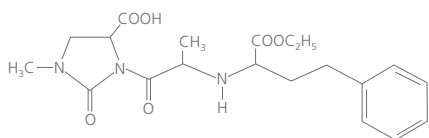


imidapril



Prof. MUDr. Jiří Vítovec, DrSc.; MUDr. Tomáš Doležal*;
MUDr. Jiří Slíva*

1. interní kardio-angiologická klinika, FN u sv. Anny, Brno;

*Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

Charakteristika

Imidapril patří mezi inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE). Jako ostatní inhibitory ACE, je imidapril účinný v terapii hypertenze, srdečního selhání a diabetické nefropatie. V ČR je dostupný pod obchodním názvem Tanatril.

Mechanismus účinku

Systém renin-angiotenzin-aldosteron je základním faktorem regulace krevního tlaku, elektrolytové rovnováhy a objemové homeostázy. Základním produktem této osy je angiotenzin II, který působí v lidském organismu na mnoha úrovních (obrázek 1). Angiotenzin II má silné přímé vazokonstrikční účinky, zvyšuje aktivitu sympatiku a stimuluje uvolňování katecholaminů. Tyto účinky nastávají okamžitě a vedou k rychlému vzestupu krevního tlaku. Ve střednědobém horizontu působí angiotenzin II v ledvinách zvýšení zpětné resorpce sodíku a uvolňování aldosteronu, čímž se zvyšuje intravaskulární objem. K dlouhodobým nepříznivým účinkům angiotenzinu II patří zvýšená proliferace hladkých

svalových buněk a hyperplazie fibroblastů, výsledkem je remodelace myokardu a stěny cévní.¹

Inhibitory ACE, mezi které patří také imidapril, blokují syntézu angiotenzinu II z angiotenzinu I a tím inhibují působení angiotenzinu II. Angiotenzin II sice může být produkován také tzv. alternativními cestami (chymáza, t-PA), na druhou stranu ale dochází k hromadění bradykininu, který přispívá k vazodilatačnímu účinku inhibitorů ACE.²

Farmakologické vlastnosti

Farmakodynamika

Imidapril má podobně jako ostatní inhibitory ACE kardio-protectivní, vazoprotektivní a nefroprotectivní účinky. Například v experimentální studii vedlo osmítýdenní podávání imidaprilu spontánně hypertenzním potkanům k regresi komorové hypertrofie, snížil se obsah kolagenu v myokardu a na rozdíl od amlodipinu se zlepšily také srdeční funkce.³

Imidapril příznivě ovlivňuje některé metabolické parametry, nebo alespoň nemá negativní vliv na metabolismus. V klinických studiích byl pozorován trend k poklesu hodnot LDL-cholesterolu, přičemž glykemie a inzulinemie ovlivněny nebyly.⁴

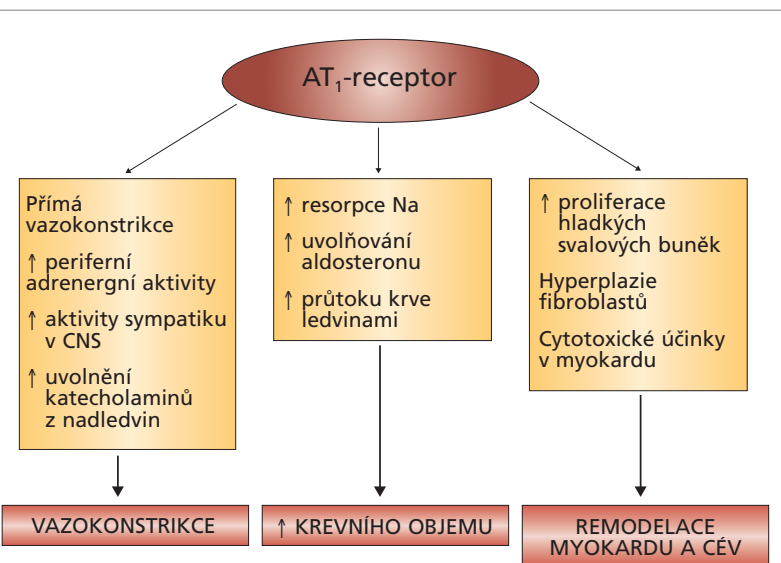
Farmakokinetika

Po perorálním podání je imidapril v játrech konvertován na účinný metabolit imidaprilát. Maximální plazmatické koncentrace dosahuje imidaprilát až po 6 hodinách (obrázek 2) a v tuto dobu je také možno očekávat maximální antihypertenzní účinek.⁵ V krevním oběhu je na plazmatické bílkoviny navázáno 85 % imidaprilu a 53 % imidaprilátu.

Dostatečnou kontrolu krevního tlaku během 24hodinového dávkovacího intervalu (při dávkování 1x denně) vyjadřuje hodnota trough-to-peak ratio, tedy poměr mezi hodnotou krevního tlaku v době nejvyššího účinku léku a hodnotou před podáním další dávky. Imidapril má tuto hodnotu vysokou, 84 %, což umožňuje pokrytí vzestupu krevního tlaku v rizikových ranních hodinách.²

Porucha renálních funkcí vyžaduje úpravu dávkování imidaprilu. U pacientů s renální in-

obrázek 1 Účinky stimulace AT₁-receptorů pro angiotenzin II



suficienci ($Cl_{cr} = 18 \text{ ml/min}$) došlo k vzestupu hodnot c_{max} a AUC na 6- resp. 12násobek hodnot u zdravých jedinců.⁵ Z těchto důvodů je imidapril kontraindikován u pacientů s clearance kreatininu pod 30 ml/min . U pacientů s jaterní insuficiencí (stupeň A podle klasifikace Child-Pugh) nebyla pozorována významná změna v hodnotě farmakokinetických parametrů.⁷ Léčbu se doporučuje zahajovat dávkou $2,5 \text{ mg}$ denně.

Klinické studie

Klinická účinnost imidaprilu byla ověřována řadou randomizovaných, kontrolovaných studií, zejména při léčbě hypertenze a srdečního selhání.

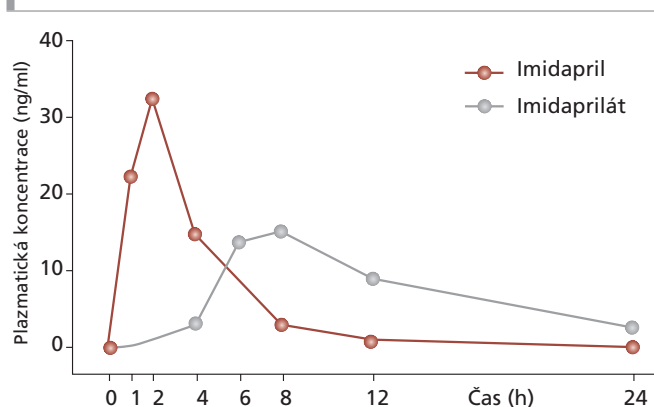
Hypertenze

Hypertenze je jedna z nejčastěji léčených kardiovaskulárních chorob, a pro pacienta představuje vzhledem k možným komplikacím nemalé zdravotní riziko. Imidapril byl v této indikaci úspěšně zkoušen v řadě klinických studií, ve kterých byl porovnáván jednak proti placebo, jednak proti jinému antihypertenzivu. V případě mírné až středně závažné esenciální hypertenze vedl již během 2. týdne aplikace k poklesu diastolického i systolického krevního tlaku závislému na dávce (kumulativní účinnost $40,3 \%$ při dávce 5 mg , $65,5 \%$ při 10 mg a $76,5 \%$ při 20 mg).⁸ V dávkách 5 a 10 mg/den měl imidapril účinnost srovnatelnou s enalapilem ($71,3$ vs $66,1 \%$; $n = 231$), oproti kterému však vykazoval nižší výskyt nežádoucích účinků, zejména suchého kašle ($0,9$ vs $7,0 \%$).⁹ Podobných výsledků bylo dosaženo i v případě porovnávací 12týdenní studie s captopilem 25 mg/den ¹⁰ či nifedipinem $20\text{--}40 \text{ mg/den}$.¹¹

V jiné klinické studii byla léčba pacientů s těžkou hypertenzí (DTK $\geq 110 \text{ mm Hg}$) spojena s poklesem krevního tlaku z původních $181/116 \text{ mm Hg}$ na $154/98 \text{ mm Hg}$ během 8 týdnů podávání ($n = 22$).¹² Účinnost imidaprilu však není pouze krátkodobá, o čemž svědčí i jednorocní studie, ve které aplikace $5\text{--}10 \text{ mg}$ vedla ke stabilně nižším hodnotám krevního tlaku ($n = 53$).¹³

Imidapril vykazoval účinnost i v případě převedení z jiného inhibitoru ACE. Nejen že podávání imidaprilu obvykle vedlo k analogickému poklesu krevního tlaku, ale navíc výskyt NÚ spojených s léčbou byl oproti ostatním inhibitorům ACE nižší.¹⁴

obrázek 2 Plazmatické koncentrace imidaprilu a aktivního metabolitu imidaprilátu



Diabetická nefropatie

Diabetická nefropatie je nejčastější příčinou renálního selhání v rozvinutých zemích – vyskytuje se téměř u 40% pacientů, kteří potřebují hemodialýzu. Podle současných doporučení jsou inhibitory ACE léky volby v prevenci progresu diabetické nefropatie, a především u diabetiků 1. typu jsou upřednostňovány před blokátory AT_1 -receptorů pro angioenzin II (sartany).

Během 24 týdnů aplikace imidaprilu v dávce 5 mg/den byl pozorován u ambulantně léčených diabetiků 2. typu významný pokles proteinurie (z původních $1,1 \pm 0,7 \text{ g/den}$ na $0,8 \pm 0,6 \text{ g/den}$), nastupující již po třech měsících léčby ($p < 0,05$). U pacientů bylo možné zároveň pozorovat mírné, avšak statisticky nevýznamné zvýšení glomerulární filtrace ($71,0$ oproti $73,7 \text{ ml/min}$), které však bylo doprovázeno signifikantním poklesem renální vaskulární rezistence ($p < 0,01$).

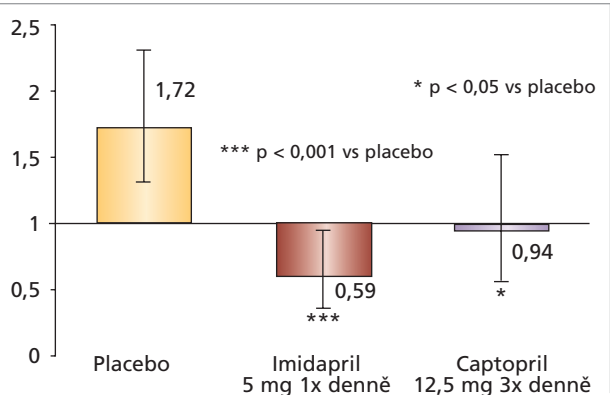
V jiné studii vedlo podávání imidaprilu v dávce 5 mg/den k významnému poklesu albuminurie ($p < 0,01$) ve 4., 8. a 12. týdnu, jenž byl provázen i poklesem transferinu v moči. Tyto změny byly přímo úměrné dosaženým hodnotám krevního tlaku.¹⁵

Ve studii JAPAN – IDDM bylo 79 pacientů randomizováno do skupin captoprilu v dávce $37,5 \text{ mg}$ denně (26 pacientů), imidaprilu v dávce 5 mg denně (26 pacientů) a placebo (27 pacientů). Jednalo se o diabetiky 1. typu, u nichž nemoc propukla před 20. rokem věku. Hodnoty albuminurie byly u nich vyšší než 30 mg/den a hodnoty sérového kreatininu nižší než $177 \mu\text{mol/l}$. Ve studii bylo jen 18% pacientů s hypertenzí. Po době sledování v průměru 1,48 roku byla albuminurie významně snížena ve skupinách imidaprilu ($p < 0,001$) a captoprilu ($p = 0,043$) ve srovnání s placebem (obrázek 3). Zatímco ve skupině placebo vzrostla albuminurie o 72% , imidapril ji snížil o 41% a captopril o 6% . Při sledování makroalbuminurie (hodnoty vyšší než 300 mg/24 hodin) činil pokles po léčbě imidapilem 48% .

tabulka 1 Vybrané farmakokinetické vlastnosti imidaprilu

Biologická dostupnost	42 %
Čas k dosažení maximální plazmatické koncentrace – c_{max}	2 h (imidapril), 6 h (imidaprilát)
Vazba na plazmatické bílkoviny	85 % (imidapril), 53 % (imidaprilát)
Biologický poločas eliminace – $t_{1/2}$	1,1–2,5 (imidapril), 10–19 h (imidaprilát)
Plocha pod křivkou plazmatické koncentrace – AUC	140 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ (imidapril), 211 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ (imidaprilát)
Eliminace	40 % močí, 50 % stolicí

obrázek 3 JAPAN-IDDM: změny albuminurie po 1,5 roce léčby



Srdeční selhání a kardiomyopatie

Účinnost imidaprilu v dávkách 2,5, 5 a 10 mg byla v průběhu 3 měsíců testována u pacientů (n = 244) se srdečním selháním třídy II–III podle NYHA. Během léčby vedla nejvyšší dávka v porovnání s placebem ke statisticky významnému ($p < 0,02$) zvýšení stupně tolerované tělesné aktivity. Zároveň bylo možné v plazmě pozorovat signifikantní pokles mozkového i atrálního natriuretického peptidu (BNP a ANP) ($p < 0,05$).¹⁶

Toto zjištění je podpořeno i experimentálními studiemi, ze kterých rovněž vyplývá, že inhibitory ACE jsou schopny významně zlepšit parametry srdeční aktivity během srdečního selhání vzniklého jako důsledek proběhlého infarktu myokardu. Tento jev je podmíněn mj. zejména tím, že takto postižený myokard je méně citlivý na přítomné katecholaminy. Imidapril se ukázal v této souvislosti na modelových

zvířatech velmi účinný, když zvyšoval denzitu β -receptorů na povrchu buněk a vedl tak ke zvýšení sympatického tonu.^{17,18}

Bezpečnost a snášenlivost

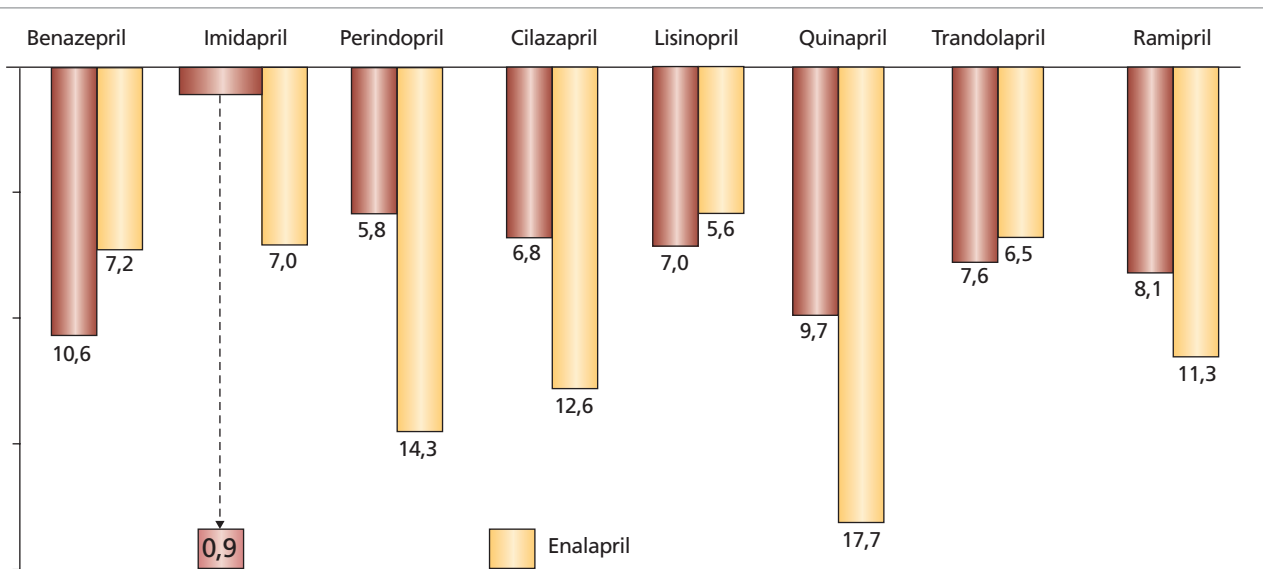
Je známo, že zahájení antihypertenzní léčby může být provázeno výrazným poklesem krevního tlaku, spojeným s vertigem, slabostí, poruchami vědomí, popřípadě i synkopou. K typickým nežádoucím účinkům inhibitorů ACE však patří především výskyt suchého kašle. V případě imidaprilu se nicméně tento účinek zdá být do jisté míry potlačen, a v klinických studiích je imidapril dokonce hodnocen jako srovnatelný s placebem, což je zřejmě dáno prakticky nulovým ovlivněním plazmatických koncentrací prostaglandinu $PGF_{2\alpha}$ a tromboxanu TXB_2 .^{19,20}

V japonské metaanalýze dvojitě zaslepených klinických studií, ve kterých byly různé přípravky ze skupiny inhibitorů ACE (perindopril, trandolapril, lisinopril, quinapril, ramipril, aj.) porovnávány s enalapilem jako zlatým standardem, se ukázalo, že výskyt suchého kašle po imidaprilu je velmi nízký, blíží se výskytu po placebu – 0,9 % vs 7 % po enalaprilu (viz obrázek 4).²¹

V překřížené (cross-over: 12 + 12 týdnů) klinické studii se 489 pacienty zaměřené primárně na výskyt suchého kašle byla incidence tohoto nežádoucího účinku 2,5krát vyšší ve skupině enalaprilu než ve skupině imidaprilu. Ve druhé části studie byli pacienti léčení enalapilem převedeni na imidapril a výskyt suchého kašle se snížil o 52,9 %.²⁰

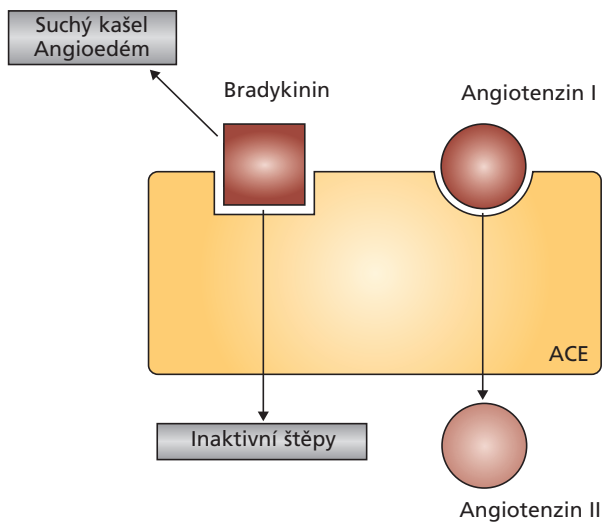
Popsaný nízký výskyt suchého kašle po imidaprilu, opakovaně potvrzený v klinických studiích, je vysvětlován silným ovlivněním přeměny angiotenzinu I na angiotenzin II při současné mírné inhibici degradace bradykininu, který je pokládán za vyvolávající faktor suchého kašle po inhibitory ACE (obrázek 5).

obrázek 4 Incidence kašle – metaanalýza dvojitě zaslepených studií s inhibitory ACE v Japonsku od roku 1987



1/1 Tanatril

obrázek 5 Mechanismus vzniku suchého kašle



Ačkoliv bývá v souvislosti s podáváním inhibitorů ACE popisováno možné zhoršení ledvinných funkcí vyúsťující až do akutního ledvinného selhání, v dostupné literatuře nebyl takový účinek imidaprilu dosud popsán. Některé studie popisují pouze mírný, a tedy i statisticky nevýznamný nárůst plazmatické koncentrace urey a kreatininu.²²

Z ojedinělých a velmi sporadických nežádoucích účinků je třeba uvést nevolnost či průjem, popřípadě poškození jater či pankreatu. Sporadicky byly hlášeny i kožní změny, blízké všem zástupcům této lékové skupiny – pruritus, exantém, urticaria, event. i angioedém apod.

Velmi podstatné je upozornit na možný vzestup kalemie v důsledku inhibice aldosteronu.¹⁶

Lékové interakce

Vzhledem k již zmíněnému příznivému vlivu inhibitorů ACE, tedy i imidaprilu, na koncentraci plazmatického kalie je nezbytná velká opatrnost při současném podávání kalium šetřících diuretik. Diuretika obecně působí na výslednou hodnotu

krevního tlaku aditivně až synergicky, a lze tedy při jejich podávání očekávat hypotenzní reakci.^{23,24} Hypotenzivní účinek může být rovněž umocněn podáním anestetik, antipsychotik, alkoholu či jiných látek ze skupiny antihypertenziv. Naopak snížený antihypertenzivní účinek lze očekávat při současném podání nesteroidních antirevmatik, rifampicinu, sympatomimetik či antacid. Zatímco antacida mohou snížit stupeň absorpce imidaprilu, rifampicin snižuje plazmatickou koncentraci farmakologicky účinného metabolitu imidaprilátu.²⁵

Z údajů získaných při podávání jiných inhibitorů ACE je popisováno riziko možného omezení eliminace lithia.²⁶ Současné podání alopurinolu, procainamidu, některých cytostatik či kortikosteroidů může dokonce vést k leukopenii.²⁷

Jelikož byla v literatuře na preklinické úrovni zkoušena schopnost imidaprilu snižovat stupeň inzulínové rezistence, lze očekávat, že současná aplikace perorálních antidiabetik může vést k nižším koncentracím plazmatické glukózy.²⁸

Dávkování

Léčba imidapriem se zahajuje dávkou 5 mg jednou denně. Jestliže není během 3 týdnů dosaženo optimální kontroly krevního tlaku, má být denní dávka zvýšena na 10 mg. Tato dávka byla definována jako neúčinnější denní dávka. Přesto u malého počtu pacientů může být nutné zvýšit denní dávku na 20 mg (maximální doporučená denní dávka), nebo raději zvážit kombinační léčbu s diuretiky.

Závěr

Imidapril je v Evropě poměrně novým dlouhodobě působícím inhibitorem ACE, přestože v jinde ve světě je používán již dlouho. Imidapril splňuje farmakokinetické požadavky na moderní antihypertenzivum, má pomalý nástup účinku a dlouhý biologický poločas eliminace, umožňující podávání jednou denně s vysokým poměrem trough-to-peak (84 %). Podobně jako ostatní inhibitory ACE má imidapril kardioprotektivní, vazoprotektivní a nefropotektivní vlastnosti. Účinnost imidaprilu byla ověřena u hypertenze, srdečního selhání a diabetické nefropatie. Imidapril je metabolicky neutrálním antihypertenzivem. Významnou výhodou oproti ostatním inhibitorům ACE je nízký výskyt suchého kašle.

Literatura

- 1 Song JC, White CM. Clinical pharmacokinetics and selective pharmacodynamics of new angiotensin converting enzyme inhibitors: an update. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:207–24.
- 2 Harder S, Thurmman PA, Ungethum W. Single dose and steady state pharmacokinetics and pharmacodynamics of the ACE-inhibitor imidapril in hypertensive patients. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45:377–80.
- 3 Yokota S, Naito Y, Yoshida H, Ohara N, Adachi T, Narita H. Cardioprotective effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, imidapril, and Ca²⁺ channel antagonist, amlodipine, in spontaneously hypertensive rats at established stage of hypertension. *Jpn J Pharmacol* 1998;77:79–87.
- 4 Watanabe T. Glucose metabolism during treatment with imidapril hydrochloride in essential hypertension. *Jpn Pharmacol Exp* 1991;19:4203–10.

- 5 Harder S, Thurmman PA. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction trial after repeated oral doses of imidapril and digoxin in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1997;43:475–80.
- 6 Hoogkamer JF, Kleinbloesem CH, Nokhodian A, et al. Pharmacokinetics of imidapril and its active metabolite imidaprilat following single dose and during steady state in patients with chronic renal failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:59–61.
- 7 Hoogkamer JF, Kleinbloesem CH, Nokhodian A, et al. Pharmacokinetics of imidapril and its active metabolite imidaprilat following single dose and during steady state in patients with impaired liver function. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;51:489–91.
- 8 Saruta T, Omae T, Iimura O. Efficacy and safety of imidapril (ACE/TA-6366), angiotensin I converting enzyme inhibitor, in monotherapy on essential hypertension – multiclinic open

trial. *J Clin Ther Med* 1991;7:2485–504.

- 9 Saruta T, Omae T, Kuramochi M, et al. Imidapril hydrochloride in essential hypertension: a double-blind comparative study using enalapril maleate as a control. *J Hypertens. Suppl* 1995;13 Suppl 3:523–30.
- 10 Huang PJ, Chien KL, Chen MF, Lai LP, Chiang FT. Efficacy and safety of imidapril in patients with essential hypertension: a double-blind comparison with captopril. *Cardiology* 2001;95:146–50.
- 11 van der DR???, Euler R. A randomized, double-blind, parallel-group study to compare the anti-hypertensive effects of imidapril and nifedipine in the treatment of mild-to-moderate essential hypertension. *J Int Med Res* 2001;29:154–62.
- 12 Saruta T, Yoshinaga K, Arakawa K. Clinical effect of a new angiotensin converting enzyme inhibitor, imidapril (ACE/TA-6366) in patients with severe hypertension – multicenter open trial. *Clin Rep???* 1991;25:4809–25.

- 13 Saruta T, Omae T, Iimura O. Efficacy and safety of imidapril (ACE/TA-6366), angiotensin-converting enzyme inhibitor, on essential hypertension in long-term treatment. *J Clin Ther Med* 1991;7:2735.
- 14 Sawayama T. Evaluation of the usefulness of imidapril hydrochloride in antihypertensive therapy: Evaluation of switching from therapy with other ACE inhibitors. *Jpn J Clin Exp Med* 1999;76:619–28.
- 15 Oda H, Kachi R, Ohashi H. Clinical usefulness of imidapril hydrochloride in diabetic nephropathy with hypertension. *Prog Med* 1995;15:2093–8.
- 16 van Veldhuisen DJ, Genth-Zotz S, Brouwer J et al. High-versus low-dose ACE inhibition in chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled study of imidapril. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1811–18.
- 17 Sethi R, Shao Q, Ren B, Saini HK, Takeda N, Dhalla NS. Changes in beta-adrenoceptors in heart failure due to myocardial infarction are attenuated by blockade of renin-angiotensin system. *Mol Cell Biochem* 2004;263:11–20.
- 18 Tappia PS, Liu SY, Shatadal S, Takeda N, Dhalla NS, Panagia V. Changes in sarcolemmal PLC isoenzymes in postinfarct congestive heart failure: partial correction by imidapril. *Am J Physiol* 1999;277:H40–H49.
- 19 Nishikawa Y, Ogawa S. Incidence of cough induced by imidapril in patients with hypertension with enalapril-associated cough. *Curr Ther Res* 1997;58:601–8.
- 20 Saruta T, Arakawa K, Iimura O et al. Difference in the incidence of cough induced by angiotensin converting enzyme inhibitors: a comparative study using imidapril hydrochloride and enalapril maleate. *Hypertens Res* 1999;22:197–202.
- 21 Sasaguri M, Arakawa K. An Outlook of ACE inhibitors. *Biomed Ther* 2005;30:923–924.
- 22 Vandenburg MJ, Mackay EM, Dews I, Pullan T, Brugier S. Dose finding studies with imidapril – a new ACE inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 1994;37:265–272.
- 23 Romero R, Castellote E, Ocon J, Wagner B. Controlled multicenter study with quinapril, hydrochlorothiazide, and combination in patients with moderate to severe hypertension. *J Cardiovasc.Pharmacol* 1995;26:114–8.
- 24 Vlasses PH, Ferguson RK, Chatterjee K. Captopril: clinical pharmacology and benefit-to-risk ratio in hypertension and congestive heart failure. *Pharmacotherapy* 1982;2:1–17.
- 25 Yamanaka K, Morikawa S, Murata K et al. Radioimmunoassay for imidapril, a new angiotensin-converting enzyme inhibitor, and imidaprilat, its active metabolite, in human plasma and urine. *J Pharm Biomed Anal* 1997;14:281–7.
- 26 DasGupta K, Jefferson JW, Kobak KA, Greist JH. The effect of enalapril on serum lithium levels in healthy men. *J Clin Psychiatry* 1992;53:398–400.
- 27 Rabinad EE, Ingelmo MM, Martinez AA, Alsina J, Balcells GA. Captopril in essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 14 Suppl 2:103S–5S.
- 28 Viana AY, Oshida Y, Han YQ, Koshinaka K, Sato Y. Effects of imidapril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, on insulin sensitivity and responsiveness in streptozotocin-induced diabetic rats. *Horm Metab Res* 2004;36:34–8.