

# ACE INHIBITORY S DVOJÍ CESTOU VYLUČOVÁNÍ

MUDr. Vlastimil Ráček, doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

II. interní klinika, FN u Sv. Anny, Brno

Hlavní cestou eliminace většiny ACE inhibitorů jsou ledviny. Některé ACE inhibitory, mezi které patří fosinopril, trandolapril, spirapril, moexipril a ramipril, jsou vedle renální cesty vylučovány hepatální cestou eliminace, tj. vykazují dvojitou (duální) cestu vylučování. Pro většinu ACE inhibitorů je doporučena úprava dávky u pacientů se střední a těžkou renální insuficiencí. Dávka ACE inhibitoru u těchto pacientů je závislá na specifických farmakokinetických parametrech daného ACE inhibitoru.

**Klíčová slova:** ACE inhibitory, farmakokinetika, hypertenze.

## ACE INHIBITORS WITH DUAL ELIMINATION PATHWAY

Most ACE inhibitors (ACE-I) and their metabolites are mainly excreted by the renal route, whereas fosinopril, trandolapril, spirapril, moexipril and ramipril display elimination through hepatic and renal routes and have dual elimination pathway. For most ACE inhibitors, dosage adjustment is recommended in moderate and severe impairment of renal function. Dosage recommendation for treatment depend on the specific pharmacokinetics properties of the various ACE-I.

**Key words:** ACE inhibitors, pharmacokinetics, hypertension.

Interní Med. 2006; 7 a 8: 330–335

### Úvod

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE inhibitory) se vzájemně liší mnoha farmakokinetickými parametry, mezi významné charakteristiky patří cesta eliminace, která je klinicky důležitá především u pacientů se sníženou renální funkcí. Hlavní cestou eliminace většiny ACE inhibitorů jsou ledviny. Při renálním poškození dochází k poklesu eliminace většiny ACE inhibitorů a zvýšení jejich koncentrací a metabolitů v plazmě. To je patrné především u renálního selhání se sníženou glomerulární filtrací pod 30–40 ml/min. Se snižující se renální clearancí těchto látek se zvyšuje jejich maximální plazmatická koncentrace ( $C_{max}$ ), plocha pod koncentrační křivkou (AUC) a dochází k prodloužení času dosažení maximální plazmatické koncentrace ( $t_{max}$ ) a biologického poločasu ( $t_{1/2}$ ). Vzhledem k odlišným farmakokinetickým parametrům jednotlivých ACE inhibitorů může při renální insuficienci docházet k různým stupňům akumulace jednotlivých ACE inhibitorů (6).

Některé ACE inhibitory, mezi které patří fosinopril, spirapril, ramipril, trandolapril a moexipril, jsou vedle renální cesty současně vylučovány hepatální cestou eliminace, tj. vykazují dvojitou cestu vylučování. Kompenzatorní navýšení eliminace léku při renální insuficienci jaterní cestou a tím udržení celkové clearance na konstantní úrovni bylo prokázáno pouze u fosinoprilu (22). Ve studiích zabývajících se farmakokinetikou fosinoprilu u pacientů s renální insuficiencí bylo prokázáno jak kompenzatorní zvýšení hepatobiliární eliminace ve formě nezměněného fosinoprilátu, tak i kompenzatorní zvýšení hepatálního metabolismu (nárůst metabolitů v moči a stolici) (2, 7).

Dávkování ACE inhibitorů při renální insuficienci závisí na specifických farmakokinetických parametrech jednotlivých ACE inhibitorů. Pro většinu ACE inhibitorů je doporučena redukce dávky při středně těžkém až těžkém stupni renální insuficience. Snížení udržovací dávky se pohybuje v rozsahu 25–50% dávky obvyklé u pacientů s normální funkcí ledvin, redukovat udržovací dávku léku není nutné pouze u fosinoprilu (6).

### Renální selhání a metabolismus léků

U pacientů s poruchou renálních funkcí může dojít k ovlivnění metabolismu daného léku, ten může být zvýšený nebo snížený. Při poruše renálních funkcí může být metabolismus léku ovlivněn indukci či inhibicí jaterních enzymů, dále například ovlivněním vlastností, jako je vazba na bílkoviny, průtok krve játry nebo akumulace metabolitů léku. Přesné mechanismy těchto změn nejsou zatím známy.

### Farmakokinetika léků

Celková clearance léku je definována jako objem plazmy, který je zbaven léku za jednotku času. Totální clearance lze vypočítat jako součet renální, metabolické a biliární clearance:

$$Cl_T = Cl_R + Cl_M + Cl_B$$

kde  $Cl_T$  je celková clearance,  $Cl_R$  je renální clearance,  $Cl_M$  je metabolická clearance a  $Cl_B$  je biliární clearance.

Celková clearance ( $Cl_T$ ) je nepřímo úměrná ploše pod koncentrační křivkou léku v plazmě (AUC). Celková clearance může být definována následujícím vztahem:  $Cl_T = \text{dávka/AUC}$ .

Metabolická clearance ( $Cl_M$ ) většiny léků odpovídá metabolismu daného léku v játrech. Metabolická clearance může být ovlivněna faktory, jako je průtok krve játry, koncentrace nevázané části léku v plazmě, vnitřní jaterní clearance. Metabolická clearance je přímo úměrná metabolické kapacitě jaterních enzymů a může být ovlivněna pouze změnami metabolizujících enzymů (indukcí nebo inhibicí). Metabolickou clearance lze definovat vztahem:

$$Cl_M = Q_H \times E$$

kde  $Q_H$  je průtok krve játry a  $E$  je extrakční poměr, tj. frakce léku odstraněná z krve během jejího průtoku játry.

### Faktory ovlivňující metabolismus při renálním selhání

Mezi faktory, které mohou ovlivnit metabolismus léku při poruše renálních funkcí, patří vazba na proteiny, průtok krve játry, absorpce z trávicího traktu, akumulace metabolitů, změny v jaterním cytochromu P-450. U pacientů s renální insuficiencí může být metabolismus jednotlivých léků zvýšen, snížen nebo nezměněn.

Metabolická clearance některých léků u pacientů s poruchou funkce ledvin bývá snížena, což může být důsledkem inhibice jaterních enzymů metabolizujících tyto léky. Inhibice izoenzymů cytochromu P-450 může být například způsobena inhibicí syntézy enzymu, zvýšenou degradační složkou stavebních složek cytochromu P-450, tvorbou komplexů lék-enzym inaktivujících enzym. Dosud není známo, který z uvedených mechanismů je odpovědný za inhibici metabolismu při renálním selhání.

Hepatální clearance některých léků u pacientů s renální insuficiencí bývá naopak zvýšena (9). Přesný mechanismus ovlivnění metabolismu (indukce jaterních enzymů) zůstává neznámý. Indukce jaterních enzymů může být způsobena např. zvýšenou syntézou cytochromu P-450, sníženou degradací nebo aktivací stavebních komponent cytochromu P-450. Zvýšení metabolismu při poruše ledvinových funkcí bylo prokázáno u fosinoprilu; při poklesu funkce ledvin byl pozorován nárůst množství metabolitů (např. p-hydroxyfosinoprilátu) ve stolici a moči (7).

**Farmakokinetika ACE inhibitorů u pacientů s renální insuficiencí**

ACE inhibitory lze dělit podle jejich chemické struktury (ligandu, který se váže na ACE) do tří skupin: většina ACE inhibitorů obsahuje karboxylovou skupinu, ostatní obsahují fosforylovou (fosinopril) nebo sulfuhydrylovou skupinu (captopril). Toto dělení má však malý klinický význam. Podle farmakokinetických vlastností lze ACE inhibitory dělit na aktivní a neaktivní léky (v játrech se metabolizují na aktivní složku). Většina ACE inhibitorů jsou „proléky“, neúčinné mateřské látky a k jejich přeměně na účinnou substanci je nutná jejich aktivace v játrech, pouze lisinopril a captopril jsou již účinnými látkami. Obvykle se jedná o estery jejich aktivních forem, které jsou rychle hydrolyzovány (deesterifikovány) při prvním průchodu játry. Tato forma (ester aktivní látky) léku zvyšuje jejich biologickou dostupnost, absorpci a trvání účinku. Bohužel u pacientů s těžkou jaterní dysfunkcí nemusí dojít k řádné aktivaci neaktivního léku, což vede k celkovému zpomalení aktivace léku při prvním průchodu játry. K tomuto problému nedochází u pacientů se střední a mírnou jaterní dysfunkcí. Většina léků i „proléků“ je dále metabolizována v játrech.

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu vykazují polyfázickou farmakokinetiku eliminace s rychlým iniciálním poklesem koncentrace a pomalou terminální eliminační fází, což reprezentuje odlišné eliminační charakteristiky volných a na tkáňový angiotenzin konvertující enzym vázaných složek. Pomalá eliminace léku během terminální eliminační fáze odpovídá vylučování té části inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu, která je pevně vázána na cirkulující a tkáňový angiotenzin konvertující enzym. Porušená renální funkce může výrazně prodloužit iniciální i terminální fázi eliminace, v některých případech až na 3–4 týdny. Z tohoto důvodu je u pacientů se sníženou renální funkcí obtížné stanovit biologický poločas ACE inhibitorů. Léky s primární renální cestou eliminace, mezi které patří většina ACE inhibitorů, mají u pacientů s výraznou poruchou renálních funkcí tendenci k akumulaci, a proto je u těchto pacientů nutná redukce dávky (6).

Většina ACE inhibitorů je primárně vylučována renální cestou. Fosinopril, trandolapril, ramipril, spirapril a moexipril se vylučují jak hepatální, tak i renální cestou (tabulka 1). Kompenzatornímu zvýšení druhé eliminační cesty při snižování se renální funkcí bylo prokázáno pouze u fosinoprilu (12, 15, 16, 17, 18, 19, 22).

Změna farmakokinetiky ACE inhibitorů a jejich metabolitů u pacientů s renální insuficiencí zvyšuje riziko jejich akumulace, a proto je v těchto případech většinou nutná redukce dávky. U pacientů se středním a těžkým stupněm renálního selhání by měla být léčba zahájena nižší dávkou ACE inhibitoru, a to obvykle ve výši 25–50 % doporučené úvodní dávky pro pacienty s normální funkcí ledvin. Snižování dávky není nutné pouze u fosinoprilu (6, 15). Pacientům s mírnějšími formami renální insuficience je obvykle doporučována stejná dávka jako pacientům s normální funkcí ledvin.

**Farmakokinetika ACE inhibitorů se současnou renální a hepatální cestou eliminace**

**Fosinopril**

K přeměně na aktivní formu léku dochází hydrolyzou v játrech, ve sliznici žaludku a střev. Po jedné hodině jsou v plazmě přítomny jednak účinný metabolit fosinoprilát (ze 75 %) a jednak jeho dva neúčinné metabolity. Vazba na bílkoviny plazmy je přibližně 95%. Průměrný biologický poločas u pacientů s normální funkcí ledvin a jater je 11,5 hodiny.

Aktivní metabolit fosinoprilát je vylučován jak renální, tak i hepatobiliární cestou eliminace. Po intravenózním podání radioaktivně značeného fosinoprilu u zdravých jedinců došlo k vylučování fosinoprilátu ledvinou cestou ze 44% a jaterní cestou ze 46% (12). U pacientů s renálním selháním nebyl prokázán vzájemný vztah clearance fosinoprilátu a clearance kreatininu. U těchto pacientů došlo sice ke snížení kumulativní exkrece fosinoprilátu močí, ale současně došlo ke zvýšení kumulativní exkrece fosinoprilátu stolicí. U pacientů s těžkým stupněm renální insuficience byla kumulativní renální exkrece snížena na 15% přijaté dávky. U pacientů se středně těžkým a těžkým stupněm renální insuficience došlo ke kompenzatornímu zvýšení exkrece fosinoprilátu stolicí na 61–67% podané dávky (12). Sérové hladiny a farmakokinetické charakteristiky aktivního metabolitu (fosinoprilátu) jsou podobné u pacientů s normální nebo těžkou poruchou funkce ledvin (1).

K akumulaci látky obecně dochází, pokud je během dávkovacího intervalu množství absorbované látky vyšší než množství vyloučené. Akumulace fosinoprilátu po desetidenním podávání fosinoprilu (10 mg) jednou denně u pacientů se střední a těžkou renální insuficiencí, tj. clearance kreatininu ( $Cl_{kr}$ ) pod

**Tabulka 1. Farmakokinetické parametry ACE inhibitorů**

	Eliminace	Lipofilita	$t_{max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	Léčba hypertenze (mg)	Srdeční selhání (mg)		Redukce dávky při snížení clearance*	
					obvyklá udržovací dávka*	počáteční dávka*	cílová denní dávka*	clearance 10–30 ml/min. (% udržovací dávky)	clearance < 10 ml/min. (% udržovací dávky)
captopril	R	*	1,0	2,0	3x 25–50	3x 6,25	3x 50	50	<50
cilazapril	R	?	?	?	1x 2,5–5	1x 0,5	1x 2,5	50	<25
quinapril	R	**	2,0	3,0	1x 10–20	1x 2,5–5	2x 5–10	50	25
enalapril	R	**	4,0	11,0	2x 5–10	2x 2,5	2x 10	50	<25
fosinopril	R/H 50:50	***	3,0	12,0	1x 10–40	1x 10	1x 20	100	100
lisinopril	R	0	7,0	13,0	1x 10–20	1x 2,5	1x 30	50	25
perindopril	R	*	4,0	9,0	1x 4–8	1x 2	1x 4	50	25
ramipril	R/H 70:30	*	3,0	12,0	1x 2,5–5	1x 1,25–2,5	1x 5	50	50
spirapril	R/H 50:50	*	2,5	30,0	1x 6	1x 3	1x 6	50	50
trandolapril	R/H 30:70	**	4,0	16-24	1x 2–4	1x 0,5	1x 4	50	<25
imidapril	R	?	?	?	1x 5–10	x	x	x	x
moexipril	R/H	?	?	?	1x 7,5–15	1x 3,75	1x 12	50	50

\* upraveno dle 3, 4, 6, 15–19, 22–23

30 ml/min., byla minimální, index akumulace byl 1,27 (index akumulace: poměr AUC desátého a prvního dne, tj.  $AUC_{10}/AUC_1$ ). Maximální koncentrace ( $C_{max}$ ) fosinoprilátu byla desátý den o 21,1 % vyšší oproti prvnímu dni. Při poruchách renálních funkcí u pacientů léčených fosinoprilem se sice snížila renální eliminace aktivního metabolitu fosinoprilátu, ale kompenzatorně se zvýšila jeho hepatální clearance, takže celková clearance fosinoprilátu se neměnila (6, 12, 15, 22). U těchto pacientů došlo k akceleraci metabolismu a zvýšení hepatobiliární exkrece a tím ke zvýšení celkové hepatální clearance (9). Riziko akumulace fosinoprilu a fosinoprilátu existuje pouze, pokud je současně výrazně porušena funkce jater i ledvin (1). Při renální insuficienci (včetně clearance kreatininu pod 30 ml/min.) není nutná redukce udržovací dávky fosinoprilu (6, 15).

### Ramipril

Ramipril je neúčinnou látkou, která se po deesterifikaci v játrech mění na účinný ramiprilát, jehož hladiny dosahují vrcholu přibližně za tři hodiny. Po perorálním podání 10 mg radioaktivně značeného ramiprilu je přibližně 40 % celkové radioaktivity vyloučeno do stolice a asi 60 % do moče. Po intravenózním podání ramiprilu bylo přibližně 50–60 % detekováno v moči (jako ramipril a jeho metabolity) a asi 50 % bylo vyloučeno extrarenálními cestami. Po intravenózním podání ramiprilátu bylo 70 % látky a jeho metabolitů nalezeno v moči, což ukazuje na přibližně 30% extrarenální eliminaci ramiprilátu. Po perorálním podávání 5 mg ramiprilu pacientům s drenáží žlučových cest bylo během prvních čtyřadvaceti hodin přibližně stejné množství ramiprilu a jeho metabolitů vyloučeno do moči a do žluči (17).

Denní dávka ramiprilu 10 mg u pacientů s různým stupněm renálního poškození vedla po deseti dnech přibližně k dvojnásobnému zvýšení AUC ramiprilátu ve srovnání s prvním dnem. Kompenzatorní jaterní vylučování nebylo prokázáno (6).

U pacientů s těžkou renální insuficiencí (clearance kreatininu pod 30 ml/min.) je doporučeno snížit udržovací dávku na polovinu dávky obvyklé u pacientů s normální funkcí ledvin (13).

### Spirapril

Účinnou látkou je spiraprilát, který vzniká z neúčinného spiraprilu hydrolyzou v játrech. Spirapril a jeho aktivní metabolit spiraprilát jsou vázány na plazmatické bílkoviny přibližně v 90 %. K eliminaci spiraprilátu dochází jak renální, tak hepatální cestou (14). U zdravých jedinců byl radioaktivně značený ( $^{14}C$ ) spiraprilát vylučován přibližně stejně močí (40–50 %) a stolicí (50–60 %) (20).

Ve studii byla hodnocena farmakokinetika spiraprilu 6 mg podávaného jednou denně po dobu čtyř

týdnů u pacientů s různým stupněm snížení renálních funkcí. Pacienti byli rozděleni dle clearance kreatininu ( $Cl_{kr}$ ) do čtyř skupin (I:  $Cl_{kr} > 80$  ml/min., II:  $Cl_{kr}$  41–80 ml/min., III:  $Cl_{kr}$  20–40 ml/min., IV:  $Cl_{kr} < 20$  ml/min.). Po čtyřech týdnech léčby nebyl zjištěn významný rozdíl v hodnotách AUC,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ,  $t_{1/2}$  spiraprilu mezi uvedenými čtyřmi skupinami. Zatímco kinetika spiraprilu zůstala prakticky nedotčena, u spiraprilátu došlo po čtyřech týdnech až k čtyřnásobnému zvýšení biologického poločasu eliminace ( $t_{1/2}$ ) a plochy pod koncentrační křivkou (AUC). Navzdory významnému zvýšení AUC spiraprilátu u pacientů s renálním poškozením nedošlo ke klinicky významným důsledkům. Při poklesu ledvinových funkcí došlo pouze k mírnému zvýšení koncentrace spiraprilátu (24 hodin po dávce) od neměřitelných hodnot (skupina I) do 6,6 ng/ml (skupina II–IV). Tato farmakokinetická data ukazují na potřebu nižší úvodní a udržovací dávky spiraprilu (6 mg jednou denně) pouze u pacientů s těžkým renálním poškozením ( $Cl_{kr} < 20$  ml/min.) (20, 21).

Podle některých autorů (8) není nutné měnit dávku a obávat se akumulace a zvýšeného účinku léku či rozvoje nežádoucích účinků, neboť u pacientů s pokročilou renální insuficiencí ( $Cl_{kr} < 20$  ml/min) nedochází ke klinicky významnému zvýšení koncentrace spiraprilu a spiraprilátu (8).

Výrobce a někteří autoři však u pacientů s těžkým renálním poškozením doporučují snížení udržovací dávky spiraprilu na polovinu, a to již od clearance kreatininu pod 30 ml/min. (5, 11, 14, 20).

### Trandolapril

Trandolapril je neaktivní látkou, která se mění na aktivní metabolit trandolaprilát hydrolyzou v játrech. Maximální koncentrace dosahuje trandolaprilát asi za čtyři až šest hodin. Přibližně 95 % cirkulujícího trandolaprilátu je vázáno na plazmatické bílkoviny. Renální clearance trandolaprilu je úměrná clearance kreatininu. Výraznější porucha jater nebo ledvin vede k vzestupu koncentrací trandolaprilátu.

Ve studii sledující vliv podávání trandolaprilu 2 mg jednou denně po dobu deseti dní na osmi zdravých dobrovolnících a na třinácti pacientech s chronickým renálním selháním bylo zjištěno, že u pacientů s renálním postižením zůstala kinetika trandolaprilu (neaktivní látka) nezměněna. Naproti tomu kinetika trandolaprilátu (aktivní metabolit) u pacientů s clearance kreatininu pod 30 ml/min. byla změněna a došlo k přibližně dvojnásobnému zvýšení maximální dosažené koncentrace ( $C_{max}$ ) a plochy pod

koncentrační křivkou během 24 hodin ( $AUC_{24}$ ) ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Dávka trandolaprilu u pacientů s výraznou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu pod 10–30 ml/min.) má být redukována na polovinu dávky obvyklé u pacientů s normální funkcí ledvin (14, 19).

### Moexipril

Po intravenózním podání bylo v moči detekováno 40 % dávky ve formě moexiprilátu a 26 % dávky ve formě moexiprilu, ve stolici bylo detekováno 20 % látky ve formě moexiprilátu. To svědčí o částečné hepatální eliminaci léku (14).

Ve studii užívalo 21 pacientů s různým stupněm renálního poškození moexipril 15 mg jednou denně. U pacientů s clearance kreatininu v rozmezí 10–40 ml/min. došlo k čtyřnásobnému zvýšení biologického poločasu moexiprilátu (aktivní metabolit).

Farmakokinetický profil moexiprilu a moexiprilátu dovoluje stejná dávkovací doporučení jak u pacientů s lehkou, tak u pacientů s mírně těžkou renální insuficiencí ( $Cl_{kr} > 40$  ml/min.). U pacientů s výrazným poklesem clearance kreatininu ( $Cl_{kr} < 40$  ml/min.) má být dávka moexiprilu redukována na polovinu dávky obvyklé u pacientů s normální funkcí ledvin (tj. na 3,75 mg jednou denně) (18).

### Závěr

Všechny ACE inhibitory jsou vylučovány renální cestou, a proto při poruše renálních funkcí je většinou nutná redukce dávky, a to podle stupně renální insuficience. Některé ACE inhibitory jsou vedle renální cesty vylučovány také hepatální cestou eliminace. Mezi ACE inhibitory s dvojí cestou vylučování patří fosinopril, spirapril, ramipril, trandolapril a moexipril.

Redukce dávky při těžkém stupni renální insuficience (clearance kreatininu pod 30 ml/min.) není nutná pouze u fosinoprilu, neboť jeho aktivní metabolit fosinoprilát má podobné farmakokinetické charakteristiky jak u pacientů s normální, tak i výrazně sníženou funkcí ledvin. Při snížení vylučovací kapacity ledvin dochází ke kompenzatornímu zvýšení hepatobiliární eliminace ve formě nezměněného fosinoprilátu a ke kompenzatornímu zvýšení hepatálního metabolismu a tím udržení celkové clearance na konstantní úrovni.

### MUDr. Vlastimil Ráček

II. interní klinika, FN u Svaté Anny  
Pekařská 53, Brno 602 00  
e-mail: vlastimil.racek@centrum.cz

### Literatura

1. Carter BL Dosing of antihypertensive medication in patients with renal insufficiency. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 81–86.
2. Elston AC, Bayliss MK, Park GR Effect of renal failure on drug metabolism by the liver. *British journal of anaesthesia* 1993; 71: 282–290.
3. Fischler MO, Follah F Comparative evaluation of ACE inhibitors: Which differences are relevant? *Schweiz Med. Wochenschr* 1999; 129: 1053–1060.
4. Furberg CD Class effect and evidence-based medicine. *Clin Cardiology* 200; 23 (Supl. IV): 15–19.

5. Grass P, Gerbeau C, Kutz K Spirapril: Pharmacokinetic properties and drug interactions. *Blood Pressure* 1994; 3 (Suppl 2): 7–13.
6. Hoyer J, Schulte KL, Lennz T Clinical pharmacokinetics of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors in renal failure. *Clin Pharmacokinet* 1993; 24: 230–254.
7. Hui KK, Duchin KL, Kripalani KJ Pharmacokinetics of fosinopril in patients with various degrees of renal function. *Clin Pharmacil Ther* 1991; 49: 457–467.
8. Jardine AG, Elliot HL ACE inhibition in chronic renal failure and treatment of diabetic nephropathy: focus on spirapril. *Journal of cardiovascular pharmacology* 1999; 34: 31–34.
9. Leonetti G, Cuspidi C Choosing the right ACE inhibitor. *Drugs* 1995; 49: 516–535.
10. Lopez J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus document on angiotensin convertin enzyme inhibitors in cardiovascular disease. *European Heart Journal* 2004; 25: 1454–1470.
11. Noble S, Sorkin EM Spirapril a preliminary review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of hypertension. *Drugs* 1995; 49: 750–766.
12. Sica DA, Culter RE, Parmer RJ et al. Comparison of the steady-state pharmacokinetics of fosinopril, lisinopril and enalapril in patiens with chronic renal insufficiency. *Clin Pharmacokinet* 1991; 20: 420–427.
13. Schunkert H, Kindler J, Gassmann M Pharmacokinetics of ramipril in hypertensive patients with renal insufficiency. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 37: 249–256.
14. Song JC, White MC Clinical pharmacokinetics and selective pharmacodynamics of new angiotensin converteing enzyme inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41, 207–224.
20. Stein G, Sierakowski B, Grass P Pharmacokinetics of spirapril and spiraprilat in patients with chronic renal failure. *Blood pressure* 1994; 3 (Supl 2): 47–53.
21. Stein G, Sierakowski B, Jansa U Spirapril in chronic renal failure. *Blood pressure* 1994; 3 (Suppl 2): 54–60.
22. White CM Pharmacologic, pharmacokinetic and therapeutic differences among ACE inhibitors. *Pharmacotherapy* 1998; 3: 588–599.
15. Souhrn údajů o přípravku Monopril, datum revize textu 17. 12. 2003.
17. Souhrn údajů o přípravku Tritace, datum revize textu 2. 6. 2004.
16. Souhrn údajů o přípravku Renpress, datum revize textu 31. 3. 2004.
19. Souhrn údajů o přípravku Gopten, datum revize textu 10. 9. 2003.
23. Widimský J Selhání srdce – stručná verze 2002 Praha; Triton 2002: 116–117.
18. Souhrn údajů o přípravku Moex, datum revize textu 9. 7. 2003.