

# 新藥介紹：Aliskiren (Rasilez)

葉盈池 劉人璋

Aliskiren 是第一個核准上市的腎素抑制劑 (renin inhibitor)。腎素-血管張力素系統 (renin-angiotensin system; RAS) 在調控血壓上扮演重要角色，作用在這類系統的藥物主要有血管張力素轉化酶抑制劑 (ACEI) 與血管張力

素受體拮抗劑 (ARB)。腎素抑制劑作用於 RAS 最上游，目前主要核准單獨或合併使用於治療高血壓。本文目的在於敘述 aliskiren 的藥物性質與臨床應用。

## 一、作用機轉與藥理性質

Aliskiren 是一種口服腎素抑制劑，結構屬於六氫吡啶 (piperidine)，對人類腎素具有高活性與親和力。Aliskiren 透過與腎素催化位置結合抑制其活性，在濃度 0.6 mmol/L 時即可抑制 50% 酵素活性。對第一或二期高血壓患

者投與 aliskiren 後，血清腎素活性與血清第一型、第二型血管張力素濃度都會顯著下降，長期使用下，aliskiren 抑制血清腎素活性的效果也不會降低。除了對 RAS 的作用外，aliskiren 也有與劑量相關的腎臟血管擴張作用。

## 二、藥物動力學

Aliskiren 的口服吸收不佳，口服生體可用率約為 2.5%，口服投與後最高血中濃度發生在 1~3 小時之間。口服吸收程度，也就是曲線下面積 (area under the plasma concentration-time curve; AUC) 變異性大，約介於 40%~70% 之間。食物並不會顯著影響 aliskiren 的吸收，高脂肪飲食後 30 分鐘內口服 aliskiren 會降低 AUC 達 71%、最高血中濃度下降 85%，但進食後口服 150 mg aliskiren，其血中最高與最低濃度仍然高於抑制 50% 腎素所需濃度，因此，一般並不特別建議空腹服用。

血中濃度穩定狀態約在常規使用後 5~8 天達到，口服 aliskiren 的半衰期約為 24 小時，分佈體積為 135 L，代表該藥物廣泛分佈於身體各組織。Aliskiren 與血漿蛋白結合率為 47%~51%，但不算高。

Aliskiren 主要代謝位置並非肝臟，雖然細胞色素 P450 3A4 是主要負責代謝 aliskiren 的酵素，主要的代謝物為 O-去甲基乙醇衍生物與羧基衍生物，在血中濃度最高時，這兩個代謝物各佔 3% 與 1%。Aliskiren 主要自膽道與糞便排除，77.5% 的劑量是以原型藥物排除，只有 1.4% 的劑量是以氧化代謝物的形態排除。

## 三、特殊族群

65 歲以上高齡患者在口服 300 mg 的 aliskiren 後，AUC 與最高血中濃度分別比健康成年受試者高出 57% 與 28%。因為 aliskiren 的治療區間較寬，高齡患者一般建議不需要調整劑量 (除了血鈉或體容積異常患者，因為會

增加低血壓風險)。性別、種族、身體質量指數 (BMI) 並不會顯著影響 aliskiren 的藥物動力學參數。輕中度肝腎功能不全患者並不需要調整劑量，但嚴重腎功能不全或接受透析患者使用 aliskiren 應特別注意。

## 四、交互作用

Aliskiren 與其他藥物產生交互作用的機會並不高，因為 aliskiren 不會抑制或誘導 CYP 異構酵素，本身並非這些酵素的受質，因此，aliskiren 並不被認為會與影響這些酵素系統的藥物產生交互作用。但 aliskiren 與另一個經常用於心臟血管疾病的藥物—furosemide 會產生顯著交互作用，健康受試者同時服用這兩個藥物，AUC 與最高血中濃度會分別下降 28%與 49%。雖然該交互作用的臨床影響目前仍不清楚，但併用這兩個藥物時應特別注意，必要時需視狀況調整劑量。抑制 P-醣蛋白

(P-glycoprotein)的藥物可能影響 aliskiren 作用，抑制 P-醣蛋白效力較差藥物包括 atenolol、digoxin、amlodipine 與 cimetidine，至今仍未發現這些藥物會顯著降低 aliskiren 的作用，但一旦與中強效抑制劑併用，aliskiren 的作用會顯著降低，在歐盟，與強效 P-醣蛋白抑制劑併用是被禁止的，例如 cyclosporin、quinidine 與 verapamil，而與中效 P-醣蛋白抑制劑併用則需特別小心，例如 ketoconazole、itraconazole、clarithromycin 與 amiodarone 等等。使用 aliskiren 時，也不應該飲用葡萄柚汁。

## 五、臨床研究

目前已經發表的臨床研究大都為 aliskiren 單獨或與其他降血壓藥物併用，多為短 (4-12 週)、中期 (26-54 週)研究。這些研究收納的多為第一或二期高血壓患者，使用 aliskiren 劑量介於每天 37.5-600 mg 之間，試驗終點多為血壓變化。在一項隨機分派研究中，aliskiren (每天 37.5 mg、75 mg、150 mg 或 300 mg)與 losartan (每天 100 mg)相比，當 aliskiren 劑量超過每天 75 mg 時，使用前後血壓顯著降低，但與 losartan 相比無顯著差異。血漿腎素活性隨著 aliskiren 劑量增加而顯著下降 (55%~83%)，但使用 losartan 患者的血漿腎素活性卻顯著上升 (110%)。整體而言，aliskiren 降血壓效果並未與其他降血壓藥物有顯著差異，有效劑量介於每天 75-300 mg 之間。

超過 40%高血壓患者並無法以單一降血壓藥物控制，因此，aliskiren 嘗試與其他降血壓藥物併用，這些藥物包括利尿劑、ACEI 或 ARB。這些研究仍以血壓變化做為替代終點，而非真正臨床預後終點，包括 Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes (AVOID) 研究、Aliskiren Left Ventricular Assessment of Hypertrophy (ALLAY) 研究與 Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment (ALOFT) 研究，除了高血壓之外，aliskiren 也被應用於

其他與 RAS 相關疾病，包括糖尿病腎病變引起的蛋白尿或是心臟衰竭。在一項多中心、隨機分派、雙盲研究中，收納 599 位第二型糖尿病腎病變患者，這些病患被隨機分派接受 aliskiren (前三個月每天 150 mg，之後三個月增加到每天 300 mg)或安慰劑，再加上 losartan (每天 100 mg)。主要試驗終點為治療 6 個月後尿液白蛋白與肌酐酸比值。研究結果發現，以每天 300 mg 的 aliskiren 加上 losartan，相較於只用 losartan，可以顯著降低尿液白蛋白與肌酐酸比值達 20% ( $P<0.001$ )，下降超過 50%的患者比例在 aliskiren 組為 24.7%相較於安慰劑組的 12.5%。在試驗結束時，兩組血壓並無顯著差異 (收縮壓下降 2 mmHg、舒張壓下降 1 mmHg)。這項研究中，除了試驗用藥之外，絕大多數受試者接受多重降血壓藥物治療，59.8%~67.1%受試者使用到超過 3 種降血壓藥物，代表進一步加上 aliskiren 仍可提供額外腎臟保護作用。但是否能夠延緩糖尿病腎病變進展、降低透析機率，目前並沒有答案。也有研究者試圖以 aliskiren 降低高血壓患者心室重塑風險，這項隨機分派研究收納 465 位高血壓且心臟肥厚患者，隨機分派成 3 組，分別接受 aliskiren 每天 300 mg、losartan 每天 100 mg 或併用這兩種藥物，試驗期間為 9 個月。主要試

驗終點為試驗前後，以心臟核磁共振檢驗量測的左心室質量。研究結果發現，3組之間收縮壓與舒張壓下降程度並無顯著差異，且以核磁共振量測的左心室質量都顯著下降（分別為-4.9 g/m<sup>2</sup>、-4.8 g/m<sup>2</sup>與-5.8 g/m<sup>2</sup>；與試驗前相

比P值皆小於0.0001），以左心室質量指標（LV mass index）來看，aliskiren 與 losartan 效果相當，aliskiren 加上 losartan 並沒有比單獨使用 aliskiren 或 losartan 更加有效。

## 六、不良反應

截至目前為止的臨床研究結果，aliskiren 是安全且耐受性良好的。最常見的不良反應包括疲倦、頭痛、頭暈、腹瀉與背部疼痛等等。在隨機分派研究中，aliskiren 的不良反應率約與安慰劑相當，但這並不表示 aliskiren 沒有潛在顯著不良反應，須累積更多研究數據或藉由大型上市後研究才能得知。一般而言，不良事件發生率並沒有隨著 aliskiren 劑量增加而提高。因為 aliskiren 同樣為 RAS 抑制劑，理論上仍會有類似 ACEI/ARB 使用於腎功能不全患者造成高血鉀的顧慮，目前為止，aliskiren 對於腎功能與鉀離子濃度的影響仍然未明，目

前研究結果顯示，單獨使用 aliskiren 受試者發生高血鉀的比例並不高（0.9%），但這是在高度選擇下的患者，現實狀況下造成高血鉀的機率預期將會較高。與 ACEI/ARB 併用研究中，併用受試者發生高血鉀機率（4%）高於單獨使用 aliskiren（2%）或 valsartan（2%）。就機轉而言，aliskiren 並不影響緩動素（bradykinin）濃度，因此，aliskiren 應該不如 ACEI/ARB 會引起血管水腫或乾咳，目前僅有極少數與使用 aliskiren 相關的血管水腫病例，雖然罕見，此類不良反應仍需特別注意。

## 七、建議劑量與投與

美國食品藥物管理局（FDA）核准的起始劑量為每天 150 mg，最高可增加至每天 300 mg。進一步增加劑量的效果有限，且可能顯著增加腹瀉機率，因此並不建議。高齡、輕中度腎臟或肝臟功能不全患者不需調整劑量，使

用於嚴重肝腎功能不全患者需特別注意不良反應。一般而言，aliskiren 並不建議使用於懷孕患者，aliskiren 的懷孕等級在第一期為 C 級、第二、三期為 D 級，一旦懷孕後，應該儘快停用 aliskiren。

## 八、結論

高血壓是全世界共通的疾病，雖然在過去數十年，高血壓的藥物治療進步很多，但是仍有許多患者血壓控制不當，aliskiren 是第一個上市的腎素抑制劑，提供患者更多選擇。目前

欠缺臨床預後研究結果，除了目前標準治療外，是否可以提供高血壓患者更多實際上的好處仍需觀察。

## 九、參考文獻

1. Duggan ST, Chwieduk CM, Curran MP. Aliskiren: a review of its use as monotherapy and as combination therapy in the management of hypertension. *Drugs*. 2010; 70(15): 2011-49.
2. Sanoski CA. Aliskiren: an oral direct renin inhibitor for the treatment of hypertension. *Pharmacotherapy*. 2009; 29(2): 193-212.