

新型降压药——直接肾素抑制剂阿利吉仑的 降压及靶器官保护效应*

申晨 龚开政 综述 张振刚 审校

(扬州大学第二临床医学院心内科, 江苏 扬州 225001)

Effects of Lowering Blood Pressure and Target Organ Protection of Novel Anti-hypertensive Drug Aliskiren, A Direct Renin Inhibitor

SHEN Chen, GONG Kaizheng, ZHANG Zhengang

(Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu, China)

文章编号: 1004-3934(2013)05-0675-04

中图分类号: R972⁺.4

文献标志码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1004-3934.2013.05.023

摘要: 阿利吉仑是一种新型非肽类直接肾素抑制剂, 克服了以往同类药物生物利用度过低、作用维持时间短、降压效果差的缺点, 初步的研究显示它既能良好降压又能对心血管和肾脏有保护作用。现将阿利吉仑的药理学特性和临床应用做一综述。

关键词: 直接肾素抑制剂; 阿利吉仑; 高血压; 蛋白尿

Abstract: Aliskiren is a new class of orally active, non-peptide direct renin inhibitor. Oral agents that were subsequently developed, such as enalkiren, remikiren and zankiren, had limited clinical use because they exhibited poor bioavailability, short half-lives and weak anti-hypertensive activity. The goal of this review is to discuss the pharmacological and clinical studies of aliskiren and its potential use in the management of hypertension and other cardiovascular disorders and related target-organ damage.

Key words: direct renin inhibitors; aliskiren; hypertension; proteinuria

阿利吉仑是一种新型非肽类直接肾素抑制剂, 在 2007 年被美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市。阿利吉仑克服了以往同类药物生物利用度过低、作用维持时间短、降压效果差的缺点, 初步的研究显示它在降压保护心血管和肾脏方面疗效好。本文将阿利吉仑的药理学特性和临床应用做一综述。

1 阿利吉仑的药代学和药动学

阿利吉仑是新一型非肽类、低分子量、经口服吸收的直接肾素抑制剂。其活性形式是半富马酸盐^[1]。阿利吉仑有较高的溶解度($> 350 \text{ mg/mL}$, pH 7.4)和良好的水溶性($\log P_{\text{oct/water}} = 2.45$, pH 7.4)。阿利吉仑的口服生物学活性较低, 在人类仅为 2.5%^[1-2]。当阿利吉仑与食物同服后, 其药峰浓度(C_{max})和药-时曲线下面积(AUC)会分别降低 81% 和 62%。但这并不影响其对血浆肾素活性(PRA)的抑制效应^[3]。阿利吉仑的半衰期为 24 h^[4]。在人体中大约 47% ~ 51% 与血浆蛋白结合, 而其结合与药物浓度无关。阿

利吉仑在服药 1 ~ 3 h 后达峰浓度, 7 ~ 8 d 达稳定血浓度。在肠道、血液、肝脏中能抵抗肽酶的降解^[5]。在体外实验中, 阿利吉仑通过 CYP3A4 代谢, 在体内其基本代谢路径是以原形经胆汁排泄^[3]。

2 阿利吉仑的作用机制

直接肾素抑制剂阿利吉仑对人肾素有特异阻断效应, 它通过与肾素的催化位点结合来阻断肾素酶的活性, 从而抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)的激活^[6]。阿利吉仑对 RAAS 的阻滞表现在肾素(原)的水平, 激活的肾素原能够立即被阿利吉仑阻滞^[7]。血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blockers, ARB)和阿利吉仑都会使血浆肾素浓度(PRC)反馈性升高, 而且肾素(原)在激活肾素(原)的同时还会增强肾素本身的活性, 但这并不影响阿利吉仑对 PRA 的抑制^[8]。研究显示, 阿利吉仑能够舒张出

* 基金项目: 国家自然科学基金(81070096; 81141043); 江苏省第四期科教兴卫工程项目基金(RC2011045)

作者简介: 申晨(1988-), 在读研究生, 主要从事心血管病学研究。Email: 262134622@qq.com

通信作者: 张振刚, 主任医师, 博士, 主要从事慢性充血性心力衰竭研究。Email: zhzyzu@163.com

球小动脉,降低肾小球滤过率,减少钠水重吸收,减轻血管紧张素 II 介导的炎症反应和对终末器官的损害,如左室高电压和肾功能的损害。但也有实验证实肾素(原)并不经过肾素血管紧张素 II 发挥效应,而是通过增强促纤维化路径和某些分子如转化生长因子-β 直接对组织产生破坏作用^[7]。基础及临床研究均显示,肾素抑制剂阿利吉仑无论单用还是与其他抗高血压药物联用都发挥出良好的阻止 RAAS 以及保护终末器官的作用。

3 阿利吉仑的降压效应

3.1 阿利吉仑单用

Villa 等^[9]的一项随机双盲安慰剂对照试验证实,老年原发性高血压患者清晨与早餐同服阿利吉仑 150 mg 或 300 mg 有良好的降压效果。试验选取了 754 名年龄 ≥65 岁,平均收缩压 ≥150 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 3 kPa)、<180 mm Hg,平均收缩压 <110 mm Hg 的患者,随机分为 75 mg、150 mg、300 mg、安慰剂组,药物与早餐同服,8 周后,阿利吉仑组与安慰剂组相比,能够明显降低患者的平均收缩压和平均舒张压的水平(75 mg,13/5 mm Hg; 150 mg,15/6 mm Hg; 300 mg,14/7 mm Hg),且患者对阿利吉仑三种剂量均显示有良好的耐受性。研究中观察到,阿利吉仑在降压方面有显著的剂量依赖性,最低有效剂量为 81.9 mg。

3.2 阿利吉仑与氢氯噻嗪

阿利吉仑与氢氯噻嗪联用有协同降压作用,低血钾发生率降低,且氢氯噻嗪引起的 PRA 升高也会被阿利吉仑抑制^[10]。Schmieder 等^[11]认为,对于肥胖患者以阿利吉仑为基础的降压效果优于以氢氯噻嗪为基础的降压效果。试验选取了 396 名身体质量指数 ≥30 kg/m² 的原发性高血压患者。随机分为阿利吉仑 150 mg、氢氯噻嗪 12.5 mg 和安慰剂对照组。3 周后剂量加倍。安慰剂组患者在第 6 周随机分为阿利吉仑 300 mg 或氢氯噻嗪 25 mg 组。12 周时,阿利吉仑组的降压效果比氢氯噻嗪组更为明显(-16.7/-12.3 vs -12.2/-9.1 mm Hg, $P \leq 0.001$),且阿利吉仑组发生低血钾的概率远低于氢氯噻嗪组(1.0% vs 14.0%, $P < 0.000 1$)。

3.3 阿利吉仑与氨氯地平

Brown 等^[12]证实阿利吉仑与氨氯地平联用,降压效果优于两种药物单用,且无额外的不良反应发生。在这项随机双盲平行对照实验中,选取收缩压在 150 mm Hg 和 180 mm Hg 之间,年龄 >18 岁的患者。按 1:1:2 随机分为阿利吉仑 150 mg 组($n = 318$),氨氯地平 5 mg 组($n = 316$),阿利吉仑 150 mg,氨氯地平 5 mg 联用组($n = 617$)。结果证实,联合组降压效果更

明显(6.5 mm Hg, $P = 0.059$),撤退发生率分别为 14%、18% 及 14%,不良反应最常见的是周围血管水肿,其次是直立性低血压。2010 年 8 月,美国 FDA 批准了诺华公司开发的阿利吉仑-氨氯地平复合片剂 Tekamlo 可用于那些需多种抗高血压药物治疗才能达到血压控制目标值的高血压患者的初次治疗以及用于虽在服用阿利吉仑或氨氯地平治疗,但仍不能适当控制血压的高血压患者的后续治疗。

3.4 阿利吉仑与雷米普利

Zhu 等^[13]进行的一项为期 8 周的随机双盲实验证实阿利吉仑(300 mg,52.29%; 150 mg,48.11%; 75 mg,45.68%)比雷米普利(5 mg,43.7%)更能显著降低亚裔人轻中度高血压。且阿利吉仑组干咳的发生率相对于雷米普利组 5.2% 只有 0.6%~1.2%。

4 阿利吉仑的心脏保护效应

4.1 阿利吉仑治疗有助于降低心力衰竭患者 B 型尿钠肽和尿醛固酮水平

心力衰竭时,体内 PRA 和醛固酮水平都会明显升高,从而形成体循环阻力,降低心脏指数,加重心力衰竭的恶性循环。McMurray 等^[14]将 NYHA II~IV 级,平均年龄 68 岁,平均射血分数为 31%,平均收缩压(129 ±17.4) mm Hg,有高血压病史,B 型尿钠肽 >100 pg/mL,正在使用 ACEI、ARB 或 β 受体阻滞剂治疗的心力衰竭患者,随机分为阿利吉仑 150 mg 组($n = 156$)和安慰剂组($n = 146$)。在 3 个月的治疗后,安慰剂组血浆 N 端前脑利钠肽升高(762 ±6 123) pg/mL,而阿利吉仑组降低了(244 ±2 025) pg/mL($P = 0.010 6$),同时阿利吉仑组 B 型尿钠肽和尿醛固酮水平也显著降低。

因醛固酮水平的降低能够减少糖尿病肾病患者的尿蛋白,改善心力衰竭的预后。Persson 等^[15]评价了阿利吉仑联合氯沙坦对患者尿醛固酮、PRA、PRC 水平的影响。结果证实,阿利吉仑组(150 mg,3 个月后剂量上升为 300 mg)与安慰剂组相比显著降低了患有 2 型糖尿病、高血压、肾病患者的尿醛固酮水平(-24% vs -4%, $P = 0.017$)。

4.2 改善心肌质量指数

Solomon 等^[16]选取了 405 名患有高血压、室壁增厚、身体质量指数 >25 kg/m² 的患者,在标准降压治疗的基础上,随机分为阿利吉仑 300 mg、氯沙坦 100 mg、两种药物联合应用组,试验结果显示,9 个月后,三组降压效果无明显差异[(6.5 ±14.9)/(3.8 ±10.1) mm Hg 阿利吉仑组; [(5.5 ±15.6)/(3.7 ±10.7) mm Hg 氯沙坦组; [(6.6 ±16.6)/(4.6 ±10.5) mm Hg 两种药物联用组, $P < 0.000 1$ 。三组均明显降低

心肌质量指数,阿利吉仑组、氯沙坦组、两种药物联用组分别降低 4.9 g/m^2 、 4.8 g/m^2 、 5.8 g/m^2 ($P < 0.0001$),两种药物联用与氯沙坦单用组相比无明显统计学差异($P = 0.52$)。实验证明,阿利吉仑在改善高血压伴有左室肥厚方面与氯沙坦效果相似。

4.3 阿利吉仑治疗可抑制心肌梗死后心室重构

Higashikuni 等^[17]证实阿利吉仑与氯沙坦联用对预防心肌梗死后心室重构有协同效应。在对 C57BL/6 小鼠结扎左前降支 3 d 后,随机将小鼠分为:磷酸缓冲盐组、氢氯噻嗪 10 mg 组、氯沙坦 8 mg 组、阿利吉仑 25 mg 组、阿利吉仑 25 mg + 氯沙坦 8 mg 组。结果显示,五组治疗对血压的影响无明显差异。在结扎 28 d 后,以心电图、血流动力学、组织学评估小鼠的心室重构,结果证实,氯沙坦和阿利吉仑组与氢氯噻嗪和磷酸缓冲盐组相比,均改善了心肌梗死后的心室重构,且两者联用在显著改善心室重构的同时还可有助于增强血管生成,降低氧化应激和炎症反应,这比两者单用更能使患者受益。这项研究表明在治疗心肌梗死后患者阿利吉仑可以替代传统的 RAAS 阻滞剂,但这也需要更多的临床试验证实阿利吉仑作用与心肌梗死后患者的安全性和有效性。此外,Ye 等^[18]发现,阿利吉仑 25 mg、50 mg 和氯沙坦 16 mg 与对照组(42.9 ± 2.1)% 相比还能显著降低合并 2 型糖尿病的心肌梗死后小鼠的心肌梗死面积(21.9 ± 2.9)%、(15.5 ± 1.3)%、(18.8 ± 1.2)%。且阿利吉仑 50 mg + 氯沙坦 16 mg 组(6.3 ± 0.9)% 降低梗死面积的作用最明显。但氯沙坦 8 mg(35.2 ± 4.0)% 没有显著降低梗死面积的作用。研究还观察到,阿利吉仑和氯沙坦都能降低心肌血管紧张素 II 1 型受体的表达,提高长寿基因沉默信息调节因子 1 和转录辅助激活因子 1 的水平以及增强蛋白激酶 B、内皮型一氧化氮合酶的磷酸化。

但 Solomon 等^[19]的研究则显示,在原有标准治疗(包括 ACEI 和 ARB)基础上加用阿利吉仑并不能明显改善心肌梗死后患者的左室重构,反而增加了不良反应的发生率。该研究随机挑选 820 名急性心肌梗死后 2~8 周的患者,左室射血分数 $\leq 45\%$,存在局部室壁运动异常(瘢痕面积 $\geq 20\%$)的患者。随机分为阿利吉仑 300 mg 组($n = 423$)和安慰剂对照组($n = 397$)。结果显示,阿利吉仑组的左室收缩末容积(4.4 ± 16.8) mL / (3.5 ± 16.3) mL,左室舒张末容积,心力衰竭再住院率,左室射血分数,心血管死亡事件与对照组相比均无明显差异。并且阿利吉仑组增加了低血压,血肌酐升高,高血钾的不良反映发生率。

5 阿利吉仑对肾脏的保护作用

5.1 降低 β 型转化生长因子水平

Lizakowski 等^[20]证实,阿利吉仑和培哚普利尽管升高血浆 PRC,但可以降低非糖尿病肾病患者的 PRC。阿利吉仑 300 mg、培哚普利 10 mg 与安慰剂对照组相比,分别使非糖尿病肾病患者的 PRC 升高 1131% ($P < 0.001$)及 628% ($P < 0.001$)。肾素原升高 100% ($P < 0.01$),52.4% ($P = 0.53$),阿利吉仑组与培哚普利组无明显差异。但转化生长因子- β_1 水平却分别降低了(55.0 ± 7.56) pg/mg、(56.21 ± 8.56) pg/mg、(85.79 ± 14.11) pg/mg ($P = 0.016$)。

5.2 降低尿蛋白

Nakamura 等^[21]证实,阿利吉仑联合奥美沙坦能部分通过降低尿蛋白作用来改善慢性肾病患者的肾小管损伤。阿利吉仑 300 mg 联合奥美沙坦 40 mg 比两种药物单用更能降低 L-FABP(慢性肾病肾小管损伤标志物)的水平。

另一项随机双盲对照试验证实,阿利吉仑降低非糖尿病慢性肾病患者的 24 h 尿蛋白量的效果与培哚普利组相似。实验选取了 14 名平均 24 h 尿蛋白量为 2.01 mg,肌酐清除率为(93 ± 0.8) mL/min 的非糖尿病慢性肾病患者,随机分为阿利吉仑 150 mg 组、300 mg 组,培哚普利 5 mg、10 mg 组和安慰剂组。6 周后,阿利吉仑组和培哚普利组的 24 h 尿蛋白量均有不同程度的降低,且降尿蛋白效果与剂量成正比。与安慰剂组相比,阿利吉仑 150 mg、300 mg 分别使尿蛋白降低 23%、36% ($P = 0.001$),培哚普利 5 mg、10 mg 分别使尿蛋白降低 7.1%、25.1% ($P = 0.04$),阿利吉仑组和培哚普利组之间无明显差异^[22]。

5.3 改善纤维化和凋亡

Sun 等^[23]探讨了阿利吉仑对慢性缺血性肾脏作用的治疗作用。结果显示:阿利吉仑能够明显降低肾动脉狭窄小鼠的血压 [(92.1 ± 1.1) mm Hg vs (81.0 ± 1.8) mm Hg, $P < 0.05$]。阿利吉仑显著增加了缺血性肾脏肾素的分泌,但显著降低了肾素或肾素原受体的表达。阿利吉仑在提高抗衰老基因(Klotho)的同时降低了细胞凋亡蛋白酶的水平,显著改善了慢性缺血性肾脏肾小球硬化,减少胶原 I 在肾间质的沉积。阿利吉仑能显著改善慢性缺血性肾脏的纤维化和凋亡。

但值得注意的是 2011 年 12 月诺华公司宣布,提前终止在 2 型糖尿病伴有肾功能不全患者中进行的 Altitude 试验,因阿利吉仑与 ACEI/ARB 联合使非致死性脑卒中、肾脏并发症、高血钾症和低血压的发生率明显升高。这提示全面阻断 RAAS 不能使肾损坏患者受益反而增加风险。

6 结语

综上所述,阿利吉仑无论单用还是与其他降压药

联用对降压 改善心肾终末器官损害短期内效果良好, 但阿利吉仑的长期安全性仍有质疑。阿利吉仑的长期安全性以及能否有效降低糖尿病、肾脏病、动脉粥样硬化的发病率、病死率等心血管终点事件的证据有待于更多的循证医学研究证实。

[参 考 文 献]

[1] Campbell DJ. Interpretation of plasma renin concentration in patients receiving aliskiren therapy [J]. *Hypertension* 2008 51(1): 15-18.

[2] Stanton A. Therapeutic potential of renin inhibitors in the management of cardiovascular disorders [J]. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003 3(6): 389-394.

[3] 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.

[4] Ferro A, Gilbert R, Krum H. Importance of renin in blood pressure regulation and therapeutic potential of renin inhibition [J]. *Int J Clin Pract* 2006 60(5): 577-581.

[5] 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* 2007 35(8): 1418-1428.

[6] Wood JM, Maibaum J, Rahuel J, et al. Structure-based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor [J]. *Biochem Biophys Res Commun* 2003, 308(4): 698-705.

[7] Huang Y, Wongamorntham S, Kasting J, et al. Renin increases mesangial cell transforming growth factor-beta1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin II-independent mechanisms [J]. *Kidney Int*, 2006, 69(1): 105-113.

[8] Feldt S, Batenburg WW, Mazak I, et al. Prorenin and renin-induced extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation in monocytes is not blocked by aliskiren or the handle-region peptide [J]. *Hypertension*, 2008, 51(3): 682-688.

[9] Villa G, le Breton S, Ibram G, et al. Efficacy, safety, and tolerability of aliskiren monotherapy administered with a light meal in elderly hypertensive patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response evaluation study [J]. *J Clin Pharmacol* 2012 52(12): 1901-1911.

[10] Blumenstein M, Romaszko J, Calderon A, et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of aliskiren/hydrochlorothiazide (HCT) single-pill combinations in patients who are non-responsive to HCT 25 mg alone [J]. *Curr Med Res Opin*, 2009 25(4): 903-910.

[11] 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: sub-analysis of a 52-week, randomized, double-blind trial [J]. *J Hypertens* 2009 27(7): 1493-1501.

[12] Brown MJ, McInnes GT, Papst CC, et al. Aliskiren and the calcium channel blocker amlodipine combination as an initial treatment strategy for hypertension control (ACCELERATE): a randomised, parallel-group trial [J]. *Lancet*, 2011, 377(9762): 312-320.

[13] Zhu JR, Sun NL, Yang K, et al. Efficacy and safety of aliskiren, a direct renin inhibitor, compared with ramipril in Asian patients with mild to moderate hypertension [J]. *Hypertens Res* 2012 35(1): 28-33.

[14] McMurray JJ, Pitt B, Latini R, et al. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure [J]. *Circ Heart Fail* 2008, 1(1): 17-24.

[15] Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, et al. Impact of aliskiren treatment on urinary aldosterone levels in patients with type 2 diabetes and nephropathy: an AVOID substudy [J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2012 13(1): 118-121.

[16] 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(4): 530-537.

[17] Higashikuni Y, Takaoka M, Iwata H, et al. Aliskiren in combination with valsartan exerts synergistic protective effects against ventricular remodeling after myocardial infarction in mice [J]. *Hypertens Res* 2012 35(1): 62-69.

[18] Ye Y, Qian J, Castillo AC, et al. Aliskiren and valsartan reduce myocardial AT1 receptor expression and limit myocardial infarct size in diabetic mice [J]. *Cardiovasc Drugs Ther* 2011 25(6): 505-515.

[19] Solomon SD, Shin SH, Shah A, et al. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren on left ventricular remodelling following myocardial infarction with systolic dysfunction [J]. *Eur Heart J* 2011 32(10): 1227-1234.

[20] Lizakowski S, Tylicki L, Renke M, et al. Aliskiren and perindopril reduce the levels of transforming growth factor-beta in patients with non-diabetic kidney disease [J]. *Am J Hypertens* 2012 25(6): 636-639.

[21] Nakamura T, Sato E, Amaha M, et al. Addition of aliskiren to olmesartan ameliorates tubular injury in chronic kidney disease patients partly by reducing proteinuria [J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2012 13(1): 122-127.

[22] Lizakowski S, Tylicki L, Renke M, et al. Effect of aliskiren on proteinuria in non-diabetic chronic kidney disease: a double-blind, crossover, randomised, controlled trial [J]. *Int Urol Nephrol* 2012 44(6): 1763-1770.

[23] Sun CY, Cherng WJ, Jian HZ, et al. Aliskiren reduced renal fibrosis in mice with chronic ischemic kidney injury-beyond the direct renin inhibition [J]. *Hypertens Res* 2012 35(3): 304-311.

收稿日期: 2013-01-10

提高心脏再同步化治疗应答的现状与趋势*

李锦 综述 蔡琳 审核

(成都市第三人民医院心内科, 四川 成都 610031)

Current Trends in Cardiac Resynchronization Therapy to Improve Response

LI Jin, CAI Lin

(Department of Cardiology, The Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610031, Sichuan, China)

文章编号: 1004-3934(2013)05-0678-05

中图分类号: R318.11

文献标志码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1004-3934.2013.05.024

摘要: 心脏再同步化治疗是慢性心力衰竭的重要治疗方法之一, 但并非所有患者均能从心脏再同步化治疗上获益, 这统称为心脏再同步化治疗无应答。心脏再同步化治疗有效性取决于心脏电和机械活动的再同步化。目前提高心脏再同步化治疗应答的方法包括: 患者的选择, 优化房-室、室-室间期, 优化左室起搏位点, 左室多部位起搏, 非传统方法放置左室电极等。现将对当前改善

* 基金项目: 成都市科技局项目(慢性心力衰竭的社区管理与防治)(07YTYB957SF-020)

作者简介: 李锦(1976-) 主治医师 博士 主要从事心脏起搏及心力衰竭研究。Email: lijinxz@sina.com

通信作者: 蔡琳 主任医师 硕士 主要从事冠心病、心力衰竭、起搏治疗研究。Email: cailinwm@163.com