

一类新型抗高血压药—A II 受体拮抗剂

董亲颐

(上海医药工业研究院 上海 200040)

一、引言

肾素 - 血管紧张素系统(RAS)在调节体内血压和电解质平衡中起着关键性的作用,一旦失衡,即成为引发各种高血压的一个病因。因此,RAS 对于建立抗高血压药的研究策略和设计方向具有重要意义,一直受到很大的重视。RAS 是由一级联协调的底物与酶的相互作用所组成。如图 1 所示,在 RAS 级联底物 - 酶反应中,第一步是肾素在血和血管壁中使血管紧张素原水解成无活性的十肽血管紧张素 I (AI)。血管紧张素原是约有

400 个氨基酸组成的糖蛋白,主要在肝内产生,小部分产生于其他一些组织如肾脏。肾素是由肾脏释放的高特异性蛋白水解酶。AI 经血管紧张素转化酶(ACE)催化转变成八肽血管紧张素 II (A II)。这步反应主要发生于肺中,也可发生于其他一些组织。A II 是已知的一个作用最强的血管收缩剂,在每个器官系统中,它通过与细胞膜上的特异性 A II 受体的结合,引发众多的生物学作用(表 1)^[1,2]。

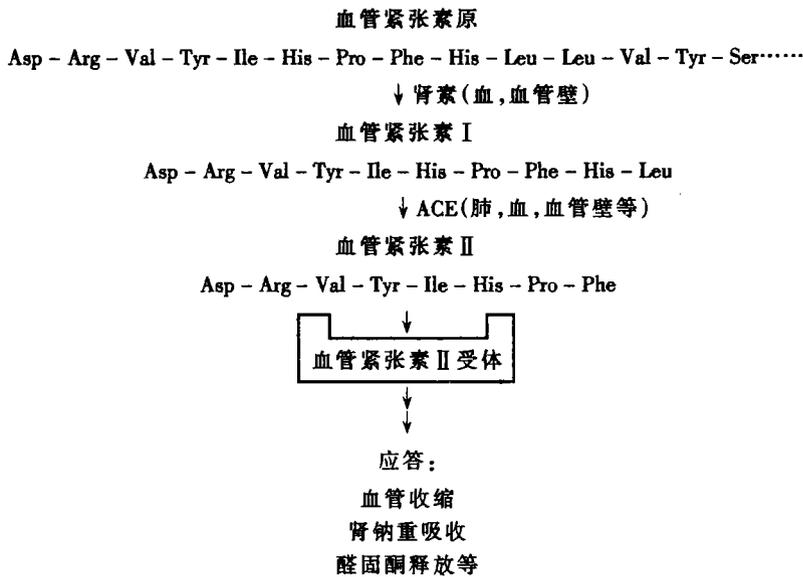


图 1 肾素 - 血管紧张素系统

二、A II 对血压调节的生理作用^[1]

A II 作为一个强力的血管收缩剂和加压剂,使血压激烈升高,并通过对肾血液动力学的影响,增加钠和水的重吸收;直接刺激肾小管钠重吸收和刺激肾上腺醛固酮的产生,醛

固酮继而促进钠和水在肾脏中的重吸收;最终总合使血压水平维持在长期升高状态。

A II 的生理学作用包括:

增加血压,血管收缩,刺激肾脏钠重吸收,醛固酮释放,负性反馈肾素释放,心肌、血

管肥大,血管加压素释放,刺激口渴,儿茶酚胺释放(肾上腺和神经元的),前列腺素释放。

三、A II 受体^[1]

A II 的生理学作用是通过与细胞膜上的专一性受体结合而引起的。如图 2 所示, A II 受体按药理学特性可分为 AT₁ 和 AT₂ 两个不同类型。它们均能与 A II 和取代的 A II 肽如肌丙抗增压素沙拉新(saralasin)结合。但 AT₁ 受体限于与受体阻断剂洛沙坦(losartan, Dup753)等结合, AT₂ 受体能与受体阻断剂 PD123177 和 CGP42112 结合,反之均不能。AT₁ 受体介导 A II 已知的生理学功能。AT₂ 受体的生理学功能和信息传递机理均不清楚,据悉,它被认为有正性心血管效应(扩张血管与抗增生)^[3]。

最近 AT₁ 和 AT₂ 受体的分子克隆和定序表明,它们属 G 蛋白结合受体大家族。其中 AT₁ 受体已鉴定有 AT_{1A} 和 AT_{1B} 两个亚型。它们由分别的基因所产生,但有相当高的序列同源性,分布在广泛的组织内。如表 1 所示, AT_{1A} 受体除肾上腺和垂体前叶外,在大部分组织内占优势。钠排空,使 AT_{1B} 受体表达向上调节,在心脏和肾上腺中 AT_{1A} 和 AT_{1B} 受体的表达调节可能不同, AT₁ 受体亚型这种组织的不同分布和调节可能适合调节 A II 的生物学作用。然而,这两个 AT₁ 受体亚型的各自功能在药理学上很难被界定,因为现有 AT₁ 受体阻断剂不能辨别 AT_{1A} 和 AT_{1B} 受体。

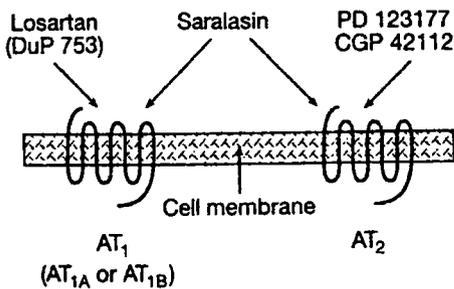


图 2 A II 受体类型

为了确定 AT_{1A} 受体的生理学功能, Oliverio 等应用基因靶向(gene targeting)的方

法造成一种没有 AT_{1A} 受体的小鼠,在这种小鼠内,基本没有 A II 的增压效应,静止时血压降低 20mmHg。这说明 AT_{1A} 基因部分在调节血压中起着很重要的作用。

表 1 AT₁ 受体亚型的组织分布

心	1A > 1B
肺	1A > 1B
肾	1A > 1B
动脉	1A > 1B
肾上腺	1A ≥ 1B
垂体	1B > 1A

四、A II 受体拮抗剂的开发

从 1977 年卡托普利^[4]和 1980 年依那普利^[5]相继开发并成功地用于临床以来,血管紧张素抑制剂(ACEI)在高血压治疗中已占有相当重要的地位,目前在临床应用的约有 14 种^[6]。但 ACEI 存在一个基本的弱点,因为它的作用机理是通过阻断 ACE 转化 A I 为 A II 乃至产生降压效应,而体内 A II 还存在其他来源,例如组织血纤蛋白酶激活剂等可直接将血管紧张素原转化成 A II;组织蛋白酶 G 等能裂解 A I 形成 A II^[6]。因此,ACEI 降低体内 A II 水平的作用是不完全的。其次,ACE 并非是一个专一性蛋白酶,它还是一个激肽酶,能促使具有扩张血管和强力炎症原作用的激肽降解而失活。因此,ACEI 除可增加激肽水平,附加降血压外,与之相伴的还有激肽所引发的诸如干咳和血管性水肿等副作用。可见 ACEI 有不尽人意之处。为了避免这些副作用,看来有希望的是寻找 RAS 中更为专一性抑制 A II 活性的攻击点。很早就知肾素对血压有影响,以肾素作为进攻的目标,也是一个被选择的对象。但目前还未发现有一个肾素抑制剂面市。最近研制的一些肾素模拟肽虽有强力干扰 A I 形成的作用,但生物利用度差,作用时间短^[7]。理想的途径,应该是直接针对 A II 采取阻断其与受体的结合。第一个 A II 拮抗剂是 70 年代中期发现的沙拉新。它是一个 A II 肽类似物,静注能强力降

低血压,但因口服吸收差,半衰期短,消除快,且因结构与A II十分相似而具部分激动作用,故无实用意义。迄今所有的肽类A II受体拮抗剂都存在同样的缺点。1982年日本Takeda化学公司Furukawa等专利报道了苯并咪唑衍生物高剂量能抑制A II对兔动脉引发的收缩作用^[8]。1988年经美国Dupont Merck公司Wong等的详尽研究,发现这些非肽类化合物的作用虽然很弱,但是一类特异性和竞争性A II受体拮抗剂,无激动作用^[9]。这是一个非常有希望的结果。Dupont Merck公司的研究人员以这些苯并咪唑化合物作为先导物(图3),与A II结构相比较,进行广泛的

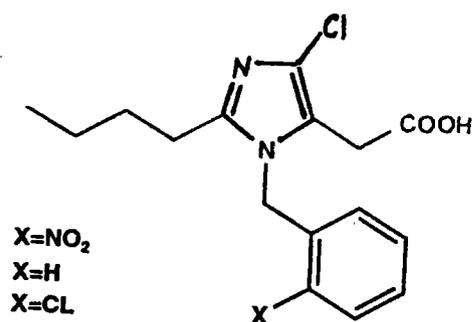


图3 Takeda 苯并咪唑化合物

构效研究,合理药物设计,合成了一系化合物,终于创制了口服强效的专一性非肽类A II受体拮抗剂洛沙坦^[10,11],并于1994年世界首次上市。1996年伐沙坦(valsartan, Diovan, Novartis)面世,这是继洛沙坦之后美国首次上市的第二个A II受体拮抗剂。1997年又有依普沙坦(eprosartan)^[12]在德国、坎地沙坦(candesartan)^[13]在瑞典和伊贝沙坦(irbesartan)^[14]在英国首次上市。目前至少还有9个A II受体拮抗剂在开发之中。

五、A II受体拮抗剂

(一)洛沙坦^[1,6]

本品是前体型AT₁受体拮抗剂,能有效地降低血压和抑制A II所引发的诸如全身和肾脏血管收缩、肾小管对钠的重吸收、致渴应答和刺激肾上腺释放醛固酮和肾上腺素能激素等生理学应答。

动物试验表明,冠状动脉结扎引起的心肌梗塞大鼠(梗塞面积>40%)每天灌胃给予本品40mg/kg共14d,可使左心室末期舒张压及容量指数下降,静脉顺应性增加。剂量为每日15mg/kg时心肌肥厚减轻,但心脏功能未明显改变。

表2 上市和开发中的A II受体拮抗剂

化合物	开发阶段	开发公司
1. Candesartan cilexetil	1997年上市	Takeda; Astra
2. CS - 866	II期临床	Sankyo; Recordati
3. DA - 771	II期临床	Daiichi; Kotobuki
4. Eprosartan	1997年上市	Smithkline Beecham
5. Irbesartan	1997年上市	Elf Sanofi; Britol - Myers Squibb; shionogi
6. KRH - 594	II期临床	Wakunaga; kissei
7. Losartan potassium	1994年上市	Dupont Merck
8. LR - B/081	II期临床	Lusofarmaco; Menarini
9. Ripisartan	II期临床	UPSA (Bristol - Myers Squibb)
10. TAK - 536	II期临床	Takeda
11. Tasosartan	1998年上市(?)	American Home Products
12. Telmisartan	1998年上市(?)	Boehringer Ingelheim
13. Valsartan	1996年上市	Novartis
14. YM - 358	II期临床	Yamanouchi

总数约 2900 例原发性高血压患者的临床研究显示,本品单用至少 50mg/d 的抗高血压的作用与依那普利 20mg/d 相当。本品剂量 > 50mg/d 并不产生更大的降低血压的作用。本品与氢氯噻嗪合用,能产生加和性降压效果。若单用本品不能满意控制血压的病例可合用氢氯噻嗪。

一项对 2500 例患者的临床对照试验表明,本品 50mg qd 和 100mg qd,与 50 ~ 100mg qd 阿替洛尔和 5 ~ 10mg qd 非洛地平缓释剂的效果相当,但比 50 ~ 100mg qd 卡托普利更有效。

本品单独治疗或与氢氯噻嗪合用,安全性和耐受性均良好。总的不良反应与安慰剂组相当。最常见的不良反应为头晕。本品引起的干咳发生率明显低于 ACEI 赖诺普利。由于不良反应而中止治疗的为 2%,低于对照组。

(二) 伐沙坦^[2,16,17]

本品与洛沙坦一样对 AT₁ 受体具有高度选择性和亲和性,能抑制 A II 所引起的血管收缩、加压反应、增加钠潴留和醛固酮分泌,使血压有效地降低。它对 AT₁ 受体的亲和力比洛沙坦强 5 倍。

对新西兰遗传性高血压大鼠的研究显示,本品能减轻其高血压引起的血管重构,10mg/kg 降血压和减轻左心室质量的效果优于相同剂量的依那普利。

男性志愿受试者口服单次和多次本品 80mg,能抑制静脉灌注 A II 所致的加压反应。轻度动脉高血压和稳定性肾功能不全(肾小球滤过率 = 20ml/min/1.73m²)患者口服本品 80mg/d,6mo,对肾小球滤过率无明显影响,但能有效地改善肾血浆流量、肾血流量、肾血管阻力和过滤。肾血管性高血压患者口服本品 80mg/d,4 天,效果相似。

一项研究报道,本品 160mg/d 的疗效优于洛沙坦 100mg/d。患者前 4wk 先接受本品 80mg/d(545 例)或洛沙坦 50mg/d(534 例),后

4wk 分别调节至本品 160mg/d 和洛沙坦 100mg/d,结果本品有效(DBP < 90mmHg 或与基线相比下降 ≥ 10mmHg)率为 61.6%,洛沙坦为 54.5%。

本品对轻至中度原发性高血压的效果与赖诺普利、依那普利、氢氯地平和氢氯噻嗪相似。单用本品不能有效控制血压的病例,合用氢氯噻嗪可增加降压效果。

一项对 103 例严重自发性高血压(DBP ≥ 110mmHg 但 < 120mmHg)患者的试验表明,本品 160mg/d 与阿替洛尔 100mg/d 分别初始单用或与其他抗高血压药合用 4wk 的效果相似,坐位 SBP/DBP 分别降低 30/20mmHg 和 25/20mmHg,有效率分别为 85% 和 86%。

本品耐受性良好,不良反应很少,最常见的有头痛,偶见病毒感染、腹泻、腹痛、疲劳和眩晕,发生率大于 1%(n = 2316)。干咳明显低于 ACEI(仅为后者的 1/24)。极个别患者发生血红蛋白和红血球比积降低。

(三) 伊贝沙坦^[3,15,18]

药理作用 本品对 AT₁ 受体具有高度选择性和亲和性,竞争性抑制 [¹²⁵I]A II 与大鼠肝膜上 AT₁ 受体的结合,IC₅₀ = 1.7nM,而不与大鼠肾上腺皮质膜上 AT₂ 受体相作用(IC₅₀ > 10μM)。

对清醒大鼠的试验,本品能抑制 A II 所致的血压上升、醛固酮释放、血浆加压素和肾上腺素增加以及心率和血浆去甲肾上腺素水平降低等生理作用。在脊髓被破坏的自发性高血压大鼠中,口服本品 10mg/kg·d,8d,能阻断 A II 而在心脏、血管和肾内产生交感神经抑制效应。在吃饱钠的猕猴中,口服本品 1 ~ 10mg/kg·d,6d,能使血压呈剂量依赖性降低,作用长时间持续(3 和 10mg/kg·d > 24h),尽管 RAS 非常活化,也不出现反跳现象。猕猴口服本品 10、30 和 90mg/kg·d,6mo 后,血浆血管紧张素原呈剂量依赖性降低,血浆肾素活性和 A II 水平明显增加。大鼠试验显示,本品能透入脑内阻断 A II 引起的致渴和

加压反应。

本品对高肾素依赖性高血压大鼠模型能有效地降低血压,对低肾素高血压大鼠模型无效。对喂以低钠的正常血压大鼠,本品能剂量依赖性(10~100mg/kg p.o.)地降低其血压,低剂量增加其肾血流量,高剂量增加尿钠排泄和减少尿醛固酮排泄。给予自发性高血压心衰大鼠含本品(50mg/kg·d)和卡那普利(100mg/kg·d)的饮水3mo,两者都能使瘦的雄性大鼠的血压降低,胖的雌性大鼠则否。本品(30mc mol/kg i.v.)能使清醒的吃饱钠的1肾切除余肾夹住(1K1C)的高血压狗的血压和有效肾血浆流明显降低,而不影响肾小球滤过率。同剂量的福辛普利拉(fosinoprilat)则不。本品对吃饱钠和排空钠的猕猴的降压效果,为洛沙坦的3~10倍,与卡那普利相似。

伴血压上升发生进行性心脏和血管肥大的自发性高血压大鼠,口服本品60mg/d,16wk,能防止总的和区域性血管阻力升高、动脉管壁和心肌肥大以及心脏纤维化。本品不能提高主动脉被绑扎压力持续超负荷的大鼠的生存率,也不能保护其功能和消退肥大,ACEI则与本品相反,能产生有利的作用。在清醒的心肌病仓鼠补偿性心衰模型中,本品(30 μ mol/kg i.v.后接着i.v.灌注1 μ mol/kg·min)与中性肽链内切酶抑制剂(SQ-28603 30 μ mol/kg i.v.)合用,降低心脏前负荷和后负荷的效果超过两者单用。

本品在许多高血压模型中显示对肾损害有保护作用。例如,本品和依那普利相似,能减轻单个肾切除的自发性高血压大鼠的肾小球和肾间质损害,虽然依那普利降低其全身血压和蛋白尿的效果比本品更佳,但两者防止组织学变化的程度相同。本品和依那普利还能降低单个肾切除的高血压大鼠的血压、蛋白尿、肾小球硬化和肥大。对以耐胰岛素、高血压和进行性肾小球硬化为特征的非胰岛素依赖型糖尿病实验模型—肥大的 Zucker

大鼠,本品也能降低其血压和肾损害。

临床试验 总数7500多例高血压患者的临床试验表明,本品是一个口服有效的抗高血压药,每日一次的剂量能有效地降低收缩压和舒张压,作用可维持24h,74%患者经治疗12个月后,血压都恢复正常。与其他抗高血压药相比,本品疗效与阿替洛尔(至每日100mg)、依那普利(至每日40mg)和氢氯地平(至每日10mg)相似。本品300mg/d疗效明显优于洛沙坦100mg/d。

一项对II~IV级心衰患者服用本品单次剂量(1~200mg)的试验表明,从10mg起肺毛细血管楔压呈剂量相关性降低,100~200mg使血液动力学效果达最大,提示本品具有长程治疗心衰的潜力。Sanfi公司拟将本品的适应症扩大到充血性心衰和糖尿病肾病,正在进行与准备进行III期临床试验。

本品安全性和耐受性良好,不良反应少,临床报道有轻微和一时性头痛、眩晕、肌骨酸痛和上呼吸道感染,一般不明显。无首过性剂量和姿态性低血压效应,停药后无反跳现象。

(四)坎地沙坦^[3]

本品由日本Takeda和英国Astra两公司共同开发。Takeda公司说,本品降压效力和作用持续时间均超过洛沙坦,与AT₁受体结合的活性与洛沙坦及其活性代谢物Exp3174相比,分别大80倍和10倍。据一位意大利医生报告,本品8mg/d降压效果与氢氯噻嗪25mg/d、氢氯地平50mg/d、依那普利10~20mg/d和洛沙坦80mg/d类似,而本品16mg/d的降低血压效果则明显大于洛沙坦50mg/d。

本品与氢氯噻嗪合用和扩大用于防护左心室肥大、充血性心衰和终点器官(肾、脑、动脉)的研究正在进行。

以上4个AT₁受体拮抗剂的一些药代动力学参数和剂量见表3^[3]。

表 3 4 个 AT₁ 受体拮抗剂药动学参数和剂量

化合物	生物利用度	食物影响	活性代谢物	半衰期 (h)	蛋白结合率	剂量 (每日)
伊贝沙坦	60 ~ 80%	无	无	11 ~ 15	90%	150 ~ 300mg
洛沙坦	23%	很小	有	2(6 ~ 9)	98.7% (99.8%)	50 ~ 100mg
伐沙坦	25%	降低 40 ~ 50%	无	6	95%	80 ~ 320mg
坎地沙坦	42%	无	有	3.5 ~ 4(3 ~ 11)	99.5%	8 ~ 16mg

注:括号内数据为代谢物的值。

六、结束语

A II 受体拮抗剂是近年来异军突起的一类新型抗高血压药,自 1994 年洛沙坦率先面市以来,至今已有 5 个此类药物被批准应用于临床,对轻至中度自发性高血压的疗效,至少与现行的抗高血压药如 ACEI 和钙拮抗剂等相似,但不良反应少,安全性好,目前在临床试验或预期今年可能上市的至少还有 9 种,发展之速,引人注目。根据作用机理,A II 受体拮抗剂抑制 A II 引起的生理病理变化会比 ACEI 更完全,对有关疾病如慢性心衰和进行性肾病,能产生更有利的效果,其潜在的临床应用前途宽广,如依普沙坦正在等待美国和欧联批准用于治疗充血性心衰,其他一些 A II 受体拮抗剂也正在这些方面展开开发研究。

参考文献

[1] Olivesio MI, Coffman TM. Angiotensin - II receptors: New targets for antihypertensive therapy Clin Cardiol 1997;20:3 - 6
 [2] 唐树德. 新一代血管紧张素 II 受体拮抗剂——缬沙坦. 上海医药,1997;4:19 - 20
 [3] Huges S. Irbesartan and candesastan to lead angiotensin II blockes? Scrip 1997;2275:22 - 23(14/10/1997)
 [4] Ondetti MA, Rubin B, Cushman DW. Design of Specific inhibitors of angiotensin - converting anzyme; New class of orally active antihypertensive agents Sience 1997; 196 (4288);441 - 4
 [5] Patchett A, Harris E, Tristran EW et al. A new class of angiotensin - converting enzyme inhibitors Nature 1980;288

(20);280 - 3
 [6] 洛沙坦. 见由品英主编常用进口药物手册(3)第一版. 天津:天津科技翻译出版公司,1997;298 - 302
 [7] Holtje HD, Jessen G, Holtje M. The development of nonpeptide angiotensin II receptor antagonists; a success story Phasmazie 1997;52(2):83 - 6
 [8] Furukawa Y, Kishimoto S, Nishikawa K(Takeda Chem Ind Ltd) Hypotensive imidazole derivs. US Patent 4340589(1982) and Hypotensive imidazole - 5 - acetic acid derivs US patent 4355040(1982)
 [9] Wong PC, Chiu AT, Price WA et al. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists 1. Pharmacological characterization of 2 - n - butyl - 4 - chloro - 1 - (2 - chlorobenzyl)imidazole - 5 - acetic acid sodium salt (s - 8307) J. pharmacol Exp Ther 1988;247:1 - 7
 [10] Duncia JV, Chiu AT, Carini DJ et al. The discovery of potent nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: A new class of potent antihypertensives J. Med Chem 1990;33:1312 - 29
 [11] Duncia JV, Carini DJ, Chiu AT et al. The discovery of Dup 753, a patent orally active nonpeptide angivtensin II antagonist Med Res Rew 1992;12:149 - 91
 [12] Ist launch for eprosartan in Germany Scrip 1997; 2252: 15 (25/7/1997)
 [13] Candesartan launched in first market Sweden Scrip 1997; 2283;20(11/11/1997)
 [14] First launch for BMS/Sanofi's Aprovel Scrip 1997;2267;16 (16/9/1997)
 [15] Casas A, Merlos M, Castancs J. Irbesartan Drugs Fut 1997;22 (5):481 - 91
 [16] Markham A, Goa KL. Valsastan; A review Drugs 1997; 54 (2);299 - 311
 [17] Diovan MIMS London Haymarket Medical Ltd. 1996;11;8
 [18] Aprovel MIMS Lodon Haymarket Medical Ltd 1997;10;8