

Особенности фармакокинетики эналаприла у больных артериальной гипертензией в зависимости от скорости клубочковой фильтрации

М.В. Журавлева^{✉1,2}, А.Б. Прокофьев^{1,2}, А.И. Дмитриев^{✉1}, С.А. Белков¹, Е.С. Мельников^{1,2}, Т.А. Родина¹, А.А. Данько¹

¹ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

✉dmitriev-doc@mail.ru

Аннотация

Цель. Изучение фармакокинетики эналаприла у больных артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от величины назначенной дозы препарата и состояния функции почек для повышения эффективности и безопасности лечения.

Материалы и методы. Исследование выполнено в группе из 328 больных (107 мужчин и 221 женщина в возрасте от 43 до 88 лет), поступивших на лечение по поводу АГ 1–2-й степени. При поступлении в качестве основного гипотензивного препарата назначался эналаприл в дозах от 2,5 до 20 мг дважды в день. Пациентам проводили терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) для определения концентрации эналаприла и его метаболита – эналаприлата.

Результаты. Среди обследованных больных в 31% случаев имело место снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин, причем у 9 (3%) пациентов СКФ составляла менее 30 мл/мин. Указанное свидетельствует о высокой распространенности хронической болезни почек среди больных АГ. При проведении ТЛМ эналаприла у обследованных пациентов с АГ и сниженной СКФ (<60 мл/мин) концентрация в сыворотке крови основного метаболита была в 1,5–2 раза выше, чем у больных со СКФ более 60 мл/мин.

Заключение. Целесообразно проведение ТЛМ с определением концентраций эналаприла и эналаприлата в сыворотке крови пациентов, получающих препарат в высоких дозах и имеющих нарушение функции почек. При назначении эналаприла в высоких дозах больным со сниженной СКФ концентрация эналаприлата значительно превышает аналогичные показатели у больных с нормальной СКФ и в ряде случаев выходит за рамки терапевтического диапазона, что свидетельствует о необходимости рассмотрения вопроса о коррекции схемы лечения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, эналаприл, фармакокинетика, терапевтический лекарственный мониторинг, персонализированная медицина.

Для цитирования: Журавлева М.В., Прокофьев А.Б., Дмитриев А.И. и др. Особенности фармакокинетики эналаприла у больных артериальной гипертензией в зависимости от скорости клубочковой фильтрации. CardioСоматика. 2019; 10 (3): 37–41. DOI: 10.26442/22217185.2019.3.190409

Original Article

Pharmacokinetics of enalapril in patients with arterial hypertension depending on the glomerular filtration rate

Marina V. Zhuravleva^{✉1,2}, Aleksei B. Prokofiev^{1,2}, Artem I. Dmitriev^{✉1}, Sergei A. Belkov¹, Evgenii S. Melnikov^{1,2}, Tatiana A. Rodina¹, Andrei A. Danko¹

¹Scientific Center for Expertise of Pharmaceuticals for Medical Use, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

✉dmitriev-doc@mail.ru

Abstract

Aim. To study the pharmacokinetics of enalapril in patients with arterial hypertension, depending on the value of the prescribed dose of enalapril and the state of renal function to improve the efficiency and safety of treatment.

Materials and methods. The study was performed in a group of 328 patients (107 men and 221 women aged 43 to 88 years) who received treatment for hypertension of 1–2 degrees. As the main antihypertensive drug was prescribed enalapril in doses of 2.5 to 20 mg twice a day. Patients underwent therapeutic drug monitoring to determine the concentration of enalapril and its metabolite – enalaprilat.

Results. Among the examined patients in 31% of cases there was a decrease in GFR less than 60 ml/min, and in 9 (3%) patients GFR was less than 30 ml/min. This indicates a high prevalence of chronic kidney disease among patients with hypertension. During therapeutic drug monitoring enalapril in patients with hypertension and reduced GFR (less than 60 ml/min) serum concentration of the main metabolite was 1.5–2 times higher than in patients with GFR more than 60 ml/min.

Conclusion. It is advisable to carry out therapeutic drug monitoring to determine the concentrations of enalapril and enalaprilat in the serum of patients receiving the drug in high doses and having impaired renal function. In the appointment of enalapril in

high doses to patients with reduced GFR, the concentration of enalaprilat significantly exceeds similar indicators in patients with normal GFR and in some cases goes beyond the therapeutic range, indicating the need to consider the correction of the treatment regimen.

Key words: arterial hypertension, chronic kidney disease, enalapril, pharmacokinetics, therapeutic drug monitoring, personalized medicine.

For citation: Zhuravleva M.V., Prokofiev A.B., Dmitriev A.I. et al. Pharmacokinetics of enalapril in patients with arterial hypertension depending on the glomerular filtration rate. *Cardiosomatics*. 2019; 10 (3): 37–41. DOI: 10.26442/22217185.2019.3.190409

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения артериальная гипертензия (АГ) является фактором риска смертности номер один, поскольку ежегодно во всем мире 13% всех случаев смерти связаны с высоким артериальным давлением (АД) [1]. Высокий уровень АД был ведущим фактором преждевременной смерти в 2015 г., на который приходится почти 10 млн смертей и более 200 млн инвалидизаций [2]. В то же время АГ является значимым фактором развития хронической болезни почек (ХБП). АГ стала второй по распространенности причиной хронической почечной недостаточности среди пациентов после сахарного диабета [2]. В связи с этим основополагающим принципом в лечении АГ является снижение риска отдаленных осложнений и смертности [2, 3].

Комплаенс в приеме предписанных антигипертензивных препаратов также остается значимой проблемой для большинства пациентов, особенно в связи с тем, что адекватный контроль АД часто требует использования нескольких лекарственных препаратов, вызывая дополнительные побочные эффекты и, как следствие, низкую приверженность терапии [2].

Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) является одной из ключевых терапевтических мишеней у пациентов с АГ, так как гиперактивность РААС тесно связана с высоким АД. РААС контролирует объем циркулирующей крови и электролитный баланс в организме человека и, следовательно, является важным регулятором гемодинамической стабильности [4]. Блокаторы РААС – наиболее широко используемый класс препаратов для лечения АГ. В настоящее время клинически значимыми препаратами, блокирующими РААС, являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Помимо снижения эффектов ангиотензина II ИАПФ опосредуют также снижение деградации брадикинина, что приводит к высвобождению оксида азота и простагландинов, и, как следствие, дополнительному расширению сосудов [5].

Экспериментальные и клинические исследования показывают, что ИАПФ могут предотвратить прогрессию ХБП [6]. Проспективные клинические испытания демонстрируют, что ИАПФ снижают протеинурию и препятствуют прогрессированию почечной недостаточности в большей степени, чем это может быть объяснено только их эффектами снижения АД [6]. Проведенный в 2012 г. метаанализ показал, что прием ИАПФ в качестве антигипертензивных препаратов связан со статистически значимым 10% снижением смертности от всех причин [6]. Поэтому ИАПФ занимают одно из ведущих мест в мире для лечения АГ. Наиболее часто используемым препаратом при этом в течение длительного времени остается эналаприл. Эналаприл является пролекарством и сам по себе оказывает слабое антигипертензивное действие. Активный метаболит эналаприла – эналаприлат образуется в организме при гидролизе под действием эстераз печени [7]. Именно он максимально опреде-

ляет гипотензивный эффект. В связи с преимущественным выведением эналаприла почками – 60% (20% – в неизменном виде и 40% – в виде эналаприлата) [8] выраженность и длительность гипотензивного действия при приеме эналаприла во многом определяется скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), которая может значительно варьировать у разных пациентов.

Цель данной работы – изучение фармакокинетики эналаприла у больных АГ в зависимости от величины назначенной дозы препарата и состояния функции почек для повышения эффективности и безопасности лечения.

Материалы и методы

Исследование было выполнено в группе из 328 больных (107 мужчин и 221 женщина в возрасте от 43 до 88 лет), поступивших на лечение по поводу АГ 1–2-й степени. При поступлении в качестве основного гипотензивного препарата назначался эналаприл в дозах от 2,5 до 20 мг дважды в день. Доза назначаемого эналаприла зависела от степени АГ. На 3-й день приема препарата каждому пациенту проводили терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ). Концентрация эналаприла и эналаприлата определялась дважды: перед очередным приемом препарата (1-я проба: концентрация эналаприла – Э1, концентрация эналаприлата – ЭТ1) и через 4 ч после приема (2-я проба: концентрация эналаприла – Э2, концентрация эналаприлата – ЭТ2). Состояние функции почек у обследованных больных оценивалось по СКФ, которая рассчитывалась по калькулятору CKD-EPI [9]. Измерение АД производилось офисным методом и суточным мониторингом АД. У всех больных в процессе лечения был достигнут целевой уровень АД (<130/80 мм рт. ст.).

В работе использовался селективный, чувствительный и воспроизводимый метод количественного определения эналаприла и его активного метаболита эналаприлата в сыворотке крови человека методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Расчеты при количественном определении проводили методом внешнего стандарта. Калибровочная зависимость носила линейный характер в диапазоне концентраций 1–250 нг/мл [10].

Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ SPSS Statistics 22 и Microsoft Office Excel. Сравнение средних данных независимых выборок осуществляли при помощи t-критерия Стьюдента. Достоверным уровнем отличий принимали вероятность не менее 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Распределение обследованных больных АГ по группам в зависимости от СКФ представлено в табл. 1. Деление на группы происходило с учетом современной классификации ХБП [9]. Пациенты, относящиеся к группе ХПБ 5 (СКФ <15 мл/мин), в исследовании не участвовали.

Таблица 1. Распределение обследованных больных в зависимости от СКФ

Table 1. Distribution of the examined patients depending to the glomerular filtration rate

СКФ, мл/мин	≥90	60–90	30–60	15–30
Число пациентов	74 (22%)	154 (47%)	91 (28%)	9 (3%)
Средняя СКФ, мл/мин (M±σ)	98,9±7,3	75±8,6	49,9±7,6	27,1±4,2

Таблица 2. Частота назначения разных доз эналаприла больным с разной СКФ

Table 2. Frequency of prescription of different doses of enalapril in the patients with different glomerular filtration rate

Суточная доза, мг/сут	СКФ≤60 мл/мин	СКФ>60 мл/мин
	абс. число пациентов (отн. число)	абс. число пациентов (отн. число)
5	21 (24%)	37 (18%)
10	39 (44%)	85 (42%)
20	21 (24%)	64 (32%)
40	7 (8%)	15 (7%)

Таблица 3. Концентрации эналаприла и эналаприлата в сыворотке крови пациентов в зависимости от СКФ

Table 3. Patients' serum concentrations of enalapril and enalaprilat depending on the glomerular filtration rate

	СКФ<60	СКФ>60
Число пациентов	100	228
Возраст, лет (M±σ)	75,3±11,4	64,6±9,6
Суточная доза, мг (M±m)	14,5±1,0	15,3±0,6
СКФ, мл/мин (M±σ)	47,9±9,9	82,7±13,9
Э1, нг/мл (M±m)	1,5±0,9	0,0±0,4
ЭТ1, нг/мл (M±m)	38,5±5,2*	19,6±1,0*
Э2, нг/мл (M±m)	9,5±1,6	7,7±0,8
ЭТ2, нг/мл (M±m)	65,0±7,7*	42,9±2,3*

*Различия между сравниваемыми группами достоверны ($p<0,05$).*Differences between the compared groups are significant ($p<0,05$).**Таблица 4. Концентрации эналаприла и эналаприлата в сыворотке крови пациентов, принимающих эналаприл в дозе 10 и 20 мг/сут, в зависимости от СКФ**

Table 4. Serum concentrations of enalapril and enalaprilat in the patients who took enalapril at a dose of 10 mg/day and 20 mg/day, depending on the glomerular filtration rate

	10 мг/сут		20 мг/сут	
	>60	≤60	>60	≤60
Число пациентов	80	38	63	19
Возраст, лет (M±σ)	65,4±10,0	75,9±8,6	64,2±9,0	76,5±8,6
СКФ, мл/мин (M±σ)	83,8±14,8	47,9±9,6	80,9±13,2	48,9±8,0
Э1, нг/мл (M±m)	<НПКО	<НПКО	1,9±1,3	5,5±4,8
ЭТ1, нг/мл (M±m)	17,6±1,4*	26,2±3,1*	24,0±1,8**	45,6±6,5**
Э2, нг/мл (M±m)	5,7±1,2	6,4±1,5	9,0±1,6	12,2±3,7
ЭТ2, нг/мл (M±m)	32,8±2,1	39,2±4,0	57,3±5,4**	99,9±14,0**

*Различия между сравниваемыми группами принимавших эналаприл в дозе 10 мг/сут достоверны ($p<0,05$). **Различия между сравниваемыми группами принимавших эналаприл в дозе 20 мг/сут достоверны ($p<0,05$). НПКО – нижний предел количественного определения.*Differences between the compared groups that took enalapril at a dose of 10 mg/day are significant ($p<0,05$). **Differences between the compared groups that took enalapril at a dose of 20 mg/day are significant ($p<0,05$).

Среди обследованных больных в 31% случаев имело место снижение СКФ<60 мл/мин, причем у 9 (3%) пациентов СКФ составляла менее 30 мл/мин. Указанное свидетельствует о высокой распространенности ХБП среди больных АГ. Частота назначения различных доз эналаприла больным в сравниваемых группах представлена в табл. 2.

Наиболее часто эналаприл назначался в суточных дозах от 10 до 20 мг. При проведении ТЛМ эналаприла у обследованных больных АГ со сниженной СКФ (<60 мл/мин) концентрация в сыворотке крови основного метаболита была в 1,5–2 раза выше, чем у больных с СКФ>60 мл/мин (табл. 3). Клинически при этом повышение концентрации эналаприлата в ряде случаев сопровождалось нежелательными побочными эффектами препарата (головная боль, головокружение, артериальная гипотония) и требовало кор-

рекции дозировки, а у некоторых больных – отмены препарата.

Сравнение концентраций эналаприла и эналаприлата в сыворотке крови пациентов со сниженной и нормальной СКФ, принимающих эналаприл в разных суточных дозах, представлено в табл. 4.

У обследованных пациентов в обеих сравниваемых группах (10 и 20 мг эналаприла в сутки) концентрация ЭТ1 и ЭТ2 была существенно выше у лиц со сниженной СКФ. Однако статистически значимые различия концентраций эналаприлата через 4 ч после приема препарата имели место лишь у лиц, получавших эналаприл в дозе 20 мг/сут. В указанной группе средняя концентрация ЭТ2 составляла 99,9±14 нг/мл, что в 2 раза превышало верхнюю границу терапевтического диапазона (10–50 нг/мл). Именно в этой группе некоторые пациенты предъ-

являли жалобы на головную боль, головокружение, эпизоды снижения АД.

В качестве примера приводим следующий клинический случай. Пациентка Б., 78 лет, поступила в стационар в связи с развитием гипертонического криза с жалобами на головную боль, головокружение. При обследовании пациентки по данным биохимического анализа крови выявлено снижение СКФ – по формуле $СКД-EP1=36$ мл/мин. Назначена терапия эналаприлом в дозе 10 мг/сут (по 5 мг 2 раза в день). Однако, несмотря на стабилизацию АД, сохранялись жалобы на головокружение и головную боль, особенно в обеденное и вечернее время. Многократно в течение недели зафиксированы эпизоды снижения АД до 105/50 мм рт. ст. С учетом сохраняющихся жалоб и имеющейся ХБП было проведено определение концентрации эналаприла и эналаприлата в сыворотке крови. В 1-й пробе (перед очередным приемом препарата) концентрация активного вещества – эналаприлата (ЭТ1) была в рамках терапевтического диапазона (ТД) – 40,3 нг/мл (норма 10–50 нг/мл). Однако во 2-й пробе (через 4 ч после приема препарата) концентрация ЭТ2 на пике действия составила 97,4 нг/мл, что почти в 2 раза превышало ТД. С учетом полученных данных дозировка эналаприла была снижена до 2,5 мг 2 раза в день. С целью полноценного контроля АД к терапии был добавлен амлодипин 2,5 мг/сут. АД при повторных измерениях у пациентки оставалось в пределах нормы (<130/80 мм рт. ст.), не отмечалось эпизодов гипотонии. Субъективно отметила улучшение самочувствия, отсутствие головной боли и головокружения. Через 3 дня проведен повторный ТЛМ препарата: в 1-й пробе ЭТ1 – 28,5 нг/мл; во 2-й пробе ЭТ2 – 53,9 нг/мл (верхняя граница ТД). Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии.

Выводы

1. При проведении ТЛМ эналаприла у обследованных пациентов с АГ и сниженной СКФ (<60 мл/мин) концентрация в сыворотке крови основного метаболита была в 1,5–2 раза выше, чем у больных с сохраненной СКФ.
2. При назначении эналаприла в высоких дозах больным со сниженной СКФ концентрация ЭТ1 и ЭТ2 значительно превышала аналогичные показатели у больных с нормальной СКФ и в ряде случаев выходила за рамки терапевтического диапазона, что свидетельствовало о необходимости рассмотрения вопроса о коррекции схемы лечения.

Информация об авторах / Information about the authors

Журавлева Марина Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. клин. фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), зам. дир. Центра клинической фармакологии ФГБУ НЦЭСМП. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>

Прокофьев Алексей Борисович – д-р мед. наук, проф. каф. клин. фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), дир. Центра клинической фармакологии ФГБУ НЦЭСМП. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>

Дмитриев Артем Иванович – науч. сотр. Центра клинической фармакологии ФГБУ НЦЭСМП. E-mail: dmitriev-doc@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5101-454X>

Белков Сергей Александрович – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. Центра клинической фармакологии ФГБУ НЦЭСМП. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5587-5918>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A et al. Comparative Risk Assessment Collaborating G. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002; 360: 1347–60.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018; 39: 3021–104.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Joint National Committee on Prevention DE, Treatment of High Blood Pressure. National Heart L, Blood I, National High Blood Pressure Education Program Coordinating C. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206–52.
4. Skeggs LT, Dorer FE, Kahn JR et al. The biochemistry of the renin-angiotensin system and its role in hypertension. *Am J Med* 1976; 60: 737–48.
5. Marketou M, Kintsurashvili E, Papanicolaou KN et al. Cardioprotective effects of a selective B(2) receptor agonist of bradykinin post-acute myocardial infarct. *Am J Hypertens* 2010; 23: 562–8.
6. Van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *Eur Heart J* 2012; 33: 2088–97.
7. Thomsen R et al. In vitro drug metabolism by human carboxylesterase 1: focus on angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Drug Metab Dis* 2014; 42 (1): 126–33.
8. <https://rlsnet.ru>.
9. Inker LA, Astor BC, Fox CH et al. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD. *Am J Kidney Dis* 2014; 63 (5): 713–35.
10. Родина ТА., Мельников ЕС., Соколов АВ. и др. Определение эналаприла и его активного метаболита эналаприлата в плазме крови методом ВЭЖХ-МС/МС при персонализации фармакотерапии больных артериальной гипертензией. *Эксперим. и клин. фармакология*. 2015; 78 (10): 15–20.
[Rodina TA, Melnikov ES, Sokolov AV. et al. Opređenje enalapri-la i ego aktivnogo metabolita enalaprilata v plazme krvi metodom VEZhKh-MS/MS pri personalizatsii farmakoterapii bol'nykh arterial'noi gipertenziei. *Eksperim. i klin. farmakologiya*. 2015; 78 (10): 15–20 (in Russian).]

Marina V. Zhuravleva – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Scientific Center for Expertise of Pharmaceuticals for Medical Use. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>

Aleksei B. Prokofiev – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Scientific Center for Expertise of Pharmaceuticals for Medical Use. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>

Artem I. Dmitriev – Research Officer, Scientific Center for Expertise of Pharmaceuticals for Medical Use. E-mail: dmitriev-doc@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5101-454X>

Sergei A. Belkov – D. Sci. (Med.), Prof., Scientific Center for Expertise of Pharmaceuticals for Medical Use. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5587-5918>

Мельников Евгений Сергеевич – канд. фарм. наук, ассистент каф. фармацевтической и токсикологической химии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), науч. сотр. Центра клинической фармакологии ФГБУ НЦЭСМП. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8993-4808>

Родина Татьяна Александровна – канд. хим. наук, науч. сотр. Центра клинической фармакологии ФГБУ НЦЭСМП. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0528-3068>

Данько Андрей Андреевич – канд. мед. наук, науч. сотр. Центра клинической фармакологии ФГБУ НЦЭСМП. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2963-5312>

Evgenii S. Melnikov – Cand. Sci. (Pharmaceut.), Scientific Center for Expertise of Pharmaceuticals for Medical Use. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8993-4808>

Tatiana A. Rodina – Cand. Sci. (Chemical), Scientific Center for Expertise of Pharmaceuticals for Medical Use. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0528-3068>

Andrei A. Danko – Cand. Sci. (Med.), Scientific Center for Expertise of Pharmaceuticals for Medical Use. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2963-5312>

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.06.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 17.09.2019