

新一代的降血壓藥物 - aliskiren

高雄醫學大學附設醫院藥劑部藥師 顧曉耘

摘要

2007年3月，美國FDA核准新一代的降血壓藥物aliskiren上市，有別於同樣作用在腎素-血管收縮素系統(renin - angiotension system, RAS)的藥物-血管收縮素轉化酶抑制劑(angiotension converting enzyme inhibitor, ACEI)和血管收縮素接受體阻斷劑(angiotension receptor blocker, ARB)；此藥與腎素的酵素活性位置做專一可逆性的結合，於是對腎素-血管收縮素系統抑制來產生降血壓的作用。

Aliskiren於口服之後一到三小時達到最大濃度，在體內主要經由CYP450系統代謝，但是並不會誘導或是抑制CYP450的酵素活性；另一方面，aliskiren為p-glycoprotein的受質，因此其吸收會受到抑制p-glycoprotein的藥物的影響。有別於其他作用在RAS的藥物，aliskiren較少產生乾咳的副作用，主要常見的副作用為腹瀉和持續使用後會造成血鉀上升。

目前在FDA認可上市的有tekturna和tekturna HCT，分別為aliskiren hemifumarate和aliskiren hemifumarate + hydrochlorothiazide，並且其中的

aliskiren分別具有150mg和300mg兩種劑量，因其半衰期超過24小時建議一天一次使用，此藥透過全新的機轉來治療高血壓，並且目前只有兩大試驗AVOID和ALOFT借由add-on therapy間接證實其具有末期器官保護(end organ protection)的作用，因此其在臨床的效果仍有待更多的試驗結果來證實。

關鍵字：

腎素 - 血管收縮素系統(renin - angiotension system, RAS)、腎素抑制劑(renin inhibitor)、血管收縮素轉化酶抑制劑(angiotension converting enzyme inhibitor, ACEI)、血管收縮素接受體阻斷劑(angiotension receptor blocker, ARB)。

壹、前言

一、高血壓

根據民國九十六年衛生署公布的台灣十大死因統計資料，高血壓位於十大死因的第十名，此外在十大死因中的第二名 - 心臟疾病、第三名 - 腦血管疾病、第五名 - 糖尿病以及第九名 - 腎炎、腎徵候族群及腎性病變均為高血壓的相關疾病，因此

如何預防及治療高血壓是在提升國民健康中的重要課題。

依照JNC 7的定義，高血壓的定義大

致為收縮血壓大於140mm Hg和舒張壓大於90mm Hg稱之為高血壓，其詳細分類如表一：

表一 成人高血壓的分類¹

Blood Pressure Classification	Systolic Blood Pressure (mm Hg)	Diastolic Blood Pressure (mm Hg)
Normal	< 120	和 < 80
Prehypertension	120 ~ 139	或 80 ~ 89
Stage 1 Hypertension	140 ~ 159	或 90 ~ 99
Stage 2 Hypertension	≥ 160	或 ≥ 100

二、藥物分類

目前治療高血壓的藥物治療依藥理機轉可以分為：(1)利尿劑(diuretics)。(2)醛固酮接受體阻斷劑(aldosterone receptor blockers)。(3) β 腎上腺素接受器阻斷劑(β adrenergic blockers)。(4) α 1腎上腺素接受器阻斷劑(α 1 adrenergic blockers)。(5)中樞 α 2腎上腺素接受器致效劑(central α 2 adrenergic agonist)。(6)鈣離子通道阻斷劑(calcium channel blockers, CCB)。(7)血管收縮素轉化酶抑制劑。(8)血管收縮素接受體阻斷劑。而FDA在2007年三月時通過了另一種新的機轉的降血壓藥 - 腎素抑制劑(renin inhibitor)，其作用機轉與ACEI和ARB一樣是透過腎素 - 血管收縮素系統來達到降血壓的效果。

貳、Renin - Angiotension system

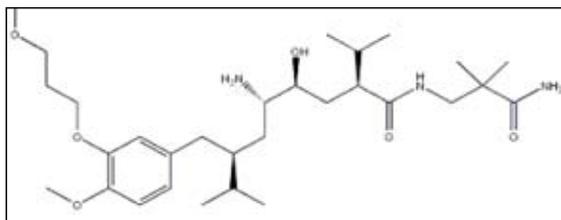
RAS在1898年首度由Tigerstedt和Bergman發現²，但一直到1934年Goldblatt等人利用腎臟局部缺血造成持續性收縮壓增高的實驗中，RAS才於世

面開始嶄露頭角³，爾後開始有ACEI以及ARB等藥物研發，並於心血管疾病中廣泛被應用。而腎素抑制劑的研發，則是因為具有四個chiral center導致多種立體異構物因而限制其藥物合成成功率，因此直到1980年一個能抑制腎素活性並且具有良好降血壓效果和較高身體可用率的藥物aliskiren才研發成功⁴。

參、Renin inhibitor- Aliskiren

一、簡介

其IUPAC命名為(2S,4S,5S,7S)-5-amino-N-(3-amino-2,2-dimethyl-3-oxopropyl)-4-hydroxy-7-[[4-methoxy-3-(3-methoxypropoxy)phenyl]methyl]-8-methyl-2-propan-2-ylnonanamide，而結構式如圖一，分子量為551.758 g/mol。

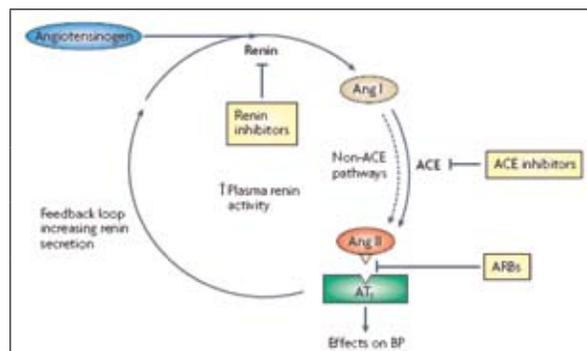


圖一 Aliskiren結構式

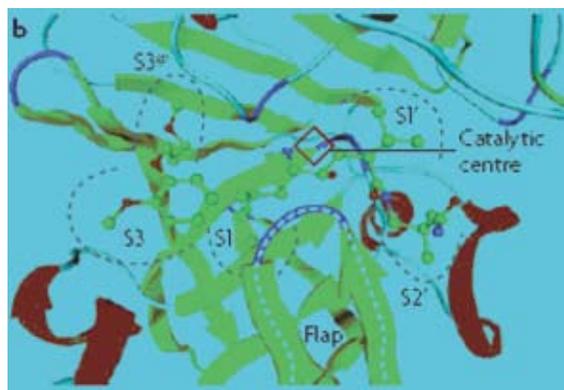
二、機轉

利用與腎素的酵素活性位置做專一可逆性結合，如圖二Aliskiren在S1, S1', S2', S3 and S3sp等位置與腎素結合，特別是S3sp這個位置的結合大量的提升了aliskiren與腎素的結合能力。由於腎素催化angiotensinogen成angiotension I為RAS系統的速率決定步驟，因此抑制angiotension I的生成，同時也抑制其下游路徑諸如angiotension II的生成以及angiotension II和AT1 receptor的結合，

表二 Aliskiren、ACEI和ARB之比較¹⁵



而造成血壓下降。與ACEI和ARB的作用比較，列於表二。



圖二 腎素與aliskiren結合的情形¹⁵

藥物	作用位置	回饋作用	
		Renin 數量	Plasma renin activity
ACEI	抑制ACE活性	上升	上升
ARB	阻斷AT1 receptor	上升	上升
Aliskiren	抑制腎素活性	上升	下降

由於對RAS產生了抑制，經由回饋系統無論是ACEI、ARB和aliskiren皆使得腎素的總量上升，進一步使得血漿中的腎素活性上升，此種腎素活性上升現象亦可見於利尿劑使用之後，而已知血漿腎素活性與心肌梗塞和腎臟衰竭成正相關；此外值得一提的是，由於aliskiren直接大量地抑制了腎素的活性，因此使得血漿腎素活性不增反減。

三、藥物動力學⁵⁻⁷

此藥經由口服之後於一到三小時達到最高血漿濃度，絕對身體可用率為2.5%，25%以原形由糞便排除，小於

0.6%經由尿液排出，而代謝的部分主要經由CYP3A4代謝，在肝臟疾病患者其半衰期比正常人多至1.4倍，在腎臟疾病的患者其AUC為正常人1.65倍，但是aliskiren在肝臟或非嚴重腎臟疾病GFR > 30ml/min、老年人和糖尿病患者仍不用調整劑量。對於18歲以下的患者因為沒臨床的報告因此不建議使用，此外孕婦與哺乳者亦不建議使用。

最常見目前臨床試驗指出最常見的副作用腹瀉，其次是紅疹，而乾咳則較少見，此外值得注意的是，由於阻斷RAS，如同ACEI或ARB，持續使用aliskiren會造成血鉀升高超過5.5mmol/L。

四、交互作用

此藥並不會誘導或是抑制CYP450的活性⁸，因此較少交互作用發生在像是 digoxin、valsartan、amlodipine、metformin、celecoxib、atenolol、ramipril以及hydrochlorothiazide等一些經由CYP450 system代謝的藥物，但由於此藥經由CYP3A4代謝，因此不能完全排除同代謝路徑可能的交互影響；此外，aliskiren為P-glycoprotein的受質⁸，P-glycoprotein多存在於腸道、肝臟細胞、腎臟近曲小管和腦血管屏障(blood-brain barrier)的微血管內皮細胞上，為位於細胞膜上的主動運輸蛋白，會將其受質主動運輸到細胞膜外面，因此若此藥物為其受質時，吸收會受到影響，且也會受到一些大量抑制P-glycoprotein的藥物的交互影響；表三簡列可能產生交互作用的藥物。

表三 藥物交互作用簡表

藥物	影響	影響途徑
irbesartan	減少Cmax 50%	CYP3A4
atorvastatin	增加Cmax 50% 和AUC	P-glycoprotein
ketoconazole	增加80%血中濃度	P-glycoprotein
cyclosporine	增加Cmax 150% 和AUC五倍	P-glycoprotein

五、藥物使用

目前FDA-approved上市的aliskiren為150mg和300mg，由於半衰期大於24小時，目前建議QD使用，最大劑量目前沒有數據統計，但是證據指出在600mg時會提高腹瀉的發生⁹。其研究結果指出，

aliskiren在37.5mg至600mg間有劑量相關(dose-dependent)的降血壓效果^{9,10}，效果可以維持24小時且對心跳速率影響不大，此外研究發現，在aliskiren 150mg時與irbesartan 150mg有相近的降血壓效果¹⁰。而相較於ARB的藥物使用後會增加血漿腎素活性110%，aliskiren在連續使用四周以後則是減少55~83%的血漿腎素活性。

然而高血壓的藥物使用通常是複雜且非單一性的，因此aliskiren在第二期和第三期的臨床試驗中，有將此藥分別與hydrochlorothiazide 25mg、ramipril 5mg和irbesartan 150mg並用進行試驗，發現與aliskiren一起使用可以反轉這些藥物對腎素的血漿活性上升的作用，並且促進降血壓的效果。其中又以與hydrochlorothiazide 25mg和ramipril 5mg並用效果最明顯¹¹。另外，aliskiren與amlodipine 5mg並用可以使降血壓效果達到與amlodipine 10mg單獨使用相同，且由於降低了amlodipine使用劑量，因此也降低了周邊水腫的發生率(amlodipine 10mg-11.2% vs. combined therapy - 2.1%)¹²。

此外在探討降血壓效果的同時，RAS對於高血壓所引起的慢性心衰竭(chronic heart failure)與末期腎病變(end-stage renal disease, ESRD)的預防也是重要的議題，根據ALO FT(aliskiren observation of heart failure treatment)¹³和AVO ID(aliskiren in the evaluation of proteinuria in diabetes)¹⁴兩個臨床試驗的結果提供我們一些證據在aliskiren-add-

on therapy上可以增加慢性心衰竭或是末期腎病變的預防作用。AVOID試驗是針對同時具有高血壓與第二型糖尿病且腎病變的病患給予losartan 100mg或是losartan 100mg加上aliskiren 150mg或300mg來進行試驗，研究結果指出並用 aliskiren 可以減少病患的albumin-to-creatinine ratio以及urinary albumin excretion rate，因此暗示著aliskiren的腎臟保護作用。而在ALOFT試驗中，在已有其他藥物治療的心衰竭病患加上aliskiren治療，研究發現，並用aliskiren可以減少的B-type natriuretic peptide(BNP)和N-terminal(NT)-pro BNP levels 25%，因此被提出可能對心衰竭的預防具有正面的作用。

肆、結論

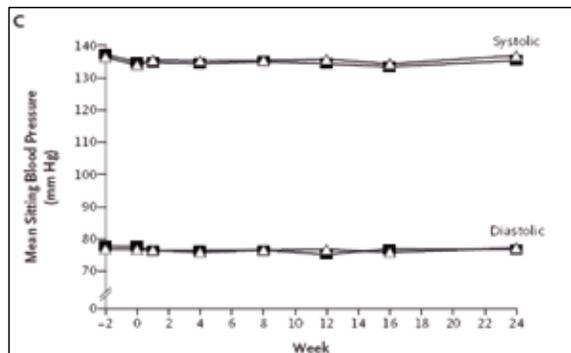
2007年3月5日美國食品藥品管理局核准了一個透過新的機轉的高血壓藥上市，核准的藥品有四種，分別為兩種劑量列於表四。

Aliskiren經透過一個新的機轉-腎素抑制作用，抑制RAS來達到降血壓的效果，並且由於其藥理作用有別於ACEI，因次推測對於bradykinin影響較小，因而減少乾咳的副作用，此外由於直接抑制腎素的活性，因此可以反轉ARB、ACEI及利尿劑所產生的腎素活性增加的現象，有利於 end-organ protection 的作用。此外，臨床試驗證實此藥可以與其他降血壓藥物並用來增加降血壓的功效，因此在上市的劑型中我們可以看到有aliskiren hemifumarate + hydrochlorothiazide的成

分，值得思考的是，實驗結果中發現，無論是losartan或是irbesartan，aliskiren的add-on therapy似乎都無法達到更進一步降血壓的作用(如圖三、圖四)，並且同時並用RAS的抑制劑的藥物的臨床效果仍具有某些爭議，例如副作用產生機率的提高等，高血壓的藥物並用仍需專科醫師的評估之後使用，新的機轉的藥物上市使得高血壓的病患有更多的選擇，但在長期的臨床成效仍須時間來考驗。

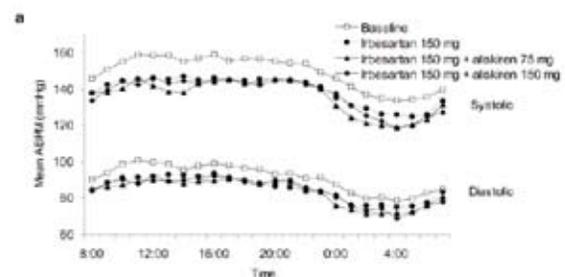
表四 FDA核准上市之aliskiren藥品

商品名	劑量	成分
Tekturna	150mg	aliskiren hemifumarate
	300mg	
tekturna HCT	150mg + 12.5mg	aliskiren hemifumarate + hydrochlorothiazide
	150mg + 25mg	



圖三 Aliskiren並用對血壓之影響¹⁴

△ Losartan 100mg + placebo
 ■ Losartan 100mg + Aliskiren 150mg



圖四 Aliskiren的並用對血壓之影響¹¹

參考資料：

1. Chobanian AV: The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
2. Silverman BD: Robert Tigerstedt-scientist, educator, social activist, humanitarian. *Clin. Cardiol.* 2002; 25: 399-400.
3. Goldblatt H, Lynch J, Hanzal R H, et al: Studies on experimental hypertension: the production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J. Exp. Med.* 1934; 59: 347-349.
4. Gavras H, Charocopos F, Brunner H, et al: Angiotensin converting enzyme inhibition: a new therapeutic modality. *Bull. NY Acad. Med.* 1981; 57: 304-310.
5. Waldmeier F, Glaenzel U, Wirz B, et al : Absorption, distribution, metabolism, and elimination of the direct rennin inhibitor aliskiren in healthy volunteers. *Drug Metab. Dispos.* 2007; 35: 1418-1428.
6. Vaidyanathan S, Bigler H, Yeh C, et al. : Pharmacokinetics of the oral direct renin inhibitor aliskiren alone and in combination with irbesartan in renal impairment. *Clin. Pharmacokinet.* 2007; 46: 661-675.
7. Vaidyanathan S, Bigler H, Yeh C, et al. : Pharmacokinetics, safety, and tolerability of the oral renin inhibitor aliskiren in patients with hepatic impairment. *J. Clin. Pharmacol.* 2007; 47: 192-200.
8. US. Food and Drug Administration (FDA) <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>
9. Gradman AH, Schmieder R E, Lins R L, et al. : Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005; 111: 1012-1018.
10. Stanton A, Jensen C, Nussberger J, et al. : Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral renin inhibitor, aliskiren. *Hypertension* 2003; 42: 1137-1143.
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. *Hypertension* 2007; 49: 276-284.
12. Drummond W, Munger MA, Rafique M, et al. : Antihypertensive efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren as add-on therapy in patients not responding to amlodipine monotherapy. *J. Clin. Hypertens.* 2007; 9: 742-750.
13. Pitt B McMurray J J, Latini R, et al. : Neurohormonal effects of a new oral direct renin inhibitor in stable heart failure: the aliskiren observation of heart failure treatment study (ALOFT). *Circulation* 2007; 116 (Suppl. 2): 549.
14. Hans-Henrik P, Frederik P, Julia B L, et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. med.* 2008; 358(23): 2433-2446.
15. Jensen C, Herold P, Brunner H R : Aliskiren: the first renin inhibitor for clinical treatment. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2008, 7: 399-410.



New generation of antihypertensive drug- Aliskiren

Kaohsiung Medical University Chung-Ho Memorial Hospital
Hsiao-Yun, Ku

Abstract

On March 2007, FDA approved the new generation of antihypertensive drug for marketing, aliskiren. With a different mechanism from ACEI and ARB, this drug selectively reversibly binds with renin and therefore suppresses RAS to lower the blood pressure.

Aliskiren achieves its maximal plasma concentration in 1-3 hours after oral intake and it is mainly metabolized via the CYP450 system, which does not inhibit or induce the CYP450 activity. On the other hand, as being the substrate of p-glycoprotein; therefore, aliskiren absorption was interrupted by the drugs which inhibit the p-glycoprotein activity. Aliskiren has fewer side effects such as dry cough in comparison with RAS-related drugs and its common adverse effects are diarrhea and hyperkalemia after prolonged use.

FDA had approved aliskiren hemifumarate, with the dosage of 150 mg

and 300 mg, and aliskiren hemifumarate with hydrochlorothiazide for marketing until now. Because of its over-24hour half-life, it is supposed to be taken once daily. Aliskiren lowers blood pressure via a brand-new mechanism, and there are only two large clinical trials, AVOID and ALOFT, indirectly proving its effect on end organ protection by add-on therapy; therefore, what we expect most is more randomized clinical trials to be published.

Key words:

renin - angiotension system, RAS, renin inhibitor, angiotension converting enzyme inhibitor, ACEI, angiotension receptor blocker, ARB

