

赖诺普利的临床应用与研究

作者: 秦念龙 《文汇报》日期:2007.08.31 版次:4

在过去的 10 年中, 大量循证医学证据充分证明了血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 治疗心血管病的价值。ACEI 已被推荐用于高血压、心力衰竭、冠心病、心肌梗死的治疗及高危人群的二级预防, 并写入国内外指南之中。但是在临床实践与指南之间仍存在一定的差距, 近年来, 国内外对赖诺普利进行了大量临床研究, 证实和扩大了该药在临床上的应用。为此, 本文将结合赖诺普利的药理作用对其主要和延伸的临床应用作一综述。

ACEI 是通过竞争性地抑制血管紧张素转换酶 (ACE) 而发挥作用的一类药物。ACE 是一种非特异的酶, 除可使血管紧张素 I (Ang I) 转换成血管紧张素 II (Ang II) 外, 还催化缓激肽等肽类扩血管物质的降解。因此, 在 ACE 的作用下, 循环和组织中的 Ang II 浓度增高、缓激肽水平降低。Ang II 的作用非常广泛, 包括收缩血管, 刺激去甲肾上腺素、肾上腺素、醛固酮、加压素、内皮素-1 和促肾上腺皮质激素等的释放, 增加交感神经活性, 刺激血小板勃附和聚集, 增加细胞因子 (如白细胞介素-6) 和纤溶酶原激活剂抑制物-1 (PAI-1) 的表达, 抑制内皮细胞的一氧化氮合酶, 促进心肌细胞肥大, 刺激血管平滑肌细胞移行和增生, 增加细胞外基质蛋白及金属蛋白酶的合成, 增加多种生长因子的生成, 加速动脉粥样硬化等。

ACEI 可根据其与 ACE 分子表面锌原子相结合的活性基团而分成巯基类、羧基类和磷酸基类等三类 (表 1)。

表 1 常用 ACEI 的药理学特性

药物	半衰期 (h)	经肾排泄 (%)	剂量及标准给药方法	肾功能衰竭时的剂量及给药方法 (注)
巯基类				
卡托普利	2	95	12.5-100mg, 3 次 / d	6.25-12.5mg, 3 次 / d
佐芬普利	4.5	60	7.5-30mg, 2 次 / d	7.5-30mg, 2 次 / d
羧基类				
贝那普利	11	88	5-40mg, 1 次 / d ^b	2.5-20mg, 1 次 / d ^b
西拉普利	10	80	1.25-5mg, 1 次 / d	0.5-2.5mg, 1 次 / d
依那普利	11	88	5-40mg, 1 次 / d ^b	2.5-20mg, 1 次 / d ^b
咪达普利	8		2.5-10mg, 1 次 / d	1.25-5mg, 1 次 / d
赖诺普利	12	70	5-40mg, 1 次 / d	2.5-20mg, 1 次 / d
培哌普利	3-10	75	4-8mg, 1 次 / d	1-2mg, 1 次 / d
喹那普利	2-4	75	10-40mg, 1 次 / d ^b	2.5-5mg, 1 次 / d ^b
雷米普利	13-17	60	2.5-10mg, 1 次 / d ^b	1.25-5mg, 1 次 / d ^b
螺普利	1.6	50	3-6mg, 1 次 / d	3-6mg, 1 次 / d
群多普利	16-24	33	1-4mg, 1 次 / d ^b	0.5-1mg, 1 次 / d ^b
磷酸基类				
福辛普利	12	50	10-40mg, 1 次 / d	10-40mg, 1 次 / d

注: 肌酐清除率 (CrCl) =10-30ml/min 时; b 也可将每日剂量等分成 2 次服用。

ACEI 的作用机制

ACEI 能竞争性地阻断 Ang I 转化为 Ang II, 从而降低循环和局部的 Ang II 水平。ACEI 可增高缓激肽的水平, 增加一氧化氮和有血管活性的前列腺素 (前列环素和前列腺素 E2) 的释放。ACEI 还能阻断血管紧张素 I 的降解,

使其水平增加，从而通过加强刺激血管紧张素 I 受体，进一步起到扩张血管及抗增生作用。各种 ACEI 制剂的作用机制相同，故在总体上可能具有类效应。但是各种制剂与组织中 ACE 结合的亲和力不同、药代动力学特性也有差别，因此有人认为会导致组织浓度的明显差异和不同的临床效果。但是，这些差异的临床相关性还没有得到证实，对 ACEI 制剂的选择和剂量应当以临床试验结果为基础。

近年来赖诺普利在临床上的应用越来越广泛，由于其具有独特的药代动力学特性，不但在降低高血压、急性心肌梗死、肾脏保护、肺纤维化、肽浓度等方面均有积极的效应。

赖诺普利 (lisinopril) 为依那普利拉赖氨酸衍生物，其降压机制、降压疗效与依那普利相似，不同的是依那普利是前体药，而赖诺普利本身就是活性物质，通过抑制 ACE 以减少血管紧张素 I (Ang I) 向血管紧张素 II (Ang II) 的转化，导致 Ang II 浓度降低，从而使 Ang II 的升压作用及醛固酮分泌作用下降。大量临床资料证实，赖诺普利除有降压作用外，还有减少左心房容量、改善左心室功能、降低急性心肌梗死患者死亡率，以及显著降低尿白蛋白排泄率等作用。

赖诺普利没有肝药动力学相互作用，在体内不经代谢直接发挥降压作用，常规用量每天 10-20mg，约 7 小时达到血药浓度高峰，其 T_{1/2} 为 12.6 小时，最后几乎完全以原型从肾脏排出。

赖诺普利的临床应用

1、降压作用

由王宪衍等应用随机、单盲、组间对照的方法，对 225 例 I-II 期高血压患者进行为期 4 周的治疗观察，使用赖诺普利 10-80mg。研究证实，服用赖诺普利 24 小时内可显著降低收缩压和舒张压，并且其降压作用在末次服药后 36 小时仍然明显。赖诺普利有与依那普利相同的降压效果，谷峰比 T/P>50%，赖诺普利控制 24 小时血压较依那普利更出色。

2、应用于急性心肌梗死

在各种类型急性心肌梗死 (AMI) 患者中进行的安慰剂对照研究均显示，赖诺普利可明显降低 AMI 患者的死亡率，以及心力衰竭或显著左心室功能损害等的发生率。

GISSI-3 是一个随机、双盲、对照、多中心、观察 19394 例患 AMI 的病人使用赖诺普利治疗的大型研究。病人在症状发生不到 24 小时内除接受常规治疗 (溶栓、阿司匹林、β-组滞剂) 外，随机分为 4 组，第一组为赖诺普利组 (立即给予 5mg，24 小时后给予 5mg，48 小时后给予 10mg，以后 10mg，qd)，第二组为赖诺普利加硝酸酯类，第三组为单用硝酸酯类，第四组为对照组。持续给药 6 周。一级终点是 6 周后心肌梗死的发生率，联合终点是超过 4 天住院治疗的心血管事件临床发生率和总死亡率或左室损伤。赖诺普利可使心肌梗死 6 周后死亡率下降 11%，使心肌梗死 6 周后充血性心力衰竭和左室射血分数 ≥35% 的比例下降 7.7% (赖诺普利组 15%，对照组 16.8%，p=0.04)；合用赖诺普利和硝酸酯类比单用赖诺普利更有利，6 周后死亡率下降 17%，而单用硝酸酯类死亡率无明显下降。

3、用于心力衰竭患者的建议

- (1) 所有左室收缩功能异常的有症状心力衰竭患者 (证据水平 A)。
- (2) 心肌梗死后左室收缩功能异常的患者 (证据水平 A)。
- (3) 其他左室收缩功能异常的患者 (证据水平 A)。

IIa 类适应证：

- (1) 有心力衰竭高发危险的患者 (证据水平 A)。
- (2) 舒张性心力衰竭 (证据水平 C)。

备注：

①所有慢性收缩性心力衰竭患者，包括无症状的左室收缩功能异常患者，都必须用 ACEI，如赖诺普利等。而且需要无限期地终生使用，除非有禁忌证或不能耐受。

②对目前尚无心脏结构和（或）功能异常、但有心力衰竭高发危险的患者，如动脉粥样硬化性血管疾病、糖尿病或伴有其他心血管病危险因素的高血压患者，可考虑用赖诺普利或其它 ACEI 来预防心力衰竭，应该告知患者，应用赖诺普利的主要目的是减少死亡和住院；赖诺普利或其它 ACEI 不能明显改善症状，或在治疗数周或数月后才出现症状改善。

4、抗增生作用

赖诺普利有抗增生作用（减轻血管和心脏的肥厚以及细胞外基质的增生），还可以减轻心肌梗死后的心室重构。1996 年的一项临床研究中，采用 24 小时心电图监测观察 30 例高血压伴左心室肥厚患者，用赖诺普利治疗 1 年后。结果显示：患者的收缩压和舒张压均有明显下降，可喜的是患者平均左室壁指数明显下降，说明长期服用赖诺普利可以有效地逆转左心室肥厚。研究表明赖诺普利逆转心室重构主要通过以下机制：降低心室前、后负荷，抑制 Ang II 的增生作用和交感神经活性，抑制醛固酮诱导的心脏肥厚、间质和血管周围纤维化。对肥厚的心脏，赖诺普利可以减轻肥厚程度，并改善舒张功能。同时还能够预防压力负荷过重心脏的心肌细胞凋亡。

5、在并发症糖尿病方面的应用

在为期 2 年的 EUCLID 试验中，在 530 位血压正常（舒张压 75-90mmHg 和收缩压<155mmHg）胰岛素依赖型合并正常或微量蛋白尿患者中，治疗两年后，赖诺普利组的白蛋白排泄率初级终点与安慰剂相比下降了 18.8%（P=0.03），具有显著的统计学意义。ALLHAT 研究表明：通过 4 年的研究，发现服用赖诺普利组与对照组相比，新发糖尿病发病率降低 43.2%，这一发现被当时称作是爆炸性的医学新闻，赖诺普利因此在降低糖尿病的发生率方面得到医学界的广泛关注及认可。

6、对肾脏的作用

赖诺普利能降低肾血管阻力，增加肾脏血流，促进钠和水的排泄。其扩张肾小球出球小动脉的作用超过扩张入球小动脉的作用，因此肾小球滤过率保持不变或者轻度下降。赖诺普利能够预防糖尿病患者微量白蛋白尿进展成为大量蛋白尿并延缓肾功能损害的进展，对各种非糖尿病肾病患者也有类似作用。

7、联合用药

治疗高血压可采用利尿剂、 β -受体阻滞剂、钙拮抗剂、ACEI 或 ARB，长期使用这些药物治疗能减少心血管病事件。许多临床试验显示，血压降低的水平可能比采用哪一类特定药物更为重要，许多患者需要联合用药才能控制血压。大多数高血压患者可能需要至少两种降压药物的联合，根据高血压、心力衰竭、心肌梗死等领域中的临床研究结果，高血压患者可以根据各自的临床特点来选择降压药物。在美国的高血压指南（JNC7）中，选择疗效好而不良反应少的降压药物组合具有临床意义，因此提出了考虑优先使用某些类别降压药物的 6 种强适应证，包括心力衰竭、心肌梗死后、高危冠心病、糖尿病、慢性肾病和预防脑卒中再发；ACEI 是适用于全部 6 种强适应证的惟一的降压药物。

8、其他作用

在动物模型中，赖诺普利能延缓动脉粥样硬化的进展、使血管平滑肌细胞的迁移与增生下降、炎症细胞的积聚与活性下降、氧化应激减轻、内皮功能改善。随机临床试验显示，赖诺普利能降低左心室功能异常或慢性心力衰竭患者的病死率和复发性心肌梗死危险。近年来有专家对一些随机临床试验的患者在试验结束后继续进行随访，发现赖诺普利减少临床终点事件的效益可以维持多年，绝对效益还有增大的趋势。赖诺普利可以降低血尿酸水平，吴利军等应用赖诺普利治疗 153 例高血压病患者，结果表明在有效降低血压的同时，治疗后患者的血尿酸

水平亦明显下降，研究表明赖诺普利在阻断肾素—血管紧张素系统的同时，还能降低患者的血尿酸水平。赖诺普利能够降低高血压患者血尿酸水平的更重要意义在于赖诺普利的靶作用具有双重性，既可降低血压，亦可降低尿酸，从而有可能阻断了血压和血尿酸之间的因果关系链。

9、不良反应

大多数患者对赖诺普利耐受良好，但也可发生几种不良反应。

(1) 咳嗽：

这是最常见的。国外临床试验中约 5%-10% 的患者发生干咳，国内患者咳嗽的发生率可能更高一些，但常与肺部充血或伴随的疾病如呼吸道疾病难以区别。咳嗽并非剂量依赖性，通常发生在用药 1 周至数月之内，程度不一，夜间更为多见。咳嗽较重的患者有时需要停药，停药后干咳一般在 1 周内基本消失。有研究表明与硝本地平类、铁类制剂同服，可降低咳嗽的发生率，机理尚不明确。

(2) 低血压：

这也常见，多数无症状。少数患者发生有症状的低血压，特别是在首剂给药或加量之后。

10、禁忌证

(1) 使用 ACEI 后曾发生血管性水肿或无尿性肾衰竭的患者、双侧肾动脉狭窄患者以及妊娠妇女绝对禁用。

(2) 以下情况须慎用：①血肌酐显著升高 ($>3\text{mg/dl}$)；②高钾血症 ($>5.5\text{mmol/L}$)；③有症状性低血压（收缩压 $<90\text{mmHg}$ ）。这些患者应先接受其他抗心力衰竭药物治疗，待上述指标改善后再决定是否应用赖诺普利。

结束语

近年来，众多试验和临床研究证实，赖诺普利可有效降低血压，明显降低急性心肌梗死患者的死亡率，而且能有效减少尿中白蛋白的排泄率，对肾脏有良好的保护作用。此外，赖诺普利还能改善脑循环，有效地抑制百草枯菌导致的肺纤维化，对血浆降钙素基因相关肽浓度、过氧化氢酶、尿酸水平也有积极影响。

综上所述，赖诺普利对心血管系统具有多种积极效应，而且随着临床的不断应用，新的作用将不断被发现。