

血管紧张素转移酶抑制剂的合理使用

刘 蔚 陆维艾(北京 100091 解放军 309 医院)

自从 20 年前发现血管紧张素转移酶抑制剂(Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEIs)以来,其在药物治疗领域发挥着越来越重要的作用。卡托普利是第一个口服有效的 ACEIs,目前已有 14 个 ACEIs 问世,其中 9 个被美国 FDA 批准上市,它们是卡托普利、贝那普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、莫维普利、喹那普利、雷米普利及群多普利。虽然这些药物的作用性质相似,但药动学、药效学及临床适应症等各异,本文就其药动学、药效学、药物相互作用及副作用方面,简略地阐述如何合理使用 ACEIs。

1 药动学

1.1 ACEIs 与血管紧张素转移酶中 Zn^{2+} 的结合: ACEIs 家族根据与酶中 Zn^{2+} 结合的功能基团的不同分为三类^[1]:第一类含巯基,以卡托普利为代表。第二类含羧基,包括苯那普利、依那普利、赖诺普利、莫维普利、喹那普利、雷米普利及群多普利。第三类含磷酸基,只有福辛普利。ACEIs 与酶中 Zn^{2+} 结合的位点数及结合的强弱决定了 ACEIs 作用的强弱。血管紧张素转移酶(ACE)存在于血循环及局部组织中,ACEIs 的抗高血压作用与其抑制组织中的 ACE 密切相关。贝那普利、喹那普利、雷米普利、群多普利对组织中的 ACE 抑制作用更强,因此,它们的抗高血压作用更强^[2]。

1.2 前体药物与活性药物:除卡托普利及赖诺普利以外,其它的 ACEIs 皆为前体药物(前药),是活性药物的酯类形式。前药的亲脂性更强,因而吸收完全迅速。

在肝脏中,前药去酯化水解成有活性的代谢物,同时肝药酶也将活性药物代谢成非活性化合物。因此,肝功能障碍及肝血流量降低的患者(如充血性心力衰竭患者)ACEIs 的代谢转化率降低。但是充血性心力衰竭时,赖诺普利、依那普利的药时曲线变化较小,这是因为胃肠吸收的减少及第一关卡效应平衡了肝肾清除率的减少。赖诺普利为一活性药物,主要由肾脏消除,可以用于肝功能不全的患者。当考虑选择活性药物或前药时应考虑达峰时间 t_{max} 在高血压的早期治疗中,ACEIs 抑制循环中的 ACE 比抑制组织中的 ACE 更重要,因此,血浆药物浓度出现越早,抗高血压作用亦越早,如卡托普利的 t_{max} 为 1h,口服起效迅速,经 1h 达最高血浓度,另外贝那普利、莫维普利的 t_{max} 为 1.5h,降压作用也较早出现。

1.3 消除途径及消除半衰期:大多数 ACEIs 主要由肾脏排泄,贝那普利、福辛普利、雷米普利、莫维普利及群多普利部份由肝脏排泄,因此,对于肾功能减退的患者,可以选择以上这些具有两种消除途径的 ACEIs。但是在患者肾脏损害时只有福辛普利的剂量不用调整。

绝大部份 ACEIs 呈多相消除^[3],消除半衰期 $t_{1/2p}$ 与抗高血压作用的维持时间并不总是相一致,原因是其它一些性质如亲合力,与酶结合强弱同样影响着降压作用的持续时间^[4]。例如,卡托普利及喹那普利的 $t_{1/2p}$ 都只有 2h,但喹那普利与组织中的 ACE 具有强大的亲合力,因此,喹那普利日服一次抗高血压作用可以持续

24h,而卡托普利需日服两次或三次。

1.4 食物的影响:食物影响 ACEIs 的吸收^[5]。饱餐后卡托普利的生物利用度降低 40%,低脂饮食莫维普利的峰浓度 c_{max} 及药时曲线下面积 AUC 分别下降 70% 及 40%,高脂饮食则分别下降 80% 及 50%。福辛普利,喹那普利,雷米普利及群多普利的吸收速率会因食物而降低。食物不减少贝那普利,依那普利及群多普利的吸收速率会因食物而降低。食物不减少贝那普利,依那普利及赖诺普利的胃肠吸收。建议卡托普利餐前 1h 服用,莫维普利空腹服用。目前尚不知道食物对 ACEIs 药动学方面的影响如何转换成临床药效方面的影响。

2 药效学

2.1 高血压:现有的 ACEIs 均可用于高血压的治疗。主要作用机制为抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAS),另外 ACEIs 还可抑制激肽酶,造成缓激肽的堆积,加强 PGI_1 及 PGI_2 的合成,降低周围交感神经张力。ACEIs 在降低血压的同时可维持大脑的自我调节功能。各种 ACEIs 的降压作用相似只是起效时间及达峰时间不同,如口服卡托普利 12~18min 起效,1h 达峰值,赖诺普利 1h 起效,7h 达峰值,群多普利 2h 起效,4h 达峰值。这些区别只有在处理一些紧急情况需要迅速降压时意义较大,长期用药的情况下意义不大。

ACEIs 单药治疗可控制 50% 的轻、中度高血压患者的血压,与噻嗪类利尿剂合用时,则可控制 80% 患者的血压,其中包括一些重症高血压患者。国际高血压同盟建议将 ACEIs 作为一线药用于原发性高血压患者,特别是伴有糖尿病及充血性心力衰竭的患者。

高血压患者常伴有左室肥厚,左室肥厚是心血管疾病发病及死亡的危险因素之一。ACEIs、钙拮抗剂、 β -受体阻滞剂及利尿剂均可逆转左室肥厚,其中 ACEIs 的作用最强^[6]。国外多家临床实验结果表明 ACEIs 可提高左室机能障碍患者的生存期。

为维持 24h 平衡、持续降压,以减少对靶器官的损害及心血管不良事件发生。FDA 建议除应保持有效的抗高血压作用外,同时必须使药时曲线中波谷浓度与波峰浓度之比值大于 50%。在一天服药一次的情况下,依那普利、赖诺普利、群多普利的波谷/波峰 > 50%,而贝那普利、喹那普利、雷米普利 < 50%^[7]。

ACEIs 对血脂、血糖、尿酸无不良影响。适用于血脂紊乱,不耐糖及高尿酸血症的高血压患者。同时 ACEIs 虽然可提高支气管反应性,但不损害肺功能,故亦可用于伴有慢性梗阻性肺部疾病的高血压患者。

2.2 慢性心力衰竭:慢性心力衰竭引起左室功能紊乱,从而激活神经激素(如交感神经系统,肾素血管紧

张素系统,赖 AA 加压素)代偿机制,使系统血管阻力提高,水钠潴留,心脏抑制,心力衰竭进一步加重,造成恶性循环^[8]。充血性心力衰竭的常规治疗用洋地黄及利尿剂,虽可缓解症状,但不能阻断这种恶性循环。ACEIs 通过降低血浆血管紧张素 II 和醛固酮水平而使心脏前、后负荷减轻,有助于阻断上述恶性循环,故 ACEIs 可用于顽固性慢性心力衰竭,对洋地黄,利尿剂和血管扩张剂无效的心力衰竭患者也有效。

大量前瞻性研究显示 ACEIs 可降低充血性心力衰竭患者的发病率及死亡率,降低心肌梗死的发生率。依那普利及卡托普利对改善充血性心力衰竭患者的运动耐受性及改善症状^[9]。最近 FDA 批准卡托普利、依那普利、赖诺普利、喹那普利、福辛普利、雷米普利及群多普利可用于治疗心力衰竭^[10]。心衰患者初次用药时可选择首剂效应较小,作用时间短的 ACEIs,如卡托普利,当已知患者对 ACEIs 的血流动力学作用时,可选择一长效制剂加强作用,典型的适应症为:左室射血分数降低,用量为卡托普利 50mg/次、3 次/日,依那普利 10mg/次、2 次/日,赖诺普利 5~20mg/日,喹那普利 10~20mg/次、2 次/日,肾功能损害或由于利尿剂的使用造成低血钠,低血容量时,需调整剂量。

2.3 心肌梗塞形成后:心肌梗塞形成后肾素-血管紧张素系统激活,左室机能障碍开始发生,常规建议疗法为溶栓药,阿司匹林及 β -阻滞剂。多中心临床试验证明,心梗急性期应用 ACEIs,可使儿茶酚胺水平及室性心率失常降低,缺血面积降低,心梗慢性期应用 ACEIs,可降低心衰等并发症的发生^[11]。初始剂量应个体化,同时须监测血流动力学反应。FDA 批准卡托普利,雷米普利,赖诺普利及群多普利可用于心肌梗塞形成后的治疗。

2.4 肾性糖尿病:进行性肾衰是胰岛素依赖型及非依赖型糖尿病患者发病率及死亡率的一个重要因素。非胰岛素依赖型(II型)糖尿病患者绝大多数都有典型的三联症:高血压,蛋白尿,肾小球滤过率下降,胰岛素依赖型(I型)糖尿病患者只有 40% 有上述三联症。ACEIs 通过减少血管紧张素 II 的生成,增加肾血流量,提高肾小球滤过率,同时选择性地降低肾小球后的阻力,保护肾功能,降低肾衰的发生率。在糖尿病的实验模型上,ACEIs 较常规降压药降低入球动脉压,减慢疾病进程。临床试验证明,肾性糖尿病患者用卡托普利治疗较不用者,肾功能降低的速率减慢,对于 I 型糖尿病患者,卡托普利降低血清肌酐,使因肾衰而死亡的发生率下降 50%^[12]。目前认为 ACEIs 可用于 I 型糖尿病的治疗,至于对 II 型糖尿病患者的肾功能是否具有

保护作用,仍在研究中。目前美国 FDA 仅批准卡托普利用于肾性糖尿病(I型胰岛素依赖型)及视网膜病变。

3 副作用^[13,14]

咳嗽:发生率为25%,无特殊疗法可减轻由ACEIs产生的咳嗽,只有减量或停药。

皮疹:发生率为10%,常在用药头4周内发生,停药或减量后可消失。

味觉异常:发生率为7%,含巯基的ACEIs如卡托普利容易产生。

首剂效应:当患者钠含量及循环容量降低时易发生首剂低血压效应,如患者同时应用利尿剂时,或患者有呕吐、腹泻发生时,ACEIs用于治疗心衰时更容易发生首剂低血压反应。为了防止发生首剂效应,可在开始应用ACEIs的前几天停用利尿剂及其它一些有可能产生低血压的药物,限盐或在初次应用时选择短效的ACEIs。

肾功能减退:心衰或血容量减少时,肾脏低靠血管紧张素II来维持肾小球滤过,在初次应用ACEIs时可能发生急性肾衰,造成患者单侧或双侧肾动脉狭窄,因此在治疗的初始阶段必须密切注视肾功能。ACEIs中卡托普利可增加肾血流量,但较少引起蛋白尿及肾病综合征。

中性粒细胞减少:不常见,通常在应用高剂量卡托普利3个月后发生,有肾病,胶原血管病,自体免疫疾病的患者容易发生。停用ACEIs后白细胞数迅速恢复。有报道应用ACEIs引起中性白细胞减少而造成死亡的事件。

血管性水肿:尽管血管性水肿较少发生,但在应用ACEIs的过程中可随时发生。当血管性水肿影响到喉,造成呼吸困难时,应立即停药并予以相应的治疗,情况严重时可用1:1000肾上腺素,二苯羟胺, H_2 拮抗剂及皮质类固醇激素治疗。

肝脏毒性:ACEIs较少引起肝损害,所产生的肝脏毒性通常为胆汁郁积型。

4 药物相互作用^[15]

ACEIs与利尿剂合用,降压作用增强。为防止低血压效应,可在开始用ACEIs之前停用利尿剂或增加盐的摄取。若有必要继续使用利尿剂,则须从小剂量开始服用ACEIs,同时在开始服用的头几个小时密切监视血压变化。

ACEIs与保钾利尿剂合用时,如螺内酯(安体舒通),可能产生高血钾,若患者有低血钾症必须合用时,则需监视电解质水平。

阿司匹林可以干扰ACEIs对心衰病人的保护作用。

非甾体类抗炎药如吲哚美辛(消炎痛)干扰ACEIs的降压作用,特别是对于低肾素型高血压患者,二者合用还可能引起高血钾。

有报道锂与ACEIs合用引起锂中毒。

ACEIs与 β 拮抗剂,甲基多巴,硝酸盐,钙拮抗剂,胍苯哒嗪,哌唑嗪及地高辛合用时没有不良相互作用发生。

参考文献

- 1 Leonetti G, Cuspidi C. Choosing the right ACE inhibitor: a guide to selection. *Drugs*, 1995, 49: 516.
- 2 Burris JF. The expanding role of angiotensin converting enzyme inhibitors in the management of hypertension. *J Clin Pharmacol*, 1995, 35: 337.
- 3 Todd PA, Goa KL. Enalapril: a reappraisal of its pharmacology and therapeutic use in hypertension. *Drugs*, 1992, 43: 346.
- 4 Zannad F. Duration of action of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Am J Hypertens* 1995, 8: 75.
- 5 Angiotensin converting enzyme inhibitors. In: *Drug Facts and Comparisons*. St Louis: Wolters Kluwer, 1997: 164.
- 6 Dahlof B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: a meta analysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens*, 1992, 5: 95.
- 7 Zannad F. Trandolapril: how does it differ from other angiotensin converting enzyme inhibitors. *Drugs*, 1993, 46 (suppl2): 172.
- 8 Sigurdsson A, Held P, Swedberg K. Short and long term neurohormonal activation of following acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 1993, 126: 1068.
- 9 Ruddy MC, Kostis JB, Frishman WH, Sonnenblick EH (eds): *Cardiovascular pharmacotherapeutics*. New York: McGraw Hill, 1997: 131.
- 10 ASHP Commission on Therapeutics: ASHP therapeutic guidelines on angiotensin - converting - enzyme inhibitors in patients with left ventricular dysfunction. *Am J Health Syst Pharm*, 1997, 54: 299.
- 11 Latini R, Maggioni AP, Flather M, et al. ACE inhibitor use in patients with myocardial infarction: summary of evidence from clinical trials. *Circulation*, 1995, 92: 3132.
- 12 Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin - converting enzyme inhibitor on diabetic nephropathy: the collaborative study group. *N Engl J Med*, 1993, 329: 1456.
- 13 Angiotensin converting enzyme inhibitors. In: *Drug facts and comparisons*. St. Louis: Wolters Kluwer, 1997: 164.

- 14** Alderman CP. Adverse effects of the angiotensin – converting enzyme inhibitors. *Ann Pharmacother*, 1996, 30:55.
- 15** Pickering TG. The use of angiotensin converting enzyme inhibitors in combination with other antihypertensive agents. *Am J Hypertens*, 1991, 4:73.