. Williams D.A, Lemke T.L.Foye's *Principles of medicinal chemistry*. Fifth ed. Chapter 23: 533-550
6. P.A van Zwieten. *Angiotensin II receptor antagonist*. *Netherlands Heart Journal*: nov.2006; vol 14, Number 11
7. Burnier M. *Angiotenzin II type 1 receptor blockers*, *Circulation*: 2001; 103: 904-912
8. Heran BS, Wong MMY. *ACE inhibitors for the treatment of high blood pressure*. *Cochrane summeries*: 7.10.2009
9. Brown N, VughanD E. *Antgotenzin-Convertnig Enzyme Inhibitors*. *Departments of Medicine and Pharmacology*, Nashville: 1998
10. Spinler S A, Cziraky M, Miller A E. *ACE inhibitors vs. ARBs: comperison of practice guidelines and treatment selection considerations*. *Formulary journal*: 2006
11. *Consumer Reports*. *Using ACE inhibitors to treat: High blood pressure and heart disease*: 03/2011
12. Vega C P. *How effective are ace inhibitors for hypertension? A best evidence review*. *medscape*: 13.5.2009
13. Smith D H. *Comparison of angiotensin II type 1 receptor antahosnists in the treatment of essential hypertension*. *Drugs*: 2008; 68 (9)
14. Reeder G S. *Angiotensin converting encyme inhibitors and receptor blockers in acute myocardal infarction: clinical trials*. *UpToDate*: mar 16 2012
15. Colucci W.S. *ACE inhibitors in heart failure due to systolic dysfunction: Therapeutic use*. *UpToDate*: sep 13, 2012
16. Scow D T, Smith E G. *Combination Therapy with ACE Inhibitors and Angiotensin - Receptor Blockers in Heart Failure*. *Am Fam Physician*: 2003 Nov 1;68(9):1795-1799Saitz R. *ACE inhibitors for patients with ischemic heart disease and preserved ventricular function*. *Journal Watch General Medicien*: *Ann Intern Med* 2009; 151:861
17. Barreras A, Gurk-Turner CH. *Angiotensin II receptor blockers*. *BUMC Proceedings*: 2003; 16; 123-126
18. Stetka B, Bilous R. *Doubling the RAS Blockade: A Bad ALTITUDE*. *Disclosures*: Mar 01, 2013
19. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila: Enap tablete* 07.2011
20. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila: Kaptopril Krka tablete* 07.2010
21. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila: Monopril tablete* 03/2012
22. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila: lru med tablete* 03/2013
23. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila: Prenessa tablete* 03/2013
24. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila: Ampril tablete* 07/2010
25. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila: Gopten tablete* 03/2009
26. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila: Tenzopril tablete* 03/2010
27. Zhu L L, Zhaou Q. *Optimal time to take once-daily oral medication in klinikal practice*. *Internaitonal journal of clinical practice*: 01.2008
28. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila: Cozaar tablete* 04/2012
29. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila: Diovan tablete* 01/2012
30. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila: lra ben tablete* 01/2011
31. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila: Atacand tablete* 06/2012
32. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila: Micardis tablete* 12/2012