

ACE-inhibitori: liječenje hipertenzije, organoprotekcija i mjere opreza

ACE Inhibitors: Hypertension Treatment, Organoprotection and Precautionary Measures

VIKTOR ČULIĆ^{1,2}

¹Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Klinički bolnički centar Split, Split, Hrvatska

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Split, Hrvatska

SAŽETAK Suprimirajući renin-angiotenzin-aldosteronski sustav (RAAS), inhibitori enzima koji konvertira angiotenzin (prema engl. *angiotensin-converting-enzyme* – ACE) imaju posebno značenje u liječenju esencijalne hipertenzije. ACE-inhibitori snižavaju arterijski tlak smanjujući periferni vaskularni otpor bez kompenzacijskog povišenja srčane frekvencije, promjene osjetljivosti baroreceptora ili pojave refleksne tahikardije. Istraživanja pokazuju da ACE-inhibitori mogu spriječiti i zaustaviti oštećenja ciljnih organa poput hipertrofije lijeve klijetke. Usporavanje oksidacije LDL-čestica, kao i smanjivanje krvožilnog oksidativnog stresa, proliferacije i hipertrofije glatkih mišićnih stanica te tromboembolijskih procesa povezuje se s usporavanjem napredovanja ateroskleroze. Spomenutim mehanizmima objašnjavaju se učinci ACE-inhibitora u smislu smanjenja ukupne i kardiovaskularne smrtnosti te opasnosti od nastanka infarkta miokarda u bolesnika sa zatajivanjem srca. U stanjima poput šećerne bolesti, metaboličkog sindroma i oštećenja funkcije bubrega ACE-inhibitori su potvrđeni kao temelj poboljšanja dugoročne prognoze. Snižavajući kapilarni tlak u glomerulima vazodilatacijom eferentnih arteriola, ACE-inhibitori mogu usporavati napredovanje mikroalbuminurije u izraženiju proteinuriju i usporavati gubitak bubrežne funkcije ne samo u dijabetičkoj nefropatiji već i u glomerulopatijama, intersticijskom nefritisu i nefrosklerozi. Moguće nuspojave ACE-inhibitora jesu hipotenzija, hiperkalemija, pogoršanje bubrežne funkcije, suhi kašalj, angioedem, neutropenija, proteinurija, kožni osip i nastanak sindroma fetalne blokade RAAS-a. Uz nužne mjere opreza ACE-inhibitori primijenjeni u bolesnika s odgovarajućim metaboličkim i kardiovaskularnim poremećajima mogu uspješno sniziti povišeni arterijski tlak, a čini se, bolje od drugih antihipertenziva pridonijeti očuvanju funkcije organa te poboljšati kvalitetu života i ukupnu prognozu.

KLJUČNE RIJEČI: antihipertenzivi, arterijska hipertenzija, ateroskleroza, infarkt miokarda, inhibitori enzima koji konvertira angiotenzin, renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, zatajivanje funkcije bubrega, zatajivanje srca

SUMMARY By suppressing the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), angiotensin-converting-enzyme inhibitors (ACE inhibitors) are particularly important in treating essential hypertension. ACE inhibitors lower arterial pressure by reducing the peripheral vascular resistance without compensatory increase in the heart rate, the change of baroreceptors sensitivity or the occurrence of reflex tachycardia. Research has shown that ACE inhibitors can prevent and stop target organs damage, such as the left ventricular hypertrophy. Slowing down of the LDL particles oxidation and combined with reduction of the blood vessel oxidative stress, the proliferation and hypertrophy of smooth muscle cells and the thromboembolic processes are associated with the slowing down of atherosclerosis advancement. These mechanisms explain the effects of ACE inhibitors in terms of reducing the total and cardiovascular mortality, and the risk of heart attacks in patients with heart failure. In conditions such as diabetes, metabolic syndrome and impaired kidney function failure, ACE inhibitors have been confirmed as the basis for improving long-term prognosis. By reducing the capillary pressure in glomerulus through vasodilatation of efferent arterioles, ACE inhibitors may slow down the advancement of microalbuminuria into more expressed proteinuria and slow down the loss of kidney function not only in diabetic nephropathy, but also in glomerulopathy, interstitial nephritis and nephrosclerosis. Potential side effects of ACE inhibitors are hypotension, hyperkalemia, exacerbation of renal failure, dry cough, angioedema, neutropenia, proteinuria, skin rash and the onset of the fetal RAAS blockade syndrome. With necessary precautions, ACE inhibitors given to patients with adequate metabolic and cardiovascular disorders may successfully lower the elevated arterial pressure, and probably better than other antihypertensives, may contribute to preserving organ function and improve both the quality of life and overall prognosis.

KEY WORDS: antihypertensives, arterial hypertension, atherosclerosis, myocardial infarction, angiotensin-converting-enzyme inhibitors, renin-angiotensin-aldosterone system, kidney failure, heart failure

→ Uvod

Tijekom posljednjih desetljeća stresan i izrazito natežateljski način života udružen s nezdravim prehrambenim navikama, nedovoljnom tjelesnom aktivnošću i pretilošću znatno pridonosi sve učestalijoj pojavi povišenog arterijskog tlaka u pučanstvu. Bilo dugotrajan i neliječen,

bilo neprikladno liječen, povišeni arterijski tlak čest je uzrok brojnih teških bolesti poput srčanog zatajivanja, moždanog udara, infarkta miokarda, bolesti perifernih arterija i zatajenja funkcije bubrega. Posljedice svih spomenutih bolesti jesu bitno smanjenje kvalitete života i skraćivanje životnog vijeka. Liječenje povišenog arterijskog tlaka u svakom slučaju mora

uključivati opće mjere usmjerene protiv gore nabrojenih čimbenika, no često se moraju primijeniti i lijekovi iz skupine antihipertenziva.

Spoznaje dobivene istraživanjima patofizioloških mehanizama koji sudjeluju u nastanku hipertenzije omogućavaju napredak u sprječavanju krvožilnih bolesti i poboljšanje cjelokupnog zdravlja pučanstva. Postupni razvoj različitih skupina antihipertenziva povećao je mogućnosti bolje prilagodbe liječenja pojedinom bolesniku i dodatnog smanjivanja broja kardiovaskularnih bolesti i smrti. Ipak, odgovori na brojna pitanja još su nejasni, dvojbena ili potpuno nepoznata. To se posebice odnosi na liječenje hipertenzije uz postojanje razvijene kardiovaskularne bolesti ili uz različite prateće metaboličke poremećaje.

Današnja stajališta kardioloških društava i društava za hipertenziju podudarna su u tome da je dobrobit uzimanja antihipertenziva poglavito posljedica samog snižavanja prethodno povišenog arterijskog tlaka te da manje ovisi o tipu upotrijebljenog antihipertenziva (1, 2). Ipak, pretklinička i klinička istraživanja upućuju na mogućnost postojanja razlika među pojedinim antihipertenzivima. Kategorije poput podnošljivosti lijeka, nuspojava ili cijene lijeka bitne su i bolesniku i liječniku koji lijek propisuje, ali i prilikom odlučivanja o prihvatljivosti lijeka za širu primjenu na razini zdravstvenog sustava. S druge strane, razlike u farmakodinamici, farmakokinetici i patofiziološkim mehanizmima djelovanja jesu kategorije temeljem kojih određeni lijek smatramo pogodnijim za određenu skupinu, odnosno pojedinog bolesnika.

U odnosu prema ostalim antihipertenzivima posebno značenje inhibitora enzima koji konvertira angiotenzin (prema engl. *angiotensin-converting-enzyme* – ACE) u liječenju esencijalne hipertenzije temelji se na pokazateljima bolje učinkovitosti u smanjivanju ukupne smrtnosti, kardiovaskularne smrtnosti i opasnosti od nastanka infarkta miokarda (3, 4). Mogućnost višestrukoga pozitivnog učinka na kardiovaskularni sustav, bubrežnu funkciju i smanjenje broja neželjenih ishoda razlog je zbog kojeg su ACE-inhibitori među najviše upotrebljivanim kardiovaskularnim lijekovima. Iako je inhibicija renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS-a) preko ACE-a temelj djelovanja zajednički svima, različite kemijske strukture ACE-inhibitora otvaraju niz pitanja i mogućnosti. O spomenutim čimbenicima i pitanjima, razlikama i kombiniranju antihipertenziva, mjerama opreza i nuspojava treba razmišljati pri odabiru najboljeg antihipertenziva za pojedinog bolesnika

Značenje RAAS-a

RAAS je ključan za održavanje vrijednosti arterijskog tlaka te funkcije srca i bubrega u okvirima koji jamče normalno funkcioniranje organizma. Povišeni arterijski tlak izaziva povećano mehaničko naprezanje krvnih žila i uzrokuje njihovo oštećivanje zbog čega se aktivira lokalni upalni odgo-

vor koji pokušava sanirati nastala oštećenja (5). Povišeni je arterijski tlak dugotrajan, stalan i neovisan čimbenik opasnosti od nastanka nepoželjnih kardiovaskularnih događaja. Što je tlak viši, veća je opasnost od nastanka infarkta miokarda, moždanog udara te zatajivanja srca i bubrežne funkcije (1, 2). Povećana aktivnost RAAS-a iz bilo kojeg razloga povisuje arterijski tlak i pokreće opisanu kaskadu. Stoga, a i zbog dodatnih učinaka, posebice povoljnog djelovanja na kardiovaskularni kontinuum, lijekovi koji suprimiraju RAAS smatraju se ključnom sastavnicom suvremenog liječenja povišenog arterijskog tlaka i pridruženih kardiovaskularnih bolesti (2, 5).

Učinkovit rad vitalnih organa i održavanje normalnih vrijednosti arterijskog tlaka nužni su za normalan rad svih organa i sustava. Time postavljena osnova za biološko odnosno tjelesno zdravlje potom omogućava postizanje osjećaja sveukupnog zdravlja, blagostanja i sreće. Brojni patofiziološki mehanizmi sudjeluju u kratkoročnoj i dugoročnoj regulaciji arterijskog tlaka. Dugoročna regulacija arterijskog tlaka posljedica je usklađenosti brojnih živčanih i hormonskih mehanizama s normalnim djelovanjem bubrega kao djelomično izdvojene cjeline koja između ostalog obavlja izlučivanje soli i vode (6). Među tim mehanizmima RAAS je jedan od najvažnijih sustava, a osim njega važnu ulogu imaju i sustavi kalikrein-kinina, endotelina i natriuretskih peptida. Svi ti sustavi sudjeluju u stvaranju različitih vazoregulacijskih peptida, kao i u uravnoteženoj regulaciji tekućine i elektrolita čime stvaraju preduvjete za dobru dugoročnu regulaciju arterijskog tlaka.

Kaskada RAAS-a počinje oslobađanjem renina iz bubrega u krvotok kao odgovor na sniženje perfuzijskog tlaka, odnosno na manji volumen protoka u bubregu (slika 1.). Renin u krvotoku cijepa angiotenzinogen u neaktivni peptid angiotenzin I koji se potom konvertira u aktivni oktapeptid angiotenzin II. Za oko 60% te konverzije zaslužan je ACE, a drži se da u ostatku konverzije sudjeluju kimaza, katepsin G i neke od serinskih proteaza (7). Osim endokrinih učinaka angiotenzina II iz krvotoka, parakrino i autokrino djelovanje posljedica su lokalno stvorenog angiotenzina II, uglavnom putem tkivnog ACE-a, a možda i putem drugih enzimskih procesa.

Uz druga djelovanja angiotenzin II podražuje dvije podvrste receptora, AT₁ i AT₂. Većina nepovoljnih učinaka angiotenzina II na srce, bubrege i cjelokupno žilje te lučenje aldosterona posljedica je upravo podražaja AT₁-receptora. Njihovim aktiviranjem pokreću se genski mehanizmi s unutarstaničnim djelovanjem različitih transkripcijskih čimbenika. Oni putem povećanog oksidativnog stresa i aktivnosti transformirajućeg čimbenika rasta β povećavaju upalne, aterogene i protrombotske procese te potiču vazokonstrikciju, endotelnu disfunkciju i remodeliranje (8, 9). U konačnici, zbirni učinak cjelokupnog procesa jest nepovoljno remodeliranje srca i krvožilja, poticanje ateroskleroze te povećanje opasnosti od

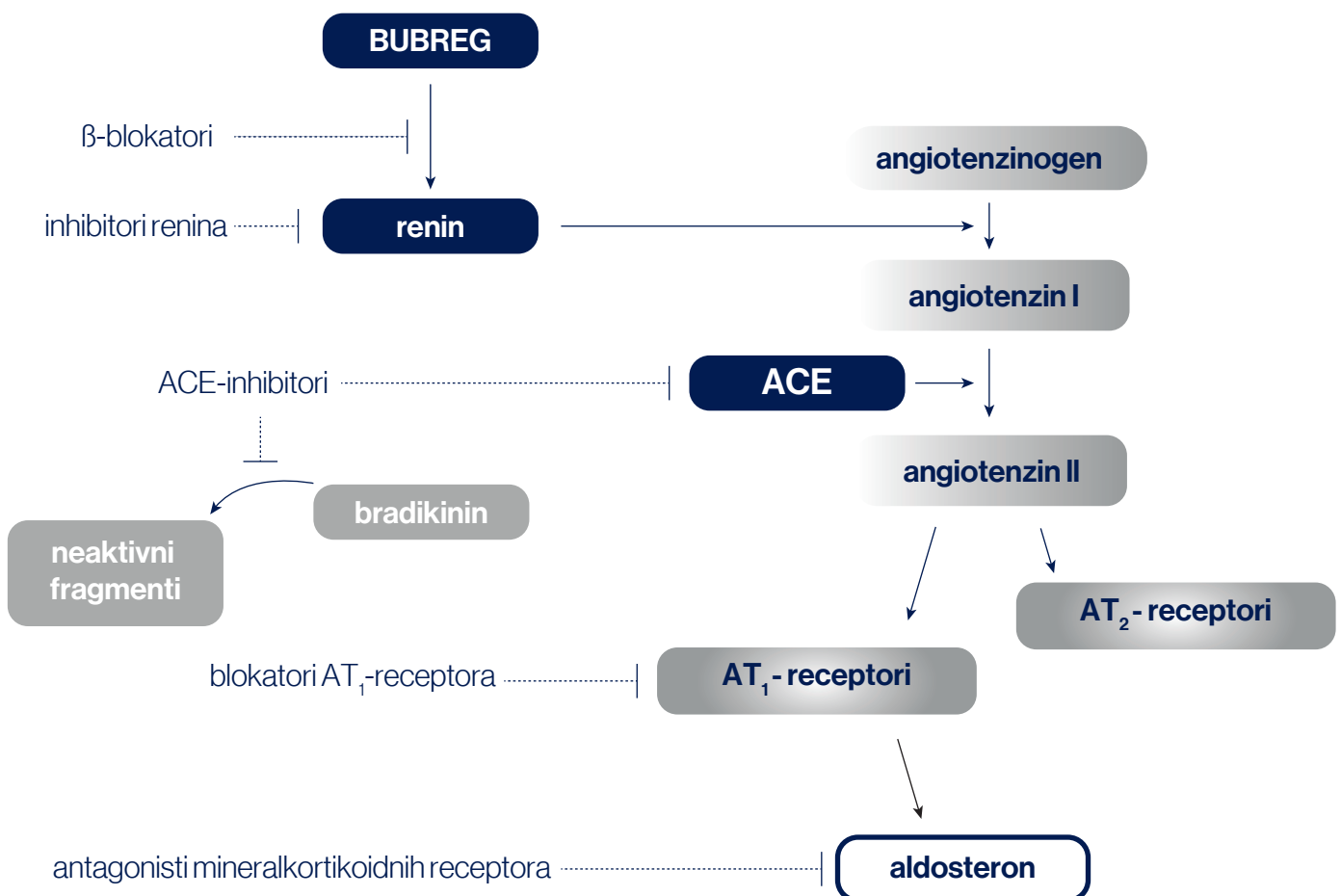
nastanka akutnih kardiovaskularnih incidenata. Za razliku od toga podraživanje AT_2 -receptora u normalnim uvjetima ima potpuno suprotne učinke.

Patofiziološki mehanizmi djelovanja RAAS-a višestruko su isprepleteni s brojnim drugim mehanizmima koji također potiču nastanak povišenog arterijskog tlaka. Stoga je RAAS posebno zanimljiv za antihipertenzivno liječenje pa danas postoje mogućnosti inhibicije ovog sustava na pet razina. Uz ACE-inhibitore i blokatore AT_1 -receptora RAAS na različitim mjestima suprimiraju i β -blokatori, inhibitori renina te antagonisti mineralokortikoidnih receptora (slika 1.).

supresije RAAS-a ostaje, a čini se da popratno povišenje aktivnosti različitih metabolita angiotenzina ima neovisno supresivno djelovanje na RAAS (10, 11).

Neke spolne razlike opažene u aktivnosti RAAS-a objašnjavaju se djelovanjem spolnih hormona. Povoljni učinci estrogena na čitavu strukturu i funkciju kardiovaskularnog sustava vrlo su dobro poznati (12, 13). Glede RAAS-a, estrogeni povisuju koncentraciju angiotenzinogena, sintaze dušikova monoksida u endotelu i ACE2 te gustoću AT_2 -receptora. Također, estrogeni snižavaju koncentraciju renina i ACE-a, gustoću AT_1 -receptora te aktivnost NADPH-oksidge, a zbirni učinak svih spomenu-

SLIKA 1. Pojednostavnjeni prikaz dijela renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava uključenog u nastanak povišenog arterijskog tlaka. Naznačena su mjesta djelovanja lijekova upotrebljavanih za supresiju ovog sustava



*ACE – enzim koji konvertira angiotenzin

Osim u bolesnika s povišenom aktivnošću RAAS-a, mjereno primjerice povišenim koncentracijama renina, angiotenzina II ili aldosterona u plazmi, brojna su istraživanja potvrdila opravdanost njihove primjene i u ostalih bolesnika. Jedan od najvažnijih ciljeva jest supresija angiotenzina II i aldosterona, što se u početku i postigne. Međutim, nakon određenog vremena nastupi takozvani „bijeg od blokiranja RAAS-a“ kada se koncentracije angiotenzina II i aldosterona vrata na one od prije početka liječenja ili čak i više. Ipak, određena razina

tih mehanizama jest poticanje sastavnica RAAS-a uključenih u vazodilataciju (14, 15). Nakon menopauze opisana djelovanja slabe te postupno počinje prevladavati vazokonstriktivski dio RAAS-a (15). Nasuprot tomu, uz brojne druge učinke na srce i krvotok (16, 17), testosteron povisuje koncentraciju renina i ACE-a, povećava gustoću AT_1 -receptora te smanjuje osjetljivost AT_2 -receptora, što sve potiče vazokonstrukciju (18, 19). Trenutačno nije poznato utječu li i kako opisane razlike na djelovanje i učinkovitost ACE-inhibitora.

Mehanizmi djelovanja ACE-inhibitora i usporedba s drugim antihipertenzivima

Iako je snižavanje arterijskog tlaka glavni zaštitni mehanizam antihipertenziva, katkad zbog postojećih pratećih stanja i bolesti držimo da će neki lijekovi ostvariti bolji učinak od drugih. U čemu je posebnost ACE-inhibitora? Njihova se primjena u liječenju esencijalne hipertenzije i bolesti kardiovaskularnog sustava temelji na nekoliko smjerova djelovanja. Osim samog snižavanja arterijskog tlaka i dobre podnošljivosti važan je mogući učinak sprječavanja, zaustavljanja ili čak smanjivanja postojećih oštećenja ciljnih organa, što nazivamo organoprotekcijom. ACE-inhibitori su se nedvosmisleno pokazali učinkovitima u smanjivanju ukupne smrtnosti, kardiovaskularne smrtnosti i opasnosti od nastanka infarkta miokarda (3, 4). Zbog svega toga ACE-inhibitori su među najviše upotrebljivanim antihipertenzivnim i kardiovaskularnim lijekovima općenito.

Klinička istraživanja najjasnije su upozorila na korist ACE-inhibitora u bolesnika sa zatajivanjem srčane funkcije. Najdojmljivije je smanjivanje ukupne smrtnosti u bolesnika sa sistoličkom disfunkcijom, što se pripisuje usporavanju napredovanja kongestivnog zatajivanja (20 – 22). Međutim, smanjivanje smrtnosti opaženo je i u bolesnika s asimptomatskom disfunkcijom lijeve klijetke, i to barem dijelom zbog smanjenja opasnosti od nastanka infarkta miokarda u tih bolesnika (23, 24). Konačno, u znatnog je broja bolesnika uzrok zatajivanja srca dijastolička disfunkcija kao posljedica hipertrofije lijeve klijetke. Klinička istraživanja pokazuju da ACE-inhibitori smanjuju hipertrofiju lijeve klijetke u bolesnika s povišenim arterijskim tlakom (25 – 27), i to, čini se, učinkovitije od ostalih antihipertenziva (27). Temeljni mehanizam ACE-inhibitora u ovom slučaju zacijelo je zaustavljanje trofičkog učinka angiotenzina II na stanice srčanog mišića čime se čak možda može i obrnuti proces nepovoljnog remodeliranja srca (28, 29).

Povoljni učinci ACE-inhibitora na smanjivanje upalnih procesa i usporavanje ateroskleroze, ponajprije putem stabilizacije razvijenih aterosklerotskih plakova, temelj su njihove primjene u bolesnika s koronarnom i perifernom arterijskom bolešću (30). U pretkliničkim istraživanjima primjena ACE-inhibitora povezana je s usporavanjem oksidacije LDL-čestica i napredovanjem ateroskleroze (31, 32), a smanjivanje oksidativnog stresa u stijenkama krvnih žila moglo bi usporavati proliferaciju i hipertrofiju glatkih mišićnih stanica (33, 34) te razvoj hipertenzije (35). Aktivirani RAAS brojnim mehanizmima potpomaže nastajanje aterosklerotskih plakova u koronarnim arterijama, a stvaranje ugrušaka zbog povišenog arterijskog tlaka pridonosi rastu i destabilizaciji tih plakova (36). Glede toga, primjena ACE-inhibitora povezuje se s povoljnim učinkom na ravnotežu renin-angiotenzinskog sustava i kalikrein-kininskog sustava, što osim snižavanja krvnog tlaka također smanjuje rizik od nastanka tromboembolijskih događaja (37). Nadalje, primjena ACE-inhibitora u hipertoničara, no isto tako i u koronarnih bolesnika bez hipertenzije te bolesnika sa šećernom bolešću popravlja endotelnu disfunkciju (38), a smanjivanjem naprezanja

fibrozne kape aterosklerotskih plakova bogatih mastima mogla bi dugoročno stabilizirati takve plakove (39).

Nasuprot dugotrajnom djelovanju u stabilizaciji aterosklerotskih lezija čini se da ACE-inhibitori, u usporedbi s β -blokatorima ili antagonistima kalcijevih kanala, imaju slabiji zaštitni učinak protiv akutnih koronarnih incidenata izazvanih svakodnevnim okidačkim događajima poput tjelesnog napora ili emocionalnog stresa (40). Nadalje, za razliku od antagonista kalcijevih kanala i β -blokatora koji smanjuju opasnost od nastanka infarkta miokarda nakon proljetnog i jesenskog pomicanja sata zbog ljetnog računanja vremena (41 – 43), čini se da ACE-inhibitori tu opasnost povećavaju (39, 41), što bi se moglo povezati s izraženijom kratkoročnom varijabilnošću arterijskog tlaka posebice pri uporabi viših doza ACE-inhibitora (44). Ipak, sveukupno uzevši, klinička istraživanja nedvojbeno upućuju na povoljne dugotrajne učinke liječenja koronarne bolesti ACE-inhibitorima. U smanjivanju opasnosti od nastanka infarkta miokarda i kardiovaskularne smrtnosti ACE-inhibitori se čine boljima i uspješnijima od blokatora AT_2 -receptora, također lijekova koji djeluju na RAAS, pri čemu bi ovi potonji mogli imati bolji zaštitni učinak protiv moždanog udara (3, 4).

Glavni hemodinamski učinci ACE-inhibitora jesu smanjivanje perifernoga vaskularnog otpora bez kompenzacijskog povišenja srčane frekvencije i promjene osjetljivosti baroreceptora (45 – 48) te sprječavanje općega stimulativnog učinka angiotenzina II na simpatički živčani sustav (49). ACE-inhibitori ne remete normalni odgovor srčane frekvencije na promjenu položaja tijela i napor (50), ne uzrokuju pojavu refleksne tahikardije (51), a povezuju se s manjom učestalosti pojave ventrikularnih ekstrasistola, posebice u muškaraca i bolesnika mlađih od 65 godina (52).

U stanjima poput šećerne bolesti, metaboličkog sindroma i uznapredovaloga bubrežnog oštećenja ACE-inhibitori su potvrđeni kao temelj poboljšanja dugoročne prognoze. U bubrežnim poremećajima općenito, djelovanje RAAS-a i povišeni kapilarni tlak u glomerulima drže se glavnim uzročnicima postupnog pogoršanja bubrežne funkcije (53). ACE-inhibitori snižavaju kapilarni tlak u glomerulima snižavajući krvni tlak i selektivno djelujući na vazodilataciju eferentnih arteriola (54). U bolesnika sa šećernom bolešću ACE-inhibitori usporavaju napredovanje mikroalbuminurije u izraženiju proteinuriju (55) i usporavaju gubitak ukupne bubrežne funkcije (56 – 58). ACE-inhibitorima se pripisuje renoprotektivni učinak ne samo u dijabetičkoj nefropatiji nego i u drugim bubrežnim poremećajima poput glomerulopatija, intersticijskog nefritisa i nefroskleroze (56, 59).

Zbog svega opisanog, u liječenju hipertenzije u svakodnevnoj praksi ACE-inhibitori imaju prednost pri liječenju bolesnika s utvrđenom kliničkom krvožilnom bolešću ili oštećenjem ciljnih organa poput svih oblika koronarne bolesti, hipertrofije lijeve klijetke, zatajivanja srca, aneurizme aorte, cerebrovaskularne ili periferne arterijske bolesti te šećerne bolesti, metaboličkog sindroma i uznapredovaloga bubrežnog oštećenja (tablica 1.).

TABLICA 1. Antihipertenzivi preporučeni za određena stanja i bolesti.

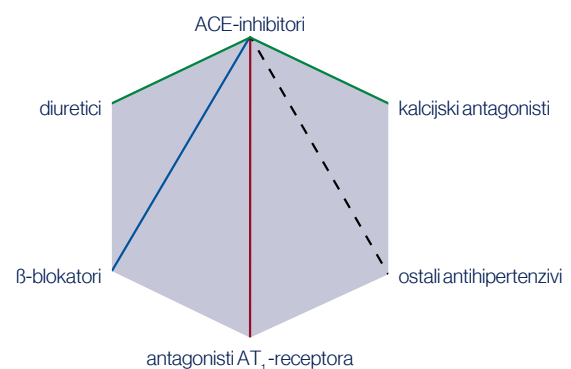
KLINIČKA PRIMJENA U LIJEČENJU BOLESNIKA	LIJEK				
	ACE-inhibitor	antagonist kalcijских kanala	blokatori AT ₁ -receptora	β-blokator	diuretik
ASIMPTOMATSKO OŠTEĆENJE ORGANA					
hipertrofija lijeve klijetke	+	+	+		
asimptomatska ateroskleroza	+	+			
mikroalbuminurija	+		+		
bubrežno oštećenje	+		+		
KLINIČKA KARDIOVASKULARNA BOLEST					
angina pectoris		+		+	
prethodni infarkt	+		+	+	
zatajivanje srca	+		+	+	* †
atrijska fibrilacija, prevencija	+		+	+	†
aneurizma aorte					
prethodni moždani udar	+	+	+	+	+
bolest perifernih arterija				+	
OSTALO					
izolirana sistolička hipertenzija		+			+
proteinurija	+		+		
terminalno bubrežno zatajenje	+		+		
metabolički sindrom	+	+	+		
šećerna bolest	+		+		

*diuretici Henleove petlje; † antagonisti mineralokortikoidnih receptora; ACE – enzim koji konvertira angiotenzin

Osim bolje regulacije arterijskog tlaka kombinacijom više antihipertenziva pokušavaju se povećati prednosti i umanjiti moguće neželjene pojave. Kombinacija ACE-inhibitora s tiazidskim diureticima u teoriji može ublažiti reaktivnu stimulaciju RAAS-a uz istodobno ublažavanje mogućih poremećaja koncentracije elektrolita i nepovoljnih metaboličkih učinaka diuretika.

Kombinacijom ACE-inhibitora s antagonistima kalcijских kanala mogu se ostvariti poželjni metabolički učinci, združeni povoljni učinak na smanjenje proteinurije i poboljšanje glomerularne filtracije uz povećanje diureze, poboljšanje popustljivosti i rastegljivosti arterija, uravnoteženje fibrinolitičkog sustava, kao i ublažavanje kompenzacijske aktivacije simpatičkoga živčanog sustava i vazodilatacijskih edema uzrokovanih antagonistima kalcijских kanala. Konačno, kombinacija s β-blokatorima osnova je liječenja bolesnika sa zatajivanjem srca (tablica 1. i slika 2.).

SLIKA 2. Pojednostavnjeni prikaz kombiniranja najčešće primjenjivanih antihipertenziva s naglaskom na mjesto inhibitora enzima koji konvertira angiotenzin (ACE)



Zelene crte označavaju povoljne i potvrđene kombinacije, plava označava povoljnu kombinaciju u srčanom zatajivanju, a crvena oprez zbog veće mogućnosti nuspojava. Kombinacije s ostalim antihipertenzivima manje su povoljne ili manje istražene.

Razlike među pojedinim ACE-inhibitorima

Lijekovi uvršteni u određenu skupinu antihipertenziva imaju temeljni zajednički mehanizam djelovanja, a zatim se dijele u podskupine ovisno o svojoj kemijskoj strukturi. Zajedničko djelovanje ACE-inhibitora jest blokiranje konverzije inaktivnog angiotenzina I u aktivni angiotenzin II i umanjivanje aktivnosti RAAS-a. Ta definicija opisuje kvalitativnu bit djelovanja, no ne i kvantitativnu. Različita kemijska struktura pojedinih ACE-inhibitora dopušta mogućnost različitih učinaka. Osim prema kemijskoj strukturi aktivne komponente ACE-inhibitori se razlikuju prema bioraspoloživosti, snazi, distribuciji i mogućnosti vezanja u tkivima, putu izlučivanja, poluvijeku u plazmi te činjenici jesu li u trenutku uzimanja u obliku predlijeka ili pak aktivne tvari koja izravno inhibira ACE. Odgovarajućim odabirom indikacije i bolesnika moguće razlike među pojedinim ACE-inhibitorima mogle bi pojačati terapijski učinak i ukupnu dobrobit te smanjiti vjerojatnost neželjenih učinaka.

Prema kemijskoj strukturi, ACE-inhibitori se mogu svrstati u tri skupine: 1) oni koji sadržavaju sulfhidrilnu skupinu poput kaptoprila i zofenoprila; 2) oni s fosfinilnom skupinom, a jedini je sadržava fosinopril te 3) oni koji sadržavaju dikarboksilnu skupinu poput cilazaprila, enalaprila, lizinoprila, perindoprila i ramiprila (60, 61). Također, klinički je važno imati na umu put izlučivanja pojedinog ACE-inhibitora (tablica 2.) jer se tada zamjenom lijeka iste skupine mogu zadržati prednosti uz smanjenje neželjenih pojava zbog neometanog izlučivanja iz organizma (60, 62).

TABLICA 2. Način izlučivanja različitih ACE-inhibitora

Naziv lijeka	Put izlučivanja	
	bubreg	jetra
benazepril	~ 50%	~ 50%
cilazapril	da	ne
enalapril	da	malo
fosinopril	~ 50%	~ 50%
lizinopril	da	ne
kaptopril	da	malo
perindopril	da	malo
kvinapril	da	malo
ramipril	~ 70%	~ 30%
trandolapril	~ 30%	~ 70%

ACE – enzim koji konvertira angiotenzin

Najvažniji učinak ACE-inhibitora zacijelo se zbiva u endotelu krvožilja i podjednako je dostupan svim lijekovima ove skupine neovisno o njihovoj farmakokinetici. Ipak, lipofilnost lijeka također utječe na farmakokinetiku i u izravnoj je svezi s njegovim prodiranjem u tkiva. Budući da se 90% aktivnosti RAAS-a zbiva u tkivu srca, bubrega i u krvožilju,

TABLICA 3. Ekvivalentne doze različitih ACE-inhibitora

Naziv lijeka	Doze			
	ekvivalentne	početne	uobičajene	najviše dnevne
benazepril	10 mg	10 mg	20 – 40 mg	80 mg
cilazapril	2,5 mg	2,5 mg	2,5 – 5 mg	10 mg
enalapril	5 mg	5 mg	10 – 20 mg	40 mg
fosinopril	10 mg	10 mg	20 – 40 mg	80 mg
lizinopril	10 mg	10 mg	10 – 40 mg	80 mg
kaptopril*	50 mg	25 – 75 mg	50 – 150 mg	450 mg
perindopril	4 mg	4 mg	4 – 8 mg	16 mg
kvinapril	10 mg	10 mg	20 – 40 mg	80 mg
ramipril	2,5 mg	2,5 mg	2,5 – 10 mg	20 mg
trandolapril	2 mg	1 mg	2 – 4 mg	8 mg

* podijeljeno u 2 do 3 dnevne doze; ACE – enzim koji konvertira angiotenzin

jača inhibicija tkivnog ACE-a, znatnije smanjenje apoptoze endotelnih stanica i veća selektivnost za vezna mjesta bradikinina mogli bi imati dodatni učinak upravo u tim organima. Posljedično, lipofilniji ACE-inhibitori poput kvinaprila, perindoprila, ramiprila i trandolaprila mogli bi imati izraženije protektivne učinke na ciljne organe (63, 64).

Katkad, zbog opisanih razlika među ACE-inhibitorima, zamjena lijeka u ovoj skupini antihipertenziva može izgledati poželjnom i korisnom. Pri odmjeravanju moguće koristi i opasnosti od neželjenog djelovanja, ili pri nastanku nuspojava, tijekom zamjene prethodno uključenog ACE-inhibitora, nužno je voditi računa o odgovarajućoj ekvivalentnoj dozi (tablica 3.). Ipak, trenutačno nemamo potvrdu da se liječenjem baš određenim ACE-inhibitorom postižu bolji rezultati u očuvanju bubrežne funkcije, sprječavanju akutnoga koronarnog incidenta ili preživljenju u zatajivanju srca.

Nuspojave i mjere opreza

Većina bolesnika koji uzimaju ACE-inhibitore nema neželjenih popratnih pojava niti poremećaja biokemijskih pokazatelja koji bi uz pridružene metaboličke i kardiološke bolesti mogli imati kliničko značenje. To se ponajprije odnosi na porast koncentracije lipida, glukoze ili mokraćne kiseline te na snižavanje koncentracije kalija, što se katkad događa prilikom uzimanja drugih antihipertenziva. Ipak, neke nuspojave zajedničke svim antihipertenzivima, kao i neke nuspojave specifične za ACE-inhibitore, nalažu oprez.

Kao i ostali antihipertenzivi ACE-inhibitori mogu izazvati hipotenziju koja se češće pojavljuje u bolesnika s povišenom reninskom aktivnošću. Stoga je poglavito u tih bolesnika, ali i općenito, preporučljivo započeti liječenje nižim dozama lijeka (65). Nadalje, zbog snižene koncentracije aldosterona ACE-inhibitori mogu izazvati nastanak hiperkaliemije. Ona se znatno češće razvije uz nazočnost nekoga potpomažućeg čimbenika poput uzimanja diuretika koji štede kalij, uporabe preparata i dodataka prehrani koji sadržavaju kalij ili pak oslabljene funkcije bubrega (66, 67).

Pogoršanje bubrežne funkcije uz primjenu ACE-inhibitora može nastupiti uz smanjenje bubrežnog protoka zbog obustrane stenoze renalnih arterija (68), uz postojeće smanjenje cirkulirajućeg volumena (69) ili pri teškome srčanom zatajenju (70). U tom smislu, posljednjih je godina pitanje dvojne inhibicije RAAS-a postalo posebno zanimljivo u kliničkoj primjeni ACE-inhibitora i blokatora AT_1 -receptora. Iako postoje različita mišljenja o tome (71), rezultati metaanalize 33-ju randomiziranih kliničkih pokusa objavljene 2013. godine ne upućuju na prednost takve dvojne inhibicije RAAS-a, uz istodobno više neželjenih učinaka (od 41 do 66%) poput hiperkaliemije, akutnog oštećenja bubrežne funkcije i hipotenzije u odnosu prema uporabi samo jednog od ta dva lijeka (72).

Kako je prethodno naglašeno, jedan od dva glavna antihipertenzivna mehanizma ACE-inhibitora jest usporavanje raz-

gradnje bradikinina (slika 1.). No, upravo je to uzrok dvjema neželjenim pojavama. Prva je suhi kašalj koji osim bradikinina može imati uzroke u povišenju koncentracije supstancije P i stimulaciji završetaka živca vagusa (73). Lijekovi koji antagoniziraju djelovanje tromboksana, poput acetilsalicilne kiseline, ili pak nadoknadna terapija preparatima željeza smanjuju izraženost kašlja (65). Međutim, drži se da visoke doze acetilsalicilne kiseline (300 mg ili više), kao i drugih nesteroidnih antireumatika, mogu znatno umanjiti antihipertenzivni učinak ACE-inhibitora. Kašalj uglavnom prestaje tijekom sljedeća tri tjedna nakon prestanka uzimanja ACE-inhibitora, no katkad može potrajati i duže. Druga nuspojava nakupljanja bradikinina jest angioedem, poprilično rijetka, ali za život opasna reakcija preosjetljivosti. Uključuje otok usana i drugih dijelova lica, usne šupljine, jezika te tkiva u području grla i nosa (73).

Nekoliko nuspojava ACE-inhibitora povezuje se sa sulfhidrilnom skupinom, koja inače ima antioksidativno djelovanje. Te nuspojave uključuju poremećaj osjeta okusa, neutropeniju, proteinuriju i kožni osip, a učestalije su u bolesnika sa zatajivanjem bubrežne funkcije i u onih s bolestima vezivnog tkiva uz zahvaćeno krvožilje (74, 75). Učestalost kožnog osipa manja je od 1% i uglavnom se očituje pruritičnim makulopapularnim promjenama, a samo iznimno poprimi oblik ekfolijativnog dermatitisa. Drži se da je vjerojatnost nastanka osipa razmjerna visini doze lijeka (60).

ACE-inhibitori i trudnoća

Zasigurno najvažnija i najnepoželjnija posljedica, intrauterino oštećenje djeteta, može nastati pri primjeni ACE-inhibitora u generativnoj dobi žena koje boluju od hipertenzije. To je posebice važno jer su u otprilike 5% tih žena ACE-inhibitori antihipertenzivi prvog izbora (76) prema prije opisanim kriterijima. Srž je problema u tome što je primjeren razvoj RAAS-a nuždan za intrauterini razvoj čitavog djeteta, a ponajviše za razvoj bubrega. Kod mutacije i gubitka funkcije gena koji upravljaju razvojem RAAS-a poremećeni razvoj bubrega uzrokuje smanjeno izlučivanje mokraćne, što izaziva oligohidramnion, poremećaje okoštavanja lubanje, hipotenziju djeteta pri rađanju, a sve često završava smrću novorođenčeta (77, 78). Kada se intrauterini poremećaji dogode zbog lijekova koji inhibiraju RAAS, stanje se naziva sindromom fetalne blokade RAAS-a. Taj sindrom u trudnoći nastaje znatno češće prilikom uzimanja blokatora AT_1 -receptora nego prilikom uporabe ACE-inhibitora. Opasnost od nastanka puno je veća kod izloženosti lijeku tijekom drugog i trećeg trimestra trudnoće (79). Nakon preživljenog rođenja najčešće posljedice ovog sindroma tijekom prvih pola godine života djeteta jesu zatajivanje funkcije bubrega (23%), arterijska hipertenzija (15%), proteinurija (15%), usporeni rast i nemogućnost normalnog napredovanja (15%), usporeni neurološki razvoj (12%), poliurija (12%), acidoza (8%) i policitemija (8%). Otprilike polovica djece izložena inhibitorima RAAS-a

ima povoljniju dugoročnu prognozu, u polovici se razvije neki od spomenutih kroničnih poremećaja, a sveukupno oko 10% ima lošu prognozu koja uglavnom uključuje terminalno zatajenje funkcije bubrega (79). Sindrom fetalne blokade RAAS-a može nastati i uporabom ACE-inhibitora tijekom prvog trimestra trudnoće kada, u odnosu prema neizloženoj djeci, postoji tri do četiri puta veća opasnost od nastanka prirodnih malformacija kardiovaskularnog i središnjega živčanog sustava (80).

Opisana razdioba i učestalost prirodnih malformacija i poremećaja objašnjavaju se ulogom angiotenzina II tijekom intrauterinog razvoja djeteta. Za razliku od početka fetalnog razvoja, prema kraju trudnoće angiotenzin II postaje ključan za normalan razvoj bubrežnog sustava jer održava potreban protok krvi kroz bubrege i odgovarajuću glomerularnu filtraciju u sustavu s tada niskim perfuzijskim tlakom. Tada inhibicija RAAS-a može prouzročiti hipoperfuziju i ishemiju bubrega. Posljedično smanjenje glomerularne filtracije i smanjeno stvaranje mokraće mogu izazvati oligohidramnion i poremetiti razvoj tubularnog sustava. Time se ujedno objašnjava bolja ukupna prognoza u djece izložene inhibiciji RAAS-a samo tijekom prvog, a ne i tijekom ostala dva trimestra (81 – 83).

Ne treba zanemariti mogućnost da prirodne malformacije nastaju ne samo zbog izloženosti ploda ACE-inhibitorima već barem dijelom i zbog prethodnih bolesti majke koje su razlog uključivanja ACE-inhibitora u liječenje. Primjerice, pregestacijska šećerna bolest dva do tri puta povećava opasnost od na-

stanka prirodnih malformacija (79). Nadalje, pretilost majke također je neovisni čimbenik opasnosti od nastanka razvojnih malformacija neuralne cijevi, kao i prirodnih srčanih mana (84 – 86). Sveukupno uzevši, žene u dobi u kojoj postoji mogućnost začeća trebale bi biti liječene ACE-inhibitorima i drugim lijekovima koji inhibiraju RAAS samo u slučajevima kada je to apsolutno indicirano, a tada bi trebale biti nedvosmisleno i temeljito upoznate s mogućim posljedicama te u dogovoru s liječnikom odlučiti o daljnjem liječenju.

ZAKLJUČAK

ACE-inhibitori su važna skupina antihipertenzivnih lijekova koji se posljednja tri desetljeća rabe za liječenje povišenog arterijskog tlaka i povezanih kardiovaskularnih i metaboličkih poremećaja. To su zadovoljavajuće sigurni lijekovi koji, primijenjeni uz odgovarajuće mjere opreza, mogu, čini se, više od drugih antihipertenziva pridonijeti očuvanju funkcije organa, poboljšanju kvalitete života i ukupne prognoze. Korist od moguće organoprotekcije posebno valja očekivati u bolesnika sa srčanim zatajivanjem, koronarnom bolešću i nefropatijom kada su ACE-inhibitori antihipertenzivi prvog izbora. U bolesnika u kojih je nužno antihipertenzivno liječenje, a postoji mogućnost začeća, potrebna je temeljita procjena i poseban oprez pri/u uporabi ACE-inhibitora.

LITERATURA

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K i sur. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159–219.
- James PA, Oparil S, Carter BL i sur. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507–20.
- van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM i sur. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J* 2012;33:2088–97.
- Strauss MH, Hall AS. Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction: unraveling the ARB-MI paradox. *Circulation* 2006;114:838–854.
- Weir MR. Providing end-organ protection with renin-angiotensin system inhibition: the evidence so far. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006;8:99–105.
- Cowley AW Jr. Long-term control of arterial blood pressure. *Physiol Rev* 1992;72:231–300.
- Hollenberg NK, Fisher ND, Price DA. Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue: evidence from comparative pharmacological interruption of the renin system. *Hypertension* 1998;32(3):387–92.
- Ferrario CM. Role of angiotensin II in cardiovascular disease therapeutic implications of more than a century of research. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2006;7:3–14.
- Dielis AW, Smid M, Spronk HM i sur. The prothrombotic paradox of hypertension: role of the renin-angiotensin and kallikrein-kinin systems. *Hypertension* 2005;46:1236–42.

10. Nussberger J, Brunner DB, Waeber B, Brunner HR. Specific measurement of angiotensin metabolites and in vitro generated angiotensin II in plasma. *Hypertension* 1986;8:476–82.
11. van den Meiracker AH, Admiraal PJ, Janssen JA i sur. Hemodynamic and biochemical effects of the AT1 receptor antagonist irbesartan in hypertension. *Hypertension* 1995;25:22–9.
12. Zhao Z, Wang H, Jessup JA, Lindsey SH, Chappell MC, Groban L. Role of estrogen in diastolic dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014;306:H628–H40.
13. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999;340:1801–11.
14. Hilliard LM, Sampson AK, Brown RD, Denton KM. The “his and hers” of the renin-angiotensin system. *Curr Hypertens Rep* 2013;15:71–9.
15. Schunkert H, Danser AH, Hense HW, Derx FH, Kürzinger S, Riegger GA. Effects of estrogen replacement therapy on the renin-angiotensin system in postmenopausal women. *Circulation* 1997;95:39–45.
16. Čulić V. Androgens in cardiac fibrosis and other cardiovascular mechanisms. *Int J Cardiol* 2015;179:190–2.
17. Oskui PM, French WJ, Herring MJ, Mayeda GS, Burstein S, Kloner RA. Testosterone and the cardiovascular system: a comprehensive review of the clinical literature. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000272.
18. Sampson AK, Jennings GL, Chin-Dusting JP. Y are males so difficult to understand?: a case where “X” does not mark the spot. *Hypertension* 2012;59:525–31.
19. Orshal JM, Khalil RA. Gender, sex hormones, and vascular tone. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;286:R233–R49.
20. AIRE Study Group. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821–8.
21. Cohn JN, Johnson G, Ziesche J i sur. A comparison of enalapril with hydralazine isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303–10.
22. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429–35.
23. Yusuf S, Pepine CJ, Garces C i sur. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. *Lancet* 1992;340:1173–8.
24. Pfeffer MA, Braunwald EA, Moye LA i sur. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:669–77.
25. Nakashima Y, Fouad FM, Tarazi RC. Regression of left ventricular hypertrophy from systemic hypertension by enalapril. *Am J Cardiol* 1994;53:1044–9.
26. Gaudio C, Tanzilli G, Collatina S, Pagnotta P, Paknejad K, Campa PP. Evaluation of regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with captopril as assessed by magnetic resonance imaging. *Cardiologia* 1992;37:789–91.
27. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA* 1996;275:1507–13.
28. Dahlof B. Effect of angiotensin II a blockade on cardiac hypertrophy and remodelling: a review. *J Hum Hypertens* 1995;9(suppl 5): S37–S44.
29. Vaughan DE, Pfeffer MA. Angiotensin converting enzyme inhibitors and cardiovascular remodelling. *Cardiovasc Res* 1994;28:159–65.
30. Higgins JP. Can angiotensin-converting enzyme inhibitors reverse atherosclerosis? *South Med J*. 2003;96:569–79.
31. Hayek T, Keidar S, Mei-Y, Oiknine J, Breslow J. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitors on LDL lipid peroxidation and atherosclerosis progression in apo E deficient mice. *Circulation* 1995;92(Suppl I):I–625.
32. Napoli C, Cicala C, D’Armiento FP i sur. Beneficial effects of ACE-inhibition with zofenopril on plaque formation and low-density lipoprotein oxidation in watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Gen Pharmacol* 1999;33:467–77.
33. Lonn E, Yusuf S, Dzavik V i sur, SECURE Investigators. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001;103:919–25.
34. Zafari AM, Ushio-Fukai M, Akers M i sur. Role of NADH/NADPH oxidase-derived H₂O₂ in angiotensin II-induced vascular hypertrophy. *Hypertension* 1998;32:488–95.
35. Laursen JB, Rajagopalan S, Galis Z i sur. Role of superoxide in angiotensin II-induced but not catecholamine-induced hypertension. *Circulation* 1997;95:588–93.
36. Mogielnicki A, Chabielska E, Pawlak R, Szemraj J, Buczek W. Angiotensin II enhances thrombosis development in renovascular hypertensive rats. *Thromb Haemost* 2005;93:1069–76.
37. Dielis AW, Smid M, Spronk HM i sur. The prothrombotic paradox of hypertension: role of the renin-angiotensin and kallikrein-kinin systems. *Hypertension* 2005;46:1236–42.
38. Mancini GB, Henry GC, Macaya C i sur. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996;94:258–65.
39. Ambrose JA, Martinez EE. A new paradigm for plaque stabilization. *Circulation* 2002;105:2000–4.
40. Čulić V. Acute risk factors for myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2007;117:260–9.
41. Kirchberger I, Wolf K, Heier M i sur. Are daylight saving time transitions associated with changes in myocardial infarction incidence? Results from the German MONICA/KORA Myocardial Infarction Registry. *BMC Public Health* 2015;15:778.
42. Čulić V. Daylight saving time transitions and acute myocardial infarction. *Chronobiol Int* 2013;30:662–8.

43. Janszky I, Ahnve S, Ljung R i sur. Daylight saving time shifts and incidence of acute myocardial infarction – Swedish Register of Information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Admissions (RIKS-HIA). *Sleep Med* 2012;13:237–42.
44. Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:906–15.
45. Dusing R, Kayser G, Wagner S i sur. Baroreflex setting and sensitivity in normal subjects: effects of pharmacologic inhibition of the angiotensin I converting enzyme. *Am J Cardiol* 1987;59:50D–4D.
46. Simon AC, Levenson JA, Bouthier J, Maarek B, Safar ME. Effects of acute and chronic angiotensin enzyme inhibition on large arteries in human hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985;7:S45–S51.
47. Lund-Johansen P, Omvik P. Long-term haemodynamic effects of enalapril (alone and in combination with hydrochlorothiazide) at rest and during exercise in essential hypertension. *J Hypertens* 1984;2:S49–S50.
48. Ibsen H, Egan B, Osterzeil K, Vander A, Julius S. Reflex-hemodynamic adjustments and baroreflex sensitivity during converting enzyme inhibition with MK-421 in normal humans. *Hypertension* 1983;5(Suppl I):I184–I19.
49. Ajayi AA, Campbell BC, Meredith PA, Kelman AW, Reid JL. The effect of captopril on the reflex control heart rate: possible mechanisms. *Br J Clin Pharmacol* 1985;20:17–25.
50. Giannattasio C, Grassi G, Seravalle G i sur. Investigation of reflexes from volume and baroreceptors during converting-enzyme inhibition in humans. *Am Heart J* 1989;117:740–5.
51. Guidicelli JF, Berdeaux A, Edouard A, Richer C, Jacolot D. The effect of enalapril on baroreceptor mediated reflex function in normotensive subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1985;20:211–8.
52. Čulić V, Silić N, Mirić D. Triggering of ventricular ectopic beats by emotional, physical and meteorologic stress: role of age, sex, medications, and chronic risk factors. *Croat Med J* 2005;46:894–906.
53. Ichikawa I, Brenner BM. Glomerular actions of angiotensin II. *Am J Med* 1984;76:43–9.
54. Anderson SG, Rennke HG, Brenner BM. Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in rat. *J Clin Invest* 1986;77:1993–2000.
55. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin dependent diabetes mellitus: a 7-year follow-up study. *Arch Intern Med* 1996;156:286–9.
56. Maschio G, Alberti D, Janin G i sur. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency: the Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:939–45.
57. Hoelscher DD, Weir MR, Bakris GL. Hypertension in diabetic patients: an update of interventional studies to preserve renal function. *J Clin Pharmacol* 1995;35:73–80.
58. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329:1456–62.
59. Hollenberg NK, Epstein M. Renin angiotensin system blockade and nephropathy: why is it being called into question, and should it be? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1046–8.
60. Brown NJ, Vaughan DE. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation* 1998;97:1411–20.
61. Reid JL. From kinetics to dynamics: are there differences between ACE inhibitors? *Eur Heart J* 1997;18 Suppl E:E14–8.
62. White CM. Pharmacologic, pharmacokinetic and therapeutic differences among ACE inhibitors. *Pharmacotherapy* 1998;18:588–99.
63. Furberg CD. Class effects and evidence-based medicine. *Clin Cardiol* 2000;23(Suppl IV):15–9.
64. Wiseman LR, McTavish D. Trandolapril: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in essential hypertension. *Drugs* 1994;48:71–90.
65. Brunton L, Parker K, Blumenthal D, Buxton I (ur.). Renin and angiotensin. *Goodman & Gillman's manual of pharmacology and therapeutics*. McGraw Hill: New York, 2008, str. 511–527.
66. Burnakis TG, Mioduch HJ. Combined therapy with captopril and potassium supplementation: a potential for hyperkalemia. *Arch Int Med* 1984;144: 2371–2.
67. Textor SC, Bravo EL, Fouad FM, Tarazi RC. Hyperkalemia in azotemic patients during angiotensin-converting enzyme inhibition and aldosterone reduction with captopril. *Am J Med* 1982;73:719–25.
68. Dzau VJ. Renal effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in cardiac failure. *Am J Kidney Dis* 1987;10:74–80.
69. Kastner PR, Hall JE, Guyton AC. Control of glomerular filtration rate: role of intrarenally formed angiotensin II. *Am J Physiol* 1984;246:F897–F906.
70. Murphy BF, Whitworth JA, Kincaid-Smith P. Renal insufficiency with combinations of angiotensin converting enzyme inhibitors and diuretics. *Br Med J Clin Res* 1984;288:844–5.
71. Ruggenti P, Remuzzi G. Dual RAS blockade-controversy resolved. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:640.
72. Makani H, Bangalore S, Desouza KA i sur. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2013;346:f360.
73. Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Ann Intern Med* 1992;117:234–42.
74. Cooper WD, Sheldon D, Brown D, Kimber GR. Postmarketing surveillance of enalapril: experience in 11710 patients in general practice. *J Royal Coll Gen Pract* 1987;37:346–9.
75. DiBianco R. Adverse reactions with angiotensin converting enzyme inhibitors. *Med Toxicol* 1986;1:122–41.

76. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100:369–77.
77. Gribouval O, Morinière V, Pawtowski A i sur. Spectrum of mutations in the renin-angiotensin system genes in autosomal recessive renal tubular dysgenesis. *Hum Mutat* 2012;33:316–26.
78. Gubler MC, Antignac C. Renin-angiotensin system in kidney development: renal tubular dysgenesis. *Kidney Int* 2010;77:400–6.
79. Bullo M, Tschumi S, Bucher BS, Bianchetti MG, Simonetti GD. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists: a systematic review. *Hypertension* 2012;60:444–50.
80. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG i sur. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006;354:2443–51.
81. Sekine T, Miura K, Takahashi K, Igarashi T. Children's toxicology from bench to bed – Drug-induced renal injury (1): The toxic effects of ARB/ACEI on fetal kidney development. *J Toxicol Sci* 2009;34 Suppl 2:SP245–SP50.
82. Alwan S, Polifka JE, Friedman JM. Angiotensin II receptor antagonist treatment during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005;73:123–30.
83. Sedman AB, Kershaw DB, Bunchman TE. Recognition and management of angiotensin converting enzyme inhibitor fetopathy. *Pediatr Nephrol* 1995;9:382–5.
84. Cedergren MI, Källén BA. Maternal obesity and infant heart defects. *Obes Res* 2003;11:1065–71.
85. Watkins ML, Rasmussen SA, Honein MA, Botto LD, Moore CA. Maternal obesity and risk for birth defects. *Pediatrics* 2003;111:1152–8.
86. Mikhail LN, Walker CK, Mittendorf R. Association between maternal obesity and fetal cardiac malformations in African Americans. *J Natl Med Assoc* 2002;94:695–700.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

Prof. dr. sc. Viktor Čulić, dr. med.
Klinika za bolesti srca i krvnih žila
Klinički bolnički centar Split – Križine
Šoltanska 1
21000 Split, Hrvatska
e-mail: viktor.culic@st.t-com.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

23. 9. 2016./ September 23, 2016

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

26. 9. 2016. / September 26, 2016

