

新型高血壓治療藥 — 腎素抑制劑 (Renin Inhibitors)

吳孟修 鄭景仁 王志鴻 林繼謨

佛教慈濟綜合醫院 心臟內科

摘 要

腎素-血管昇壓素系統 (renin-angiotensin system , RAS) 對於調節血壓、平衡電解質濃度、血管生長等扮演著很重要的角色。藉由血管昇壓素轉換酵素抑制劑 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、血管昇壓素AT1 接受器阻斷劑 (angiotensin AT1-receptor blocker, ARB) 來抑制RAS , 對於治療高血壓、心衰竭等疾病已經被證實為一種有效的方法。腎素是催化RAS 的第一步驟, 長久以來就被視為抑制RAS 的較好標靶。經過三十年來的研究, 終於有腎素抑制劑—aliskiren 的上市。Aliskiren 可以有效降低血清腎素活性 (plasma renin activity, PRA), 進而抑制血管昇壓素 I、II 的生成。在治療高血壓的臨床試驗顯示, aliskiren 的降壓效果與 ACEI、ARB 是可相比的。至於其對心血管疾病的發病率、死亡率等是否有長期效益, 或是其安全性問題, 則尚需長期的試驗來求證。

關鍵詞：腎素-血管昇壓素系統 (Renin-angiotensin system, RAS)

腎素 (Renin)

腎素抑制劑 (Renin inhibitors, 又稱 Direct renin inhibitors, DRI)

Aliskiren

前言

腎素-血管昇壓素系統 (renin-angiotensin system , RAS) 在血壓的控制上扮演著很重要的角色。過度的RAS 活性會使血管昇壓素 II (angiotensin II , Ang II) 增加, Ang II 會使血壓上升且有促進細胞生長作用進而導致器官之傷害。諸如血管昇壓素轉換酵素抑制劑 (angiotensin converting enzyme inhibitor , ACEI)、血管昇壓素

AT1 接受器阻斷劑 (angiotensin AT1-receptor blocker , ARB) 已被證實可以治療高血壓、心衰竭與相關的心血管疾病^{1,2}。然而目前可用的藥物並不能有效地抑制RAS , 因為ACEI、ARB、利尿劑都會活化代償性的反饋機轉而導致腎素釋出與血清腎素活性 (plasma renin activity , PRA) 增高^{3,4}。ACEI 會導致血管昇壓素 I (angiotensin I , Ang I) 增加, 而 Ang I 可由未被阻斷的血管昇壓素轉換酵素 (angiotensin converting enzyme in-

表一：使用不同藥物所引起的各種生化值變化

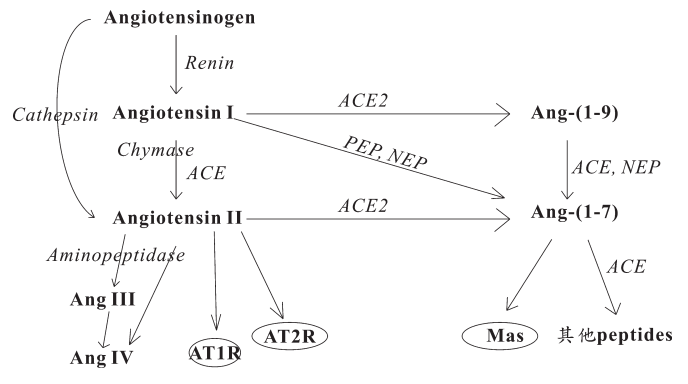
	單一-RAS 抑制		
	ACEI	ARB	腎素抑制劑
酵素加			
PRA	增加	增加	抑制
PRC	增加	增加	增加
Prorenin	增加	增加	增加
Plasma ACE	抑制	無抑制	無抑制
受質濃度			
AGT	降低	降低	無變化
Ang I	增加	增加	降低
Bradykinin	增加	無變化	無變化
終端產物			
Ang II	降低	增加	降低
Aldosterone	降低	降低	降低
Ang (1-7)	增加	增加	降低

RAS: renin-angiotensin system; ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB: angiotensin AT1-receptor blocker; PRA: plasma renin activity; PRC: plasma renin concentration; ACE: angiotensin converting enzyme; AGT: angiotensinogen; Ang: angiotensin。

hibitor, ACE) 或非 ACE 依賴路徑 (ACE-independent pathway, 例如 chymase) 變換成 Ang II。ARB、利尿劑也都會增加 Ang I、Ang II⁵ (見表一)。

腎素是催化 RAS 的第一與速率限制 (rate limiting) 步驟, 且對於其受質—血管昇壓素原 (angiotensinogen, AGT) 有高度的特異性, 所以腎素抑制劑 (renin inhibitors) 提供了在複雜的 RAS 活化起始點就阻斷它的可能性。再者, 腎素抑制劑不影響 kinin 代謝, 所以不會有如 ACEI 引起乾咳、血管神經性水腫 (angioneurotic edema) 的副作用, 也不會引起 Ang I、Ang II 增加⁶。

過去 30 年來, 研究者致力於研發腎素抑制劑, 起初的嘗試是用腎素抗體或腎素先驅物之 prosegment 的類似物 (analogs of the prosegment of the renin precursor)⁷, 其後伴隨著精細的化學改進、降低分子量而研發出 enalkiren⁸、remikiren⁹、zankiren¹⁰、ciprokiren¹¹ 等腎素抑制劑。這些早期的胜肽性 (或類胜肽性) 腎素抑制劑經由系統性投予之後有迅速降低血壓的效果, 但其過低的口服生物利用度 (bioavailability, < 2%)、短效、偏



圖一：腎素-血管昇壓素系統。NEP: neutral endopeptidase; PEP: prolyl-endopeptidase; ACE: angiotensin converting enzyme; ACE 2: angiotensin converting enzyme 2; Ang: angiotensinogen; AT1R: angiotensin AT1-receptor; AT2R: angiotensin AT2-receptor。

高的合成成本, 因此終究沒有成為商品。

近年來經由分子模型技術與結晶體分析學而產生幾種高強度、高結合親和力、低分子量的非胜肽性腎素抑制劑。其中 Aliskiren (研發代碼: SPP 100) 率先完成臨床試驗, 於 2007 年 3 月得到美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 承認, 而成為最近十年來上市的新類高血壓治療藥。本文中介紹的腎素抑制劑以 Aliskiren 為主。

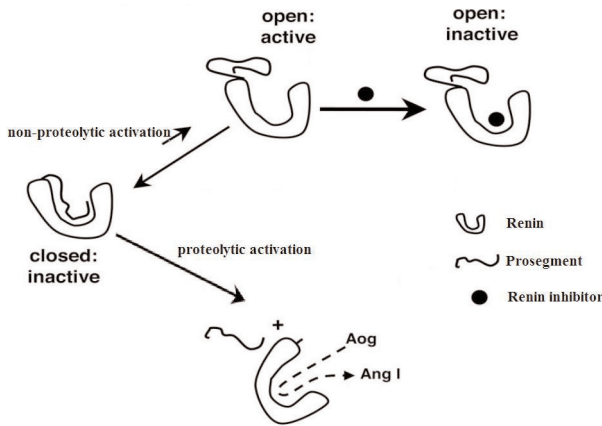
RAS 生理學

RAS 主要由腎素與血管昇壓素構成 (見圖一)。RAS 於長期調節血容量 (blood volume) 與系統血壓扮演著很重要的角色, 當血容量減少或血壓下降時這 RAS 就被活化起來, 首先是腎臟釋出腎素於血液中。

一、腎素

腎素是由腎臟的腎絲球傍器細胞 (juxtaglomerular cell, JG 細胞) 分泌的蛋白質分解酵素。JG 細胞經由三類刺激而釋出腎素於血液循環中:

1. 交感神經活化: 經由 JG 細胞的 β_1 -腎上腺受器 (β_1 -adrenoreceptor)。
2. 腎動脈低血壓 (例如由系統性低血壓或腎動脈狹窄所引致): 傳入小動脈 (afferent arteriole) 壓力下降引致腎素釋出, 而傳入小動脈壓力上升則



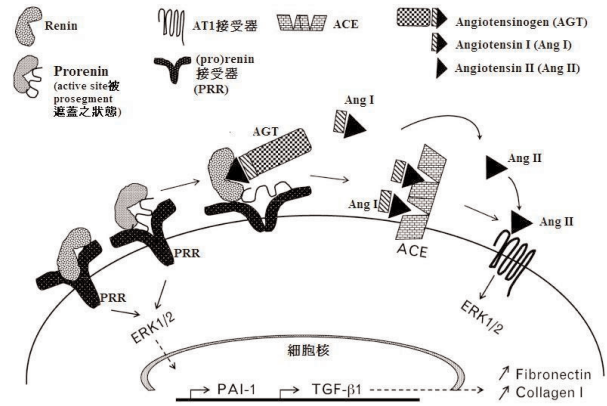
圖二：腎素原被 prosegment 蓋住活性部位而不具活性，此 prosegment 可暫時打開而有活性，這種具可逆性的步驟稱為非蛋白質分解性活化 (non-proteolytic activation)，活化的腎素原其催化能力可被腎素抑制劑抑制。部份的腎素原經蛋白質分解性活化 (proteolytic activation) 成為腎素。

抑制腎素釋出。

3. 傳輸至腎臟遠曲小管 (distal tubule) 的鈉濃度減少：遠曲小管的緻密斑 (macula densa) 鄰接於 JG 細胞，緻密斑可感應鈉、氯濃度，當遠曲小管的鈉、氯濃度下降時緻密斑經由釋出前列腺素促使 JG 細胞釋出腎素，而當遠曲小管的鈉、氯濃度升高時則抑制腎素釋出。

當腎素被 JG 細胞釋出，它就經由蛋白質分解 (proteolytic cleavage) 而使在血液循環中的 AGT 裂解成 Ang I。血管內皮細胞分泌 ACE 將 Ang I 裂解成 Ang II，這種生成 Ang II 的步驟在肺微血管特別顯著。

腎素的先驅物是不具活性的 preprorenin，preprorenin 再轉變成腎素原 (prorenin)。部份的腎素原經蛋白質分解成為腎素而被儲存於分泌顆粒 (secretory granula)，另一部份的腎素原不經蛋白質分解而直接釋出至血液循環中。在正常情況下，血清中的腎素原濃度是腎素濃度的十倍。多數的腎素原被 prosegment 蓋住活性部位 (active site) 而不具活性 (見圖二)。此 prosegment 可暫時打開而有活性，這種具可逆性的步驟稱為非蛋白質分解性活化 (non-proteolytic activation)¹²。在自然狀態下 (pH 7.4、37°C)，具活性之腎素



圖三：腎素原、腎素皆與接受器 (PRR) 結合。結合後，腎素催化血管昇壓素原 (AGT) 形成血管昇壓素-I (Ang I) 的活性增加。與接受器結合後，原本無催化作用的腎素原產生形態上的改變，進而產生如同腎素般的催化能力。血管昇壓素-I 再經血管昇壓素轉換酵素 (ACE) 作用而產生血管昇壓素-II (Ang II)，Ang II 與 AT₁ 接受器結合。結合後的接受器激發蛋白激酶 (protein kinase)-ERK1/2，進而增加胞漿素活化抑制劑-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)、轉化成長因子-β₁ (transforming growth factor β₁, TGF-β₁)。TGF-β₁ 可引致 fibronectin、collagen I 的增加。PRR：(pro)rennin receptor；ACE：angiotensin converting enzyme；Ang：angiotensin；ERK：extracellular regulated kinases；AGT：angiotensinogen；AT₁：angiotensin AT₁-receptor。

原約 2%，而在較低溫、低 pH 值時這百分比會增加 (~15%)。

至今有兩個腎素接受器被發現。第一個是 M6PR (mannose-6-phosphate receptor)，可結合腎素原、腎素而將之納入 (internalize) 細胞中，是一種清除性接受器 (clearance receptor)¹³。另一個特別的接受器是 (P)RR ((pro)renin receptor)，與之結合後腎素的催化活性會增加，且腎素原也完全活性化。(P)RR 的活化可增加 plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)、TGF-β₁ 合成進而引致 fibronectin、collagen I 增加¹⁴ (見圖三)。

二、Ang I 與其衍生物、轉換酵素

AGT (含 453 個氨基酸) 由肝臟製造而釋出於血液循環中，被腎素裂解其介於 leucine (Leu) 與 valine (Val) 之間的肽鍵而產生具 10 個氨基酸的 Ang I。Ang I 不具生物活性，隨後經由不同徑路產生不同的肽 (見圖一)。

1. Ang I 經 ACE 產生 Ang II

ACE 可催化 Ang I 轉換成 Ang II，也可裂解具血管擴張力的 bradykinin。所以 ACEI 的降血壓效果除了因為減少 Ang II 生成之外，抑制 bradykinin 被裂解也扮演著部份角色。

2. Ang I 經非 ACE 而產生 Ang II

Ang I 可經由 chymotrypsin-like angiotensin-generating enzyme (CAGE) 或 chymase 等酵素轉換成 Ang II。

3. I 經 ACE2 產生 Ang-(1-9)

ACE2 (angiotensin converting enzyme 2) 與 ACE 有 42% 的相似度，存在於心臟、腎臟的血管內皮細胞，可將 Ang I 分解成不具生物活性的 Ang-(1-9)¹⁵。Ang-(1-9) 再經 ACE 或 neutral endopeptidase (NEP) 分解成 Ang-(1-7)¹⁶。ACE2 不會被 ACEI 抑制。

4. Ang I 經 NEP 產生 Ang-(1-7)

Ang-(1-7) 在 RAS 中是扮演著反向調節的角色，它可對抗 Ang II 的（血管收縮、細胞增殖）作用¹⁷。Ang-(1-7) 存在於血液、心臟、血管中。由 Ang-(1-7) 引致釋放的血管擴張分子有前列腺素類 (prostanoids)、NO (nitric oxide)、內皮由來過極化因子 (endothelium-derived hyperpolarizing factor, EDHF) 等^{18,19}。Ang-(1-7) 也具抗血栓形成的特性²⁰。Ang-(1-7) 也可由 Ang II 經 ACE2 分解而來，所以在使用 ACEI 或 ARB 時可增加 Ang-(1-7) 高達 25 倍²¹。Ang-(1-7) 的接受器是 Mas²²。

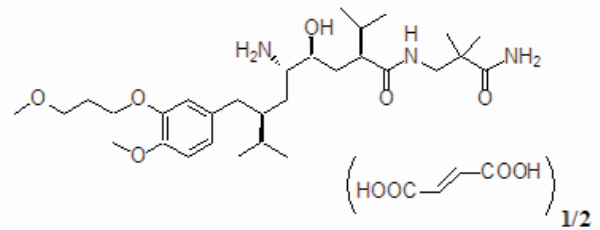
5. Ang II 經 aminopeptidase 產生 Ang-III、Ang IV。

Aliskiren 之藥理學

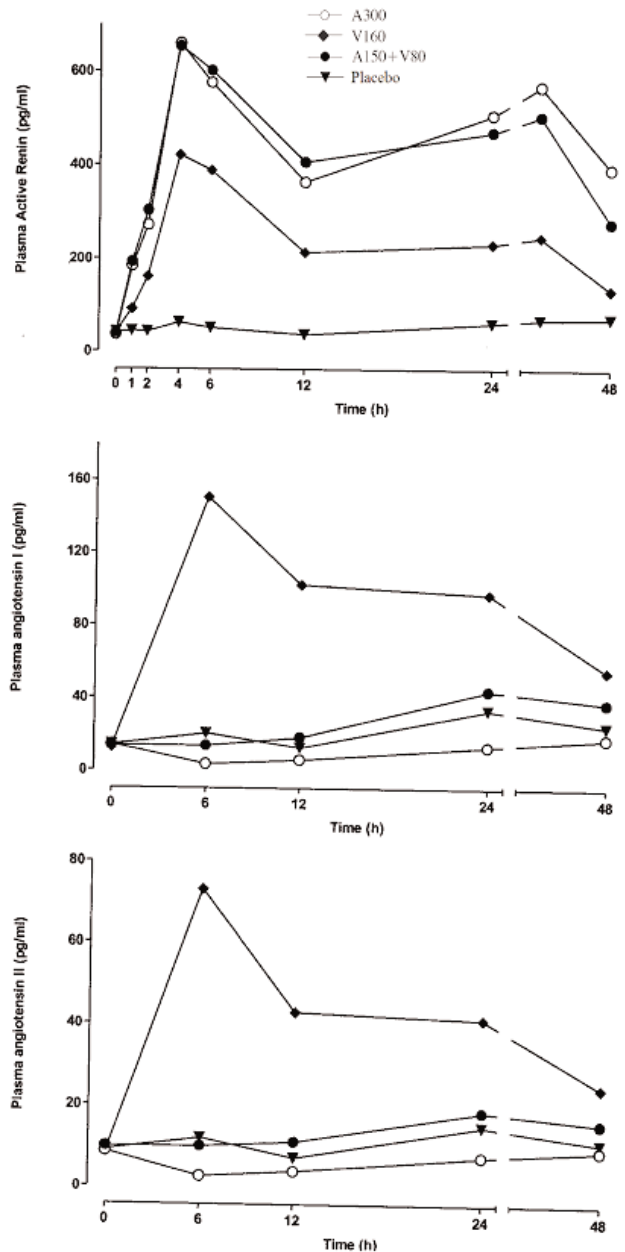
Aliskiren 的化學分子式為 C₃₀H₅₃N₃O₆ · 0.5 C₄H₄O₄，分子量 609.8 (化學構造見圖四)，為白色微黃粉末，具高度水溶性，商品以錠劑型式上市。

一、藥物動力學 (pharmacokinetics)

根據 Nussberge 等人的研究，aliskiren 口服生物利用度為 2.5%，血中尖峰濃度是在服藥後 3~6 小時，血中的半衰期平均 23.7 小時 (20~45 小時)，持續服用 5~8 天後達到穩定狀態



圖四：Aliskiren 的化學構造



圖五：服用藥物後血清腎素濃度 (active renin concentration) (圖上)、血管昇壓素-I 濃度 (圖中)、血管昇壓素-II 濃度 (圖下) 伴隨時間的變化。A300 (aliskiren 300 mg) : V160 (valsartan 160 mg) : A150+V80 (aliskiren 150 mg+ valsartan 80 mg)。

(steady state)²³。與空腹服用相較，高脂肪飲食中同時服用 aliskiren，其 AUC (area under the curve) 會降低 62%，但這不會影響對於 PRA 之抑制²⁴。Aliskiren 主要以未代謝型態經膽排泄，小於 1% 經由小便排出。服用 150、300、600 mg aliskiren 之 trough-to-peak ratios (T/P ratio) 分別為 0.64、0.98、0.86²⁵。

與 irbesartan 併用時，aliskiren 血中濃度會降低，而與 atorvastatin、ketoconazole 併用時，aliskiren 血中濃度會上升。Aliskiren 會降低 furosemide 之血中濃度。

在老年人 (≥ 65 years) 服用 aliskiren 後其血中濃度較年輕人略高，但是不需要調整劑量²⁶。Aliskiren 的藥物動力學在人種間無差別²⁷。

二、藥效學 (pharmacodynamics)

在正常血壓男性受試者服用 aliskiren 後，PRA、Ang I、Ang II 皆降低而其下降程度與口服 aliskiren 的劑量呈正相關。血清與尿液中的 aldosterone 濃度亦降低。與安慰劑及 enalapril 相較，aliskiren 可以有效的增加利尿鈉作用 (natriureisis) 而無利尿鉀作用 (kaliuresis)。對於 Angiotensin II 的抑制作用程度，服用 aliskiren 160 mg 者與服用 enalapril 20 mg 者相當。與安慰劑相比，使用高劑量的 aliskiren 可以降低 Ang II 達 80%，卻使血清腎素濃度 (plasma renin concentration, PRC) 上升超過 10 倍。每天服用 aliskiren 160 mg 或 Enalapril 20 mg 對於血中 Ang II 濃度的下降程度是相似的。Aliskiren 降低血清與尿液中 aldosterone 達 40~50%²³。

Aliskiren 比 valsartan 更能刺激腎素釋放至循環中。Aliskiren 可阻斷 valsartan 單獨使用時的 PRA、Ang I、Ang II 增加，所以兩者併用會有協同作用 (synergistic effect) (見圖五)²⁸。

Aliskiren 的臨床試驗

一、單獨使用

[不同劑量之 aliskiren vs 安慰劑]

Oh BH 等人研究 aliskiren 的效果，受試者為輕度或中度的高血壓患者 672 人，隨機分別服用八週 aliskiren 150mg、300mg、600mg、或安慰劑，之後這四組再停藥兩週觀察。八週之後，這

四組病人其收縮壓 / 舒張壓的降低分別為 13.0/10.3、14.7/11.1、15.8/12.5 mmHg、3.8/4.9 mmHg。比較值得注意的是，在停藥兩週後，實驗組不但沒有反彈現象而且依然可以觀察到降壓效果²⁵。

[aliskiren vs losartan]

Stanton 以隨機、雙盲試驗研究 aliskiren 之降壓效果與安全性。226 位輕度或中度高血壓病人隨機分成 5 組分別每天口服 37.5 mg、75 mg、150 mg、300 mg 的 aliskiren 或 100 mg 的 losartan 四週。結果顯示 aliskiren 降低 PRA 55%~83%，而 losartan 則是增加 PRA 110%。血壓下降的程度在 aliskiren 300 mg 與 losartan 100 mg 是相當的²⁹。

[aliskiren vs irbesartan vs 安慰劑]

Gradman 以隨機、雙盲、安慰劑對照試驗研究 652 位輕度至中度高血壓病人，隨機每天給予一次 aliskiren (150 或 300 或 600 mg)，或 irbesartan 150 mg，或安慰劑。結果顯示服用 aliskiren 150 mg 的降血壓效果是與服用 irbesartan 150 mg 者相似，而服用 aliskiren 300 mg 或 600 mg 之舒張期血壓降低效果比服用 irbesartan 150 mg 好。其安全度、容受度等副作用發生率皆與 irbesartan 或安慰劑相似³⁰。

[aliskiren vs irbesartan vs amlodipine vs 安慰劑]

Jordan 等人先用每天 hydrochlorothiazide (HCTZ) 25 mg 治療舒張期血壓為 95~109 mm Hg 且身體質量指數 (body mass index, BMI) > 30 的病人，4 週之後再從其中找出對於此治療無反應者 (nonresponder) 共 489 位。這 489 位病人除了繼續給予每天 HCTZ 25 mg 之外，隨機、雙盲分成 4 組，每天分別添加 aliskiren 150 mg、irbesartan 150 mg、amlodipine 5 mg、或安慰劑治療四週，接著把 aliskiren、irbesartan、amlodipine 組每天的劑量增加一倍再追蹤八週。結果顯示 Aliskiren+HCTZ 的降血壓效果與 irbesartan+HCTZ、amlodipine+HCTZ 相似 (收縮 / 舒張期血壓下降值分別為 15.8/11.9、15.4/11.3、13.6/10.3 mm Hg)。在肥胖的高血壓病人使用第一線 thiazide 利尿劑無法達成血壓控制時，合併

使用 aliskiren 是高度有效的³¹。

[aliskiren vs lisinopril]

Strasser 的研究是隨機、雙盲試驗，舒張期血壓介於 105~120 mm Hg 的 183 位病人隨機分成 aliskiren 150 mg (n=125) 與 lisinopril 20 mg (n=58) 兩組治療 8 週。結果顯示，aliskiren 組與 lisinopril 組對於舒張期血壓的降低度 (-18.5 mm Hg vs -20.1 mm Hg)、收縮期血壓的降低度 (-20.0 mm Hg vs -22.3 mm Hg)、對治療有反應者發生率 (responder rate, 81.5% vs 87.9%) 都是相似的。Aliskiren 組與 lisinopril 組因副作用而停藥的比率是相似的 (3.2% vs 3.4%)，最常見的副作用是頭痛、鼻咽炎 (nasopharyngitis)、頭暈 (dizziness)³²。

二、併用其他降壓藥

[aliskiren vs HCTZ vs aliskiren/HCTZ vs 安慰劑]

Villamil 等人研究使用 aliskiren、HCTZ 或 aliskiren/HCTZ 的有效性、安全性與對於 PRA 之影響。共 2776 位舒張期血壓介於 95-109 mm Hg 的病人隨機、雙盲分成服用 aliskiren (75、150、300 mg)、HCTZ (6.25、12.5、25 mg)、aliskiren+ HCTZ、安慰劑四大組。8 週後結果顯示降壓效果在單獨使用 aliskiren 比使用安慰劑好。而在降低血壓程度、對治療有反應者發生率、血壓獲得控制率方面，aliskiren+ HCTZ 比單獨使用 aliskiren 或 HCTZ 都來得好。單獨使用 aliskiren 時 PRA 降低 65%，單獨使用 HCTZ 時 PRA 增加 72%，而 aliskiren+ HCTZ 會降低 PRA。Aliskiren+ HCTZ 可以降低單獨使用 HCTZ 時所產生低血鉀的發生率³³。

[aliskiren vs aliskiren/HCTZ vs aliskiren/irbesartan vs aliskiren/ramipril]

O'Brien 等人的研究是輕度至中度的高血壓患者，給予 aliskiren (病人數，n=6) 或 aliskiren + HCTZ (n=17) 或 aliskiren + ramipril (n=21) 或 aliskiren + irbesartan (n=23)。結果顯示 aliskiren + HCTZ 比單獨使用 aliskiren 有更好的降壓效果 (收縮期/舒張期血壓 -18.4/-10.6 vs -10.4/-5.8, p=0.0007)。在 Aliskiren + ramipril 比單獨使用 ramipril 好；aliskiren + irbesartan 也比單獨使用 irbesartan 有更好的降壓效果。單獨使用

Aliskiren 150 mg 降低 PRA 65% (P<0.0001) 而 ramipril、irbesartan 的單獨使用會引致 PRA 各增加 90%、175%。當 HCTZ、ramipril、irbesartan 與 aliskiren 合併使用時，PRA 不會增高³⁴。

[aliskiren vs 安慰劑 vs valsartan vs aliskiren/valsartan vs valsartan/HCTZ]

Pool 等人將 1123 位輕度至中度的高血壓患者隨機分成安慰劑、單獨用 aliskiren、單獨用 valsartan、aliskiren/valsartan、valsartan/HCTZ。8 週後，單獨用 aliskiren 者比用安慰劑者有統計意義的降低血壓 (p<.0001)。對藥物產生副作用的發生率各組均與安慰劑組無顯著差異，常見的副作用是頭痛、腹瀉。Aliskiren/valsartan 之降血壓度比兩者個別單獨使用時更能降低血壓，而與 valsartan/HCTZ 之降血壓度相當且安全性兩者無差別³⁵。

雖然 Pool 等人的試驗顯示單獨用 aliskiren 者比用安慰劑者有統計意義的降低血壓，但因為安慰劑效果過大 (收縮張期血壓/舒張期血壓為 -10.0/-8.6 mmHg，而使用 aliskiren 300 mg 者為 -15.0/-12.3) 而被懷疑有白衣性高血壓的受試者。為了排除有白衣性高血壓的可能性，Oparil 等人使用攜帶型血壓連續監測白天八小時的血壓，然後選擇其舒張期血壓 ≥ 90 mmHg 且平均座位舒張期血壓為 95~109 mmHg 的 1797 位病人進入試驗。病人隨機分成四組，分別每天給與 aliskiren 150 mg (437 人)、valsartan 160 mg (455 人)、aliskiren 150 mg + valsartan 160 mg (446 人)、安慰劑 (459 人)。四星期之後，各組服用的劑量都加倍再服用四星期。結果顯示 aliskiren 300 mg + valsartan 320 mg 組的舒張期血壓下降度 (12.2 mmHg) 比 aliskiren 300 mg 組 (9.0 mmHg)、valsartan 320 mg 組 (9.7 mmHg)、安慰劑組 (4.1 mmHg) 都來得好。另外，服藥八週後病人的血鉀濃度 > 5.5 mmol/L 在各組的發生率分別為：安慰劑組 (3%)、aliskiren 組 (2%)、valsartan 組 (2%)、aliskiren + valsartan 組 (4%)³⁶。

三、進行之中 aliskiren 臨床試驗

1.AVOID (Aliskiren in the eValuation of prOteinuria in Diabetes) 試驗：在具蛋白尿的第二型糖尿病且已使用 ARB 治療的病人，給予

表二：ALOFT 試驗中使用 aliskiren 所引起的各種生化值變化

Marker	Aliskiren, n=156	Placebo, n=146	P
Plasma renin(ng/mL/h)	-5.71	-0.97	< 0.000
BNP (pg/mL)	-61	-12.2	0.016
NT-proBNP (pg/mL)	-243.6	761.7	0.0106
Urinary aldosterone (nmol/d)	-9.2	-7	0.015

ALOFT：Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment；

BNP：brain natriuretic peptide；NT-proBNP：N-terminal proBNP。

aliskiren 300 mg 或安慰劑六個月之效果比較。

2.ALLAY (ALiskiren in Left ventricular Assessment of hypertrophy)：在有左心室肥大的病人，給予 aliskiren 300 mg 或 losartan 或兩者併用九個月之後，以 MRI 比較左心室的質量 (LV mass)。

3.ALOFT (ALiskiren Observation of heart Failure Treatment)：在年齡 ≥ 18 歲之同時具高血壓與穩定狀態心衰竭且 BNP (brain natriuretic peptide) > 100 pg/mL 的病人，除了標準治療之外，給予十二週 aliskiren 150 mg 或安慰劑，比較其效果 (BNP 之下降度) 與安全性。初步的結果已在 2007 年 9 月於歐洲心臟學會的 2007 年醫學會議發表。Aliskiren 顯著地降低 BNP 值 (見表二)，心臟超音波檢查也顯示左心室充填壓顯著改善 (p=0.047 vs 安慰劑)。

4.AVIATOR (Aliskiren in Visceral Obesity AT risk patients Outcomes Research)：為初級性預防試驗，評估 aliskiren 是否可延遲高危險病人第一次發生重大心血管事件 (first major cardiovascular event) 的時間。預計收錄 15000 人。

5.ALTITUDE (ALiskiren Trial In Type 2 Diabetic nephropathy)：為再發性預防試驗，預計收錄 6000 人，評估 aliskiren 是否可延遲糖尿病併發症出現的時間。

以上前二項試驗之結果預計 2007 年發表，而後兩者之結果估計約在 2011 ~ 2013 年發表。

新世代腎素抑制劑

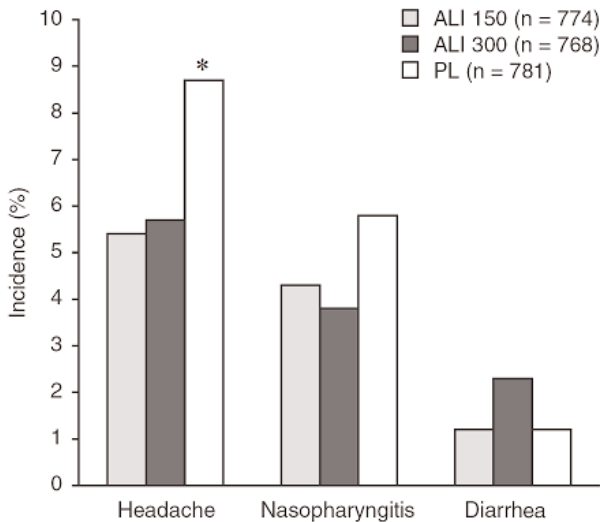
雖然 aliskiren 被預估可以在腎素抑制劑的市場上獨領風騷五年，但是新一代的腎素抑制劑也已展開臨床試驗，例如開發代碼為 SPP635 的藥物已在進行 phase IIa 試驗，SPP635 的口服生物利用度可達 30%；開發代碼為 SPP1148 的藥物已在進行 phase I 試驗。另外也有數家藥廠也正在研製腎素抑制劑。

使用腎素抑制劑的考量

一、有效性

在許多臨床試驗一片看好聲中，Sealey 與 Laragh 提出了謹慎的評論。他們針對總數超過 5000 人的六個臨床試驗 (本文參考文獻中的^{25, 29, 30, 33, 34, 35}) 的結果做分析發現：(a) 單獨使用 aliskiren 時：600 mg 的降壓度不比 300 mg 來得好；劑量反應 (dose response) 變異很大；與 ARB、利尿劑相較並非為更有效之抗高血壓藥；(b) 併用治療時：aliskiren/利尿劑的降壓效果似乎比 aliskiren/ARB 或 aliskiren/ACEI 好；超過三分之一的治療病人其血壓不能下降至低於 140/90；若將安慰劑效果納入考慮，則對治療有反應者 < 50%。另外，他們指出可能是 aliskiren 引起腎素反應性升高太多而抵消其部分的降壓效果。他們的結論是：使用 aliskiren 有可能反而引起血壓上升，在這可能性尚未消除之前，使用其他已被廣泛使用且較便宜的降血壓藥或許是最簡單與最安全³⁷。

針對 Laragh 的評論，長期研究 RAS 的法國人 Azizi 在 Lancet 發表了一篇回應的文章³⁸。文中指出：(a) Laragh 所引用之試驗數較少 (共六個)，而對於試驗中的 aliskiren 降壓效果沒有以公正的方式做分析，且對於資料的判讀有誤；(b) 試驗開始前之基準血壓不易建立 (受先前服用的藥物或食物等影響)；(c) 高血壓病人給予 aliskiren 之後從未有所謂「aliskiren 引致的高血壓」的現象，因為其降血壓效果甚至可以在停藥兩週後觀察到。不過，Azizi 也同意 Laragh 的看法：「如果只著重於控制血壓，沒有證據顯示單獨每天使用 aliskiren 150 ~ 300 mg 所引致的血壓下降度會比目前可用的任一降血壓藥好」。



圖六：使用 aliskiren 150 mg (ALI 150)，aliskiren 300 mg (ALI 300)，安慰劑(PL)之後頭痛、鼻咽炎、腹瀉等副作用的發生率。* $p < 0.05$ vs ALI 150 and ALI 300。

二、安全性

在副作用當中，常見的有腹瀉、頭痛、鼻咽炎、頭暈 (dizziness)，其中最引人注目的是腹瀉 (一般報告約為 2%，而 Oh BH 的報告則是在使用 aliskiren 600 mg 者其腹瀉發生率高達 11.4%)²⁵。因為在老鼠試驗時發現 aliskiren 對結腸黏膜有些刺激性，所以 FDA 在做審查時，延長三個月讓申請上市的公司再補充 30 位健康受試者服用 aliskiren 後的內視鏡檢查報告 (結果顯示結腸黏膜無變化)。在使用 aliskiren 150~300 mg 時出現的頭痛、鼻咽炎、腹瀉等副作用被認為大多數與 aliskiren 無關 (見圖六)³⁹。

另外，在申請上市的時候，已服用 aliskiren 超過一年的病人只有 1250 人，長期使用之安全性仍未知。

三、複雜的潛在性優、劣勢

因為腎素抑制劑的臨床應用才剛開始，一些於動物、人類實驗所顯示的藥物作用尚有待於臨床上被證實。腎素抑制劑所具有的潛在性優勢為：

1. 可降低自然性高血壓鼠 (spontaneous hypertensive rat, SHR) 發生左心室肥大⁴⁰；
2. 使用腎素抑制劑於心肌梗塞的老鼠，其改善左心室末期壓、周邊血管阻抗、腎臟血流量的

程度，與使用 ACEI 時的程度是相似的⁴¹；

3. 對於實驗鼠的心臟、腎臟有保護效果⁴²；
4. 可增加高血壓病人的腎臟血流量⁴³；
5. 可顯著降低蛋白尿⁴⁴。

腎素抑制劑所具有的潛在性劣勢為：

(1) 口服生物利用度低 (新一代腎素抑制劑則可達 30%)；

(2) 服用不同劑量的 aliskiren 之後，其血中濃度隨著劑量增加而增高 (dose-response)²³，但是在降低血壓方面，增加劑量 (300mg → 600mg) 卻沒有 dose-response 現象^{25,30}。Laragh 認為可能是 aliskiren 引起腎素反應性升高太多而抵消其部分的降壓效果³⁷，但是真正的機轉仍不明。

(3) ACEI、ARB 升高 PRA 與 PRC，腎素抑制劑雖然使 PRA 降低，但升高 PRC 的程度是 ACEI、ARB 的兩倍以上^{23,36}。腎素原、腎素與接受器 (前述之 (P)RR) 結合後可能會引起促纖維化、促凝血效果，服用腎素抑制劑後反應性升高太多的腎素究竟有何影響仍然不明。

(4) 近年來由於科學家的努力，使我們瞭解到 RAS 還有 ACE2、Ang-(1-7) 等成份，使得 RAS 各成份間的交互作用變得更錯綜複雜。Ang-(1-7) 可引起血管擴張，可抑制心肌細胞生長⁴⁵，可降低糖尿病實驗動物之蛋白尿⁴⁶。如果 Ang-(1-7) 之生成顯著降低時，會使心功能受損⁴⁷。ACEI、ARB 可增加 Ang-(1-7)，而腎素抑制劑會使 Ang-(1-7) 下降 (見表一)，這對於其降血壓效果、心功能等有何影響仍然不明。

(5) Aliskiren 300 mg 之單價為 2.8 美元，在已發表的臨床試驗中，與 aliskiren 300 mg 降壓效果相似的藥劑單價分別為：ARB 類 - Losartan (100 mg) 2.82 美元、Valsartan (320 mg) 2.71 美元；ACEI 類 - Ramipril (10 mg) 2.35 美元；利尿劑類 - hydrochlorothiazide (25 mg) 0.19 美元 (上述各單價是 2007 年 9 月美國紐約某家網路藥局的報價)。ACEI、ARB 已被證實除了降低血壓之外，也可改善心衰竭、降低心血管疾病。不比 ACEI、ARB 便宜的 aliskiren 除了降低血壓之外，是否有其他效益則尚無實證。

結論

表三：Aliskiren 的臨床試驗結果

作者	文獻	期間星期	藥物 劑量	受試人數	舒張壓變化 mmHg	統計
Oh BH	25	8	ALI 150	167	- 10.3	p < 0.0001 vs PL
			ALI 300	166	- 11.1	p < 0.0001 vs PL
			PL	163	- 4.9	
Gradman	30	8	ALI 150	127	- 9.3	p < 0.005 vs PL
			ALI 300	130	- 11.8	p < 0.0001 vs PL, p < 0.01 vs IRB
			IRB 150	133	- 8.9	p < 0.05 vs PL
			PL	130	- 6.3	
Oparil	36	4	ALI 150	430	- 7.5	p < 0.0001 vs PL; p < 0.0001 vs ALI + VAL
			VAL 160	453	- 8.7	p < 0.0001 vs PL; p < 0.001 vs ALI + VAL
			ALI 150 + VAL 160	438	- 10.5	p < 0.0001 vs PL
			PL	455	- 4.8	
Jordan	31	8	ALI 300 + HCTZ 25	113	- 11.9	p < 0.0001 vs PL + HCTZ 25
			IRB 300 + HCTZ 25	117	- 11.3	
			AML 10 + HCTZ 25	122	- 10.3	
			PL + HCTZ 25	117	- 7.9	
Villamil	33	8	ALI 150	183	- 8.9	p < 0.05 vs PL
			ALI 300	180	- 10.3	p < 0.0001 vs PL
			ALI 150 + HCTZ 25	187	- 12.7	p < 0.0001 vs PL; p < 0.05 vs 各單一藥
			ALI 300 + HCTZ 25	173	- 14.3	p < 0.0001 vs PL; p < 0.05 vs 各單一藥
			HCTZ 25	173	- 9.4	p < 0.05 vs PL
			PL	192	- 6.3	
Pool	35	8	ALI 150	177	- 10.3	
			ALI 300	175	- 12.3	p < 0.0001 vs PL
			VAL 160	58	- 11.0	p < 0.05 vs ALI 150 (註)
			VAL 320	60	- 11.3	p < 0.05 vs ALI 150 (註)
			ALI 300 + VAL 320	58	- 12.9	p < 0.001 vs PL (註)
			PL	176	- 8.6	

ALI : aliskiren ; PL : placebo ; IRB : irbesartan ; VAL : valsartan ;
HCTZ : hydrochlorothiazide ; AML : amlodipine 。
(註) : 矯正安慰劑效果後之統計分析。

RAS 對於調節血壓扮演著很重要的角色。多年來，抑制 RAS 的藥物 (ACEI, ARB) 已被證明可以有效地治療高血壓、改善心血管、腎臟疾病。經由抑制腎素而阻斷 RAS 源頭的觀念已存在 30 年，在多項領域的研究者的努力之下，終於有第一個口服腎素抑制劑—aliskiren 上市。

在治療高血壓方面，數個臨床試驗顯示，在單獨使用時，aliskiren (150 ~ 300 mg) 的降低血壓效果比安慰劑好而與利尿劑、ACEI、ARB 的效果是相近的 (見表三)。在 aliskiren 併用其他藥物時，雖然皆比安慰劑更有效地降低血壓，然而它所增加的血壓下降度卻無統計學上之意義，且

大幅增加藥價。在實證醫學盛行的現代，如果依據 aliskiren 為數不多的臨床試驗結果，要推薦 aliskiren 做為治療高血壓的第一線藥物 (單一使用或合併他種藥物) 似乎仍有待商榷。比較謹慎的做法是：在使用過其他治療高血壓藥物而效果不好或產生副作用 (咳嗽、水腫、藥物過敏等) 時，才考慮使用 aliskiren。在非用 aliskiren 不可且服用後藥效不佳而要考慮併用其他藥物時，利尿劑是第一選擇 (除了效益/藥價的考量之外，aliskiren 的升高血鉀作用可與利尿劑的降低血鉀作用互相抵消)³³。

2007 年 3 月，aliskiren 被 FDA 核准通過的適應症只有治療高血壓，劑量為 150 ~ 300 mg。

除了降低血壓之外，其對於心臟、腎臟是否有如同（甚至超越）ACEI、ARB般的效益則尚無實證。在等待更多、更嚴謹的臨床試驗結果發表的期間，對於具高血壓且合併有心血管、腎臟疾病的病人，依照適應症而給予已被廣泛使用且有實證的藥物（例如ARB、ACEI），似乎是較合宜又安全的做法。

參考文獻

1. Chung O, Unger T. Angiotensin II receptor blockade and end-organ protection. *Am J Hypertens* 1999; 12: 150 S-6.
2. Sleight P, Yusuf S. New evidence on the importance of the renin-angiotensin system in the treatment of higher-risk patients with hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1599-608.
3. Azizi M, Menard J. Combined blockade of the renin-angiotensin system with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Circulation* 2004; 109: 2492-9.
4. Goldberg MR, Bradstreet TE, McWilliams EJ, et al. Biochemical effects of losartan, a nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, on the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive patients. *Hypertension* 1995; 25: 37-46.
5. Hollenberg NK, Fisher ND, Price DA. Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue: evidence from comparative pharmacological interruption of the renin system. *Hypertension* 1998; 32: 387-92.
6. Wood JM, Cumin F, Maibaum J. Pharmacology of renin inhibitors and their application to the treatment of hypertension. *Pharmacol Ther* 1994; 61: 325-44.
7. Lin C, Frishman WH. Renin inhibition: a novel therapy for cardiovascular disease. *Am Heart J* 1996; 131: 1024-34.
8. Delabays A, Nussberger J, Porchet M, et al. Hemodynamic and humoral effects of the new renin inhibitor enalkiren in normal humans. *Hypertension* 1989; 13: 941-7.
9. Kobrin I, Viskoper RJ, Laszt A, Bock J, Weber C, Charlon V. Effects of an orally active renin inhibitor, Ro 42-5892, in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1993; 6: 349-56.
10. Menard J, Boger RS, Moyse DM, Guyene TT, Glassman HN, Kleinert HD. Dose-dependent effects of the renin inhibitor zankiren HCl after a single oral dose in mildly sodium-depleted normotensive subjects. *Circulation* 1995; 91: 330-8.
11. Fischli W, Clozel JP, Brey V, et al. Cirprokiren (Ro 44-9375): A renin inhibitor with increasing effects on chronic treatment. *Hypertension* 1994; 24: 163-9.
12. Derckx FHM, Deinum J, Lipovski M, et al. Nonproteolytic "activation" of prorenin by active site-directed renin inhibitors as demonstrated by renin-specific monoclonal antibody. *J Biol Chem* 1992; 267: 22837-42.
13. Van Kesteren CAM, Danser AHJ, Derckx FHM, et al. Mannose 6-phosphate receptor-mediated internalization and activation of prorenin by cardiac cells. *Hypertension* 1997; 30: 1389-96.
14. 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. *Kidney Int* 2006; 69: 105-13.
15. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. A novel angiotensin converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res* 2000; 87: E1-9.
16. Rice GI, Thomas DA, Grant PJ, Turner AJ, Hooper NM. Evaluation of angiotensin converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism. *Biochem J* 2004; 383: 45-51.
17. Santos RAS, Ferreira AJ, Pinheiro SV, Sampaio WO, Touyz R, Campagnole-Santos MJ. Angiotensin-(1-7) and its receptor as a potential targets for new cardiovascular drugs. *Expert Opin Investig Drugs* 2005; 14: 1019-31.
18. Li P, Chappell MC, Ferrario CM, Brosnihan KB. Angiotensin-(1-7) augments bradikinin-induced vasodilation by competing with ACE and releasing nitric oxide. *Hypertension* 1997; 29: 394-400.
19. Iyer SN, Yamada K, Diz DI, Ferrario CM, Chappel MC. Evidence that prostaglandins mediate the antihypertensive actions of angiotensin-(1-7) during chronic blockade of the renin-angiotensin system. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36: 109-17.
20. Kucharewicz I, Chabielska E, Pawlak D, Matys T, Rolkowski R, Buczek W. The antithrombotic effect of angiotensin-(1-7) closely resembles that of losartan. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2000; 1: 268-72.
21. Iyer SN, Ferrario CM, Chappell MC. Angiotensin-(1-7) contributes to the antihypertensive effects of blockade of the renin-angiotensin system. *Hypertension* 1998; 31: 356-61.
22. Tallant EA, Ferrario CM, Gallagher PE. Angiotensin-(1-7) inhibits growth of cardiac myocytes through activation of the Mas receptor. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289: H1560-6.
23. Nussberger J, Wuerzner G, Jensen C, Brunner HR. Angiotensin II suppression in humans by the orally active renin inhibitor Aliskiren (SPP100): comparison with enalapril. *Hypertension* 2002; 39: E1-8.
24. Azizi M, Webb R, Nussberger J, Hollenberg NK. Renin inhibition with aliskiren: where are we now, and where are we going? *J Hypertens* 2006; 24: 243-56.
25. 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 Mar 20; 49: 1157-63.
26. Vaidyanathan S, Reynolds C, Yeh CM, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of the novel oral direct renin inhibitor aliskiren in elderly healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 453-60.
27. Vaidyanathan S, Jermany J, Yeh C, Bizot MN, Camisasca R. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, exhibits sim-

- ilar pharmacokinetics and pharmacodynamics in Japanese and Caucasian subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62: 690-8.
28. Azizi M, Menard J, Bissery A, et al. Pharmacologic demonstration of the synergistic effects of a combination of the renin inhibitor aliskiren and the AT1 receptor antagonist valsartan on the angiotensin II - renin feedback interruption. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3126-33.
29. Stanton A, Jensen C, Nussberger J, O'Brien E: Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral renin inhibitor, aliskiren. *Hypertension* 2003; 42: 1137-43.
30. Gradman AH, Schmeider RE, Lins RL, et al. Alisiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005; 111: 1012-8.
31. Jordan J, Engeli S, Boye SW, Le Breton S, Keefe DL. Direct Renin inhibition with aliskiren in obese patients with arterial hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 1047-55.
32. Strasser RH, Puig JG, Farsang C, Croket M, Li J, van Ingen H. A comparison of the tolerability of the direct renin inhibitor aliskiren and lisinopril in patients with severe hypertension. *J Hum Hypertens* 2007 ; 21: 780-7.
33. Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D, et al. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens* 2007; 25: 217-26.
34. 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: 276-84.
35. Pool JL, Schmieder RE, Azizi M, et al. Aliskiren, an orally effective renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy alone and in combination with valsartan. *Am J Hypertens* 2007; 20: 11-20.
36. Oparil S, Yarows SA, Patel S, Fang H, Zhang J, Satlin A. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2007; 370: 221-9.
37. Sealey JE, Laragh JH. Aliskiren, the first Renin inhibitor for treating hypertension: reactive Renin secretion may limit its effectiveness. *Am J Hypertens* 2007; 20: 587-97.
38. Menard J, Azizi M. The difficult conception, birth and delivery of a renin inhibitor: controversies around aliskiren. *J Hypertens* 2007; 25: 1775-82.
39. Gradman AH, Traub D. The efficacy of aliskiren, a direct renin inhibitor, in the treatment of hypertension. *Rev Cardiovasc Med* 2007; 8: S22-30.
40. Zhang Q, Kohara K, Qui HY, et al. Comparative effects of three sites of renin-angiotensin blockade on the regression of left ventricular hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Am J Ther* 1997; 4: 199-202.
41. Mento PF, Maita ME, Murphy WR, et al. Comparison of angiotensin converting enzyme and renin inhibition in rats following myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 21: 791-6.
42. Pilz B, Shagdarsuren E, Wellner M, et al. Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats. *Hypertension* 2005; 46: 569-76.
43. Fisher ND, Allan D, Kifor I, et al. Responses to converting enzyme and renin inhibition: role of angiotensin II in humans. *Hypertension* 1994; 23: 44-51.
44. van Paassen P, de Zeeuw D, Navis G, et al. Renal and systemic effects of continued treatment with renin inhibitor remikiren in hypertensive patients with normal and impaired renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 637-43.
45. Tallant EA, Ferrario CM, Gallagher PE. Angiotensin-(1-7) inhibits growth of cardiac myocytes through activation of the mas receptor. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289: H1560-6.
46. Benter IF, Yousif MH, Cojocel C, et al. Angiotensin-(1-7) prevents diabetes-induced cardiovascular dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: H666-72.
47. Santos RA, Castro CH, Gava E, et al. Impairment of in vitro and in vivo heart function in angiotensin-(1-7) receptor MAS knock-out mice. *Hypertension* 2006; 47: 996-1002.

New Class of Antihypertensive Drug - Renin Inhibitors

Meng-Hsiu Wu, Jing-Ren Jeng, Ji-Hung Wang, and Chi-Mo Lin

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Buddhist Tzu Chi General Hospital

The renin-angiotensin system (RAS) is important in regulation of blood pressure, electrolyte balance and vascular growth. Suppression of the RAS, through angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) or angiotensin AT1-receptor blocker (ARB), is a proven effective therapeutic approach to the treatment of hypertension, heart failure and renal disorders. Renin, is the first step of the RAS, has long been recognized as the preferred target for RAS blockade. Intensive efforts have been devoted to the development of potent renin inhibitors over past twenty years. Aliskiren is the first in a new class of agents known as oral renin inhibitors and is approved for the treatment of high blood pressure as monotherapy or in combination with other antihypertensive medications. The effectiveness of aliskiren in lowering blood pressure was demonstrated in clinical trials, which included patients with mild to moderate hypertension. Given the success of ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers in reducing morbidity and mortality amongst patients with hypertension, diabetes mellitus, cardiac failure, nephropathy and atherosclerosis, renin inhibitors may have the potential to be beneficial in the same disease states. In the long term, obviously, large studies comparing renin inhibition with the other blockers of the RAS will be needed. (J Intern Med Taiwan 2008; 19: 277 -288)