

• 综 述 •

血管紧张素转化酶抑制剂

南通市医药管理局(江苏南通, 226002) 徐权恩

血管紧张素转化酶抑制剂(简称 ACEI) 是一类肾素血管紧张素系统(RAS)拮抗剂。自1980年美国施贵宝公司的卡托普利(Captopril)上市后, 1984年默克公司的依那普利(Enalapril)相继问世, 用于治疗高血压病和心力衰竭。由于它们疗效确切, 销售额急剧上升, 已成为第2、3位世界畅销药物^[1-3]。已批准生产销售的 ACEI 至今已达10种, 估计近两年还有几个品种要陆续上市(表1)。

一、药理作用^[4,5]

卡托普利和依那普利分别使周围血管阻力降低10~50%和7~25%, 后负荷降低使每搏量与心排血量增多15~40%。治疗中肺微血管嵌入压、肺动脉压和右心房压均减低, 前负荷也减小, 使肺充血改善。静脉扩张可能是继发于血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)减少后的交感神经活力降低。

心力衰竭时, 肾血流减少, 交感神经活性增高, 以及利尿治疗等均使 RAS 激活, AngⅡ与醛固酮(ALD)浓度增高导致血管收缩, 血容量增加, 使左心室的排空受阻,

心排出量进一步减少, 此时使用 ACEI 抑制 RAS, 有利于纠正心力衰竭。

卡托普利有降低血胆固醇和甘油三酯、增高血高密度脂蛋白、降低血糖、增加胰岛素敏感性等作用。卡托普利和依那普利有滞钾作用, 此作用可能与 ALD 分泌减少有关。

二、药代动力学^[6-9]

卡托普利口服后吸收快, 15分钟后即可在血中测出, 60~90分钟达高峰, 吸收率为60~75%。依那普利的生物利用度为36~44%, 吸收不受食品的影响。依那普利在肝内转化为有 ACE 抑制活性的依那普利拉(一种二乙溴乙酰胺)、所以依那普利是前体药物。卡托普利及其代谢产物主要经肾排出, 口服后的消除半衰期为1.7小时, 静脉注射后的半衰期为1.9小时。肾功能减退时均延长。口服依那普利后33%见于粪便(原药6%, 依那普利拉27%), 61%见于尿中(原药18%, 依那普利拉43%)。单次口服依那普利后, 1小时达血药峰值。而依那普利拉的达峰时间为2小时, 此时相当于 ACE 抑制作用开始, 半衰期为4~8小时, 此时相当

于作用高峰。依那普利的高峰浓度与肾功能损害程度呈正比，与肾小球滤过率成反比。

各种新 ACEI 的药代动力学特点见表 1 所示。

表 1 ACEI 的药代动力学性质^[8,9]

ACEI	前体 药物	含SH	t _{max} (h)	血浆 t _{1/2} (h)	生物 利用度 (%)	排出方式	作用 时间	每日剂量 (mg)	备注
卡托普利 Captopril	-	+	0.5~1.5	2	70	肾	慢	25~150	上市
阿拉普利 Alacepril	+	+	1~2	1.9~5		肠/肾	长	25~150	上市
芬替普利 Fentiapril	-	+				肾	中	7.5~30	川期
匹伐普利 Pivalopril	+	+					慢	30~150	川期
佐芬普利 Zofenopril	+	+	1.0	5.5	78	肾	长	5~10	川期
依那普利 Enalapril	+	-	1.0	11.0	40	肾	长	2.5~40	上市
赖诺普利 Lisinopril	-	-	7.0	12.6	25	肾	长	10~80	上市
西拉普利 Cilazapril	+	-	1~2	1.5~2.0	52	肠/肾	长	5~20	上市
地拉普利 Delapril	+	-	1.0	0.3~1.8		肾	长	30~60	上市
喷托普利 Pentopril	+	-	0.57	0.7	66	肾	中	125~400	川期
培哚普利 Perindopril	+	-	4~8	>30		肾	长	4~8	上市
喹那普利 Quinapril	+	-	1.5	2~3	70~80	肝、肾	长	5~20	上市
雷米普利 Ramipril	+	-	0.3~2.0	11~27	54~65	肾	长	2.5~10	上市
司派普利 Spirapril	+	-	2~4	1.7~1.9		胆	长	12.5~100	川期
福辛普利 Fosinopril	+	-	2.4~4.2	4~15	25~29	肝/肠/肾	长	10~160	上市
贝那普利 Benazepril	+	-	1~2	21~22		肾	长	10~20	川期

三、临床应用

1. 高血压^[10~12]

轻至重度原发性高血压均可治疗。近 5 年中，英美均有 20 多万患者使用过卡托普利或依那普利。现已批准这两种 ACEI 为轻到中度高血压的一线治疗药。

国产卡托普利和依那普利经临床随机双盲或单盲法试验证明治疗高血压的效果为 68.9~74%，卡托普利和依那普利的疗效间无明显的差别。

2. 充血性心力衰竭^[13,14]

ACEI 用于治疗充血性心力衰竭已取得肯定疗效。它能减轻正常及高血压状态时急性充血性心力衰竭的程度。单剂给药即可产生明显的血液动力学改变，如全身和肺血管阻力下降，心指数、心输出量增加等。长期服药，心功能明显改善。对常规治疗无效的患者，使用 ACEI 多数有效。对各类充血性心力衰竭中以对无机械梗阻的顽固性心力衰竭疗效尤佳，对先天性心脏病引起的心衰

疗效较差。目前，ACEI 主要作为联合用药用于一般治疗无效的顽固性心衰和不宜使用洋地黄的患者。

3. 缺血性心脏病^[16]

近年来，实验室和人体的研究中已证明 ACEI 可以增加冠状动脉血流。初步临床试验发现卡托普利对稳定型心绞痛有效。最近发现 ACEI 对缺血性心肌有以下的保护作用：(1)减小心肌梗塞范围；(2)改善区域性冠状动脉血流；(3)减轻早期左室扩张与梗塞的扩展；(4)减低左室前后负荷等。ACEI 在缺血性心脏病中的应用前景还有待临床进一步验证。

四、不良反应

多数反应与剂量大 (600~1200 mg/d) 有关，而且在肾功能不良时的不良反应更为多见。不良反应包括皮疹、消化系统症状、咳嗽、造血障碍、肝功能异常等^[16,17]。减量到每日使用 150 mg 以下的剂量，疗效不减而副作用大减。依那普利的副作用与卡托

普利相似,但发生率较低,如头痛、眩晕、倦怠、腹泻、恶心、皮疹、咳嗽、低血压、味觉异常等依那普利可偶见肾衰竭、血液紊乱神经性水肿,卡托普利可偶见蛋白尿、神经性水肿、血液紊乱等,ACEI的不良反应中:(1)没有中枢神经系统的反应;(2)没有代谢方面的不良反应如高血糖、高血脂、高尿酸、低血钠、低血钾等;(3)没有反射性的心动过速、液体潴留和高血压的反映;(4)不激发或加重心衰、哮喘、周围血管病、心动过缓、脸红和鼻充血等现象。

五、剂量和给药方式

对高血压患者,卡托普利6.25 mg开始,可渐增至10~40 mg/d,最长达75~100 mg/d,分1~2次口服。依那普利则每天10~40 mg,分1~2次口服。肾功能不良时适当减小剂量。对心衰患者,为防止低血压,开始给卡托普利6.25 mg/d或依那普利2.5 mg/d,如无反应,可增加卡托普利12.5~25 mg,每天2~3次,或依那普利5~10 mg,每天1~2次口服。

ACEI用于高血压和充血性心力衰竭的治疗,不仅适用于年轻患者,而且适用于老年患者^[10],可提高患者的生活质量和降低死亡率^[18]。使用ACEI后不会降低血钾浓度,不影响血脂水平,对减少中风和心肌梗塞有利。但是,ACEI是否可代替 β -阻滞剂或利尿剂,各种ACEI之间是否可以互相取代,还需要作进一步的临床试验和进行长期的比较。

根据最近报道的各种ACEI的临床结果看,除卡托普利和依那普利外,其它所有的ACEI的适应症,还都限于用标准治疗无

效和不宜于标准治疗或者有不良反应的高血压患者。除雷米普利在治疗剂量所用的费用有较大的吸引力外,其它的ACEI费用相差无几^[20]。因此,我国没有必要对已上市或正在上市的十几个ACEI新品种都进行仿效开发。

参考文献

- [1] Scrip 1988, Review Issue:12
- [2] Scrip 1989, Review Issue:20
- [3] Scrip 1990, Review Issue:21
- [4] Gavras H et al; Hypertension 1989, 11 (Suppl2):137
- [5] Rotmensch HH et al; Med Clin North Am 1988, 72:399
- [6] Todd PA; Drugs 1986, 31:198
- [7] Brogden RN et al; Drugs 1988, 36:540
- [8] McAreavey D et al; Drugs 1990, 40:326
- [9] Salvetti A; Drugs 1990, 40:800
- [10] The 1988 report of the Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 1988, 148:1023
- [11] 王宪衍等; 中华心血管病杂志 1990, 18:79
- [12] 杨培林等; 新药与临床 1991, 10:17
- [13] 王汉民等; 中华心血管病杂志 1990, 18:74
- [14] 林传骥; 中华心血管病杂志 1990, 18:55
- [15] Daly P et al; Circulation 1985, 71:317
- [16] Frohlich ED; Hypertension 1989, 13 (Suppl 1):125
- [17] Weber MA; Am J Med 1988, 84(4A):16
- [18] Croog SH et al; New Eng J Med 1986, 314:1657
- [19] Ball SG; J Cardiovasc Pharmacol 1988, (Suppl 8):S105
- [20] Scrip 1990, 25/7, P.23