

雷米普利的临床研究新进展

陆晓和(南京军区南京总医院药剂科,南京 210002)

摘要: 本文综述了雷米普利的药理作用,并与同类药物进行了比较,同时介绍了几种试验方法在雷米普利临床研究中的应用。

关键词: 雷米普利; 临床研究

中图分类号: R972⁺.4

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2000)04-0203-04

雷米普利(瑞泰, Ramipril)是第二代血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂(ACEI)。于20世纪90年代初,在全球90多个国家上市,国内于1999年初面市。在一年多的临床实践中,该药的临床疗效得到了医药界专家的关注,随着瑞泰在国际上大规模的临床试验陆续揭晓,大量令人信服的证据表明了瑞泰研究的新进展是鼓舞人心的。本文综述了国内外最新临床研究进展。

1 药理作用^[1]

瑞泰是前体药物,在体内肝脏和消化道粘膜水解成活性代谢产物雷米普利拉(Ramiprilat)发挥药理作用。由于雷米普利拉具有独特的戊烷环结构,脂溶性高,故能与心、肾、血管等组织中的ACE的两个活性位点同时结合,抑制了ACE,从而抑制了血管紧张素I向血管紧张素II的转化(肾素-血管紧张素-醛固酮系统);也导致缓激肽水平升高(激肽释放酶-激肽-前列腺素系统)。从这两方面减少了心脏的前后负荷,从而使血压下降。

1.1 药物动力学特点^[1,2,3]

①瑞泰口服后55%以上能被肠道吸收,由于本身的肠溶性高,故生物利用度不受食物影响,吸收的个体差异小。②具稳定的分布容积(90L),血浆中游离的Ramipril和Ramiprilat分别为27%和44%。③口服瑞泰3h(t_{max})后,Ramiprilat达血浆峰浓度(C_{max}),每日服用2.5~10mg时,服药2~4日血药浓度达稳态。单剂量的多次口服瑞泰后曲线下面积(AUC)和峰浓度(C_{max})与口服剂量呈稳态。④达到峰值

后,Ramiprilat以三相方式清除:首先快速清除相,其半衰期($t_{1/2}$)为1.1~4.5h;其次表观清除相,其半衰期为9~18h;最后,最长的终末清除相,其半衰期为110h。在治疗浓度范围内,Ramiprilat的半衰期是13~17h。故瑞泰是一种长效ACEI,单剂量药效通常可持续24h。为双通道排泄,单剂量口服瑞泰10mg,近60%经尿排泄,其中仅2%以下为原形药,其余40%经粪便排出,故轻度肾功能不全的病人(肌肝清除率>50)无需调整剂量。

1.2 药效学特点

1.2.1 降压效应 研究表明口服给药1~2h后,可以降低血压,3~6h达最大效应;每天服用一次瑞泰2.5~10mg,2wk后,血压均有明显下降,一般可使收缩压降低1.20~3.33kPa,舒张压降低7~18mmHg,而后持续服药2.5~5mg/d,可保持较好疗效,且耐受性好。

1.2.2 心脏保护作用^[5-9] 研究证实瑞泰显著逆转左心室肥厚,并可显著减少心功能衰竭病人和心肌梗塞后病人的死亡率达27%~37%。

1.2.3 肾脏保护作用^[8,10-13] 研究证实对于糖尿病或非糖尿病人的肾脏,瑞泰明显延缓肾功能不全的进展,减少肾功能恶化达56%,改善蛋白尿达52%;减少糖尿病肾脏病变达24%。

1.2.4 保护血管内皮^[14] 研究通过人体颈动脉超声测量,证实瑞泰具保护血管内皮功能,能够显著延缓动脉粥样硬化的进展(包括抗血栓效应)。

1.2.5 谷峰比(T/P) 美国FDA于1988年推荐用药浓度的谷值(Trough)和峰值(Peak)之比不得小于50%来评价降压药的优劣。其目的是要求药物的谷峰浓度更接近,以减少血压的波动,从而提高疗效,减少药物的不良反应。瑞泰的T/P值>50%,故符合美国FDA要求,能够做到每天1次。

1.2.6 剂量和效应的关系 与其它ACEI相比较,瑞泰的剂量效应比见表1

表1 与瑞泰2.5mg相当的其它ACEI剂量

卡托普利(captopril)	50mg
依那普利(enalapril)	10mg
赖诺普利(lisinopril)	10mg
培哚普利(perindopril)	4mg
喹那普利(quinapril)	15mg
贝那普利(benazepril)	7.5mg
西拉普利(cilazapril)	2.5mg
福辛普利(fosinopril)	15mg
群多普利(trandolapril)	2mg
螺普利(spirapril)	6mg
地拉普利(delapril)	30mg
莫昔普利(moxipril)	15mg

1.3 药物相互作用及不良反应

瑞泰与抗糖尿病药物(如胰岛素及磺脲类衍生物)合用时,可能会进一步降低血糖;与降压药物(如利尿剂,硝酸酯类,三环类抗抑郁药,麻醉剂等)合用时,可能有协同降压的效果;与钾盐、保钾性药物或肝素合用时,可能会导致血中钾离子升高;本药可减少锂盐的排泄,与之合用可导致血清锂浓度升高;与非甾体抗炎药合用,可减弱降血压作用及急性肾衰的发生。其不良反应可能会出现头晕(伴注意力不集中)1.9%、疲乏1.5%、肝、肾功能损害、皮疹0.1%、干咳0.3%、消化道不良反应(如口渴、口腔炎、便秘、腹泻、恶心及呕吐、胃痛、上腹不适)1.7%等。

2 有关瑞泰的几项大型临床研究

2.1 瑞泰对心肌梗塞的疗效研究-AIRE和AIREX试验^[8,15]

AIRE(The Acute Infarction Ramipril Efficacy Study)的目的是观察瑞泰在心肌梗塞早期用药对长期存活率和死亡率的影响。这是一项多中

心、随机、双盲、安慰剂对照的平行研究。病人入选诊断条件是心肌梗塞伴心衰。2006例病人来自14个国家的144个中心,心肌梗塞后3~10d,采用瑞泰剂量为每日2次,2.5mg/d,逐渐增至5mg/d,平均疗程15mo。结果与安慰剂组相比较,瑞泰组死亡率降低27%($P=0.002$)。

AIREX(AIRE Extension Study)是AIRE延伸试验,其目的是随访AIRE研究中603名患者的远期生存率和死亡率,使用剂量为每次5mg,每天2次;随访时间平均为59mo。

结果与安慰剂相比,瑞泰组死亡率降低36%($P=0.002$)。

2.2 瑞泰对高危患者心血管事件的预防作用-HOPE试验^[16,17]

HOPE(Heart Outcomes Prevention Evaluation)的目的是探讨瑞泰和维生素E对老年患者相关的心血管事件的预防作用。这是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的平行研究。病人入选诊断条件是心血管高危患者和糖尿病伴>1个危险因素;9541例病人来自19个国家267个中心。采用瑞泰剂量为2.5mg/d,1mo内逐渐增至10mg/d或维生素E400IU/d,平均随访5年。结果与安慰剂组相比,瑞泰组联合终点降低22%($P<0.001$)(心血管死亡率降低25%,心肌梗塞降低20%,中风降低32%);维生素E组则未能显著影响患者的生存率或心脑血管事件的发生率。

2.3 瑞泰对动脉粥样硬化进展的作用-SECURE试验^[18]

SECURE(Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in patients treated with Ramipril and Vitamin E)的目的是通过颈动脉超声评价瑞泰和维生素E对动脉粥样硬化血管病变的进展机理,是HOPE试验的一个分试验,选择了HOPE试验中的732例病人参加本试验。是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的平行研究,病人入选诊断条件、用药剂量及随访时间均与HOPE试验相同。结果与安慰剂组相比,瑞泰组明显延缓动脉粥样硬化进展,且10mg瑞泰组有显著性差异($P=0.028$),维生素E组为中性结果。

证实了瑞泰的有效剂量为 10mg, 与 HOPE 临床研究结果相一致。

2.4 瑞泰对肾脏保护作用 - REIN 试验^[13, 19]

REIN (Ramipril Efficacy In Nephrology) 的目的是观察长期应用瑞泰对慢性非糖尿病肾病患者肾功能的保护作用。是一个多中心、随机、双盲、前瞻性、安慰剂对照的平行研究。病人入选诊断条件是慢性肾功能不全伴持续蛋白尿 > 1g/d。325 例病人采用剂量为 1.25~ 5mg/d, 同时进行常规的降压治疗, 控制舒张压 < 11.97kPa。平均随访为 42mo。结果与安慰剂组相比, 瑞泰组能明显延缓肾小球滤过率下降 51% ($P = 0.03$), 证实瑞泰对非糖尿病的肾病患者肾功能恶化减少 56%, 改善蛋白尿 52%。

2.5 瑞泰上市后评价 - CARE 试验^[20, 21]

CARE (The Clinical Altace Real-World Efficacy Study) 的目的是评价降压药雷米普利的安全性和疗效。入选诊断条件为轻中度高血压患者, 共 11100 例, 这项开放研究为期 8wk。瑞泰的起始剂量为每天 1 次, 2.5mg/d, 直至达到目标血压。结果从血压观测完整的 8261 例病人中评价瑞泰的疗效; 从全部用药者中评价其安全性。收缩压和舒张压均增高的患者中, 86% 的患者治疗后终末舒张压 \leq kPa (90mmHg) 或比治疗前水平下降超过 10mmHg, 治疗反应最佳的是老年患者 (87.2%), 最差的是黑人患者 (81.2%)。单纯收缩期高血压患者中, 70.4% 的患者治疗后最终达到收缩压 \leq kPa (140mmHg) 或比治疗前水平下降 kPa (20mmHg) 以上, 治疗反应最佳者为白人 (71.8%), 反应最差者为黑人 (64.6%)。其安全性评价, 不良事件发生率为 12.8%, 导致 7.9% 患者中止治疗, 大多数很轻微, 最常见的咳嗽为 3.0%、头痛为 2.4%、眩晕 1.8%、疲软 1.4%、恶心 1.1%。证实了单独应用雷米普利每日 1 次, 治疗轻中度高血压具良好的疗效、耐受性和安全性。

参考文献

- [1] Fampton J.E, Davil H. Ramipril: a updated review of its therapeutic use in essential hypertension and heart failure [J]. Drugs, 1995, 49(3): 440.
- [2] Hoeshet - Roussel pharmaceuticals Inc. Drug reference/ prescribing information[M]. New Jersey, US. 1992
- [3] Todd PA, Benfield P. Ramipril: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in cardiovascular disorders [J]. Drugs, 1990, 39: 110.
- [4] Univer of Texas Southwestern Medical center. The CARE study: a postmarketing evaluation of ramipril in 11100 patients [J]. Clinical Therapeutics, 1996, Vol. 18(4): 658.
- [5] Lavis CJ, Ventura HO, Messerli H. Regression of increased left Ventricular mass by antihypertensives [J]. Drugs, 1991, 42: 945.
- [6] Livre M, Gueret P, Gayet C, et al. Ramipril- induced regression of left ventricular hypertrophy in treated hypertensive individuals [J]. Hypertension, 1995, 25: 92.
- [7] Cleland JGE, Erhardt L, Murray G, et al. Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. A report from the AIRE study investigators [J]. Eur Heart J. 1997, 18: 41.
- [8] Hall AS, Murry CD, Ball SG. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction AIRE Extension (AIREX) Study [J]. Lancet 1997, 349: 1493.
- [9] Agabiti - Rosei E, Ambrosioni E, Dal palu C, et al. ACE inhibitor ramipril is more effective than the β - blocker atenolol in reducing left ventricular mass in hypertension. Results of the RACE study [J]. J Hypertension 1995, 13: 1325.
- [10] Erhard W, Lindner U, Krall H, et al. Assessment of the efficacy, tolerance and safety of ramipril in diabetic patients with mild- to- moderate hypertension: a retrospective analysis [J]. J Cardiovasc pharmacol, 1991, 18 suppl 2: 160.
- [11] Bonner G, Doring R, Baumanns J, et al. Endogenous Kinins mediate the acute effects of ACE inhibitors on glucose metabolism (abstract on 1046) [J]. J Hypertens, 1994, 13 suppl, 3: 190.
- [12] Pedersen MM, Hansen KW, Schintz A, et al. Effects of ACE inhibition supplementary to beta-blockers and diuretics in early diabetic nephropathy [J]. Kidney Int, 1992, 41: 883.
- [13] The GISEN Group. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy [J]. Lancet, 1997, 349: 1857.
- [14] Lonn EM, Yusuf S, Jha P, et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection [J]. Circulation, 1994, 90: 2056.

升高例数分别为 23 例和 26 例, 治疗后转为正常数 2 组分别为 21 例 (91.3%) 和 23 例 (88.5%)。2 组临床有效率分别为 92.3% 和 90.9%, 无显著性差异 ($P > 0.05$), 结果见表 1。

表 1 2 组临床疗效比较

病种	氟罗沙星治疗组/氧氟沙星对照组					
	例数	痊愈	显效	进步	无效	有效率%
膀胱炎	12/10	8/7	3/2	1/0	0/1	
肾盂肾炎	6/6	4/3	2/3	0/0	0/0	
前列腺炎	7/5	3/2	2/2	1/1	1/0	
副睾炎	3/2	2/2	1/0	0/0	0/0	
淋球菌性尿道炎	8/7	5/4	3/2	0/1	0/0	
其他尿路感染	3/3	3/2	0/1	0/0	0/0	
合计	39/33	25/20	11/10	2/2	1/1	92.3/90.9

2.2 细菌学疗效评价

本研究 72 例病人治疗前尿培养共获致病细菌 96 株, 其中治疗组 52 株, 对照组 44 株, 治疗后分别被清除 47 株与 41 株, 未清除致病菌纸片法药敏呈耐药, 2 组细菌清除率分别为 90.4% 和 93.2%, 无显著性差异 ($P > 0.05$), 结果见表 2。

表 2 2 组细菌清除情况比较

致病菌	氟罗沙星治疗组/氧氟沙星对照组		
	菌株数	清除株数	细菌清除率 (%)
大肠杆菌	14/12	13/10	
奇异变形杆菌	5/4	5/4	
绿脓杆菌	2/1	2/1	
淋球菌	7/8	6/8	
金葡菌	10/7	8/6	
表葡菌	2/2	2/2	
腐葡菌	3/1	3/1	
克雷伯菌属	2/2	2/2	
粪链球菌	6/5	5/5	
肺炎杆菌	1/2	1/2	
合计	52/44	47/41	90.4/93.2

2.3 不良反应

共出现不良反应 4 例, 治疗组 2 例(恶心 1

例, 胃肠道不适 1 例); 对照组 2 例(恶心 1 例, 头晕失眠 1 例)。上述不良反应均轻微、短暂, 无需特殊处理, 不影响疗程完成。不良反应发生率分别为 5.1% 和 6.1%, 2 组间无显著性差异 ($P > 0.05$)。

3 讨论

本研究结果显示, 氟罗沙星对泌尿生殖系感染疗效满意, 不良反应轻微, 与文献报道相仿。与已上市的同类品种相比, 氟罗沙星最突出的优点是 $t_{1/2}$ 长, 体内有效血药浓度维持时间久(口服本品 400mg 有效血药浓度可维持 24h), 临床上用其治疗各类感染只需每日给药 1 次, 加之尿药浓度高而持久(口服本品 400mg 有效尿药浓度可维持 72h), 对尿路感染主要病原菌大肠杆菌的抗生素后效应可达 6h, 因此对照氧氟沙星治疗泌尿生殖系感染, 同样疗效满意、安全, 不良反应发生率低, 且使用方便, 值得推广。

参考文献:

- [1] 施耀国, 张 箐, 郭蓓宁, 等. 氟罗沙星临床药物动力学研究[J]. 中国抗生素杂志, 1996, 21: 388.
- [2] 夏继森, 张林宝, 王公英, 等. 氟罗沙星对照氧氟沙星治疗肺部感染[J]. 新药与临床, 1997, 16: 85.
- [3] 施 毅, 夏锡荣, 肖鑫武, 等. 氟罗沙星与环丙沙星治疗细菌性感染的比较[J]. 中国新药与临床杂志, 2000, 19: 15.
- [4] Banneman TL, Wadiak DL, Kloos WE. Susceptibility of staphylococcus species and subspecies to fleroxacin [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1991, 35: 2135.
- [5] Weidekamm E, Portmann R. Penetration of fleroxacin into body tissues and fluids [J]. Am J Med 1993, 94 Suppl 3A: 75S.

收稿日期: 2000- 04- 12

(上接第 205 页)

- [15] 吴学思. 雷米普利在急性心肌梗死中的应用[J]. 中国医药导刊, 2000, 2(2): 10.
- [16] The HOPE Study Investigators. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients [J]. N Engl J Med, 2000, 342: 154.
- [17] 胡大一. HOPE 试验介绍[J]. 中国医药导刊, 2000, 2(2): 4.

- [18] 项志敏. 胡大一. SECURE 试验简介[J]. 中国医药导刊, 2000, 2(2): 9.
- [19] 湛贻璞. 雷米普利的临床研究进展[J]. 中国医药导刊, 2000, 2(2): 21.
- [20] Kaplan NM, Sproul LE, Mulcahy WS. CARE Investigators. Large prospective study of ramipril in patients with hypertension [J]. Clin Ther, 1993, 15: 810.
- [21] Norman M. Kaplan, MD. CARE 试验: 雷米普利用于 11000 例患者的上市后评价[J]. 中国医药导刊, 2000, 2(2): 23.

收稿日期: 2000- 04- 16