

# Обзор фармакокинетических и фармакодинамических свойств ингибиторов АПФ

**П.В. Мирошенков**  
СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

В настоящее время на российском рынке лекарств представлены десять ингибиторов АПФ. Ряд из них показан для лечения сердечной недостаточности, а некоторые больше подходят для терапии проводимой после инфаркта миокарда (ИМ). Также они широко используются в терапии артериальной гипертонии (АГ). Несмотря на имеющееся сходство, ингибиторы АПФ различаются по фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам. Эта обзорная статья содержит основные данные по фармакокинетике ингибиторов АПФ.

Ангиотензинпревращающий фермент выполняет жизненно важную функцию регулирования ренин-ангиотензиновой системы (РАС). РАС через ангиотензин II (АТ II) регулирует такие физиологические функции, как поддержание АД, водно-электролитного баланса и объёма крови [1,2]. АТ II является мощным вазоактивным веществом и стимулятором секреции альдостерона, он превращается из неактивного ангиотензина I (АТ I) как при участии АПФ, так и без него. Помимо воздействия на РАС, АПФ инактивирует брадикинин, отщепляя от него C-терминальный дипептид. Известно, что брадикинин вызывает вазодилатацию, что связано со стимуляцией продукции окиси азота и его натрийуретическим действием. Следовательно, АПФ регулирует баланс между сосудосуживающими и минералосохраняющими свойствами АТ II и вазодилатирующими и натрийуретическими свойствами брадикинина. Когда АТ II связывается с рецепторами АТ I, возникают следующие эффекты: вазоконстрикция, пролиферация интимы и гладких мышц сосудов, задержка натрия и жидкости, симпатическая активация. Каждый из этих эффектов играет свою роль в патогенезе артериальной гипертензии [3].

**Различия химической структуры.** Хотя все ингибиторы АПФ являются аналогами 2-метилпропионил-L-пролина, эти вещества могут различаться по индивидуальной химической структуре. Ингибиторы АПФ обратимо связываются с ангиотензинпревращающим ферментом, образуя цинковый лиганд [4]. Функциональная группа связывания с АПФ через цинковый компонент является важнейшим структурным отличием этих веществ [5]. Большинство ингибиторов АПФ, включая квинаприл, эналаприл, периндоприл, лизиноприл, мок-эксиприл, рамиприл и трандолаприл, имеют карбоксильную функциональную группу. В настоящее время каптоприл является единственным АПФ, который содержит сульфидильную группу, а фозиноприл – фосфинильную группу [6,7]. Некоторые фармакодинамические характеристики этих веществ могут быть связаны с данными группами.

**Пролекарства.** Все ингибиторы АПФ, кроме каптоприла и лизиноприла являются пролекарственными эфирами и чтобы превратиться в активные метаболиты должны подвергнуться биотрансформации в печени (гидролиз эфира) [8]. Суффикс «ат» отражает активность компонента [5], так эналапатрилат является активным метаболитом пролекарства эналаприла. Эти пролекарства были созданы для улучшения абсорбции и биодоступности, обеспечивая в организме депо для длительного лекарственного действия [8]. Как оказалось, в исследованиях наблюдались некоторые различия начальной абсорбции пролекарств ингибиторов АПФ. Однако при длительном использовании эти различия не являлись клинически значимыми [5]. Пациенты с тяжёлой печёночной дисфункцией могут лучше переносить лечение каптоприлом или лизиноприлом, которые не нуждаются в печёночной биоактивации [6]. Однако необходимость назначения по упомянутой причине каптоприла или лизиноприла возникает редко, потому что сопутствующая печёночная дисфункция при артериальной гипертензии почти не встречается [6].

**Тканевая активность АПФ.** АПФ присутствует в эндотелиальных клетках эпителия и нейроэпителиальных клетках мозга как мембраннызованная форма, а также содержится в растворимой форме в крови и других жидкостях организма [9]. Все ингибиторы АПФ абсорбируются через ЖКТ, но различия в липофильности и размере их молекул влияют на скорость прохождения через клеточные мембранны или гематоэнцефалический барьер [6]. При прохождении через клеточную мембрану ингибитор АПФ может блокировать тканевую ренин-ангиотензиновую систему и все паракринные и аутоакринные функции тканевого АТ II [6]. Данные, полученные на экспериментальных животных, подтверждают, что ингибиторы АПФ на уровне тканевой ренин-ангиотензиновой системы различных органов проявляют свои ингибиторные эффекты в различной степени. В настоящее время из доступных

Таблица 1.

## Фармакологические свойства различных ингибиторов АПФ

Препараты	Связывающая группа	Пролекарство	Липофильность
Каптоприл	Сульфидрильная	Нет	+
Квинаприл	Карбоксильная	Да	++
Лизиноприл	Карбоксильная	Нет	0
Моэксиприл	Карбоксильная	Да	Нет данных
Периндоприл	Карбоксильная	Да	+
Рамиприл	Карбоксильная	Да	+
Трандолаприл	Карбоксильная	Да	++
Фозиноприл	Фосфинильная	Да	+++
Эналаприл	Карбоксильная	Да	++
Эналаприлат	Карбоксильная	Нет	++

ингибиторов АПФ наибольшей липофильностью обладает фозиноприл, а лизиноприл наименьшей (табл. 1) [5,6,10].

Способность проникать через липидный барьер – только один фактор ингибирования АПФ [11]. Другой важной детерминантой ингибиторной активности является связывание тканевого АПФ. Было доказано, что только рамиприл продемонстрировал активность ингибирования тканевого АПФ *in vivo* у людей [12].

Эффективность ингибиторов АПФ в основном определяется измерением количества ингибитора АПФ, необходимого для блокирования 50% активности ангиотензин-превращающего фермента в плазме крови [6], что позволяет использовать очень небольшие дозы лекарств и минимизировать возможную токсичность. Продолжительность ингибиторной активности является другим важным параметром действия этих препаратов. Ингибиторы АПФ при очень высоких концентрациях в состоянии блокировать 100% активности ангиотензинпревращающего фермента. В исследованиях показано уменьшение ингибиторной активности при снижении уровня концентрации препаратов [6]. Более медленная диссоциация комплексов ингибитора АПФ приводит к более продолжительному действию, и такое лекарство можно принимать один раз в день. Различия в стабильности комплексов ингибиторов АПФ были изучены для препаратов с похожими структурами: рамиприла, эналаприла и каптоприла. При тестировании ингибиторов АПФ рамиприл быстро образует первоначальный ферментингибирующий комплекс с АПФ со сродством в 7 раз больше, чем у эналаприла и в 47 раз выше, чем у каптоприла [13]. Рамиприл-ферментный комплекс диссоциирует в 72 раза медленнее, чем АПФ-комплекс с каптоприлом, и в 6 раз более медленнее, чем комплекс эналаприл-АПФ [13,14]. Медленная диссоциация рамиприла из комплекса с АПФ обеспечивает длительность действия и позволяет установить благоприятные режимы дозирования препарата [6].

**Фармакокинетика.** Большинство ингибиторов АПФ элиминируется главным образом через почки, а небольшое количество выделяется через печень [6]. Вне зависимости от путей элиминации все ингибиторы АПФ выводятся в виде активных соединений [6]. Таким обра-

зом, когда путь элиминации меняется (например, при почечных заболеваниях), возникает тенденция к аккумуляции активного соединения. Однако существует также компенсаторное повышение фракционной экскреции лекарства при изменении пути элиминации (например, через печень), когда один из путей элиминации ограничен (например, через почки). Лизиноприл является единственным ингибитором АПФ, который не нуждается в печёночном метаболизме [6]. Воздействие перитонеального диализа на концентрацию большинства ингибиторов АПФ в настоящее время не изучено [5].

Эффекты минимальной концентрации – это уменьшение эффекта препарата, такого как снижение АД, наблюдаемое в конце интервала дозирования, как раз перед приёмом следующей дозы. Лекарства для лечения артериальной гипертензии (АГ) с однократным режимом дозирования обычно назначаются утром. Однако эффекты минимальной концентрации возникают, как правило в утреннее время, когда АД резко возрастает во время процесса подъёма с постели [15]. Эффекты максимальной концентрации возникают через 2-4 часа после приёма препарата. В соответствии с принятыми рекомендациями оптимальная антигипертензивная терапия должна обеспечивать 24-часовую эффективность при однократном режиме дозирования и иметь, как минимум, 50% соотношения остаточного АД, измеренного через сутки после приема препарата к максимальному (пиковому) снижению АД (T/P – through/peak) [16]. Это предохраняет от возможных негативных последствий возникающих при минимальных концентрациях.

Таблица 2.  
Соотношения Т/Р для ингибиторов АПФ

Препараты	Число исследований	Т/Р, %
Квинаприл	3	< 10-40
Трандолаприл	4	50-100
Лизиноприл	8	30-70
Эналаприл	6	40-79
Рамиприл	2	50-63
Моэксиприл	2	0-9
Каптоприл	1	25
Фозиноприл	1	64

Данные исследований показывают, что не все ингибиторы АПФ с однократным режимом дозирования со-

Таблица 3.

## Взаимодействие лекарств с ингибиторами АПФ

Взаимодействующее лекарство	Эффекты
<i>Взаимодействие на уровне класса</i>	
Диуретики/симпатолитики	Аддитивный гипотензивный эффект
Калийсберегающие диуретики	Гиперкалиемия
НПВС	Потеря гипотензивного действия
Литий	Литиевая токсичность
<i>Взаимодействие с отдельными ингибиторами АПФ</i>	
Пища/антациды	Снижают абсорбцию каптоприла и моэксиприла
Тетрациклины	Снижение абсорбции тетрациклических препаратов при приеме вместе с квинаприлом
Аллопуринол	Повышает гиперчувствительность при совместном назначении с каптоприлом

ответствуют рекомендациям Агентства по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарств (FDA) по соотношению T/P, которое должно быть > 50% [15]. Только эналаприл, фозиноприл, рамиприл и трандолаприл имеют среднее значение T/P > 50%.

Использование препаратов с однократным режимом дозирования по сравнению с короткодействующими ингибиторами АПФ, имеет следующие преимущества: 1) улучшение комплаентности пациентов, 2) возможность снижения стоимости лечения за счет изготовления меньшего количества таблеток, 3) более мягкий и продолжительный контроль АД, 4) снижения риска внезапной смерти, инфаркта или инсульта, связанных с неожиданным подъемом АД после ночного сна [16]. Кроме того, препараты с высокими значениями T/P в большей степени поддерживают антигипертензивный эффект в случае пропущенной дозы.

**Безопасность.** В целом ингибиторы АПФ переносятся хорошо. Как и любые гипотензивные препараты ингибиторы АПФ могут вызывать гипотензию, степень которой является дозозависимой [1]. В таких случаях пациентам рекомендуют начинать лечение ингибиторами АПФ с меньших доз [1].

После приема ингибиторов АПФ может возникать такая серьезная реакция как ангионевротический отек. Реакция характеризуется отеком губ, языка, рта, носа и других частей лица. Ангионевротический отек обычно развивается в течение первого месяца лечения, хотя были сообщения об его развитии спустя несколько лет после начала терапии [1]. Ингибиторы АПФ могут вызывать сухость во рту и продолжительный кашель, что иногда диктует необходимость отмены этих препаратов [1,17]. Кашель чаще проявляется у женщин, чем у мужчин [1]. Причина кашля пока не выявлена, но предполагается, что он может возникать в результате повышения уровня брадикинина субстанции-Р и стимуляции с-волокон блуждающего нерва.

Терапия ингибиторами АПФ может приводить к гиперкалиемии, так как эти лекарства блокируют образование АТ II, стимулирующего продукцию альдостерона [1]. Гиперкалиемия также может быть связана с сопутствующим назначением препаратов калия и калийсбе-

регающих диуретиков [1]. Однако сообщения о гиперкалиемии, связанной с приемом ингибиторов АПФ, в основном встречаются при терапии пациентов с сопутствующими заболеваниями почек и редко - у пациентов с нормальной почечной функцией.

Ингибиторы АПФ с сульфогидрильной связывающей группой чаще ассоциируются с такими неблагоприятными реакциями, как нейтропения, нефротический синдром, нарушения вкуса, кожные сыпи, чем препараты с карбоксильной и фосфинильной связывающими группами [1,18]. В тоже время эти неблагоприятные реакции не приписываются ингибиторам АПФ, т.к. точные механизмы их развития в настоящее время не определены [18].

Кожная сыпь в основном является дозозависимой и возникает у 1% пациентов. Обычно она макуло-папулезная и сопровождается зудом. Нарушение вкуса чаще возникает при лечении каптоприлом, чем другими ингибиторами АПФ. Нейтропения развивалась менее чем у 0,05% пациентов, но возникала чаще у пациентов с почечной недостаточностью или коллагенозами [1]. Некоторые лекарственные взаимодействия, наблюдавшиеся при назначении ингибиторов АПФ, присущи всем препаратам группы, в то время как другие являются специфичными для конкретных лекарств [1,5,18,19] (табл. 3). Как ранее упоминалось, гиперкалиемия может возникать при совместном использовании ингибиторов АПФ с калийсберегающими диуретиками и/или препаратами калия [1]. Использование НПВС может приводить к снижению гипотензивного эффекта ингибиторов АПФ [18]. Предполагается, что механизм, обусловливающий такое взаимодействие, включает ингибирование простагландинов нестероидными противовоспалительными средствами. НПВС ингибируют синтез простагландинов через блокирование фермента циклооксигеназы, в то время как ингибиторы АПФ стимулируют высвобождение вазодилатирующих простагландинов путем блокирования катаболизма брадикинина.

Специфические лекарственные взаимодействия характерны для таких препаратов, как каптоприл, эналаприл и лизиноприл. Лечение этими ингибиторами АПФ

и сопутствующая терапия препаратами лития от 10 дней нескольких недель может привести к литиевой токсичности [19]. Квинаприл, который содержит магний, связывается с тетрациклином, вызывая снижение абсорбции тетрациклинов на 28-37%. В литературе есть два сообщения о тяжёлых реакциях гиперчувствительности у пациентов, принимавших каптоприл и аллопуринол [19].

**Заключение.** Структурные особенности среди ингибиторов АПФ обуславливают отличия их основных свойств - эффективности, сродства, фармакокинетических параметров и токсичности. Величины Т/Р позволяют определить, какие из препаратов будут эффективными

при их назначении один раз в сутки. Ингибиторы АПФ хорошо переносятся. Некоторые неблагоприятные реакции встречаются чаще при назначении препаратов с сульфидильной функциональной группой. Гипотензия является наиболее клинически значимым побочным действием терапии ингибиторами АПФ. Повышенный уровень калия также представляется интересом, особенно у пациентов с нарушенной почечной функцией или у тех, кто одновременно принимает калийсберегающие диуретики и/или препараты калия. Продолжительный кашель может потребовать отмены терапии ингибиторами АПФ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Brown N.J., Vaughan D.E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation*. 1998; 97:1411-20.
2. Greenwald L., Becker R.C. Expanding the paradigm of the renin-angiotensin system and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am Heart J.* 1994; 128:997-1009.
3. Hollenberg N.K. European Society of Cardiology: angiotensin II antagonists in hypertension and beyond. *Angiotensin II antagonists: why is there so much excitement?* *Am J Manag Care*. 1998; 4(suppl 7):S384-7.
4. Ondetti M.A. Structural relationships of angiotensin converting-enzyme inhibitors to pharmacologic activity. *Circulation*. 1988; 77 (pt 2) : 174-8.
5. White C.M. Pharmacologic, pharmacokinetic and therapeutic differences among ACE inhibitors. *Pharmacotherapy*. 1998; 18:588-99.
6. Leonetti G., Cuspidi C. Choosing the right ACE inhibitor: a guide to selection. *Drugs*. 1995; 49:516-35.
7. Materson B.J., Preston R.A. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension. A dozen years of experience. *Arch intern Med*. 1994; 154:513-23.
8. Reid J.L. From kinetics to dynamics: are there differences between ACE inhibitors? *Eur Heart J*. 1997; 18: E1 4-8.
9. Skidgel R.A., Erdos E. Biochemistry of angiotensin I-converting enzyme. In: Robertson J.I.S, Nicholls M.G., eds. *The renin-angiotensin system*. New York: Gower Medical Publishing; 1993:10.1-10.
10. Verme-Gibboney C. Oral angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *Am J Health Syst Pharm*. 1997; 54:2689-703.
11. Rangoonwata B., Rosenthal J. Management of hypertension and its sequelae with ACE inhibitors: biochemical, pharmacological, and clinical aspects. *Int J Clin Pract*. 1998;52:492-500.
12. Erman A., Winkler J., Chen-Gal B. et al. Inhibition of angiotensin converting enzyme by ramipril in serum and tissue of man. *Hypertens*. 1991; 9:1057-62.
13. Vasmant D., Bender N. The renin-angiotensin system and ramipril, a new converting enzyme inhibitor. *J Cardio Vasc Pharmacol*. 1989;14 (suppl4):S46-52.
14. Bunning P. Kinetic properties of the angiotensin converting enzyme inhibitor ramiprilat. *J Cardio Vasc Pharmacol*. 1987;10(suppl 7):S31-5.
15. Zannad F., Matzinger A., Larche J. Trough/peak ratios of once daily angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. *Am J Hypertens*. 1996; 9:633-43.
16. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*. 1997; 157:2413-46.
17. Luque C.A., Vasquez Ortiz M. Treatment of ACE inhibitor-induced cough. *Pharmacotherapy*. 1999;19:804-10.
18. Mignat C., Unger T. ACE inhibitors. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf*. 1995; 12:334-47.
19. Hebel S.K., Bemham T.H., eds. *Drug facts and comparisons*. St. Louis: Facts and Comparisons, Inc.; 2000.