

spirapril

Prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.; MUDr. Jiří Slíva*

1. interní kardiologická klinika, FN u sv. Anny, Brno;

* Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

Charakteristika

Spirapril zabraňuje přeměně angiotenzinu I na angiotenzin II, a řadí se tak mezi skupinu látek souborně označovaných jako inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (inhibitory ACE). Jeho hlavními indikacemi jsou léčba hypertenze a léčba levostranného srdečního selhání.

Spirapril je v České republice dostupný pouze pod jedním firemním označením, a sice jako Renpress.

Mechanismus účinku

Renin-angiotenzin-aldosteronová osa představuje základní článek v kontrole krevního tlaku (TK), objemové homeostázy a elektrolytové rovnováhy. Nejdůležitějším produktem tohoto systému je angiotenzin II, který působí na mnoha úrovních v lidském organismu. Je zodpovědný za navození vazokonstrikce, zvýšení aktivity sympatiku a nakonec i za stimulaci inkrece katecholaminů. Všechny tyto tři popsané účinky se v konečném výsledku podílejí na vzestupu hodnot TK. Vedle toho způsobuje angiotenzin II i zvýšení zpětného vstřebávání sodíku, a to stimulací uvolňování aldosteronu, což vede ke zvýšení celkového objemu cirkulujících tekutin. Jeho dlouhodobě zvýšené koncentrace pak vedou k nastartování proliferace hladkých svalových buněk či hyperplazii fibroblastů.

Inhibitory ACE, mezi které patří také spirapril, tak výše zmíněným způsobem zasahují do syntézy angiotenzinu II a zabraňují tím všem popsaným patofyziologickým účinkům.

Farmakologické vlastnosti

Farmakodynamika

Podobně jako ostatní klinicky užívaní zástupci inhibitorů ACE, i spirapril má nefroprotektivní, vazoprotektivní a kardioprotektivní účinky. Tyto účinky byly experimentálně doloženy v několika studiích, v nichž byl u potkanů s indukovanou excentrickou hypertrofií komor zjištěn oproti placebo výrazný stabilizační vliv nejen na tloušťku srdeční stěny, ale i na ejekční frakci (EF) či objem na konci diastoly (EDV) ve 32. dni léčby.¹ Podobné výsledky bylo možné pozorovat i u dosud neléčených hypertoniků léčených spiraprilem po dobu 1 roku,² resp. 3–6 měsíců.³

Spirapril v klinické studii s hypertoniky s chronickým ledvinným selháním (n = 66) v 6měsíčním období sledová-

ní zabránil další progresi poklesu glomerulární filtrace výrazněji než isradipin (–0,32 ml/min x měsíc x 1,73 m²), který sám o sobě byl méně účinný (–0,58 ml/min x měsíc x 1,73 m²).⁴

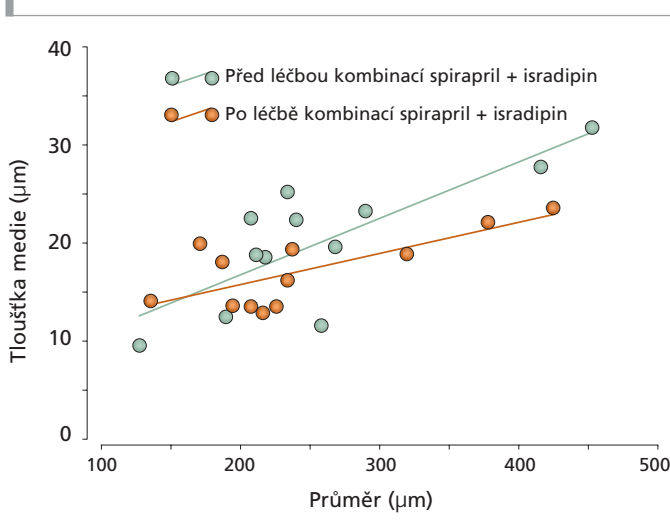
Farmakokinetika

Základní farmakokinetické parametry spiraprilu byly hodnoceny na skupině zdravých dobrovolníků,⁵ u pacientů s mírnou až střední hypertenzí⁶ a u pacientů s onemocněním jater.⁵

Spirapril je charakterizován lineární kinetikou, a sice v dávkách od 6 až do 50 mg. Po perorálním podání spiraprilu 6 mg se vstřebává asi 45 % podaného množství a maximálních plazmatických koncentrací bývá dosaženo za 1 hodinu. Hodnoty přitom dosahují 20 µg/l a stupeň biologické dostupnosti představuje 50 %. Naproti tomu při intravenózní aplikaci jsou maximální plazmatické koncentrace zjišťovány již za 0,4 hodiny, a to 193 µg/l. Hodnota plochy pod křivkou (AUC) odpovídá 453 µg.h/l.

Mateřská molekula se však v organismu poměrně záhy hydrolyzuje na farmakologicky aktivní metabolit spiraprilát. Vyjádřeno v množství tomu odpovídá přibližně 42 % poži-

obrázek 1 Korelace mezi tloušťkou medie a průměrem lumen rezistentních arteriál



Údaje od 12 hypertoniků před léčbou a po 12měsíční léčbě kombinací spiraprilu v dávce 3 nebo 6 mg a isradipinu v dávce 2,5 nebo 5 mg. (Podle 27)

tabulka 1 Vybrané farmakokinetické parametry spiraprilu a spiraprilátu

parametr	hodnota	
	aplikace per os	aplikace i.v.
Absorpce	45 %	-
Biologická dostupnost	50 %	100 %
Plocha pod křivkou – AUC	453 µg/l.h	-
Maximální plazmatická koncentrace spiraprilu – c_{max}	20 µg/l	193 v
Čas k dosažení maximální plazmatické koncentrace spiraprilu – t_{max}	1 h	0,4 h
Maximální plazmatická koncentrace spiraprilátu – c_{max}	23 µg/l	45 µg/l
Čas k dosažení maximální plazmatické koncentrace spiraprilátu – t_{max}	2,4 h	1,5 h
Distribuční objem – V_d	28 l	28 l
Vazba na plazmatické bílkoviny	98 %	98 %
Celková clearance	56 l/h	118 l/h
Biologický poločas eliminace $t_{1/2}$ spiraprilu	20–50 min	60–97 min
Biologický poločas eliminace $t_{1/2}$ spiraprilátu	41 h	33 h

té látky, tj. 84 % biologicky dostupného spiraprilu. Maximálních koncentrací spiraprilátu v plazmě je po nitrožilním podání spiraprilu dosaženo přibližně za 1,5 h, čemuž odpovídá koncentrace 45 µg/l, v případě perorální aplikace je to za 2,4 hodiny a koncentrace činí 23 µg/l. Distribuční objem spiraprilu je 28 l.

Celková clearance spiraprilu odpovídá 56 l/h po perorálním a 118 l/h po intravenózním podání. Biologický poločas se pohybuje mezi 20 a 50 minutami u perorálního a mezi 60 a 97 minutami u intravenózního způsobu aplikace. V případě spiraprilátu jsou tyto hodnoty 41, resp. 33 hodin.⁷

Vliv onemocnění ledvin a jater

Ve studii s pacienty s lehkým až středně těžkým stupněm ledvinného selhání (n = 49) se ukázalo, že zatímco kinetika spiraprilu zůstává touto poruchou prakticky nedotčena, v případě spiraprilátu dochází ke 3 až 4násobnému zvýšení hodnot AUC i biologického poločasu. Při poklesu kreatininové clearance pod 20 ml/min je tak hromadění spiraprilu v organismu velmi nepravděpodobné. Změny v parametrech spiraprilátu neměly přitom žádné klinicky patrné důsledky.⁶ Výrobce nicméně doporučuje v těchto případech snížit dávku spiraprilu na polovinu, a sice již od hranice 30 ml/min (dle platného SPC).

V důsledku onemocnění jater se samozřejmě snižuje celková metabolická kapacita, což přirozeně vede ke sníženému množství tvořeného spiraprilátu (přibližně o 30 %). Nebylo však dosud dosaženo shody, zda je tento pokles klinicky relevantní.⁵

Vliv vyššího věku

Z klinických studií se spiraprilem podávaným starším pacientům je v porovnání s mladšími pacienty patrné zvýšení maximální plazmatické koncentrace i hodnoty AUC přibližně o 30 %, a to jak u spiraprilu samotného, tak i u spiraprilátu. Vzhledem ke skutečnosti, že toto zvýšení nebylo dávkově závislé, nebývá tedy ani nutné měnit jakkoliv velikost podávané dávky.

Klinické studie

Hypertenze

V léčbě hypertenze byla provedena řada studií, které přesvědčivě prokázaly účinnost léčby spiraprilem. Ve velké prospektivní multicentrické postmarketingové studii léčby hypertenze u 5 000 nemocných léčených spiraprilem v dávce 6 mg 1x denně došlo k poklesu TK v průměru o 86 %. Čím vyšší byla počáteční hodnota TK, tím výraznější byla antihypertenzní účinnost léčby, zejména co se týče snížení diastolického TK. Výskyt nežádoucích účinků byl jen 2,9 % a kašel se objevil u pouhého 1 % nemocných.⁸

V britské studii Fairhursta, provedené u 283 nemocných s mírnou až středně těžkou hypertenzí léčených po dobu 6 týdnů spiraprilem v dávkách 3, 6, 12 nebo 24 mg jednou denně ve srovnání s placebem, poklesl diastolický TK u všech aktivně léčených spiraprilem (spojené skupiny) o 10 mm Hg, zatímco po placebo jen o 5 mm Hg. Studie ukázala, že hodnocené dávkovací režimy spiraprilu byly při snižování TK srovnatelně účinné, s poklesem TK i na konci dávkovacího intervalu.⁹ Dostatečně dlouhodobou účinnost potvrdili nizozemští autoři, kteří v multicentrické randomizované dvojitě zaslepené paralelně uspořádané studii porovnávali antihypertenzní účinnost spiraprilu v dávce 3 mg a 12 mg 1x denně po dobu 8 týdnů u nemocných s mírnou až těžkou hypertenzí s použitím 24hodinového ambulantního monitorování TK (ABPM). Průměrné snížení TK při minimální koncentraci léčiva činilo u dávky 3 mg 9/7 mm Hg a u dávky 12 mg 12/7 mm Hg. Rozdíly ve snížení TK byly významné během dne i na konci dávkovacího intervalu.¹⁰

Rovněž v České republice byla provedena jednoletá otevřená studie, která zkoumala účinnost a snášenlivost spiraprilu u 171 pacientů s mírnou až středně závažnou hypertenzí v 11 centrech. Antihypertenzní účinnost byla hodnocena po 4, 12 a 52 týdnech. První rok studie dokončilo 139 pacientů, z nichž 120 (86,3 %) mělo diastolický TK 90 mm Hg či nižší. Studii nedokončilo 32 pacientů (18,8 %), a to z důvodů neúčinnosti léčby (9,4 %) nebo

kvůli nežádoucím účinkům (4,7 %). Po jednom roce bylo tedy dosaženo normalizace nebo účinné kompenzace vysokého TK u 79,6 % nemocných (analýza podle léčebného záměru – intention-to-treat). Nemocní, které bylo třeba léčit kombinací spiraprilu s bopindololem či hydrochlorothiazidem, měli signifikantně vyšší počáteční hodnotu TK. Léčba byla velmi dobře snášena a nežádoucí účinky byly vzácné (nejčastější nežádoucí účinky: kašel 3,5 %, závrať rovněž 3,5 %).¹¹

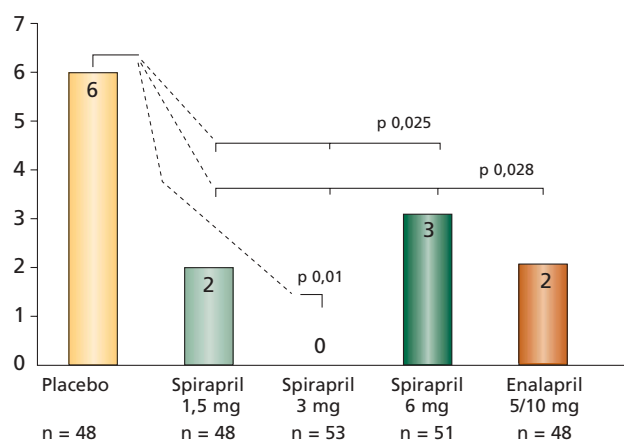
Na porovnání spiraprilu, isradipinu a jejich kombinace byla zaměřena studie Manolise a spol. Cílem této studie bylo zhodnotit účinek šestiměsíční léčby jedním ze tří anti-hypertenzních režimů (isradipin, spirapril, nebo jejich kombinace) na výši TK a regresi hypertrofie levé komory (LVH). Všechny tři léčebné režimy signifikantně snížily hmotnostní index LK průměrně o 10 %. Ke zlepšení tolerance námahy vedly všechny tři léčebné režimy, avšak nejvýraznější bylo při kombinaci obou léků, která byla velmi dobře snášena.¹² K obdobným závěrům vedla i studie s retardovaným isradipinem, v níž byl spirapril přidán v dávce 6 mg denně těm pacientům, kteří nedostatečně reagovali na monoterapii isradipinem 5 mg denně. Kombinace isradipinu SRO a spiraprilu zvýšila účinnost léčby bez zvýšení frekvence vedlejších účinků.¹³

Guitard a spol. srovnávali účinnost spiraprilu oproti enalaprilu v léčbě mírné až středně těžké hypertenze. V jejich studii bylo ve čtyřtýdenní placebové fázi 100 pacientů randomizováno do skupiny léčené spirapilem v dávce 6 mg 1x denně, 101 pacientů k léčbě enalapilem v dávce 5–20 mg 1x denně a 50 pacientů užívalo placebo. Ve srovnání s placebem vedla léčba spirapilem i enalapilem k významnému snížení TK ($p < 0,001$). Diastolický TK poklesl více u spiraprilu než u enalaprilu při maximálních (–17,4 mm Hg proti –14,8 mm Hg) i minimálních (–14,7 mm Hg proti –12,4 mm Hg) plazmatických koncentracích léků. Naproti tomu pokles systolického TK byl u obou inhibitorů ACE srovnatelný.¹⁴

Srdeční selhání

Největší studií hodnotící účinek spiraprilu v léčbě srdečního selhání byla Česká a slovenská intervenční studie se spirapilem (CASSIS), provedená u nemocných se symptomatickým chronickým srdečním selháním (CHSS – NYHA II–IV). Byla to první multicentrická studie zahájená po roce 1989 a jejím iniciátorem byl MUDr. Pavel Jerie, který v té době pracoval ve firmě SANDOZ. Po 1–4týdenní iniciální fázi s placebem byli nemocní randomizováni do 5 skupin: první (48 pacientů) dostávala placebo, druhá až čtvrtá (48, 53 a 51 pacientů) spirapril v dávkách 1,5, 3,0 a 6 mg, a pátá skupina (48 pacientů) byla léčena enalapilem v dávce 5 mg a poté 10 mg. Pacienti byli sledováni po dobu 12 týdnů. Podmínkou přijetí do studie bylo chronické srdeční selhání na podkladě ischemické choroby srdeční (IChS) nebo dilatační kardiomyopatie nedostatečně odpovídající na léčbu digoxinem a diuretiky, s ejekční frakcí levé komory pod 40 %, s tolerancí základní ergometrické zátěže po dobu 2 minut. Primárním výsledným ukazatelem bylo zvý-

obrázek 2 Mortalita ve studii CASSIS



šení tolerance námahy, sekundárními výslednými ukazateli byly objektivní známky a subjektivní příznaky se vztahem k funkci srdce, změny v ejekční frakci levé komory, změny kardiotorakálního indexu na rtg srdce a plic a kvalita života. Tolerance námahy se zvýšila ve všech skupinách, přičemž jednotlivé skupiny se od sebe signifikantně nelišily. Během léčby spirapilem našli autoři regresi známek plicního městnání a zmenšení srdečního stínu, dále signifikantní snížení mortality u nemocných léčených spirapilem a enalapilem oproti placebu, nižší frekvenci hospitalizace a snížení počtu závažných nežádoucích kardiovaskulárních symptomů během léčby. Spirapril v kombinaci s digoxinem a diuretiky se ve studii ukázal jako vhodný pro chronické srdeční selhání.^{15,17}

Další sledování nemocných ve studii CASSIS analyzuje druhý rok prodloužení otevřené části studie, v níž byli všichni pacienti ($n = 168$) léčeni spirapilem v dávce 3 mg nebo 6 mg. Účelem bylo zhodnotit dlouhodobou účinnost a snášenlivost spiraprilu. Výsledky neodhalily žádné změny v celkové mortalitě analyzované ve tříměsíčních intervalech během celých dvou let trvání studie. Rovněž funkční zlepšení podle NYHA, ke kterému došlo v prvních třech měsících studie, se udrželo i během druhého roku. Spirapril se také ukázal jako dobře tolerovaný inhibitor ACE. Autoři se u žádného z pacientů nesekali s angioneurotickým edémem. Hypotenze a kašel se objevily pouze u 0,6 % nemocných. Také incidence laboratorních nežádoucích účinků byla nízká a většina byla ve vztahu k základnímu onemocnění. Plazmatická koncentrace kreatininu se významně nezvýšila, stejně jako jaterní funkce. Výsledky druhého roku prodloužení studie ukázaly, že spirapril je velmi účinný a bezpečný inhibitor ACE u pacientů s chronickým srdečním selháním.

Další indikace

V roce 1994 byla publikována randomizovaná, dvojité zaslepená překřížená studie, v níž byl hodnocen potenciální antiischemický účinek spiraprilu u 19 pacientů s one-

mocněním koronárních tepen (ICHs) a reprodukovatelnou námahovou depresí úseků ST, avšak bez přítomnosti hypertenze či srdečního selhání. Měření TK, srdeční frekvence a ergometrický test byly provedeny po 2 týdnech léčby spirapilem, resp. podávání placebo. TK v klidu se významně nezměnil, námahová deprese ST zůstávala po spiraprilu bez signifikantní změny, a to i přes snížení součinu TK a srdeční frekvence při maximální námaze. Počet anginózních záchvatů a spotřeba nitrátů se prakticky nezměnily. Signifikantní snížení námahové ischemie u normotenzních pacientů s ICHs při podávání spiraprilu se nepodařilo prokázat.¹⁸

Léčba hypertenze a nefropatie, jak u diabetu, tak i u jiných forem onemocnění ledvin, je obvykle založena na snížení TK pomocí léčebného režimu založeného na inhibitory ACE. Pacienti s chronickou diabetickou nefropatií a/nebo chronickým ledvinným selháním jsou potenciálně ohroženi hromaděním léčiva v případě, že se látka vylučuje glomerulární filtrací. Z tohoto pohledu spirapril představuje výhodnou volbu, neboť bylo prokázáno, že i v případě pokročilého renálního selhání (clearance kreatininu pod 0,3 ml/s) nedochází ke klinicky významnému zvýšení koncentrace spiraprilu (24 hodin po podání). Proto není nutné měnit dávku ani se obávat hromaděním léku v organismu a jeho zesíleného účinku či rozvoje nežádoucích účinků. Obecně lze říci, že inhibitory ACE jsou integrální součástí léčby nemocných s nefropatií. Trpí-li pacient ledvinným selháním, může být vhodné podávat léčivo, které má také alternativní způsoby vylučování, například spirapril.¹⁹ V zaslepené studii s 2týdenním zahajovacím obdobím s placebem a 4týdenním léčebnou periodou, provedené u 49 pacientů s hypertenzí, kteří měli před léčbou diastolický TK v rozmezí 95–115 mm Hg, a s různým stupněm poškození ledvin, byl podáván spirapril v dávce 6 mg 1x denně. Na konci zahajovacího období a na konci léčby byla funkce ledvin hodnocena clearancí technecia-99m-DTPA (měření rychlosti glomerulární filtrace – GFR); clearance radiojodem (¹³¹I) značeného jodohippuranu sodného (měření průtoku plazmy ledvinami – RPF) a clearance kreatininu (Cl_{cr}). Během léčby spirapilem nebyly zjištěny žádné statisticky významné rozdíly v GFR ani Cl_{cr}. U nemocných s renální insuficiencí se RPF prakticky nezměnil, zatímco u normální Cl_{cr} došlo během léčby aktivní látkou k nárůstu o asi 10 %. Autoři studie uzavírají, že u pacientů s mírnou až středně těžkou hypertenzí a různým stupněm renální insuficience je spirapril v dávce 6 mg denně účinnou a dobře snášenou terapií hypertenze.²⁰

Bezpečnost a snášenlivost

Z uvedených studií je patrné, že spirapril jako představitel inhibitorů ACE je lékem bezpečným a dobře snášeným, výskyt suchého kašle nepřesahoval 2 %, rovněž snížení renálních funkcí nebylo při respektování snížené dávky významné. Zjištění změny TK a srdeční frekvence po první dávce spiraprilu a po 14 dnech léčby u pacientů s CHSS (třída NYHA II–IV) a u zdravých dobrovolníků bylo cílem studie

Špinarové a spol.,²¹ kteří vyšetřili 24 pacientů s CHSS (NYHA II–IV). Všichni pacienti byli léčeni digoxinem a diuretiky, 75 % užívalo nitráty. Kontrolní soubor tvořilo 12 dobrovolníků. TK byl měřen vsedě každých 30 minut po dobu prvních 4 hodin, dále každých 60 minut následujících 10 hodin, a následně každých 24 hodin po užití léku. Měření byla zopakována po dvou týdnech léčby spirapilem v dávce 6 mg. Signifikantní pokles TK i SF byl patrný již prvních 30 minut po podání léku a přetrvával mezi 2. a 8. hodinou, s maximem mezi 4. a 6. hodinou po užití léku. Z nežádoucích účinků byla pozorována v jednom případě symptomatická a v jednom asymptomatická hypotenze 80/40 mm Hg hodinu po podání léku u dvou astenických žen s hmotností 48 a 50 kg. V kontrolní skupině došlo k poklesu TK rovněž po 30 minutách, maximální pokles byl zaznamenán mezi 2. a 4. hodinou po užití léku, po 14 hodinách byl ještě patrný statisticky významný pokles TK a po 24 hodinách byl TK na výchozích hodnotách. Po celou dobu sledování nebyly zjišťovány významné změny v tepové frekvenci. Po dvou týdnech léčby spirapilem v dávce 6 mg byl zaznamenán nevýznamný pokles TK a SF. Nebyly nalezeny rozdíly mezi hodnotami TK v průběhu dne v 1. a ve 14. dnu. Nevyskytly se žádné vedlejší účinky.

Lékové interakce

Vzhledem k hypotenznímu působení spiraprilu lze očekávat synergický účinek s diuretiky, a proto je nutné počítat při jejich současném podávání s rizikem významné hypotenze, a to zejména na začátku léčby. V případě kalium šetřících diuretik je třeba mít na zřeteli i riziko možné hyperkalémie v důsledku inhibice aldosteronu.

V literatuře bývá popisována zhoršená exkrece lithia, nicméně tento vztah je uváděn v souvislosti s celou skupinou inhibitorů ACE.²² Podobně je v souvislosti se souběžným užitím některých imunosupresiv/cytostatik či allopurinolu popisováno riziko leukopenie.²³

Ve studii se zdravými dobrovolníky bylo zjištěno, že mezi spirapilem a digoxinem nedochází k žádné klinicky významné interakci.²⁴ K podobnému závěru vedla i léčba v kombinaci s warfarinem.^{23,25} Dále bylo zjištěno, že spirapril významně neinteraguje s glibenclamidem, diclofenakem, cimetidinem, rifampicinem, hydrochlorothiazidem ani s nicardipinem.⁵

Konzumace potravin s vysokým obsahem tuku může poněkud omezit intenzitu absorpce.

Dávkování

Hypertenze: úvodní dávka (1. den) je 3 mg (u renovaskulární hypertenze a u nemocných současně léčených diuretiky 1,5 mg), udržovací dávka je 3–6 mg 1x denně.

Srdeční selhání: úvodní dávka (1. den) 1,5 mg, udržovací dávka obvykle 3–6 mg 1x denně. Při těžší poruše funkce ledvin či při hypotenzii je nutné snížení dávky.

Závěr

Inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu spirapril rozšířil širokou paletou léčiv v této skupině antihypertenziv. Podobně jako u většiny ostatních inhibitorů ACE je nositelem farmakologického účinku aktivní metabolit spiraprilat, jehož dlouhý biologický poločas umožňuje účinné podávání v jedné denní dávce. Spirapril má podobně jako ostatní

inhibitory ACE kardioprotektivní, nefroprotektivní a vazo-
protektivní účinky. V terapii hypertenze máme k dispozici dostatek srovnávacích klinických studií, jejichž výsledky ukazují srovnatelnou antihypertenzní účinnost jako u jiných skupin antihypertenziv. V terapii srdečního selhání byla se spiraprilem provedena studie CASSIS. K dispozici jsou také údaje u pacientů s diabetickou nefropatií a rizikových pacientů s ICHS.

Literatura

- Umehura K, Zierhut W, Rudin M, et al. Effect of spirapril on left ventricular hypertrophy due to volume overload in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;19:375–81.
- Thurmann PA, Stephens N, Heagerty AM, Kenedi P, Weidinger G, Rietbrock N. Influence of isradipine and spirapril on left ventricular hypertrophy and resistance arteries. *Hypertension* 1996;28:450–6.
- Arend U, Albrecht S, Meisel E, Schmidt J. Influence of ACE inhibitor spirapril on left ventricular hypertrophy. *Fortschr Med Orig* 2002;120:147–50.
- Petersen LJ, Petersen JR, Talleruphuus U et al. A randomized and double-blind comparison of isradipine and spirapril as monotherapy and in combination on the decline in renal function in patients with chronic renal failure and hypertension. *Clin Nephrol* 2001;55:375–83.
- Grass P, Gerbeau C, Kutz K. Spirapril: pharmacokinetic properties and drug interactions. *Blood Press Suppl* 1994;2:7–13.
- Stein G, Sierakowski B, Grass P, Haufe CC, Jansa U, Weidinger G. Pharmacokinetics of spirapril and spiraprilat in patients with chronic renal failure. *Blood Press Suppl* 1994;2:47–53.
- Hayduk K, Kraul H. Efficacy and safety of spirapril in mild-to-moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;34 Suppl 1:S19–23.
- Schmidt J, Kraul H. Clinical experience with spirapril in human hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;34 Suppl 1:S25–30.
- Fairhurst GJ. A multicentre multidose study of the efficacy and safety of spirapril in mild-to-moderate essential hypertension. UK Study Group of Spirapril in Hypertension. *Blood Press Suppl* 1994;2:77–80.
- Vreugdenhil G, van Montfrans GA, Jacobs MC, et al. 24-hour ambulatory blood pressure monitoring and spirapril in mild to severe essential hypertension: a randomized dose comparison. *Blood Press Suppl* 1994;2:23–30.
- Widimský J, Lanska V, Hulínský V. Spirapril in the therapy of mild and moderately severe hypertension. A Czech and Slovak multicenter study. *Vnitřní Lék* 1995;41:744–52.
- Manolis AJ, Beldekos D, Handanis S, Haralabidis G, et al. Comparison of spirapril, isradipine, or combination in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: effects on LVH regression and arrhythmogenic propensity. *Am J Hypertens* 1998;11:640–8.
- Abarquez RF Jr, Sy RG, Castillo RR. Efficacy of slow-release oral isradipine in moderate-to-severe hypertension with add-on spirapril. *Am J Hypertens* 1993;6:775–95.
- Guitard C, Lohmann FW, Alfiero R, Ruina M, Alvisi V. Comparison of efficacy of spirapril and enalapril in control of mild-to-moderate hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997;11:449–57.
- Widimský J, Kremer HJ, Uhlir O. Czech and Slovak spirapril intervention study (CASSIS). A randomized, placebo and active-controlled, double-blind multicentre trial in patients with congestive heart failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1995;49:95–102.
- Jerie P, Kremer HJ, Uhlir O, Widimský J. Česká a slovenská intervenční studie spiraprilu (studie CASSIS). Randomizovaná, dvojité slepá, multicentrická, placebem kontrolovaná studie u chronického srdečního selhání. *Vnitřní Lék* 1997;43:351–58.
- Widimský J, Jerie P, Kremer HJ, Uhlir O, Nikodymová L. Léčba srdečního selhání spiraprilem – otevřená fáze studie CASSIS. Analýza druhého roku prodloužení studie CASSIS. *Vnitřní Lék* 1997;43:359–62.
- Thurmann P, Rietbrock N. Angiotensin-converting enzyme inhibition with spirapril in patients with coronary artery disease. *Blood Press Suppl* 1994;2:73–76.
- Jardine AG, Elliott HL. ACE inhibition in chronic renal failure and in the treatment of diabetic nephropathy: focus on spirapril. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;34 Suppl 1:S31–4.
- Stein G, Sierakowski B, Jansa U, Haufe CC. Spirapril in chronic renal failure. *Blood Press Suppl* 1994;2:54–60.
- Špinarová L, Špinar J, Vítovec J, Toman J, Štefka M. Změny v krevní tlaku a srdeční frekvenci během léčby ACE inhibitory spiraprilem – srovnání první dávky a chronického užití. *Cor Vasa* 1994;36:73–6.
- Teitelbaum M. A significant increase in lithium levels after concomitant ACE inhibitor administration. *Psychosomatics* 1993;34:450–53.
- Mignat C, Unger T. ACE inhibitors. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf* 1995;12:334–47.
- Johnson BF, Wilson J, Johnson J, Flemming J. Digoxin pharmacokinetics and spirapril, a new ace inhibitor. *J Clin Pharmacol* 1991;31:527–30.
- Mignat C, Unger T. ACE inhibitors. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf* 1995;12:334–47.
- Song JC, White CM. Clinical pharmacokinetics and selective pharmacodynamics of new angiotensin converting enzyme inhibitors: an update. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:207–24.
- Thurmann PA, Stephens N, Heagerty AM, et al. Influence of isradipine and spirapril on left ventricular hypertrophy and resistance arteries. *Hypertension* 1996;28:450–6.