

# Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid

Anti Kalda – TÜ farmakoloogia instituut

**Võtmesõnad:** reniin-angiotensiin-aldesteron-süsteem, angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid

**Reniin-angiotensiin-aldesteron-süsteem (RAAS) toimib sünergistlikult sümpaatilise närvisüsteemiga. Neerudest vabanev proteolüütiline ensüüm reniin on RAASi aktiveeriv aine, mille tulemusena tekib angiotensinogeenist angiotensiin I. Angiotensiini konverteeriv ensüüm (AKE) katalüüsib angiotensiin I konversiooni bioloogiliselt aktiivseks angiotensiin II kudedes ja plasmas. Angiotensiin II on vasokonstriktor ja stimuleerib neerupealsete koore aldosterooni sünteesi ja vabanemist. Aldosteron etendab olulist osa neerude kaudu  $\text{Na}^+$  eritumise, kehavedeliku hulga ja veresoonte toonuse regulatsioonis. AKE inhibiitorid on tänapäeval leidnud kindla kooha arteriaalse hüpertensiooni, kongestiivse ning müokardiinfarkti järgse südamepuudulikkuse ja diabeetilise nefropaatia ravis.**

## TOIMEMECHANISM

AKE on endoteeli rakkude membraanil asuv peptidüülpeptidaas. Palju leidub AKEd kopsude, vähem südame, aju, skeetilihaste ja neerude veresoontes. AKE vahendusel tekkiv angiotensiin II on polüpeptiid, mis seondub spetsiifilise angiotensiin II retseptori AT1 ja AT2 alatüübiga. Angiotensiin

II põhjustab a) AT1-retseptori kaudu vasokonstriksiooni, mis on eriti väljendunud neerudes, mõõdukalt seedetrakti ning nõrgalt aju, kopsude ja skeleti lihastes; b) sümpaatilistest närvilõpmetest noradrenaliini vabanemise; c) stimuleerib aldosterooni sünteesi ja sekretsiooni neerupealsete koore (suureneb  $\text{Na}^+$  tagasiimendumine proksimaalsetes neerutuubulites ja  $\text{K}^+$  eritumine nefroni distaalses osas); d) soodustab rakude proliferatsiooni ja hüpertroofiat südames, neerudes ja veresoontes.

AKE inhibiitorid takistavad inaktiivse angiotensiin I muutumist bioloogiliselt aktiivseks angiotensiin II-ks. AKE inhibiitorite toimel väheneb veresoonte (arterioolid, veenulid) resistentsus ja filtratsioonirõhk glomeerulite kapillaarides, samal ajal võib väheneda aldosterooni sekretsioon ja suurenda plasma kaaliumisisaldus. Kuna AKE põhjustab bradükiniini (vasodepressorpeptiidi) inaktivatsiooni, kaasneb AKE pärssimisega kallikreiin-kiniini-süsteemi aktiivsuse kasv ning bradükiniini kontsentratsiooni suurenemine kudedes. AKE inhibiitoritel on ka tugev neurohumoraalne toime, mille tulemusena väheneb noradrenaliini ning suureneb reniini aktiivsus plasmas. Kokkuvõttes väheneb AKE inhibiitorite toimel angiotensiin II vasokonstriktorine toime, suureneb naatriumi ja vee eritumine organismist ning säilib bradükiniini vasodilateeriv toime.

## FARMAKOKINEETIKA

Farmakokineetiliselt erinevad AKE inhibiitorid üksteisest biosaadavuse, jaotusruum-

ala, plasma eliminatsiooni poolväärtusaja ja eliminatsiooni mehhanismide poolest. Toit vähendab kaptopriili biosaadavust 25–30%, soovitatavalt peab patsient ravimit võtma 1 tund enne söömist. Enalapriili, lisinopriili ja fosinopriili biosaadavust toit ei mõjuta. AKE inhibiitoritest on enalapriil, fosinopriil ja ramipriil eelravimid, mis metabolismi käigus muutuvad maksas ja soolestikus aktiivseteks vormideks. Eelravimid on 100–1000 korda vähem toimivad kui aktiivsed molekulid, kuid on oluliselt paremini talutavad suukaudsel manustamisel. Enamik AKE inhibiitoritest eritub neerude kaudu. Fosinopriil ja spirapriil erinevad teistest AKE inhibiitoritest tasakaalustatud eliminatsiooni poolest, eritudes nii neerude kui ka maksa kaudu. Neerupuudulikkusega patsiendil häirub oluliselt enamiku AKE inhibiitorite plasma kliirens, seetõttu tuleb AKE inhibiitorite annust nendel patsientidel korrigeerida.

#### **ANTIHIPERTENSIIVNE TOIME**

RAAS etendab olulist osa nii lühi- kui ka pikaajalise arteriaalse vererõhu regulatsioonis. Mõõdukas angiotensiin II plasma kontsentratsiooni suurenemine tõstab akuutselt vererõhku. Normaalse arteriaalse vererõhuga patsiendil põhjustavad AKE inhibiitorid ainult väikese vererõhu-languse. Samas põhjustavad AKE inhibiitorid hüpertensiivsetel patsientidel oluliselt suurema vererõhu-languse, eriti olukorras, kui on aktiveerunud RAAS (näiteks patsiendid, kes samal ajal võtavad diureetikume). Normaalse soolatarbimise korral avaldab üksainus annus AKE inhibiitorit minimaalset toimet süsteemsele vererõhule ja korduv manustamine põhjustab vererõhu mõõduka languse. Samas alandab soolavaesel dieedil oleval normotensiivsel patsiendil juba üksainus annus AKE inhibiitorit oluliselt vererõhku.

Hüpertensiooni korral, millega ei kaasne südamepuudulikkus, vähendavad AKE inhibiitorid perifeerset vastupanu, mõjustamata seejuures südame löögisagedust või mahtu. Võrreldes teiste antihüpertensiivsete ravimitega ei mõjuta AKE inhibiitorid olu-

liselt baroretseptorite funktsiooni ja kardiovaskulaarseid reflekse kehaasendi muutumisel ning vereringe kohanemisel füüsilise koormusega.

Monoteraapiana normaliseerivad AKE inhibiitorid arteriaalset vererõhku ligikaudu 50%-l patsientidest, kellel esineb kerge kuni mõõdukas hüpertensioon. Oluline on teada, et AKE inhibiitorite maksimaalse toime väljakujunemine võtab aega kuni 2 nädalat. 90%-l kerge kuni mõõduka hüpertensiooniga patsientidest on võimalik normaliseerida arteriaalset vererõhku, kombineerides AKE inhibiitorit kas kaltsiumikanalite blokaatorite, diureetikumide või  $\beta$ -adrenoblokaatoritega (1).

AKE inhibiitorid on hüpertensiooni korral esmavalikuks patsientidele, kel on kaasuvaks haiguseks diabeet (2). Teiste hüpertooniatõve haigete raviks sobivad niisama hästi kaltsiumikanalite antagonistid, kardioselektiivsed  $\beta$ -adrenoblokaatorid või tiasiidid. Kõik need ravimid langetavad vererõhku niisama edukalt kui AKE inhibiitorid.

#### **KASUTAMINE MÜOKARDIINFARKTI KORRAL**

Mitmed prospektiivsed juhuslikustatud tuhandeid patsiente haaravad kliinilised uuringud näitavad, et AKE inhibiitorite kasutamine akuutse müokardiinfarkti ravis vähendab üldist suremust (6). AKE inhibiitorid on tõhusamad hüpertensiivsetel või diabeediga patsientidel (3, 4). Vastunäidustuste (kardiogeenne šokk, väljendunud hüpotensioon) puudumise korral tuleks ravi AKE inhibiitoritega alustada ägeda müokardiinfarkti võimalikult varajases faasis. Uuringutega on näidatud, et AKE inhibiitoritega saab vähendada nii infarkti laienemist kui ka müokardi ümberkujunemist.

#### **KASUTAMINE KROONILISE SÜDAMEPUUDULIKKUSE KORRAL**

Südamepuudulikkusega haigetel on RAAS ülemääraselt aktiveeritud, eriti kui patsiente ravitakse samal ajal diureetikumidega. AKE inhibiitorid vähendavad seda, langetades vaskulaarset resistentsust (südame järelkoormust), rõhku kopsukapillaarides (sü-

dame eelkoormust), pulmonaalset resistentsust ning suurendavad südame löögimahtu ja jõudlust. Pärssides aldosterooni sünteesi ja sekretsiooni, vähendavad AKE inhibiitorid  $\text{Na}^+$  ja vee peetust organismis.

Ravijuhendite järgi on AKE inhibiitorid valikravimiks kõikidel kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel, kellel on vasaaku vatsakese süstoolne düsfunktsioon. Kliinilised uuringud näitavad, et AKE inhibiitorid parandavad krooniliste südamepuudulikkusega patsientide elulemust, sümptomeid ja funktsionaalset võimekust (6).

### KASUTAMINE DIABEETILISE NEFROPAATIA KORRAL

I tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatia (proteinuuria, vähenenud glomerulaarfiltratsioon) ravi kaptopriiliga hoiab ära või pärsib neerupuudulikkuse väljakujunemist (5). Neeru kaitsvat toimet I tüüpi diabeedi haigetel on kirjeldatud ka lisinopriili toimel. Uuringud näitavad, et AKE inhibiitorid avaldavad neeru kaitsvat toimet, normaliseerides glomerulaarsete kapillaaride rõhku ning inhibeerides neerudes mesangiotsüütide proliferatsiooni ja sidekoe teket (5).

### KÕRVALTOIMED

AKE inhibiitorite kõrvaltoimed on valdavalt annusest sõltuvad ja tekivad sagedamini neerufunktsiooni puudulikkuse korral. Üldiselt on AKE inhibiitorite kõrvaltoimed hästi talutavad. Metaboolseid kõrvaltoimeid ei ole kirjeldatud pikemaajalise ravi käigus AKE inhibiitoritega.

**Hüpotensioon.** Arteriaalne hüpotensioon võib olla tugev ja tekkida esimese annuse manustamisel. Tugeva hüpotensiooni teke on tõenäoline südamepuudulikkuse, hüponatreemia, dehüdratsiooni ja diureetikumide ravi foonil, kui on aktiveerunud RAAS. Selliste patsientide ravi AKE inhibiitoritega tuleks alustada väikeste annustega ja diureetikumide kasutamine lõpetada vähemalt 24 tundi enne AKE inhibiitori manustamist.

**Kõha.** Kõik AKE inhibiitorid võivad põhjustada 5–20%–l patsientidest parok-

süsmaalset kuiva haukuvat kõha, mis tavaliselt ei sõltu annusest, avaldub sagedamini naistel ning enamasti tekib 1. nädalast kuni 6. kuuni pärast ravi algust. Kõha põhjus ei ole selge, kuid üheks võimalikuks mehhanismiks on bradükiniini, substants P ja/või prostaglandiinide akumuleerumine bronhide limaskestades. Atsetüülsalitsüülhape ja rauapreparaadid võivad vähendada AKE inhibiitoritest põhjustatud kõha. AKE inhibiitoritega ravi lõppedes kaob kõha tavaliselt 4 päevaga.

**Hüperkaleemia.** AKE inhibiitorid võivad põhjustada hüperkaleemiat neerupuudulikkusega patsientidel ning patsientidel, kes võtavad kaaliumi säästvaid diureetikume, kaaliumipreparaate,  $\beta$ -adrenoblokaatoreid või mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid (MSPVA).

**Akuutne neerupuudulikkus.** Angiotensiin II, ahendades neerupäsmakese eferentseid arterioole, aitab säilitada adekvaatset glomerulaarfiltratsiooni olukorras, kus neerude perfusioonirõhk on madal. Patsientidel, kellel on bilateraalne neeruarteri stenoos, krooniline südamepuudulikkus ning kõhulahtisusest või diureetikumidest põhjustatud organismi vedeliku mahu vähenemine, võib AKE inhibiitorite toimel tekkida neerupuudulikkus. Eakad südamepuudulikkusega patsiendid on eriti ohustatud AKE inhibiitoritest põhjustatud akuutse neerupuudulikkuse suhtes.

**Nahalööve.** Aeg-ajalt võivad AKE inhibiitorid põhjustada makulopapulooset löövet, mis võib sügeleda. Lööve võib kaduda spontaanselt, reageerida annuse vähendamisele või lühiaegsele ravile histamiini antagonistidega. Nahalöövet võib esineda sagedamini sulfhüdrüülrühma sisaldava kaptopriili kasutamisel.

**Angiödeem.** 0,1–0,5%–l patsientidest võivad AKE inhibiitorid põhjustada turse kiire tekke nina, huulte, keele, kurgu ja/või kõri piirkonnas. Angiödeem ei sõltu annusest, sageli tekib see esimestel tundidel pärast esimese annuse võtmist. Hingamisteede obstruktsioon võib olla väljendunud ja

patsiendil võib kujuneda eluohtlik seisund. Angiödeemi tekkemehhanism ei ole selge. AKE inhibiitorite manustamise katkestamisel kaovad angiödeemi sümptomid paari tunni möödudes.

Harva võivad AKE inhibiitorid põhjustada ka vistseraalset angiödeemi, mida iseloomustab oksendamise, vesine kõhulahtisus ja kõhuvalu. Enamikul juhtudest esineb vistseraalne angiödeem koos orofarüingealse tursega.

**Düspeeusia.** AKE inhibiitorid võivad põhjustada maitsemuutusi ja/või maitsetundlikkuse halvenemist. Sagedamini on pöörduvat düspeeasiat kirjeldatud kaptopriilravi korral.

**Neutropeenia.** Neutropeenia on harv, aga raske AKE inhibiitorite kõrvaltoime, mida on kirjeldatud kollageen-vaskulaarsete või neeruparenhüümi haigusega hüpertensivsetel patsientidel.

#### KOOSTOIMED

Antatsiidid võivad vähendada AKE inhibiitorite biosaadavust, neid ravimeid soovitatakse võtta vähemalt 2tunnise intervalliga. Kvinaapriili ei tohiks kasutada koos tetratsükliinidega, kuna kvinapriil vähendab nende imendumist. Kapsaitsiin võib tugevdada AKE inhibiitoritest põhjustatud kõha. AKE inhibiitorite antihüpertensivset toimet võib vähendada samaaegne MSPVA (sealhulgas atsetüülsalitsüülhape) või östrogeenide kasutamine. Kaaliumi säästvate diureetikumide või täiendavate kaaliumisoolade manustamine koos AKE inhibiitoritega võib suurendada hüperkaleemia ohtu. AKE inhibiitorid võivad suurendada digoksiini ja liitiumi plasma kontsentratsiooni. Alteplaasi samaaegne ravi AKE inhibiitoritega võib suurendada anafülaktilise reaktsiooni esinemissagedust.

#### RASEDUS

AKE inhibiitorid läbivad platsenta ja võivad põhjustada lootel väärarenguid, arengu peetust ning suurendada loote ja vastsündinute suremust. AKE inhibiitorite kasutamisel raseduse esimesel trimestril ei ole lootele kah-

julikku toimet täheldatud, kuid teisel ja kolmandal trimestril võivad AKE inhibiitorid põhjustada vastsündinu hüpotooniat, neerupuudulikkust, hüperkaleemiat või koljuvalude hüpoplaasiat. Nende muutuste põhjuseks võib osaliselt olla AKE inhibiitoritest tekitatud loote arteriaalne hüpotensioon.

#### VASTSÜNDINUD JA IMIKUD

Kaptopriil, enalapriil ja fosinopriil erituvad rinnapiima. Laste ravi kohta AKE inhibiitoritega on tehtud vähe uuringuid. Kaptopriili kasutatakse vastsündinutel ja imikutel kardiaalse puudulikkuse ravis. Vastsündinutel ja imikutel on selle ravi käigus oht oliguuria või neuroloogiliste häirete tekkeks, mis tõenäoliselt on põhjustatud neerude ja aju vähenenud verevarustusest.

#### KOKKUVÕTE

1. AKE inhibiitorid alandavad vererõhku sõltumata hüpertensiooni tekkemehhanismidest, vähendavad südame vasaku vatsakese lihasmassi ja seina paksust ning neil on neeru kaitsev toime.
2. AKE inhibiitorid on valikravimiks kõikidel kroonilise südamepuudulikkuse patsientidel, kellel on vasaku vatsakese süstoolne düsfunktsioon.
3. Südamepuudulikkuse või arteriaalse hüpertensiooni korral on AKE inhibiitorid tõhusad monoterapiiana või kombinatsioonis diureetikumide või kaltsiumikanalite blokaatoritega.
4. AKE inhibiitorid on hüpertensiooni korral esmavalikuks patsientidele, kel on kaasuvaks haiguseks diabeet.
5. Ravi AKE inhibiitoritega on soovitatav alustada haiglas, sest esimese annuse manustamisel võib tekkida tugev hüpotensioon.
6. Kaaliumi säästvate diureetikumide või koos täiendavate kaaliumisooladega manustamisel võib tekkida hüperkaleemia.
7. Sagedasemad kõrvaltoimed on kuiv kõha ja hüpotensioon.

*anti.kalda@ut.ee*

**LP KOLLEEG**

Lugenud tähelepanelikult artikli läbi ja vastanud õigesti artikli lõpus esitatud küsimustele, on võimalik saada täienduskoolituspunkte, märkides õige vastuse (nt 5a, 6b; esitatud näited on suvalised). Vastused saata Eesti Arsti toimetusele kirja teel või elektroonselt.

Vastuste esitamise tähtaeg on 30. september 2009. Vastaja peab teatama oma nime, töökohta, ameti, eriala ja aadressi, kuhu saata töendkoolituse läbimise kohta. Vastused saata aadressil Eesti Arst, Pepleri 32, 51010 Tartu või e-postiaadressil [eesiartst@eesiartst.ee](mailto:eesiartst@eesiartst.ee).

**KÜSIMUSED**

1. Milline toime ei ole iseloomulik ACE inhibiitoritele?
  - a) Na<sup>+</sup> ja vee eritumise vähenemine organismist
  - b) südame vasaku vatsakese lihasmassi vähenemine
  - c) veenulite vasokonstriksioon
2. Milliste ainete kontsentratsioon suureneb organismis ACE inhibiitorite toimel?
  - a) angiotensiin II
  - b) aldosteroon
  - c) bradükiniin
  - d) noradrenaliin
3. ACE inhibiitorite kõrvaltoimed, näiteks köha, on tingitud ühe endogeense aktiivse aine lammutumise pärssimisest ACE inhibiitorite poolt. Mis aine see on?
  - a) angiotensiin II
  - b) noradenaliin
  - c) bradükiniin
  - d) histamiin
4. Millised kõrvaltoimed võivad ilmned ACE inhibiitorite kasutamisel?
  - a) angiödeem
  - b) kollaps
  - c) hüperkaleemia
  - d) kõik variandid
5. Millist ACE inhibiitorit eelistatakse neerupuudulikkusega patsientidel?
  - a) kaptopriil
  - b) enalapriil
  - c) fosinopriil
  - d) zofenopriil

**KIRJANDUS**

1. Zusman RM. Angiotensin-converting enzyme inhibitors: more different than alike? Focus on cardiac performance. *Am J Cardiol* 1993;72:25H–36H.
2. O'Driscoll G, Green D, Rankin J, et al. Improvement in endothelial function by angiotensin converting enzyme inhibition in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1997;100:678–84.
3. Borghi C, Bacchelli S, Esposti DD, et al. Effects of the administration of an angiotensin-converting enzyme inhibitor during the acute phase of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. SMILE Study Investigators. *Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation*. *Am J Hypertens* 1999;12:665–72.
4. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, et al. Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: data from the GISSI-3 study. *Circulation* 1997;96:4239–45.
5. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *New Engl J Med* 1993;329:1456–62.
6. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000;355:637–45.

**SUMMARY**

---

**Angiotensin-converting enzyme inhibitors**

---

The renin-angiotensin-aldosterone system participates significantly in the pathophysiology of hypertension and congestive heart failure. Inhibitors of angiotensin-converting enzyme (ACE) are a group of pharmaceuticals that are used primarily in treatment of hypertension, congestive heart failure, myocardial infarction, and diabetic nephropathy. In several of these

indications, ACE inhibitors are used first-line as several agents in the class have been clinically shown to be superior to other classes of drugs in reduction of morbidity and mortality. ACE inhibitors are often combined with diuretics or calcium channel blockers in control of hypertension, when an ACE inhibitor alone proves insufficient.