
Características farmacocinéticas de antagonistas de cálcio, inibidores da ECA e antagonistas de angiotensina II em humanos

Wellington Ribeiro, Marcelo Nicolás Muscará

Resumo

A hipertensão arterial é um dos fatores de risco mais importantes no estabelecimento e desenvolvimento de patologias cardíaco e/ou cerebrovasculares. Grandes investimentos são realizados pela indústria farmacêutica no desenvolvimento de novos fármacos e formulações anti-hipertensivas que garantam maior eficácia terapêutica e menores efeitos adversos. Os efeitos biológicos desses compostos (tanto os tóxicos como os terapêuticos) estão,

porém, sob a influência de fatores externos (alimentação, interações medicamentosas) assim como do estado funcional do próprio paciente, e freqüentemente essas alterações têm bases farmacocinéticas. Ao longo do presente artigo de revisão serão expostas algumas das características farmacocinéticas mais relevantes do ponto de vista clínico de agentes anti-hipertensivos, em particular aqueles pertencentes aos grupos de bloqueadores de canais de cálcio, inibidores da enzima conversora de angiotensina I (iECA) e antagonistas de receptores da angiotensina II.

Palavras-chave: Hipertensão arterial; Humanos; Farmacocinética; Cálcio; Angiotensina.

Recebido: 13/8/00 – Aceito: 19/9/00

Rev Bras Hipertens 8: 114-24, 2001

Introdução

De forma comum a todos os fármacos, aqueles empregados no tratamento da hipertensão arterial possuem vantagens terapêuticas inerentes, bem como desvantagens. A busca por novos fármacos anti-hipertensivos que

apresentem uma melhor especificidade, aliada a uma diminuição dos efeitos colaterais, é alvo de constantes pesquisas. Contudo, é plausível considerar que, quando um fármaco efetivo é utilizado, medidas adequadas devem ser empregadas para aumentar suas vantagens terapêuticas e minimizar as

desvantagens. Assim, uma melhor compreensão do mecanismo de ação e das propriedades farmacocinéticas dos fármacos anti-hipertensivos possibilita um emprego mais seguro desses compostos na prática clínica.

O desenvolvimento de novos fármacos (como entidades distintas, mas

Correspondência:

Marcelo N. Muscará

Departamento de Farmacologia, ICB – USP

Av. Prof. Lineu Prestes, 1524 – São Paulo - SP – CEP 05508-900.

Telefax: (0xx19) 3233-0946 – E-mail: mnmuscara@dglnet.com.br

muitas vezes derivados de um protótipo ou pertencentes a uma determinada classe) aponta à obtenção de moléculas com melhor perfil farmacocinético (meias-vidas de eliminação mais longas, objetivando assim níveis plasmáticos eficazes perduráveis) ou melhor relação estrutura-atividade biológica (através de alterações na estrutura molecular, possibilitando um aumento da especificidade). No caso de drogas anti-hipertensivas, esses fatores redundam em maior eficácia e segurança terapêutica no tratamento da hipertensão arterial¹. A relação existente entre a farmacocinética e a farmacodinâmica desses agentes constitui também uma importante base para um melhor regime terapêutico e possibilita a adaptação de dosagens para casos clínicos específicos^{2,3}.

Ao longo do presente artigo de revisão serão expostas algumas das características farmacocinéticas mais relevantes do ponto de vista clínico de agentes anti-hipertensivos, em particular aqueles pertencentes aos grupos de bloqueadores de canais de cálcio, inibidores da enzima conversora de angiotensina I (iECA), e antagonistas de receptores da angiotensina II.

Bloqueadores de canais de cálcio

Os bloqueadores de canais de cálcio (também chamados comumente de antagonistas de cálcio) têm exercido um importante papel no tratamento da hipertensão por mais de 20 anos. No final da década de 1970 e início da década de 1980, a nifedipina, o diltiazem e o verapamil serviram de base para o desenvolvimento de novos antagonistas de cálcio.

Atualmente, o aumento do número de antagonistas de cálcio (sejam novas formulações ou novas estruturas químicas) tem contribuído para uma mudança no cenário, possibilitando um

emprego mais apropriado quando comparado com outros agentes anti-hipertensivos. Pelo menos três fatores contribuíram para isso:

(a) Desenvolvimento de novas formulações de nifedipina e diltiazem, possibilitando melhor perfil farmacocinético;

(b) A introdução de novos compostos, principalmente do grupo das dihidropiridinas;

(c) As recentes evidências de efeitos prejudiciais das dihidropiridinas de ação curta em alguns grupos de pacientes.

Alguns autores têm proposto uma nova classificação para os antagonistas de cálcio⁴⁻⁶. Neste novo sistema de classificação, os antagonistas de cálcio são divididos de acordo com as suas propriedades químicas usuais e diferentes afinidades em relação aos diversos tipos de vasos e tecido cardíaco. Para este novo sistema classificatório, uma subdivisão foi adotada, sendo cada subclasse dividida em primeira, segunda e terceira geração. Esta subdivisão baseia-se tanto nas características farmacocinéticas quanto nos efeitos farmacodinâmicos.

Primeira geração

A primeira geração dos antagonistas de cálcio é representada pelos primeiros fármacos desta classe: verapamil, diltiazem, nifedipina e nicaldipina. Apresentam um rápido início de ação, promovendo uma ativação neuro-humoral, característica evidente das dihidropiridinas. Possuem também uma curta duração de ação, fazendo-se necessárias múltiplas administrações diárias. Esses fármacos apresentam acentuado efeitos cronotrópicos e inotrópicos negativos, observados principalmente para o diltiazem e verapamil.

Os efeitos anti-hipertensivos da nifedipina são resultantes de uma vasodilatação periférica, a qual desen-

cadeia atividade reflexa promovendo taquicardia e aumento do débito cardíaco. Dessa forma, tem se reconhecido uma maior preocupação no emprego desses fármacos em pacientes portadores de disfunção ventricular ou que sofreram infarto agudo de miocárdio. Foram observadas diferenças significativas para o pico da concentração plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) e a área sob a curva de concentração plasmática em função do tempo (AUC), após administração oral, devido à variação inter-individual decorrente do efeito de primeira passagem⁷⁻⁹. A nifedipina apresenta uma alta ligação a proteínas plasmáticas (98%), devido ao seu elevado caráter lipofílico. O volume de distribuição é cerca de 0,77 l/kg. A meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) é de 1,9 horas a 15,2 horas para doses de 10 mg e 20 mg de comprimidos de liberação controlada. A nifedipina é metabolizada no fígado a metabólitos inativos. Apresenta *clearance* total de 6,4 ml/min/kg, mas ajuste de dose não é requerido na insuficiência renal. Embora baixas concentrações plasmáticas de nifedipina tenham sido observadas em pacientes submetidos a hemodiálise, não foram, porém, consideradas significativas¹⁰⁻¹². Pacientes cirróticos têm apresentado um aumento no $t_{1/2}$ e na extensão de absorção. Esses pacientes apresentam um elevado risco de acúmulo do fármaco no organismo, levando ao aparecimento de efeitos tóxicos e devendo considerar-se redução nas doses¹¹. O *clearance* plasmático de nifedipina diminui com a idade. Pacientes geriátricos apresentam um aumento de 36% no $C_{m\acute{a}x}$ e 70% na média das concentrações plasmáticas, quando comparados com o grupo de pacientes mais jovens; de forma paralela, o efeito hipotensor e as reações adversas são mais proeminentes em pacientes idosos¹²⁻¹⁴. Hipotensão, taquicardia e falência renal aguda

são sintomas que apresentam uma maior incidência em pacientes com idade avançada (com valores de risco calculados da ordem de 1,1% para pacientes com cerca de 70 anos¹⁵).

A associação nifedipina-prazosin promove efeitos vasodilatadores adicionais, resultando em acentuada hipotensão. A combinação com diltiazem causa potencialização do efeito anti-hipertensivo, e o resultado dessa associação leva a um aumento dos níveis plasmáticos de nifedipina¹⁶.

O emprego terapêutico do verapamil é semelhante ao da nifedipina, mas, por apresentar ação no nódulo sino-atrial e átrio-ventricular, tem sido empregado também no tratamento da taquicardia supraventricular e na fibrilação atrial. O verapamil encontra-se comercialmente disponível na forma farmacêutica de drágeas de 40, 80 ou 120 mg, podendo ser administrado 3 a 4 vezes diariamente para o tratamento da angina de peito, e 2 a 3 vezes para o tratamento da hipertensão¹⁷. Tem-se observado uma estreita relação entre os níveis plasmáticos de verapamil e o prolongamento do intervalo PR^{18,19}. O EC₅₀ (concentração plasmática que produz 50% da resposta anti-hipertensiva máxima) do verapamil após administração oral é 40 µg/l, sendo que a concentrações plasmáticas acima de 100 µg/l, observa-se prolongamento do intervalo PR em mais de 10%²⁰. O verapamil é metabolizado principalmente no fígado, a meia-vida de eliminação é de aproximadamente 5 horas²⁰ e a biodisponibilidade é de 24% quando administrado como dose única oral²¹. Em voluntários sadios, nós temos reportado que formulações de liberação prolongada de verapamil disponíveis no mercado brasileiro fornecem concentrações plasmáticas acima de 40 µg/l entre 3 e 12 horas após a administração de dose única (240 mg) do composto²². Aumento significativo da biodisponibilidade é observado após

administração noturna (às 22h) se comparado com administração diurna (às 8h²³). Devido a uma elevada variabilidade biológica inter-individual, os principais parâmetros farmacocinéticos obtidos para se avaliar a bioequivalência do verapamil são de difícil interpretação, podendo muitas vezes levar a errôneas conclusões²⁴. A interação com alimentos afeta significativamente a eficácia anti-hipertensiva da droga²⁵. A ligação do verapamil a proteínas plasmáticas é de aproximadamente 90%, não sendo dependente da concentração. A cirrose hepática diminui a depuração (*clearance*) sistêmica total e aumenta a biodisponibilidade oral do verapamil. A resposta farmacodinâmica encontra-se alterada em pacientes portadores de doença hepática²⁶ e, assim, a dosagem de verapamil deve ser reduzida^{27,28}. Estudos farmacocinéticos realizados com grupos de idosos apresentaram grande diversidade de resultados. Alguns estudos mostram que o perfil farmacocinético do verapamil em pacientes idosos não é significativamente distinto do observado em jovens^{29,30}. Outros, no entanto, mostram aumento da biodisponibilidade de formulações orais e incremento do t_{1/2}³¹ sugerindo, portanto, que uma cuidadosa avaliação clínica do paciente idoso (principalmente a função hepática) seja feita.

Devido à depressão miocárdica, o verapamil é contra-indicado em pacientes com distúrbios no nódulo sino-atrial e bloqueio átrio-ventricular. A associação de verapamil com β-bloqueadores, agentes anti-arrítmicos ou anestésicos inalatórios pode resultar em bloqueio átrio-ventricular, bradicardia, hipotensão e falha cardíaca^{32,33}. Os β-bloqueadores de uso intravenoso não devem ser administrados a pacientes recebendo tratamento com verapamil³⁴. A depuração dos β-bloqueadores de natureza

lipofílica (propranolol, metoprolol) é significativamente alterada pelo verapamil. A terapia com verapamil resulta em aumento dos níveis plasmáticos de digitálicos^{35,36}, ciclosporina³⁷ e teofilina³⁸. Assim, os níveis plasmáticos desses compostos devem ser monitorados para possíveis ajustes de dose³⁹. A administração concomitante de verapamil e carbamazepina pode também causar significativo aumento dos níveis plasmáticos de carbamazepina, promovendo assim um aumento da neurotoxicidade⁴⁰. As concentrações de verapamil apresentam-se diminuídas em terapias associativas com rifampicina, fenobarbital e difenilhidantoína⁴¹. A rifampicina diminui a biodisponibilidade e promove *um aumento na depuração do verapamil através da indução* enzimática de citocromo P450⁴².

O diltiazem apresenta uma ação farmacológica intermediária entre a nifedipina e o verapamil em relação aos efeitos farmacológicos na musculatura lisa e no coração. Significativa diminuição dose-dependente tem sido demonstrada na resistência vascular periférica⁴³. O diltiazem apresenta boa eficácia no tratamento de doença coronariana e na terapia anti-hipertensiva, sendo empregado em doses de 60 mg ou 120 mg, três vezes ao dia. Recentemente, formulações de liberação prolongada de diltiazem foram desenvolvidas. Essas formulações propiciam uma liberação de forma gradual e segura de diltiazem, possibilitando assim o emprego de menor número de doses e a conseqüente melhora na aderência ao tratamento⁴⁴. O diltiazem é metabolizado predominantemente no fígado com meia-vida de eliminação de 5 horas. A biodisponibilidade absoluta em voluntários sadios é de 35% a 40%⁴⁵, encontra-se ligado a proteínas plasmáticas (cerca de 82%) com valores de volume de distribuição entre 3 e 6 l/kg⁴⁵ e

apresenta *clearance* plasmático de 11,8 ml/min/kg⁴⁵. Há uma forte relação entre a concentração plasmática do diltiazem e a frequência cardíaca⁴⁶. O risco de efeitos adversos é maior em indivíduos com função hepática alterada, desse modo a dose de diltiazem deve ser reduzida nesses pacientes⁴⁷. Pacientes com idade superior a 65 anos apresentam um aumento na biodisponibilidade, assim doses iniciais menores do que 300 mg são recomendadas⁴⁴. Os efeitos adversos decorrentes da terapêutica com diltiazem são menos frequentes do que os observados com verapamil, sendo os mais comuns: cefaléia, cansaço e vertigem. As interações medicamentosas são similares às já enumeradas para o verapamil^{17,48}.

Segunda geração

A segunda geração dos antagonistas de cálcio pode ser dividida em duas subclasses. A primeira (II-a) compreende antagonistas de cálcio tais como: nifedipina, nicardipina, verapamil e diltiazem em formulações de liberação prolongada (SR). A subclasse II-b compreende novas dihidropiridinas tais como nisoldipina, nitrendipina e manidipina, entre outras, as quais caracterizam-se por apresentar uma melhora na farmacocinética e/ou farmacodinâmica⁴⁹.

Formulações de liberação controlada de nifedipina são apresentadas na forma de comprimidos de 10 mg e 20 mg⁵⁰. A concentração plasmática máxima ($C_{máx}$) é alcançada entre 30 a 60 minutos com formulações convencionais (cápsulas) e 4,2 horas após o emprego de formulações de liberação controlada. A nifedipina apresenta uma meia-vida de eliminação de cerca de 11 horas, mantendo assim níveis terapêuticos por até 24 horas, devido ao processo de absorção ser mais lento do que o de eliminação⁵¹. Formulações de liberação prolongada

de 30 mg e 60 mg foram desenvolvidas na forma de comprimidos de sistema terapêutico gastrointestinal (GITS). O mecanismo de liberação da nifedipina GITS envolve a absorção de água através de uma membrana de revestimento semipermeável, liberando por pressão osmótica os polímeros ativos que compõem a formulação farmacêutica, promovendo desse modo uma suspensão de nifedipina no interior do trato gastrointestinal⁵². A liberação do princípio ativo ocorre no interior do intestino numa velocidade constante por um período de 16 a 18 horas, sendo a biodisponibilidade oral cerca de 55% a 65% após a administração de uma única dose, e de 75% a 85% em regimes de administração contínua^{53,54}.

A segunda geração de antagonistas de cálcio, quando comparada com a primeira, apresenta uma melhor farmacocinética e/ou aumento da seletividade vascular. Como consequência, esta segunda geração caracteriza-se pela prolongada duração de ação e uma diminuição dos efeitos adversos mediados por vasodilatação. Adicionalmente, apresenta efeitos mais discretos sobre a condução átrio-ventricular (redução de efeitos inotrópico e cronotrópico negativos⁵⁵). Contudo, as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas da segunda geração dos antagonistas de cálcio estão ainda distantes de serem as ideais. Esses compostos podem apresentar efeitos anti-hipertensivos flutuantes durante 24 horas após a administração⁵⁶, abrupta redução da atividade (levando, assim, a uma potencial perda da eficácia⁵⁷), ou ainda problemas relacionados com a biodisponibilidade (onde formulações de liberação prolongada quase nunca atingem o 100% da liberação do princípio ativo⁵⁷).

O mibefradil, um derivado teratol, é um novo antagonista de cálcio de

longa ação usado no tratamento de pacientes com hipertensão arterial crônica e angina estável. O fármaco atua seletivamente através do bloqueio dos canais de cálcio tipo T⁵⁸ levando à dilatação de vasos coronarianos e periféricos⁵⁹.

O mibefradil é quase completamente metabolizado, sendo que menos de 3% de uma dose oral é excretada de forma inalterada na urina. O metabolismo ocorre através de duas vias paralelas: hidrólise catalizada por esterases e produção do principal metabólito através da isoforma 3A4 do citocromo P450 (CYP). Assim, devido a uma auto-inibição da atividade do CYP3A4 (mediada por oxidação), após administração de doses múltiplas, o metabolismo do mibefradil é dependente da de-esterificação através de esterases e já não mais via a mediação do citocromo P450, resultando assim em valores de biodisponibilidade oral de cerca de 80%⁶⁰. O *clearance* absoluto do mibefradil para doses terapêuticas (50 mg a 100 mg ao dia) é de 9 l/h, sendo menos elevado quando comparado aos demais antagonistas de cálcio⁶⁰. Nas administrações contínuas, o mibefradil apresenta uma meia-vida de eliminação longa (7 a 25 horas), evitando assim o desenvolvimento de formulações de liberação prolongada⁶¹.

De forma análoga ao verapamil e diltiazem, as concentrações plasmáticas de nifedipina⁵¹, felodipina⁶² e nisoldipina⁶³ são maiores em pacientes com cirrose hepática. Já as concentrações plasmáticas de mibefradil não apresentam diferenças relevantes em pacientes com leve disfunção hepática quando comparada com voluntários sadios. A base para a explicação dessa diferença é que os demais antagonistas de cálcio sofrem metabolização via citocromo P450, não possuindo uma via independente⁶⁰ como é o caso das vias metabólicas de mibefradil⁶¹.

Terceira geração

Dois compostos, anlodipina e lacidipina, são os melhores representantes desta terceira geração. Esses compostos são diferenciados dos demais antagonistas de cálcio por interagirem com elevada especificidade no sítio ativo dos complexos canais de cálcio e por apresentarem uma longa duração de ação⁴⁹.

A nimodipina atua seletivamente nos canais cerebrais, sendo também utilizada na prevenção de vasoespasmos cerebrais seguidos de hemorragia subaracnoidal^{64,65}. Contudo, esse fármaco não deve ser administrado a pacientes que foram submetidos a cirurgias cardiovasculares de grande porte⁶⁶.

A anlodipina e a felodipina apresentam uma meia-vida maior do que as demais dihidropiridinas, podendo ser administradas em dose única diária⁶⁷⁻⁶⁹. Taquicardia reflexa ocorre com menor incidência em pacientes tratados com amlodipina do que naqueles que fazem uso de nifedipina, possivelmente devido à longa meia-vida biológica do primeiro, o qual assegura níveis plasmáticos constantes^{70,71}. Estudos com felodipina têm apresentado favoráveis efeitos hemodinâmicos em pacientes com falha cardíaca congestiva^{72,73}.

Nisoldipina tem sido utilizada no tratamento da hipertensão e angina do peito. Formulações de liberação controlada de nisoldipina foram desenvolvidas a fim de obter-se níveis de concentração plasmática efetivos durante pelo menos 24 horas após uma única administração oral diária⁷⁴.

Estudos de interação entre fármacos e alimentos, envolvendo formulações de liberação prolongada, têm sido comumente requeridos por autoridades regulatórias^{75,76}. Um estudo desse tipo de interação, envolvendo formulações de liberação controlada,

demonstrou que a liberação esporádica de grandes quantidades de composto ativo é mais freqüente quando estas formulações são administradas juntamente com alimentos⁷⁷. Assim os alimentos prejudicam o mecanismo de liberação controlada, o que pode ser devido a mudanças na solubilidade da preparação farmacêutica, aumento do pH gástrico e/ou outros efeitos resultantes da aceleração da motilidade gastrointestinal⁷⁷. A administração de 30 mg ou 40 mg de uma formulação de liberação controlada de nisoldipina conjunta com o café da manhã resulta em aumento de 140% na concentração plasmática máxima desse composto quando comparada com a administração em jejum, contudo a biodisponibilidade relativa (em termos de AUC) sofre pequena diminuição ou permanece inalterada. Resultados similares têm sido encontrados para outros fármacos com formulações de liberação prolongada^{78,79}.

Schaefer et al. estudaram a relevância clínica das alterações nas concentrações plasmáticas de nisoldipina (liberação prolongada) promovidas pela dieta e observaram que efeitos adversos, tais como sintomas ortostáticos, cefaléia ou rubor, podem ocorrer quando uma dose de 40 mg de nisoldipina é administrada juntamente com alimentos⁷⁴.

Inibidores da enzima conversora de angiotensina I (iECA)

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina I (iECA) impedem a conversão de angiotensina I (AI) para o potente vasoconstritor angiotensina II (AII), sendo dessa forma particularmente efetivos no tratamento da hipertensão arterial de pacientes hiperreninêmicos⁸⁰.

A função biológica mais importante da AII é a vasoconstrição direta das

arteríolas. Estimula também a secreção de aldosterona (aumentando dessa forma a retenção de sódio e água) assim como o sistema nervoso simpático (ocorrendo aumento da liberação de catecolaminas⁸¹). Redução da eficácia dos efeitos anti-hipertensivos dos iECA ocorre na presença de dieta hipersódica⁸⁰.

Além de catalisar a conversão de AI para AII, a ECA degrada a bradicipina, potente vasodilatador endógeno; conseqüentemente, a inibição dessa enzima promove potencialização dos efeitos desse peptídeo, o qual também poderia explicar os efeitos benéficos dos iECA.

O captopril, primeiro iECA oralmente ativo, apresenta alguns efeitos adversos tais como neutropênia e grave proteinúria. Esses efeitos foram atribuídos à presença de grupoamido sulfidrílico na molécula (além das altas doses empregadas). Inicialmente o captopril era administrado três vezes ao dia devido a sua curta meia-vida de eliminação (aproximadamente 2 horas). Contudo a ação anti-hipertensiva é bastante longa, sugerindo a existência de concentração tecidual^{82,83}. O captopril é indicado para o tratamento da hipertensão arterial e falha cardíaca crônica. A administração de uma dose duas vezes ao dia tem se mostrado tão efetiva quanto a administração de uma única dose diária para o tratamento dessas patologias. A concentração plasmática máxima (completa inibição da ECA) e cerca de 50 µg/l⁸⁴. Grande parte do captopril é excretado inalterado na urina⁸⁵ e o *clearance* renal da droga é 12 ml/min/kg. A meia-vida de eliminação é muito variável, com valores situados entre 0,7 e 2,2 horas⁸⁵. Aproximadamente 70% de uma dose oral de captopril é absorvida, sendo a biodisponibilidade absoluta de aproximadamente 60%; contudo, a ingestão de alimentos reduz a biodisponibilidade de 25% a 50%⁸⁶.

A farmacocinética do captopril em pacientes com doença cardiovascular⁸⁴ ou idosos não difere significativamente daquela observada em indivíduos jovens saudáveis⁸⁷. Contudo, pacientes com insuficiência renal apresentam perfil farmacocinético diferente do observado em indivíduos saudáveis. Assim, de acordo com o grau de severidade da insuficiência renal, uma cuidadosa redução na dosagem é requerida⁸⁸. Os valores médios de *clearance* reportados para o captopril em pacientes com renopatia e submetidos a diálise variam de 4,8 L/h a 7,2 L/h⁸⁸. A eliminação do captopril não é afetada por redução na função hepática.

O enalapril foi o primeiro iECA não-sulfidrílico oralmente ativo. As indicações terapêuticas para o enalapril são semelhantes às já descritas para o captopril. Como os demais iECA, o enalapril causa uma diminuição da resistência vascular periférica sem alterar a frequência cardíaca⁸⁹. A dose inicial para pacientes com função renal normal é de 5 mg/dia, e 2,5 mg/dia para pacientes que apresentam *clearance* de creatinina menor do que 30 ml/min. A dose pode ser aumentada a intervalos de uma a duas semanas, dependendo da resposta, sendo a dose máxima de 40 mg/dia.

O enalapril é uma pró-droga (maleato de enalapril) que, após a ação de esterases circulantes e hepáticas, é hidrolizada e libera o composto ativo, enalaprilato, o qual não é absorvido no trato gastrointestinal. A meia-vida de eliminação inicial ($t_{1/2\alpha}$) é de aproximadamente 5 horas, e a meia-vida terminal ($t_{1/2\beta}$) é de cerca de 30 a 35 horas. O volume de distribuição é de cerca de 1,7 l/kg. O enalaprilato é eliminado através de secreção tubular e filtração glomerular. Assim, doses reduzidas são indicadas em pacientes com complicações de origem renal. Em pacientes com disfunção hepática, a conversão para a forma ativa,

enalaprilato, pode estar diminuída. No entanto, essa biotransformação não é alterada significativamente em pacientes com disfunção hepática⁸⁹. Diferentemente do captopril, a presença de alimentos não altera significativamente a biodisponibilidade do enalapril⁹⁰.

Nós temos observado que o EC_{50} para o enalaprilato (concentração sérica de enalaprilato que causa 50% de inibição da ECA circulante) em voluntários saudáveis situa-se entre 5 µg/L e 20 µg/L, com máximos níveis de inibição entre 3 e 5 horas após a administração de uma única dose de 20 mg de maleato de enalapril⁹¹.

O ramipril é outro iECA cuja eficácia anti-hipertensiva é alcançada com doses de 5 mg a 10 mg (dose única diária), de forma comparável ao emprego de uma única dose diária de enalapril (10 mg a 20 mg) ou 50 mg de captopril (duas vezes ao dia⁹²).

Um terço do total da dose de ramipril (pró-droga + ramiprilato) é eliminado pelo fígado e o restante através de excreção renal⁹³. Após a administração de uma única dose oral, concentrações máximas de ramipril e ramiprilato são observadas após 1 e 3 horas, respectivamente, com valores de EC_{50} para inibição da ECA situados entre 1 µg/L e 10 µg/L. A prolongada fase terminal de eliminação reflete a forte ligação do ramiprilato à ECA plasmática. A meia-vida de eliminação observada após a administração de dose única diária varia de 13 a 17 horas, com valores de *clearance* renal próximos aos valores de *clearance* total de aproximadamente 1,1 ml/min/kg⁹³. A administração conjunta de ramipril com alimentos não altera significativamente a biodisponibilidade do ramiprilato. A ligação a proteínas plasmáticas é de aproximadamente 73% para o ramipril e 56% para o ramiprilato⁹⁴.

Considerando a alta taxa de eliminação renal do composto e a depen-

dência do metabolismo hepático, redução nas doses administradas é imperativa em pacientes portadores de insuficiência na função renal ou hepática⁹⁵.

O lisinopril, um análogo di-ácido do enalapril, difere deste na independência da ativação pelas esterases hepáticas para exercer sua atividade farmacológica, não sendo portanto uma pró-droga. Após administração oral, a biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 25%. Doses diárias de 10 mg a 40 mg de lisinopril são recomendadas para o tratamento crônico da hipertensão arterial. Doses de 20 mg a 80 mg produzem redução na pressão sanguínea de indivíduos normotensos e pacientes com diferentes graus de hipertensão essencial⁹⁶. A ligação a proteínas plasmáticas é baixa (10%), sugerindo, assim, menor risco de interação com sítios inespecíficos de ligação proteica e a eficácia da diálise na extração. O fármaco é excretado pelos rins por filtração glomerular e/ou secreção tubular, sendo portanto requerido um cuidadoso ajuste de dose em casos de insuficiência renal moderada ou severa⁹⁷. Em pacientes idosos, a concentração plasmática do lisinopril tende a ser mais alta que as observadas em indivíduos jovens, provavelmente devido a uma maior lentidão no processo de excreção⁹⁸. A biodisponibilidade em pacientes com insuficiência cardíaca é 16% menor quando comparada com indivíduos saudáveis. No entanto, a reduzida biodisponibilidade nesses pacientes é compensada pela redução do *clearance* renal^{99,100}. O EC_{50} do lisinopril para inibição da ECA é de 27 µg/l, a meia-vida inicial de eliminação ($t_{1/2\alpha}$) apresenta valor médio de 12 horas e a meia-vida terminal ($t_{1/2\beta}$) é de aproximadamente 40 horas¹⁰¹. Em pacientes com insuficiência renal o $C_{máx}$ e $t_{1/2}$ são dependentes do *clearance* renal. Valores de $t_{1/2}$ de 12,7 horas e $C_{máx}$ de 11,8 µg/

I foram relatados em pacientes com *clearance* de creatinina acima de 75 ml/min; contudo pacientes com *clearance* de creatinina entre 10 ml/min e 30 ml/min apresentaram $t_{1/2}$ de 54,2 h e $C_{m\acute{a}x}$ de 48,7 $\mu\text{g/l}^{102}$.

Antagonistas de receptores da angiotensina II

Nas últimas duas décadas, os iECA exerceram um importante papel no tratamento da hipertensão arterial e falha cardíaca congestiva. No entanto, tais drogas não promovem uma completa supressão na geração de AII, uma vez que elas não inibem vias alternativas de geração de AII por serino-proteases¹⁰³. Por outro lado, os iECA interferem na degradação de bradicinina, a qual além de potente vasodilatador está envolvida em outros processos fisiopatológicos (como, por exemplo, na tosse presente nos pacientes sob terapia com iECA).

Assim, alguns autores postulam as vantagens clínicas (em termos de menor incidência de efeitos colaterais) de atingir pontos específicos do sistema renina-angiotensina sobre a inibição da ECA¹⁰⁴. Nos últimos anos, vem sendo de importância crescente o estudo de substâncias que interferem com a AII (através do bloqueio específico dos receptores do tipo I), o qual acarreta uma acentuada diminuição na incidência de tosse¹⁰⁴. Recentes resultados sobre os efeitos dos antagonistas de receptores da AII na reatividade vascular são altamente positivos, uma vez que os antagonistas avaliados somente bloqueiam receptores de AII tipo I, evitando assim interferir com as respostas fisiológicas resultantes da estimulação crônica de receptores tipo II (e outros) que, entre outras respostas, poderiam resultar em aumento de renina ou liberação de angiotensina¹⁰⁴.

A principal ação do losartan é resultante do bloqueio do receptor tipo I (AT_1) da AII, resultando em inibição da vasoconstrição e diminuição da síntese de aldosterona. Tem sido demonstrado que pacientes com falha cardíaca crônica apresentaram significativa melhora nas condições hemodinâmicas após receberem tratamento com losartan (50 mg uma vez ao dia) durante 12 semanas¹⁰⁵. O losartan não deve ser utilizado em pacientes portadores de hiper-aldosteronemia, estenose de válvula mitral ou hipertensão cardiomiopática.

Estudos envolvendo antagonistas de AII tipo II (AT_2) estão ainda em fase inicial. Esses estudos são de vital importância, em vista dos efeitos fisiopatológicos mediados por esses receptores¹⁰⁶.

A biodisponibilidade oral do losartan é de cerca de 33%, e a sua absorção não é influenciada pelos alimentos. O losartan é metabolizado para um metabólito ativo que apresenta uma meia-vida maior da observada para o losartan. Após a administração oral ou intravenosa, a conversão para o metabólito ativo é de aproximadamente 14%. Tanto o losartan quanto o metabólito ativo ligam-se fortemente a proteínas plasmáticas (cerca de 99% e 99,7%, respectivamente¹⁰⁷). O $C_{m\acute{a}x}$ é de aproximadamente 300 $\mu\text{g/l}$ e o EC_{50} (em termos de redução da pressão arterial) é de 32 $\mu\text{g/l}^{108}$. O volume de distribuição é de 34 l para o losartan e 10 l para o seu metabólito ativo. O losartan apresenta uma meia-vida de eliminação terminal ($t_{1/2\beta}$) de 2 horas; para o metabólito ativo o valor varia entre 6 e 9 horas¹⁰⁸.

Um terço da excreção é pela via urinária e o restante por excreção biliar. O *clearance* plasmático médio do losartan (após administração intravenosa) é de 8,1 ml/min/kg. Para o metabólito, o *s* renal médio é de 0,92 ml/min/kg, sendo que 55% da dose

equivalente é excretado por esta via¹⁰⁹.

Outro antagonista de receptores AT_1 , o valsartan, tem afinidade relativa por esses receptores umas 5 vezes menor que a do losartan. A dose usual varia entre 80 mg e 320 mg¹¹⁰, a biodisponibilidade oral é de 25%, a sua meia-vida de eliminação plasmática é de 6 horas e, semelhantemente ao losartan, liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (~95%).

O irbesartan (um derivado imidazolônico) é outro representante dos antagonistas de AT_1 recentemente lançado ao mercado. Nas doses habituais (150 mg a 300 mg) a sua biodisponibilidade oral é de 70% e 90% apresenta-se ligado a proteínas plasmáticas. A meia-vida de eliminação plasmática é de 12 horas, e é extensivamente metabolizado por glucuronidação (metabólito desprovido de atividade biológica). O irbesartan liga-se aos receptores AT_1 com uma afinidade relativa de aproximadamente 50% da afinidade do valsartan¹⁰⁴.

Conclusões

A hipertensão arterial, como um dos principais fatores de risco de doenças cardíacas e cerebrovasculares, tem etiologia multifatorial e frequentemente existe na decorrência de outras patologias não relacionadas. Aos efeitos de otimizar a terapia anti-hipertensiva, faz-se necessário conhecer em detalhe o comportamento cinético desses agentes em situações que dependem tanto do estado de saúde do paciente (funcionalidade renal, gastrointestinal e hepática) como dos seus hábitos diários (alimentação, tratamentos farmacológicos concomitantes, etc.).

Em geral, o desenvolvimento de novas drogas segue alguma das seguintes estratégias: 1) interferir com novos mecanismos/sistemas descritos pelas

ciências básicas biológicas; 2) modificar quimicamente os compostos já existentes com o intuito de melhorar tanto as características farmacocinéticas como os efeitos farmacodinâmicos. Novas formulações e preparações farmacêuticas de anti-hiper-

tensivos chegam ao mercado em acelerado ritmo a fim de otimizar regimes de dosificação e ajudar o paciente na aderência ao tratamento. Levando em consideração a altíssima incidência das doenças vasculares na população mundial (e o que isso representa tanto

no nível de qualidade de vida individual como na economia dos países), concluímos sobre a importância da realização de estudos farmacocinéticos de compostos anti-hipertensivos seguindo padrões de qualidade cada vez mais controlados e rigorosos.

Abstract

Pharmacokinetic characteristics of calcium antagonists, ACE inhibitors and angiotensin II antagonists in humans

Hypertension is one of the most important risk factors for the establishment and development of either cardio- or cerebrovascular diseases. Pharmaceutical companies make important investments for the development of new anti-hypertensive drugs and formulations in order to achieve better therapeutic

efficacy and lower side-effects. However, the biological activity of these compounds (both toxic and therapeutic) is influenced by external factors (such as, food and drug interactions) and by the functional status of the patient, as well, frequently having these alterations a pharmacokinetic basis. In this review, we will show some of the most clinically relevant pharmacokinetic aspects of anti-hypertensive drugs, in particular, calcium channel blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEi) and angiotensin II-receptor antagonists.

Keywords: Hypertension; Human; Pharmacokinetics; Calcium; Angiotensin.

Rev Bras Hipertens 8: 114-24, 2001

Referências

1. Van Zwieten PA. Developments and trends in the drug treatment of hypertension. *J Hypertens* 10 (Suppl 7): 1s-12s, 1992.
2. Arrows JE, Campbell SF, Cross PE et al. Long acting dihydropyridine calcium antagonists. I 2-alkoxymethyl derivatives incorporating basic substituents. *J Med Chem* 29: 1696-702, 1986.
3. Bellissant E, Chau NP, Giudicelli JF. Pharmacokinetic-pharmacodynamic model relating lisinopril plasma concentrations to regional hemodynamic effects in healthy volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol* 28: 470-8, 1996.
4. Nayler WG. Classification and tissue selectivity of calcium antagonists. *Z Kardiol* 5: 206-8, 1990.
5. Mancia G, van Zwieten PA. Third generation calcium antagonists: further developments. *Blood Press* 5: 376-7, 1996.
6. Zanchetti A. Lacidipine – the monograph. Chester Adis International 1-60, 1997.
7. Foster TS, Hamann SR, Richards VR et al. Nifedipine kinetics and bioavailability after single intravenous and oral doses in normal subjects. *J Clin Pharmacol* 23: 161-70, 1983.
8. Kleinbloesem CH, van Brummelen P, Van de Lindle JA et al. Nifedipine: Kinetics and dynamics in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 35: 742-9, 1984.
9. Van Bortel L, Bohm R, Mooij J et al. Total and free steady-state plasma levels and pharmacokinetics of nifedipine in patients with terminal renal failure. *Eur J Clin Pharmacol* 37: 185-9, 1989.
10. Odar-Cederlof I, Anderson P, Bonmdesson U. Nifedipine as an anti-hypertensive drug in patients with renal failure: pharmacokinetics and effects. *J Intern Med* 227: 329-37, 1990.
11. Ene MD, Roberts CJ. Pharmacokinetics of nifedipine after oral administration in chronic liver disease. *J Clin Pharmacol* 27: 1001-4, 1987.
12. Robertson DR, Waller DG, Renwick AG et al. Aged related changes in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of nifedipine. *Br J Clin Pharmacol* 25: 297-305, 1988.
13. Scott M, Castleden CM, Adam HK et al. The effect of aging on the disposition of nifedipine and atenolol. *Br J Clin Pharmacol* 25: 289-96, 1988.
14. Sassen JJ, Carter BL, Brown TER et al. Comparison of nifedipine alone and with diltiazem or verapamil in hypertension. *Hypertension* 28: 109-14, 1996.
15. Pahor M, Manto A, Pedone C et al. Age and severe adverse drug reactions caused by nifedipine and verapamil. *J Clin Epidemiol* 49: 921-8, 1996.
16. Kirch W, Kleinbloesem CH, Belz GG. Drug interactions with calcium antagonists. *Pharmacol Ther* 45: 109-36, 1990.
17. Klein MD, Weiner DA. Antianginal and antihypertensive properties of slow release verapamil. In: Fleckenstein A (ed.). *Hypertension – the next decade: verapamil in focus*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 154-60, 1987.
18. Frishman WH, Kirsten E, Klein M. Clinical relevance of verapamil plasma levels in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 50: 1080-4, 1982.
19. McAllister RG, Kirsten E. The pharmacology of verapamil. IV: kinetic and dynamic effects after single intravenous

- and oral doses. *Clin Pharmacol Ther* 31: 418-26, 1982.
20. Mctavish D, Sorkin EM. Verapamil: an updated review of pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in hypertension. *Drugs* 38: 19-76, 1989.
 21. Freedman SB, Richmond DR, Ashley JJ et al. Verapamil kinetics in normal subjects and patients with coronary artery spasm. *Clin Pharmacol Ther* 30: 644-52, 1981.
 22. Muscará MN, de Nucci G. Measurement of plasma verapamil levels by high-performance liquid chromatography. *Braz J Med Biol Res* 26: 753-63, 1993.
 23. Jespersen CM, Frederiksen M, Fischer Hansen J et al. Circadian variation in the pharmacokinetics of verapamil. *Eur J Clin Pharmacol* 37: 613-5, 1989.
 24. Tsang YCh, Pop R, Gordon P et al. High variability in drug pharmacokinetics complicates determination of bioequivalence: experience with verapamil. *Pharm Res* 13: 846-50, 1996.
 25. Gupta SK, Yih BM, Atkinson L et al. The effect of food, time of dosing and body position on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of verapamil and norverapamil. *J Clin Pharmacol* 35: 1083-93, 1995.
 26. Echizen H, Eichelbaum M. Clinical pharmacokinetics of verapamil, nifedipine and diltiazem. *Clin Pharmacokinet* 11: 425-49, 1986.
 27. Finucci GF, Padriani R, Piovan D et al. Verapamil pharmacokinetics and liver function in patients with cirrhosis. *Int J Clin Pharmacol Res* 7: 123-6, 1988.
 28. McInnes GT. Clinical pharmacology of verapamil. *Br J Clin Pract* 42: 3-8, 1988.
 29. Carosella L, Menichelli P, Alimenti M et al. Verapamil disposition and cardiovascular effects in elderly patients after single intravenous and oral dose. *Cardiovasc Drugs Ther* 3: 417-25, 1989.
 30. Storstein L, Larsen A, Midtbo K et al. Pharmacokinetics of calcium blockers in patients with renal insufficiency and in geriatric patients. *Acta Med Scand (Suppl)* 681: 25-30, 1984.
 31. Gupta SK, Atkinson L, Tu T et al. Age and gender related changes in stereoselective pharmacokinetics and pharmacodynamics of verapamil and norverapamil. *Br J Clin Pharmacol* 40: 325-31, 1995.
 32. Piepho RW, Culbertson VL, Rhodes RS. Drug interactions with calcium-entry blockers. *Circulation* 75 (Suppl V): 181-94, 1984.
 33. Lander R. Verapamil/beta blocker interaction: a review. *Mod Med* 80: 626-9, 1983.
 34. McInnes GT, Thomson GD, Murray GD et al. Intravenous verapamil during b-adrenoceptor blockade with propranolol. *Br J Clin Pharmacol* 21: 580 (Abstract), 1986.
 35. Lessen JN. Interacton between Ca²⁺ antagonists and digitalis. *Cardiovasc Drugs Ther* 1: 441-6, 1988.
 36. Gordon M, Goldenberg LMC. Clinical digoxin toxicity in the age association with co-administration verapamil: a report of two cases and review of the literature. *J Am Geriatr Soc* 34: 659-62, 1986.
 37. Maggio TG, Bartels DW. Increased cyclosporin blood concentration due to verapamil administration. *Drug Intell Clin Pharm* 22: 705-7, 1988.
 38. Stringer KA, Mallet J, Clarke M et al. The effect of three different oral doses of verapamil on the disposition of theophylline. *Eur J Clin Pharmacol* 43: 35-8, 1992.
 39. Bauer LA, Horn JR, Pettit H. Mixed-effect modeling for detection and evaluation of drug interactions: digoxin-quinidine and digoxin-verapamil combinations. *Ther Drug Monit* 18: 46-52, 1996.
 40. Trohman RG, Estes DM, Castellanos A et al. Increased quinidine plasma concentrations during administration of verapamil: a new quinidine-verapamil interaction. *Am J Cardiol* 57: 706-7, 1986.
 41. Mooy J, Bohm R, van Baak M et al. The influence of antituberculosis drugs on the plasma level of verapamil. *Eur J Clin Pharmacol* 32: 107-9, 1987.
 42. Fromm MF, Busse D, Kroemer HK et al. Differential induction of pre-hepatic and hepatic metabolism of verapamil by rifampicin. *Hepatology* 24: 796-801, 1996.
 43. Ishihara M, Sato H, Tateishi H et al. Effects of various doses of intracoronary diltiazem on coronary resistance vessels in humans. *Jpn Circ J* 59: 790-8, 1995.
 44. Bianchetti G, Billy S, Ascalone V et al. Multicenter studies on the pharmacokinetic profile of sustained-release oral diltiazem (300 mg) after once a day repeated administration: influence of age. *Int J Clin Pharmacol Ther* 34: 195-201, 1996.
 45. Smith MS, Verghese CP, Shand DG et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of diltiazem. *Am J Cardiol* 51: 1369-74, 1983.
 46. Dias VC, Weir SJ, Ellenbogen KA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous diltiazem in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *Circulation* 86: 1421-8, 1992.
 47. Kurosawa S, Kurosawa N, Owada E et al. Pharmacokinetics of diltiazem in patients with liver cirrhosis. *Int J Clin Pharmacol Res* 10: 311-8, 1990.
 48. Hunt BA, Self TH, Lalonde RL et al. Calcium channel blockers as inhibitors of drug metabolism. *Chest* 96: 393-9, 1989.
 49. Lüscher TF, Cosentino F. The classification of calcium antagonists and their selection in the treatment of hypertension. *Drugs* 55: 509-17, 1998.
 50. Schall R, Müller FO, Hundt HKL et al. Relative bioavailability of four controlled-release nifedipine products. *Bioph Drug Disp* 15: 493-503, 1994.
 51. Kleinbloesem CH, van Brummelen P, van der Linde PJ et al. Nifedipine: kinetics and dynamics in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 35: 742-9, 1984.
 52. Murdoch D, Brogden RN. Sustained release nifedipine formulations. An appraisal of their current uses and prospective roles in the treatment of hypertension, ischaemic heart disease and peripheral vascular disorders. *Drugs* 41: 737-79, 1991.
 53. Bittar N. Usefulness of nifedipine for myocardial ischaemia and the nifedipine gastrointestinal therapeutic system. *Am J Cardiol* 64: 31-4, 1989.
 54. Chung M, Reitberg DP, Gaffney M et al. Clinical pharmacokinetics of nifedipine gastrointestinal therapeutic system. A controlled-release formulation. *Am J Med* 83:10-4, 1987.

55. Toyo-Oka T, Nayler WG. Third generation calcium antagonists. *Blood Press* 5: 206-8, 1996.
56. Leenen HH. Clinical relevance of 24h blood pressure control by dihydropyridines. *Am J Hypertens* 9: 975-1045, 1996.
57. Purcell H, Walker DG, Fox K. Calcium antagonists in cardiovascular disease. *Br J Clin Pract* 43: 369-79, 1989.
58. Mishra S, Hermsmeyer K. Selective inhibition of T-type Ca²⁺ channels by Ro 40-5967. *Circ Res* 75: 144-8, 1994.
59. Clozel JP. Pharmacology of the new calcium antagonist mibefradil. *J Cardiovasc Pharmacol* 13: 754-9, 1989.
60. Kelly J, O'Malley K. Clinical pharmacokinetics of calcium antagonists: an update. *Clin Pharmacokinet* 22: 416-33, 1992.
61. Welker HA, Wiltshire H, Bullingham R. Clinical pharmacokinetics of mibefradil. *Clin Pharmacokinet* 35: 405-23, 1998.
62. Regardh C, Edgar B, Olsson R et al. Pharmacokinetics of felodipine in patients with liver disease. *Eur J Clin Pharmacol* 36: 473-9, 1989.
63. van Harten J, van Brummelen P, Wilson J et al. Nisoldipine: kinetics and effects on blood pressure and heart rate in patients with liver cirrhosis after intravenous and oral administration. *Eur J Clin Pharmacol* 34: 387-94, 1988.
64. Langley MS, Sorkin EM. Amlodipine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in cerebrovascular disease. *Drugs* 37: 699-99, 1989.
65. Mück W, Breuekl HP, Kuhlmann J. The influence of age on the pharmacokinetics of nimodipine. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 34: 293-8, 1996.
66. Wagenknecht LE, Furberg CD, Hammon JW, et al. Surgical bleeding: unexpected effects of a calcium antagonist. *BMJ* 310: 776-7, 1995.
67. Meredith PA, Elliott HL. Clinical pharmacokinetics of nimodipine. *Clin Pharmacokinet* 22: 22-31, 1992.
68. Opie LH. Clinical use of calcium channel antagonist drugs. 2. ed. Boston, Kluwer Academic Publishers, 1990.
69. Dunselman PHJM, Edgard B. Felodipine: Clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 21: 418-30, 1991.
70. Van Zwieten PA, Pfaffendorf M. Similarities differences between calcium antagonists: pharmacology aspects. *J Hypertension* 11 (Suppl 1): S3-S11, 1993.
71. Taylor SH. Usefulness of amlodipine for angina pectoris. *Am J Cardiol* 73: 28A-33A, 1994.
72. Saltiel E, Ellrodt AG, Monk JP et al. Felodipine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension. *Drugs* 36: 387-428, 1989.
73. Tood PA, Faulds D. Felodipine: a reappraisal of the pharmacology and therapeutic use of its extended release formulation in cardiovascular disorders. *Drugs* 44: 251-76, 1992.
74. Schaefer HG, Heinig R, Ahr G et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling as a tool to evaluate the clinical relevance of a drug-food interaction for a nisoldipine controlled-release dosage form. *Eur J Clin Pharmacol* 51: 473-80, 1997.
75. Food and Drugs Administration (1986) Part 320 - bioavailability and bioequivalence requirements 21 CFR. Code of Federal Regulations Chapter FDA, Rockville/Maryland USA Ch. 4-1-86 ed.: 118-37.
76. CPMP Committee for Proprietary Medical Products Commission of the European Communities (1991). Note for guidance: Investigation of bioavailability and bioequivalence. III/54/89, final.
77. Blume HH, Schug BS, Potthast H. Influence of food on the bioavailability of controlled/modified release products. In: Kuhlman J, Weihrauch TR (eds.). *Food-drug Interactions* (Clinical pharmacology, v. 12) W. Zuckschwerdt Verlag. Munich: 25-33.
78. Hoon TJ, McCollam PL, Beckman KJ et al. Impact of food on the pharmacokinetics and electrocardiographic effects of sustained-release verapamil in normal subjects. *Am J Cardiol* 70: 1072-6, 1992.
79. Fleishacker JC, Phillips JP, Lau HS. Effect of food on the bioavailability of adinazolam from a sustained release formulation. *Biopharm Drug Dispos* 11: 715-27.
80. Antonaccio MJ. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 22: 57-87, 1982.
81. Valloton MB. The renin-angiotensin system. *Trends Pharmacol Sci* 8: 69-74, 1987.
82. Vertes V, Haynie R. Comparative pharmacokinetics of captopril, enalapril and quinapril. *Am J Cardiol* 69: 8c-16c, 1992.
83. Belz GG, Kirch W, Kleinbloesem CH. Angiotensin converting enzyme inhibitors. Relationship between pharmacodynamics and pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 15: 295-318, 1988.
84. Duchin KL, McKinstry DN, Cohen AI et al. Pharmacokinetics of captopril in healthy subjects and patients with cardiovascular disease. *Clin Pharmacokinet* 14: 241-59, 1988.
85. Kripalani KJ, McKinstry DN, Singhvi SM et al. Disposition of captopril in normal subjects. *Clin Pharmacol Ther* 27: 636-41, 1980.
86. Williams GM, Sugerman AA. The effect of a meal at various times relative to drug administration, on the bioavailability of captopril. *J Clin Pharmacol* 22: 18-27, 1982.
87. Creasey WA, Funke PT, McKinstry DN et al. Pharmacokinetics of captopril in elderly healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol* 26: 264-8, 1986.
88. Drummer OH, Workman BS, Miach PJ et al. The pharmacokinetics of captopril and captopril disulfide conjugates in uraemic patients on maintenance dialysis: comparison with patients with normal renal function. *Eur J Clin Pharmacol* 32: 267-71, 1987.
89. Todd PA, Heel RC. Enalapril: A review of its pharmacodynamics and pharmacokinetics, and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. *Drugs* 31: 198-248, 1986.
90. Swanson BN, Vlasses PH, Ferguson PK, et al. Influence of food on the bioavailability of enalapril. *J Pharm Sci* 73: 1655-7, 1984.
91. Ribeiro W, Muscará MN, Martins AR et al. Bioequivalence study of two enalapril maleate tablet formulations in healthy male volunteers. Pharmacokinetic versus pharmacodynamic approach. *Eur J Clin Pharmacol* 50: 399-405, 1996.
92. MacFadyen RJ, Meredith PA, Elliott HL. Enalapril clinical pharmacokinetics and pharmacokinetic - pharmacodynamic relationships. *Clin Pharmacokinet* 25: 274-82, 1993.
93. Verho M, Luck C, Stelter WJ et al. Pharmacokinetics, metabolism and

- biliary and urinary excretion of oral ramipril in man. *Curr Med Res Opin* 13: 264-73, 1995.
94. Meisel S, Shamiss A, Rosenthal T. Clinical pharmacokinetics of ramipril. *Clin Pharmacokinet* 26: 7-15, 1994.
 95. Shionori H, Ikeda Y, Kimura K et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of single dose ramipril in hypertensive patients with various degrees of renal function. *Curr Ther Res* 40: 74-85, 1986.
 96. MacFadyen RJ, Meredith PA, Elliott HL. Differential effects of ACE inhibiting drugs: Evidence for concentration-, dose-, and agent-dependent responses. *Clin Pharmacol Ther* 53: 622-9, 1993.
 97. Van Schaik BA, Geyskes GG, Van der Wouw PA et al. Pharmacokinetics of lisinopril in hypertensive patients with normal and impaired renal function. *Eur J Clin Pharmacol* 34: 61-5, 1988.
 98. Gautam PC, Vargas VJ, Lye M. Pharmacokinetics of lisinopril in healthy young and elderly subjects and in elderly patients with cardiac failure. *J Pharma Pharmacol* 39: 929-31, 1987.
 99. Lancaster SG, Todd PA. Lisinopril. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. *Drugs* 35: 646-69, 1988.
 100. Till AE, Dickstein K, Aarsland T et al. The pharmacokinetics of lisinopril in hospitalised patients with congestive heart failure. *Br J Clin Pharmacol* 27: 199-204, 1989.
 101. Beermann B. Pharmacokinetics of lisinopril. *Am J Med* 85: 25-30, 1988.
 102. Gibson TO, Shaw WC, Koch KM, et al. Pharmacokinetics of lisinopril in renal insufficiency. *J Clin Pharmacol* 26: 544, 1986.
 103. Arakawa K. Serine protease angiotensin system. *J Hypertens* 14 (Suppl 5): 3s-7s, 1996.
 104. Mimran A, Ribstein J, DuCailar G. Angiotensin II receptor antagonists and hypertension. *Clin Exp Hypertension* 21: 847-58, 1999.
 105. Crozier I, Ikram H, Awan N et al. Losartan in heart failure: hemodynamic effects and tolerability. *Circulation* 91: 691-7, 1995.
 106. Wong PC, Quanml, Saye JM et al. Pharmacology of XR510, a potent orally active nonpeptide angiotensin II AT₁ receptor antagonist with high affinity for the AT₂ receptor subtype. *J Cardiovasc Pharmacol* 26: 354-62, 1995.
 107. Christ DD. Human plasma protein binding of the angiotensin II receptor antagonist losartan potassium and its pharmacological active metabolite EXP3174. *J Clin Pharmacol* 35: 515-20, 1995.
 108. Ohtawa M, Takayama f, Saitoh K et al. Pharmacokinetic and biochemical efficacy after single and multiple oral administration of losartan, and orally active nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, in humans. *Br J Clin Pharmacol* 35: 290-7, 1993.
 109. Lo MW, Goldberg MR, McCrea JB et al. Pharmacokinetic of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, and its active metabolite EXP3174 in humans. *Clin Pharmacol Ther* 35: 515-20, 1995.
 110. Csajka C, Buclin T, Brunner HR et al. Pharmacokinetic – pharmacodynamic profile of angiotensin II receptor antagonists. *Clin Pharmacokinet* 32: 1-29, 1997.