

读者园地

Reader's Field

肾素抑制剂阿利吉仑

Direct renin inhibition: Aliskiren

张雅婷,袁洪,黄志军

(中南大学湘雅三医院心内科,长沙 450013)

ZHANG Ya-ping, YUAN Hong,
HUANG Zhi-jun*(Cardiology, The Third Xiang-Ya
Hospital of Central South University,
Changsha 450013, China)*

收稿日期:2011-05-03

修回日期:2011-10-09

基金项目:国家“重大新药创制”科技重大专项
子项目基金资助项目(2009ZX09501-032)作者简介:张雅婷(1983-),女,博士研究生,
主要从事高血压等心血管疾病的研
究

通讯作者:袁洪,主任医师,博士生导师

Tel: (0731) 88618325

E-mail: yuanhong01@vip.sina.com

摘要: 阿利吉仑(aliskiren)用于肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的起始步骤达到降压目的,其半衰期极长,耐受性可与安慰剂相媲美。单用阿利吉仑的降压疗效与其他一线降压药相似,甚至更优;联合用药疗效明显提高,不发生有害的药物间相互作用。对于特殊高血压人群如合并糖尿病、肥胖、或是老年高血压病人,阿利吉仑也表现出极好的疗效和耐受性。阿利吉仑对靶器官起到明显的保护作用,可逆转和延缓高血压引起的心血管和肾脏损害。

关键词: 肾素抑制剂;阿利吉仑;高血压

中图分类号:R544.1;R972.4 文献标识码:A

文章编号:1001-6821(2012)03-0221-04

Abstract: Aliskiren is an effective antihypertensive drug by inhibiting the renin-angiotensin system. It has a prolonged duration of action and favorable tolerability comparable with placebo. The blood pressure-lowering effect of aliskiren monotherapy is similar, if not superior, to that of other first-line antihypertensive agents, and is greatly enhanced when aliskiren is combined with various other antihypertensive medications, without any adverse drug interactions. Aliskiren is also an effective and well tolerated therapy in special populations, including diabetic, obese, and elderly hypertensives. Beyond its blood pressure-lowering efficacy, aliskiren has positive effects on markers of cardiovascular and renal damage.

Key words: renin inhibitors; aliskiren; hypertension

肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)在血压调节、体液电解质平衡、组织灌注和血管形成中发挥重要作用,约70%的高血压病人涉及RAAS的过度激活。RAAS阻滞剂是治疗许多心血管疾病的有效措施,目前临床上RAAS抑制剂的种类包括血管紧张素转化酶抑制剂(ACEIs)、血管紧张素受体抑制剂(ARBs)、醛固酮拮抗剂、直接肾素抑制剂。由于负反馈调节和“逃逸现象”,ACEIs和ARBs对RAAS的阻断是不完全的。因此,肾素抑制剂可能是阻断RAAS的更优选择,阿利吉仑作为第一个口服的肾素抑制剂具有独特的降压优势。

阿利吉仑用于阻止Ang I和Ang II生成,降低血浆和尿中的醛固酮水平,从源头进行更完全的阻断^[6]。尽管阿利吉仑能阻止肾素、肾素原的酶活性;但是它可引起肾素、肾素原血浆浓度明显升高,并且它也可以与肾素(原)受体相结合。所有RAAS抑制剂及其他的抗高血压药物(包括利尿剂、Ca²⁺拮抗剂)都可增加血浆肾素水平,但都可降低长期心血管事件。

1 药代动力学特点

阿利吉仑相对分子量小,理化性质稳定^[1]。阿利吉仑的亲脂性较低,可起到更好的抵抗肠降解的作用,口服后不会被肠道、血液及肝脏中的肽酶降解,口服生物利用度大约2.5%,明显高于第1,2代药物。口服1-3 h达血浆峰浓度,广泛分布于血管外间隙,分布容积135 L,蛋白结合率50%。主要经粪便和尿液以原形排泄,几乎不被代谢,只有1.4%的口服剂量经细胞色素P450同功酶CYP3A4代谢。清除半衰期24-40 h,阿利吉仑每天给药1次,7~8 d达到血药稳态水平。肝脏病病人、肾脏病病人、糖尿病病人或是老年人口服阿利吉仑不用调整剂量^[2-3]。

2 安全性和耐受性

7000例高血压病人的数据分析显示,阿利吉仑每日75~600 mg口服的安全性和耐受性,与安慰剂和ARB相等,不良事件发生率与安慰剂组相同。较为常见的不良反应是腹泻、腹痛、消化不良、胃食管返流、低血压、头痛、头昏、疲劳、背痛、咳嗽、皮疹、尿酸增加、痛风、肾结石、高钾血症和剂量相关性血红蛋白降低。罕见血管神经性水肿和癫痫发作。阿利吉仑治疗咳嗽发生率较ACEI低,水肿发生率较氨氯地平低。

3 药物之间相互作用

阿利吉仑与其他降压药物联用时病人耐受性良好,但低血压发生风险增加。与保钾利尿剂、钾补充剂和能够提高血清钾浓度的药物(如肝素、ARB、ACEI)联用,增加高钾血症发生率。阿利吉仑可降低速尿的血药浓度,速尿对阿利吉仑的药代动力学也有轻度影响。但联用时利尿剂引起的低钾血症发生率都有降低趋势^[4]。与厄贝沙坦联用,本药的血浓度降低。与阿托伐他汀和酮康唑联用,本药血浓度升高。利福平可降低阿利吉仑的血浆浓度和肾素抑制作用^[5]。

4 临床研究

4.1 单一疗法

于2001年对轻、中度高血压病人服用阿利吉仑75 mg或150 mg 2周后显示了良好的降压疗效,无论是诊所血压还是运动血压都明显下降,并且没有毒副作用发生。2003年对226个轻、中度高血压病人进行阿利吉仑药物剂量研究,37.5,75,150 mg或300 mg,或是氯沙坦100 mg每日1次,共用药4周,结果显示,阿利吉仑降压疗效呈现剂量依赖型,300 mg每日1次可以达到24 h平稳降压的效果。1124例高血压病人参与的阿利吉仑与利尿剂降压疗效的头对头研究证

明,服用阿利吉仑后,无论收缩压还是舒张压的下降幅度,与氢氯噻嗪组相比都具有统计学意义($P < 0.05$)^[8]。阿利吉仑降压效果优于雷米普利;且咳嗽发生率阿利吉仑组低于雷米普利组^[9]。Stanton初步研究显示,阿利吉仑150 mg或是300 mg与氯沙坦100 mg降压疗效相似。

4.2 联合疗法

阿利吉仑与利尿剂联用 阿利吉仑与氢氯噻嗪联用可产生明显的协同降压作用,联合用药时,噻嗪类利尿剂引起低钾血症的发生率降低,同时它引起的高血浆肾素活性也可被阿利吉仑中和拮抗^[10]。轻、中度高血压病人单用阿利吉仑或是雷米普利血压不达标,加用氢氯噻嗪观察6个月,结果显示阿利吉仑与氢氯噻嗪联用,比雷米普利与氢氯噻嗪联用可得到更好的降压效果。

阿利吉仑与钙离子拮抗剂(CCB)联用 高血压病人服用氨氯地平5 mg不能很好的控制血压时,加用阿利吉仑150 mg血压可得到良好的控制,血压控制率明显提高。阿利吉仑150 mg与氨氯地平5 mg联用的降压效果,与氨氯地平10 mg的降压效果相似;但前者踝关节和外周水肿发生率,明显低于后者。表明肾素抑制剂可以部分抵消CCB引起的微循环改变及水肿^[11]。纳入556例轻、中度高血压病人为期12个月的研究表明,阿利吉仑和氨氯地平联用的降压疗效及患者耐受性良好,血压控制率可达到74.3%。且该研究的亚组分析显示,对于高血压2级的患者两者联用可起到更好的降压效果,血压基线水平越高,降压幅度更大^[12]。

阿利吉仑与ACEI或ARB联用 合并糖尿病的高血压病人阿利吉仑与ACEI联用结果显示,两者联用可起到更好的降压效果,血压控制率提高,不管是24 h动态血压,还是诊所血压都可得到良好的控制^[13]。1797例轻、中度高血压病人服用阿利吉仑300 mg和缬沙坦320 mg,观察8周,发现两者联用的降压效果,明显优于阿利吉仑或者缬沙坦单用,疗效反应和血压控制率明显提高,24 h动态血压监测也得出了相同的结果。虽然高钾血症的发生率增加;但无需停药,可自行好转^[14]。

5 对特殊高血压人群的治疗作用

老年人 355例老年高血压病人的双盲研究显示,阿利吉仑与赖诺普利一样有效,每日服药一次可达到24 h平稳降压的效果,且无剂量增加的相关不良反应发生^[15]。AGELESS研究对象是901例单纯收缩期老年高血压病人(年龄>65岁),结果显示阿利吉

仑降压效果优于雷米普利,且咳嗽发生率较低。年龄基线越高,阿利吉仑对收缩压的降压幅度越大^[16]。

代谢综合征 76例轻、中度高血压合并代谢综合征的门诊病人,分别给予阿利吉仑和氯沙坦治疗,结果发现两者降压疗效相似,但阿利吉仑可提高胰岛素的敏感性、提高纤维溶解蛋白酶活性、促进纤融-抗凝系统的平衡^[17]。为期52周的随机、对照、双盲试验观察到,对于高血压肥胖病人阿利吉仑比噻嗪类更有效;且低钾血症发生率更低^[18]。

肾脏疾病 40例肾功能不全的高血压病人服用阿利吉仑后血压控制良好,并不引起血浆肌酐水平增加^[19]。但严重肾损伤、肾血管性高血压者,仍需慎用阿利吉仑。

妊娠和哺乳期妇女 动物研究证明药物对胎儿有危害性(致畸或胚胎死亡等);但尚无设对照的妊娠妇女研究,尚未对妊娠妇女及动物进行研究。有明确证据显示,药物对人类胎儿有危害性。

6 对靶器官保护作用

心脏保护作用 观察心肌缺血的动物模型发现阿利吉仑可提高左室的收缩及舒张功能,逆转左室肥厚和左室扩张,抑制缺血激活的炎症通路,并可起到抗心肌凋亡作用^[20]。ALOFT研究显示出阿利吉仑良好的心脏保护作用。ALLAY研究^[21]主要是针对左室肥厚,将阿利吉仑与氯沙坦比较,结果发现阿利吉仑能很好地逆转左室肥厚,效果与氯沙坦相当,如果同氯沙坦联合应用,会获得更好的逆转左室肥厚的效果。

肾脏保护作用 在高血压糖尿病转基因鼠研究中,阿利吉仑在降低蛋白尿、阻止肾脏纤维化、肾小球硬化方面与培哚普利发挥着同等的作用;同时,阿利吉仑可抑制转化生长因子- β 、促纤维细胞因子的生成,表明了肾素抑制剂明显的肾脏保护作用^[22]。高血压合并2型糖尿病蛋白尿病人服用阿利吉仑后,尿蛋白量下降,肌酐清除率好转,24h动态血压控制良好,阿利吉仑每日300mg是抗蛋白尿治疗的最佳推荐剂量;再增加剂量,起不到进一步的治疗益处^[23]。AVOID研究是关于糖尿病肾病的大型研究,将阿利吉仑同氯沙坦联合应用,发现能够使蛋白尿进一步减少20%,获得了很好的肾脏保护作用。

血管保护作用 在肾血管性高血压大鼠,阿利吉仑可阻止动脉粥样斑块进展,促进斑块的稳定性。增加NO的生成量,抑制内皮素的产生,并且还具抗炎作用^[24]。对1型糖尿病病人研究提示,阿利吉仑可降低动脉硬度,提高内皮依赖型的血管舒张功能^[25]。

综上所述,阿利吉仑的临床应用为抗高血压治疗及其靶器官保护作用揭开了新的篇章。目前关于阿利吉仑对靶器官保护作用的大量研究不断涌现,将会为阿利吉仑的临床使用提供可靠的循证医学证据。然而,目前关于阿利吉仑的降压疗效是否依赖血浆肾素水平的高低,阿利吉仑作用于RPR介导的细胞内信号转到通路是否引起有害作用都尚无定论,有待进一步研究。

参考文献:

- [1] Rashid H. Direct renin inhibition: an evaluation of the safety and tolerability of aliskiren[J]. *Curr Med Res Opin*, 2008; 24: 2627 - 2637.
- [2] Waldmeier F, Glaenzel U, Wirz B, et al. Absorption, distribution, metabolism and elimination of the direct renin inhibitor aliskiren in healthy volunteers [J]. *Drug Metab Dispos Fast Forward*, 2007; 35: 1418 - 1428.
- [3] 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: 1125 - 1134.
- [4] Vaidyanathan S, Bartlett M, Dieterich HA, et al. Pharmacokinetic interaction of the direct renin inhibitor aliskiren with furosemide and extended-release isosorbide-5-monoitrate in healthy subjects [J]. *J Clin Pharmacol*, 2008; 48: 1323 - 1338.
- [5] Tapaninen T, Neuvonen PJ, Niemi M. Rifampicin reduces the plasma concentration and the renin-inhibiting effect of aliskiren [J]. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 497 - 502.
- [6] Gradman AH, Kad R. Renin inhibition in hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 519 - 528.
- [7] Duncan J, Campbell. Interpretation of plasma renin concentration in patients receiving aliskiren therapy [J]. *Hypertension* 2008; 51: 15 - 18.
- [8] Schmieder RE, Philipp T, Guerediaga J, et al. Long-term antihypertensive efficacy and safety of the oral direct renin inhibitor aliskiren: a 12-month randomized, double-blind comparator trial with hydrochlorothiazide [J]. *Circulation* 2009; 119: 417 - 425.
- [9] Ayalomasayajula S, Tchaloyan S, Yeh CM, et al. Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension [J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2007; 8: 190 - 198.
- [10] Blumenstein M, Romaszko J, Caldern A, et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of aliskiren/hydrochlorothiazide (HCT) single-pill combination in patients who are non-responsive to HCT 25mg alone [J]. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 903 - 910.
- [11] Drummond W, Munger MA, Rafique Essop M, et al. Antihypertensive efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren as add-on therapy in patients not responding to amlodipine monotherapy [J]. *J Clin Hypertens* 2007; 9: 742 - 750.
- [12] Littlejohn TW 3rd, Trenkwalder P, Hollanders G, et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of combination therapy with aliskiren and amlodipine in patients with hypertension [J]. *Curr*

- Med Res Opin* ,2009;25:951 – 959.
- [13] Ayalomasajula S , Tchalyan S , Yeh CM , *et al.* Efficacy and safety of the direct rennin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension [J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2007; 8: 190 – 198.
- [14] Oparil S , Yarows SA , Patel S , *et al.* Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: A randomized , double – blind trial [J]. *Lancet* ,2007; 370: 221 – 229.
- [15] Verdecchia P , Calvo C , Mckel V , *et al.* Safety and efficacy of the oral direct rennin inhibitor aliskiren in elderly patients with hypertension[J]. *Blood Press* ,2007; 16: 381 – 391.
- [16] Duprez DA , Munger MA , Botha J , *et al.* Aliskiren for geriatric lowering of systolic hypertension: a randomized controlled trial[J]. *J Hum Hypertens* 2010; 24: 600 – 608.
- [17] Fogari R. Different effects of aliskiren and losartan on fibrinolysis and insulin sensitivity in hypertensive patients with metabolic syndrome[J]. *Hormon Metab Res* 2010; 42: 892 – 896.
- [18] Schmieder RE , Philipp T , Guerediaga J , *et al.* Aliskiren – based therapy lowers blood pressure more effectively than hydrochlorothiazide – based therapy in obese patients with hypertension: Subanalysis of a 52 – week , randomized , double – blind trial[J]. *J Hypertens* , 2009; 27: 1493 – 1501.
- [19] Ito S , Nakura N , Le Breton S , *et al.* Efficacy and safety of aliskiren in Japanese hypertensive patients with renal dysfunction[J]. *Hypertens Res* ,2010; 33: 62 – 66.
- [20] Westermann D , Riad A , Lettau O , *et al.* Renin inhibition improves cardiac function and remodeling after myocardial infarction independent of blood pressure [J]. *Hypertension* ,2008; 52: 1068 – 1075.
- [21] Solomon SD , Appelbaum E , Manning WJ , *et al.* Effect of the direct renin inhibitor aliskiren , the angiotensin receptor blocker losartan , or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy [J]. *Circulation* 2009; 119: 530 – 537.
- [22] Kelly DJ , Zhang Y , Moe G , *et al.* Aliskiren , a novel rennin inhibitor , is renoprotective in a model of advanced diabetic nephropathy in rats[J]. *Diabetologia* 2007; 50: 2398 2404.
- [23] Persson F , Rossing P , Reinhard H , *et al.* Optimal antiproteinuric dose of aliskiren in type 2 diabetes mellitus: a randomized crossover trial [J]. *Diabetologia* 2010; 53: 1576 – 1580.
- [24] Nussberger J , Aubert JF , Bouzourene K , *et al.* Renin inhibition by aliskiren prevents atherosclerosis progression: Comparison with irbesartan , atenolol , and amlodipine [J]. *Hypertension* ,2008; 51: 1306 – 1311.
- [25] Cherney DZ , Lai V , Scholey JW , *et al.* The effect of direct renin inhibition on renal haemodynamic function , arteria stiffness and endothelial function in humans with uncomplicated type 1 diabetes mellitus: A pilot study [J]. *Diabetes Care* 2010; 33: 361 – 365.