

口服肾素抑制剂——阿利吉仑的研究进展

连士杰综述 秦永文审校

【摘要】 肾素-血管紧张素醛固酮系统(RAAS)在高血压、充血性心力衰竭及慢性肾功能衰竭的重要性早已为人们所认识。利用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(ARB)对这些疾病能够有益地干预。肾素抑制剂可以在高水平起始位点上阻滞 RAAS 系统,可提供新的治疗高血压的药物疗法。阿利吉仑(aliskiren)是一种可口服、非蛋白、低分子量的肾素抑制剂,迄今是进展到临床试验Ⅲ期的肾素抑制剂。本文综述阿利吉仑的药理学特性及在临床中的应用进展。

【关键词】 阿利吉仑;肾素抑制剂;高血压

肾素-血管紧张素醛固酮系统(RAAS)在血压调节和容量稳定上有着关键的作用,对 RAAS 的抑制是一条高血压、充血性心力衰竭及慢性肾功能衰竭这些疾病发病机制干预的有效途径。80 年代开发了一些包括依那吉仑、瑞米吉仑、占吉仑等肾素抑制剂,但因口服剂的生物利用度较低、半衰期短、合成费用高等缺点,最终未能成功应用于临床。而阿利吉仑(aliskiren)作为一种新型口服肾素抑制剂,具有较好的药理学特性,并于 2006 年 4 月被美国食品药品监督管理局(FDA)批准为治疗高血压的新药,是目前进展到Ⅲ期临床试验的肾素抑制剂^[1]。本文综述阿利吉仑药理学特性和治疗高血压的临床进展。

1 药理学

1.1 药代动力学性质

阿利吉仑主要通过胆道系统排泄,通过尿液排泄不到 1%^[2]。在血浆中与血浆蛋白仅中等程度的结合(平均蛋白结合水平为 49.5%),结合物游离在 10~500 ng/ml 范围内,这个特性使其有较长的半衰期。阿利吉仑有较高的可溶性和亲水性,是提高口服生物利用度的必要条件。Wood 等^[3]利用狻猊研究阿利吉仑的药代动力学,结果生物利用度为 16.3%,平均半衰期为 2.3 h。Azizi 等^[4]在健康男性研究中指出:在每天 40~

640 mg 剂量范围内,血药浓度与剂量呈正相关,3~6 h 达到峰值,平均半衰期为 23.7 h。此外,服用阿利吉仑同时进食能提高药效。糖尿病患者和健康者药代动力学比较无差异。在日本人和高加索人中有相似的药代动力学和药效学^[5]。

1.2 药效学性质

在体外研究中,阿利吉仑是人类肾素高位有效的抑制剂。Nussberger 等^[6]在双盲、随机、交叉试验的正常血压者研究中,发现血浆肾素活性(PRA)和血管紧张素Ⅰ(Ang Ⅰ)与血管紧张素Ⅱ(Ang Ⅱ)浓聚物的减少与阿利吉仑剂量呈正相关。对 Ang Ⅱ抑制效果,160 mg 阿利吉仑与 20 mg 依那普利相当。每天 40 mg 阿利吉仑对血、尿醛固酮水平无影响,80 mg 或更大剂量可降低醛固酮水平。O'Brien 等^[7]对轻、中度高血压患者行阿利吉仑和氢氯噻嗪、雷米普利、厄贝沙坦联合治疗。结果显示 150 mg 阿利吉仑单独治疗显著抑制 PRA 为 65%,而雷米普利和厄贝沙坦单独治疗对 PRA 分别增高了 90%和 175%。阿利吉仑与氢氯噻嗪、雷米普利、厄贝沙坦联合应用改善 24 h 血压控制时没有增加 PRA,反而保持较低的水平或者降低。这些发现表明,在肾素抑制剂联合血管紧张素受体拮抗剂(ARB)可以协同作用于肾素系统。

2 临床研究

2.1 对原发性高血压临床研究

阿利吉仑的主要临床应用就是治疗高血压。

作者单位:200433 上海,第二军医大学附属长海医院心内科

Gradman 等^[8]在与厄贝沙坦的对比试验中,发现阿利吉仑(150 mg)在短期内与厄贝沙坦的降压效果、安全性及耐受性基本一致。Villamil 等^[9]的研究显示,双氢克尿噻可以协同阿利吉仑抗高血压。达到平均降压效果的阿利吉仑和双氢克尿噻联合用药的剂量分别为 300 mg 和 25 mg。阿利吉仑单一疗法有效率 75 mg 为 51.9%, 300 mg 为 63.9%, 这与双氢克尿噻常规剂量的疗效相当。Pool 等^[10]在 multicenter、随机、8 周的试验中,收集 1 123 例轻、中度高血压患者,结果显示阿利吉仑和缬沙坦联合应用比单服任一种药物的抗高血压效果明显,比缬沙坦/氢氯噻嗪合用组效果显著,在耐受性方面与单一药物和安慰剂组相似。

Sealey 等^[11]回顾性研究对阿利吉仑的降压效果提出质疑,认为该药的降压效果并不优于其他类型降压药物,同时,可引起血浆肾素浓度反应性增强,具有潜在升高血压的危险。

2.2 靶器官的保护作用

有证据表明,抑制原发性高血压的 RAAS 可以预防心血管系统并发症,但在所有的研究中,并不能辨别降压外的益处高于降压本身。在心血管事件的初级预防和二级预防试验中,血压的降低是决定性的。尽管阿利吉仑对心血管系统保护的潜在机制还不完全明确,研究终点还没有长期可靠的数据,但是该药的某些特性具有心血管和肾脏的保护作用。

可以推测肾素的直接抑制通过预防特异性肾素受体活性更利于心血管的保护。因为肾素受体是在 1996 年肾小球膜细胞中确定的,该受体也存在冠状动脉和肾脏动脉的血管内皮下。肾素原是糖尿病微血管并发症的有力预测因子^[12]。所以能够推测伴随着肾素原催化作用活性的增高,肾素受体的活性在血管并发症的形成机制中有重要的作用。

依那吉仑和占吉仑的肾脏血管舒张显示,肾素抑制剂比血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)的肾脏血管舒张作用强^[13]。Pilz 等^[14]研究转基因小鼠模型比较阿利吉仑两组($0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 和 $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)和缬沙坦($1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 和 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)的效果,阿利吉仑两组和大剂

量缬沙坦比小剂量缬沙坦组能够更有效降低血压和白蛋白尿。大剂量阿利吉仑和缬沙坦可显著改善左心室肥大。3 周后,未治疗的小鼠全部死亡,小剂量缬沙坦组存活 74%,大剂量缬沙坦组和阿利吉仑组全部存活。这些研究说明,肾素抑制剂可能比 ACEI、ARB 有更好的肾脏保护作用。

2.3 耐受性和安全性

研究表明,阿利吉仑在健康者和高血压患者中有很好的耐受性,其不良反应发生率和因不良反应导致试验中断的情况相当低,甚至与患者服用安慰剂组相当^[8]。最常见的不良反应是乏力、头痛、头晕、腹泻。在 300 mg 阿利吉仑的试验中,不良反应的发生不随药物剂量的增加而增加,试验参数也没有显著异常。然而 600 mg 阿利吉仑与安慰剂组对照有高的腹泻发生率。

阿利吉仑是高选择性的 RAAS 抑制剂,并不影响缓激肽或 P 物质的代谢,所以没有 ACEI 引起的咳嗽或血管性水肿的不良反应。阿利吉仑的不良反应与 ARB 相当,甚至与安慰剂一样。其在肝脏疾患的患者中有很好的耐受性。Vaidyanathan 等^[15]研究比较了阿利吉仑 300 mg 剂量对轻、中、重度肝损伤和健康受检者的安全性和药代动力学。结果显示,阿利吉仑引起的肝损伤和健康受检者无显著差异,肝损伤的严重性也无相关性,不影响它的药代动力学。肝脏疾病的患者服用阿利吉仑也不需要剂量的调整。

尽管阿利吉仑安全性较好,但它对肾功能、心力衰竭和糖尿病患者的血清钾水平的影响还需研究。阿利吉仑和 ACEI 或 ARB 联合治疗对 RAAS 完全抑制的潜在危害需要谨慎地评价,特别对肾素依赖性的血压和肾功能不全的情况,如接受环氧化酶抑制剂、肾动脉狭窄和麻醉的患者^[4]。

3 结论与展望

阿利吉仑提供了一个新的抑制 RAAS 方法。是一种口服吸收好、半衰期长的肾素抑制剂。可降低血压,有很好的耐受性,不良反应与安慰剂和 ARB 相当。能与导致反应性血浆肾素活性增加的利尿药、ACEI 或 ARB 联合用药展现了协同作用。阿利吉仑被证实动物模型和临床试验中对

靶器官有保护作用。这些均表明其是一种有潜能的新型降压药,但还需要更多的循证资料研究证实这些特性能够转化为对长期病死率和发病率的益处。

参 考 文 献

- [1] Staessen JA, Li Y, Richart T. Oral renin inhibitors[J]. *Lancet*, 2006,368(9545):1449-1456.
- [2] de Gasparo M, Cumin F, Nussberger J, et al. Pharmacological investigations of a new renin inhibitor in normal sodium-unrestricted volunteers[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1989,27(5):587-596.
- [3] Wood JM, Schnell CR, Cumin F, et al. Aliskiren, a novel, orally effective renin inhibitor, lowers blood pressure in marmosets and spontaneously hypertensive rats[J]. *J Hypertens*, 2005,23(2):417-426.
- [4] Azizi M, Webb R, Nussberger J, et al. Renin inhibition with aliskiren; where are we now, and where are we going? [J]. *J Hypertens*, 2006,24(2):243-256.
- [5] Zhao C, Vaidyanathan S, Yeh CM, et al. Aliskiren exhibits similar pharmacokinetics in healthy volunteers and patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2006,45(11):1125-1134.
- [6] Nussberger J, Wuerzner G, Jensen C, et al. Angiotensin II suppression in humans by the orally active renin inhibitor Aliskiren (SPP100): comparison with enalapril[J]. *Hypertension*, 2002,39(1):E1-E8.
- [7] O'Brien E, Barton J, Nussberger J, et al. Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma renin activity in combination with a thiazide diuretic, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker[J]. *Hypertension*, 2007,49(2):276-284.
- [8] Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, et al. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients [J]. *Circulation*, 2005, 111(8):1012-1018.
- [9] Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D, et al. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide [J]. *J Hypertens*, 2007,25(1):217-226.
- [10] Pool JL, Schmieder RE, Azizi M, et al. Aliskiren, an orally effective renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy alone and in combination with valsartan[J]. *Am J Hypertens*, 2007,20(1):11-20.
- [11] Sealey JE, Laragh JH. Aliskiren, the first renin inhibitor for treating hypertension; reactive renin secretion may limit its effectiveness[J]. *Am J Hypertens*, 2007,20(5):587-597.
- [12] Fisher ND, Hollenberg NK. Renin inhibition; what are the therapeutic opportunities? [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005,16(3):592-599.
- [13] Hollenberg NK, Fisher ND, Price DA. Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue; evidence from comparative pharmacological interruption of the renin system[J]. *Hypertension*, 1998,32(3):387-392.
- [14] Pilz B, Shagdarsuren E, Wellner M, et al. Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats [J]. *Hypertension*, 2005, 46(3):569-576.
- [15] Vaidyanathan S, Jermany J, Yeh C, et al. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, exhibits similar pharmacokinetics and pharmacodynamics in Japanese and Caucasian subjects[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2007,62(6):690-698.

(收稿:2008-10-31 修回:2009-01-20)

(本文编辑:朱 映)

(上接第 142 页)

- [22] Lessick J, Mutlak D, Rispler S, et al. Comparison of multidetector computed tomography versus echocardiography for assessing regional left ventricular function[J]. *Am J Cardiol*, 2005, 96(7):1011-1015.
- [23] Paul JF, Wartski M, Caussin C, et al. Late defect on delayed contrast-enhanced multi-detector row CT scans in the prediction of SPECT infarct size after reperfused acute myocardial infarction; initial experience[J]. *Radiology*, 2005, 236(2):485-489.
- [24] Kurata A, Mochizuki T, Koyama Y, et al. Myocardial perfusion imaging using adenosine triphosphate stress multi-slice spiral computed tomography; alternative to stress myocardial perfusion scintigraphy [J]. *Circ J*, 2005, 69(5):550-557.
- [25] Ruzsics B, Lee H, Zwerner PL, et al. Dual-energy CT of the heart for diagnosing coronary artery stenosis and myocardial ischemia-initial experience[J]. *Eur Radiol*, 2008, 18(11):2414-2424.

(收稿:2008-12-08 修回:2009-03-24)

(本文编辑:朱 映)