

[9] Mansori F, Nemat-Khorasani A, Boskabady MH, *et al.* The effect of inhaled salmeterol, alone and in combination with fluticasone propionate, on management of COPD patients [J]. *Clin Respir J*, 2010, 4 (4): 241-247.

[10] Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, *et al.* Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial [J]. *Lancet*, 2003, 361 (9356): 449-456.

[11] Soriano JB, Vestbo J, Pride NB, *et al.* Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice [J]. *Eur Respir J*, 2002, 20(4): 819-825.

[12] Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, *et al.* Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(8): 775-789.

[13] Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, *et al.* Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results [J]. *Thorax*, 2010, 65 (8): 719-725.

[14] Wedzicha JA, Calverley PMA, Seemungal TA, *et al.* The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177(1): 19-26.

[15] Zheng JP, Yang L, Wu YW, *et al.* The efficacy and safety of combination salmeterol (50μg) /fluticasone propionate (500μg) inhalation twice daily via accuhaler in Chinese patients with COPD [J]. *Chest*, 2007, 132(6): 1756-1763.

收稿日期: 2010-12-20 修回日期: 2011-03-28

肾素抑制剂阿利吉仑在心血管疾病中应用的研究进展

华锦胜[△](综述), 马礼坤[※](审校)

(安徽医科大学附属省立医院心内科, 合肥 230022)

中图分类号: R972.14

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2011)08-1214-03

摘要: 肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活在心血管疾病发生、发展中起着重要的作用。作为肾素-血管紧张素-醛固酮系统上游激素-肾素的抑制剂,阿利吉仑被证实不仅具有良好的降压作用,而且具有独立于降压之外的心血管保护作用。现就近年来阿利吉仑在心血管疾病中的应用研究进展予以综述。

关键词: 阿利吉仑; 肾素-血管紧张素-醛固酮系统; 高血压; 心血管疾病

Research Advances of Aliskiren for the Treatment of Cardiovascular Diseases HUA Jin-sheng, MA Li-kun. (Department of Cardiology, the Affiliated Anhui Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China)

Abstract: This increased activity of renin-angiotensin-aldosterone system plays a key role in the occurrence of cardiovascular diseases. ACEI, ARB, and aldosterone antagonists are effective in the protection and treatment of some cardiovascular diseases. Aliskiren, a renin inhibitor, blocks the activation of renin-angiotensin system. Previous studies have shown that aliskiren can be antihypertensive and be beneficial for cardiovascular disease independent of lowering blood pressure. This article reviews the research advances in the use of aliskiren for the treatment of cardiovascular diseases.

Key words: Aliskiren; Renin-angiotensin-aldosterone system; Blood pressure; Cardiovascular disease

吸收差(生物利用度约 2.7%),口服经胆管吸收后 2~5 h 内血浆浓度达峰,平均半衰期为 23.7 (20~45) h,平均血浆清除率为 9 L/h,连续给药 5~8 d 血浆浓度达到稳态。主要经过 CYP3A4 系统代谢,以原型经胆管排泄,吸收后的约 1/4 经尿液排泄,老年人、肝损患者不需要调节剂量^[1,2]。与高脂饮

食同时服用,阿利吉仑的血浆药物浓度-时间曲线下面积和血药峰浓度分别下降 71% 和 85%。在日本人和高加索人中有相似的药动学和药效学^[3]。没有证据表明阿利吉仑对洛伐他汀、阿替洛尔、塞来考昔或者西咪替丁有临床相关的药动学影响^[4]。

肾素-血管紧张素-醛固酮系统在心血管疾病中的作用日益受到医学研究的关注。血管紧张素抑制剂及血管紧张素受体拮抗剂类药物及醛固酮拮抗剂具有减少心肌梗死、脑卒中和充血性心力衰竭等作用,已经在许多研究中得到证实。最近研发成功的新型肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂阿利吉仑能够抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统上游激素-肾素的活性,在大量的基础研究及临床试验中被证实具有良好的降压疗效及靶器官保护作用。现就近年来其在心血管疾病中的应用研究进展进行综述。

1 阿利吉仑的化学特性及药动学

阿利吉仑(aliskiren, 商品名 Tekturna) 化学名为(2S, 4S, 5S, 7S)-N-(2-氨基酰基-2-甲基丙基)-5-氨基-4-羟基-2, 7-二异丙基-8-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯基]-辛胺半富马酸盐, 分子式为 C₃₀H₅₃N₃O₆, 相对分子质量为 609.8。已经上市的阿利吉仑片剂有 150 mg 和 300 mg 两种规格。阿利吉仑口服

2 阿利吉仑在高血压中的应用

高血压使心血管疾病的危险显著增加。肾素-血管紧张素-醛固酮系统对心血管系统不良影响的主要机制之一就是升高血压。血管紧张素抑制剂及血管紧张素受体拮抗剂类药物目前已经作为一线降压药物应用于临床。同样,阿利吉仑在多个研究中被证实具有良好的降压效果。多个试验评价了阿利吉仑单药对轻中度高血压患者的影响^[5-7]。在这些试验中以安慰剂为对照,服用阿利吉仑 75~600 mg/d,降低收缩压 1.9~12.1 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa),舒张压 1.2~7.6 mm Hg。治疗 2 周可获得较大的降压效益,较好的降压效果剂量在 150~300 mg/d,

600 mg/d 不能获得更好的降压效果, 反而腹泻率增加(为 9.5%, 而安慰剂组为 1.2%)。停药后, 阿利吉仑的降压作用可持续 2 周后回到基线水平, 不会引起高血压反跳。Oh 等^[7]证实, 阿利吉仑的黑人的降压效果稍次于白人。阿利吉仑的在亚洲人中的降压效果与白人相当^[8]。同时, 大量研究表明, 阿利吉仑与目前临床所有的一线降压药合用, 均有良好的协同性。

2.1 阿利吉仑与利尿剂联合降压 Villamil 等^[9]以阿利吉仑、氢氯噻嗪单药或联合治疗 2776 例 18 岁以上轻中度高血压患者 8 周。研究证实, 阿利吉仑单药显著降低舒张压和收缩压。两类药物联合治疗进一步增加了降压幅度及血压达标率。阿利吉仑 300 mg 联合氢氯噻嗪 25 mg, 能降低收缩压 21.1 mm Hg, 舒张压 14.3 mm Hg。在欧洲一项针对肥胖的高血压患者的研究中发现, 在氢氯噻嗪 25 mg 降压无效时, 加用阿利吉仑 150 mg 降压效果优于加用安慰剂, 并且阿利吉仑联合氢氯噻嗪与厄贝沙坦或氨氯地平联合氢氯噻嗪相比降压效果无明显差异^[10]。

2.2 阿利吉仑与血管紧张素抑制剂联合降压 O'Brien 等^[11]一项为期 3 周的研究证实, 雷米普利 5 mg/d 单独降低收缩压效果不及与阿利吉仑 150 mg/d, 且雷米普利 5 mg/d 与阿利吉仑 150 mg/d 或 75 mg/d 联合, 与低剂量联合比较, 高剂量联合进一步降低了白天平均舒张压, 夜间平均收缩压。Strasser 等^[12]将 183 例严重高血压病患者随机分为阿利吉仑组和赖诺普利组。阿利吉仑和赖诺普利起始剂量分别为 150 mg 和 20 mg, 逐渐上调至 300 mg 和 40 mg, 还可加用氢氯噻嗪。结果显示两组降压效果相当, 不良反应率及不良反应所致停药率相似, 但阿利吉仑组加用氢氯噻嗪率较赖诺普利增加(分别为 53.6% 和 44.8%)。血管紧张素抑制剂类的不良反应之一为干咳, 而在另一项研究^[13]中显示, 阿利吉仑较血管紧张素抑制剂类药物有更少的干咳不良反应发生率。该研究共包括 842 例患者, 采用的对照药物同样是雷米普利, 为期 6 个月的随访结束时, 在 18.4% 退出了试验的患者中, 咳嗽发生率雷米普利组为 9.5%, 阿利吉仑组仅 4.1%。

2.3 阿利吉仑与血管紧张素受体拮抗剂联合降压 Opari 等^[14]将 1797 例高血压患者(静息舒张压 95~109 mm Hg) 随机分为 4 组: 阿利吉仑 150 mg 组、缬沙坦 160 mg 组、阿利吉仑 150 mg 与缬沙坦 160 mg 联合治疗组和安慰剂组, 4 周后将每组的药量加大至起始剂量的 2 倍, 再治疗 4 周后测量所有患者的静息平均舒张压的变化, 发现联合应用阿利吉仑 300 mg

与缬沙坦 320 mg, 可以将平均静息收缩压降低至基线水平以下 12.2 mm Hg, 远优于任何单药治疗组(阿利吉仑 300 mg 组降低 9.0 mm Hg, 缬沙坦 320 mg 组降低 9.7 mm Hg, 安慰剂组下降 4.1 mm Hg)。

2.4 阿利吉仑与钙拮抗剂联合降压 Drummond 等^[15]研究发现, 阿利吉仑与钙拮抗剂联合, 不仅能够增强降压效果, 而且能够明显减少钙拮抗剂引起的水肿不良反应。在这项为期 6 周的研究中发现, 收缩压的降低氨氯地平 5 mg 联合阿利吉仑 150 mg 组较氨氯地平 5 mg 组及氨氯地平 10 mg 组更明显, 水肿发生率联合组为 2.1%, 较氨氯地平低剂量(3.4%)及高剂量组(11.2%)均减低。最近的一项研究也证实了阿利吉仑联合氨氯地平降压的有效性, 该研究中舒张压为 95~110 mm Hg 的高血压患者 556 例, 阿利吉仑 150 mg 联合氨氯地平 5 mg 治疗 2 周后, 剂量增加至阿利吉仑 300 mg 联合氨氯地平 10 mg 继续治疗, 52 周后收缩压及舒张压较治疗前分别下降了 24.2 和 15.5 mm Hg, 总体血压达标率为 74.3%, 亚组分析显示在高血压二级患者的收缩压和舒张压较治疗前分别下降了 29.1 和 17.1 mm Hg, 血压达标率为 67%, 提示阿利吉仑联合钙抗剂在治疗血压中度升高患者中有效性^[16]。

2.5 阿利吉仑与 β 受体拮抗剂联合降压 Dietz 等^[5]以阿利吉仑、阿替洛尔单独或联合治疗 694 例舒张压中度升高者, 12 周后, 三组降压幅度分别为 14.3/11.3、14.3/13.7 和 17.3/14.1 mm Hg, 舒张压降低联合组较阿利吉仑组及阿替洛尔组相比更明显。

3 阿利吉仑的心血管保护作用

3.1 阿利吉仑改善心肌重构 心肌重构是许多严重心血管疾病的最后共同通路, 最终导致心脏衰竭。心肌重构是各种心血管疾病预后不良的主要因素。Solomon 等^[17]的一项多中心的前瞻性研究中, 共纳入 465 例左心室肥厚的高血压患者, 旨在比较阿利吉仑 300 mg 和氯沙坦 100 mg 联合或单独对左心室肥厚的逆转作用。研究结果显示, 治疗 36 周后, 在血压控制相似条件下, 左心室大小指数三组与治疗前相比均有显著降低, 联合治疗组降低 5.8 g/m² 比氯沙坦组降低 4.8 g/m² 更明显, 但三组间无统计学意义。可见, 阿利吉仑逆转左心室肥厚的疗效与氯沙坦类似。Westermann 等^[18]研究发现, 阿利吉仑能够改善心肌梗死小鼠的心肌肥厚及心功能, 其作用与降压效应无关。阿利吉仑干预的心肌梗死小鼠心脏总重量、心排量、每搏量及心脏射血分数均较对照组明显改善。

3.2 阿利吉仑改善心电重构 QT 间期离散度是反

映心肌细胞复极不均一性和电活动不稳定性的电学指标,QT 间期离散度增加易发生折返性室性心动过速,是重要的致心律失常机制之一,已被视为预测冠心病尤其是急性心肌梗死后心源性猝死的独立危险因素。Fischer 等^[19]以高表达人类肾素及血管紧张素 II 的转基因大鼠(dTGR)为阳性对照组,阿利吉仑 3 mg/d 微泵维持干预治疗,并以 SD 大鼠为阴性对照组。实验 3 周后,dTGR 组死亡率为 31%,阿利吉仑治疗组及对照组均无死亡。程序性电刺激诱发的室性心律失常在 dTGR 组、阿利吉仑组分别为 75% 和 17%,而 SD 大鼠组未发生。QRS 波宽度,QT 间期离散度阿利吉仑组较 dTGRs 组明显改善。

3.3 阿利吉仑的血管保护作用 斑块的不稳定是急性冠状动脉综合征发病的主要机制,而血管内膜的增生被认为与冠状动脉支架植入术后再狭窄有关。Imanishi 等^[20]在遗传性高脂血症兔模型中发现,阿利吉仑、氯沙坦单独及联合治疗 8 周,能够显著减少其胸主动脉内膜粥样斑块面积,对照组为 80%,阿利吉仑组降低至 30%,联合组均效果更明显。且阿利吉仑与氯沙坦较小剂量联合优于两种药物单药双倍剂量的效果。Nussberger 等^[21]报道在载脂蛋白 E 缺陷大鼠中,对照组、阿利吉仑组及厄贝沙坦组,脂核面积与斑块总面积比分别为 50%、8%、18%。阿利吉仑的血管保护作用可能与其减少氧化应激来改善血管内膜损伤有关^[22]。并且,在这些研究中均发现阿利吉仑能减少血管内膜巨噬细胞的浸润,提示阿利吉仑的血管保护作用可能与其抗炎性反应有关。

4 结 语

阿利吉仑作为第一个获准用于治疗高血压的肾素抑制剂,在心力衰竭、左心室肥厚及老年患者中均表现出了很好的耐受性、降压效果及心肾保护作用,显示出了良好的应用前景。但阿利吉仑能否带来主要心血管事件和病死率等硬终点的变化还有待进一步大规模的临床随机对照试验证实。

参考文献

- [1] Vaidyanathan S, Reynolds C, Yeh CM, *et al.* Pharmacokinetics, safety, and tolerability of the novel oraldirect renin inhibitor aliskiren in elderly healthy subjects [J]. *Clin Pharmacol*, 2007, 47 (4): 453-460.
- [2] Vaidyanathan S, Warren V, Yeh CM, *et al.* Pharmacokinetics, safety, and tolerability of the oral renin inhibitor aliskiren in patients with hepatic impairment [J]. *Clin Pharmacol*, 2007, 47 (4): 192-200.
- [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 Pharmacokinetic*, 2006, 45 (11): 1125-1134.
- [4] Dietre W, Corynen S, Vaidyanathan S, *et al.* Pharmacokinetic interactions of the oral renin inhibitor aliskiren with lovastatin, atenolol, celecoxib and cimetidine [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2005, 43 (11): 527-535.

- [5] Dietz R, Dechend R, Yu CM, *et al.* Effects of the direct renin inhibitor aliskiren and atenolol alone or in combination in patients with hypertension [J]. *Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2008, 9 (3): 163.
- [6] Gradman AH, Schmieder RE, Robert L, *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.
- [7] Oh BH, Mitchell J, Herron JR, *et al.* Aliskiren, an oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and sustained 24-hour blood pressure control in patients with hypertension [J]. *Am Coll Cardiol*, 2007, 49 (11): 1157-1163.
- [8] Vaidyanathan S, Jermayn J, Yeh CM, *et al.* Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, exhibits similar pharmacokinetics and pharmacodynamics in Japanese and Caucasian subjects [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2006, 62 (6): 690-698.
- [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] Jordan J, Engeli S, Boye SW, *et al.* Direct renin inhibition with aliskiren in obese patients with arterial hypertension [J]. *Hypertension*, 2007, 49 (5): 1047-1055.
- [11] 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.
- [12] Strasser RH, Puig JG, Farsang C, *et al.* A comparison of the tolerability of the direct renin inhibitor aliskiren and lisinopril in patients with severe hypertension [J]. *J Hum Hypertens*, 2007, 21 (10): 766-769.
- [13] Andersen K, Weinberger MH, Egan B, *et al.* Comparative efficacy and safety of aliskiren, an oral direct renin inhibitor, and ramipril in hypertension: a 6-month, randomized, double-blind trial [J]. *J Hypertens*, 2008, 26 (3): 589-599.
- [14] Oparil S, Yarows SA, Patel S, *et al.* Efficacy and safety of combined use aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomized, double-blind trial [J]. *Lancet*, 2007, 370 (9583): 221-229.
- [15] Drummond W, Munger MA, Rafique EM, *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 (Greenwich)*, 2007, 9 (10): 742-750.
- [16] Littlejohn TW, Trenkwalder P. Long-term safety, tolerability and efficacy of combination therapy with aliskiren and amlodipine in patients with hypertension [J]. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25 (8): 951-959.
- [17] 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.
- [18] 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 (6): 1068-1075.
- [19] Fischer R, Dechend R, Qadri F, *et al.* Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and direct renin inhibition improve electrical remodeling in a model of high human renin hypertension [J]. *Hypertension*, 2008, 51 (2): 540-546.
- [20] Imanishi T, Tsujioka H, Ikejima H, *et al.* Renin inhibitor aliskiren improves impaired nitric oxide bioavailability and protects against atherosclerotic changes [J]. *Hypertension*, 2008, 52 (3): 563-572.
- [21] 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 (3): 1306-1311.
- [22] Yamamoto E, Kataoka K, Dong YF, *et al.* Aliskiren enhances the protective effects of valsartan against cardiovascular and renal injury in endothelial nitric oxide synthase-deficient mice [J]. *Hypertension*, 2009, 54 (3): 633-638.

收稿日期: 2010-12-20 修回日期: 2011-03-24