

血管紧张素 II 受体 AT1 亚型受体拮抗剂—阿齐沙坦酯

孙文俊^{1,2}, 阎 卉², 王成港², 王春龙^{2*}

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津药物研究院 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193

关键词: 阿齐沙坦酯; 高血压; 血管紧张素; AT1 亚型受体; 拮抗剂

中图分类号: R972.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2011)03-0230-06

1 药物概况

商品名: Edarbi

通用名: 阿齐沙坦酯 (azilsartan medoxomil)

原研公司: 日本武田制药公司

类别: 抗高血压药

分子式: $C_{30}H_{24}N_4O_8$

相对分子质量: 568.53

化学名: 1-[[2'-(2,5-二氢-5-氧代-1,2,4-噁二唑-3-基)[1,1'-联苯]-4-基]甲基]-2-乙氧基-1H-苯并咪唑-7-羧酸 (5-甲基-2-氧代-1,3-二噁茂-4-基)甲酯

1-[[[2'-(2,5-Dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-2-ethoxy-1H-benzimidazole-7-carboxylic acid (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl ester^[1-3]

CAS 号: 863031-21-4

相关专利: WO03/047573A1, US20050032854A1, 200580013073.3, 200810170146.5, US7572920 B2

结构式: 见图 1

适应症: 高血压

用法与用量: 成人每日服用 1 次, 每次 80 mg。

若服用高剂量利尿药, 则剂量减半 (40 mg)

获批单位: 日本武田制药公司北美分公司

批准日期: 2011 年 2 月 25 日

剂型规格: 片剂, 40 mg, 80 mg

颜色: 白色或接近白色

本品是一种前体药物, 在胃肠道吸收期间被水解为阿齐沙坦 (azilsartan)。阿齐沙坦是一种血管紧张素 II 受体 AT1 亚型受体拮抗剂, 可抑制血管紧张素 II 引起的血管收缩, 从而使血压下降。所用有效成分在药品制剂中是 azilsartan medoxomil 的钾盐, 在美国该钾盐也被称为 azilsartan kamedoxomil。其

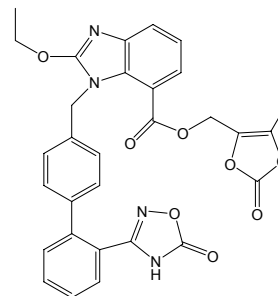


图 1 阿齐沙坦酯结构式

Fig. 1 Structure of azilsartan medoxomil

分子式为 $C_{30}H_{23}KN_4O_8$, 是一种白色或接近白色的粉末, 相对分子质量为 606.62, 几乎不溶于水, 溶于甲醇。结构式见图 2^[4]。

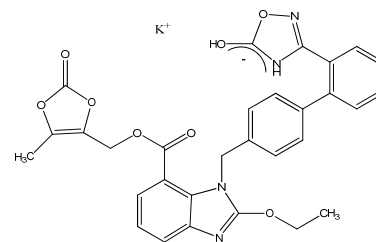


图 2 阿齐沙坦酯单钾盐结构式

Fig. 2 Structure of azilsartan kamedoxomil

2 相关背景

高血压是常见的心血管疾病, 以体循环动脉血压持续性升高为主要表现的临床综合征, 常引起心、脑、肾等重要器官的病变并出现相应的后果。从医学上来说, 高血压分为原发性和继发性两大类。原发性高血压的发病原因目前尚未彻底明了, 占总高血压患者的 90% 以上。继发性高血压是继发于肾、内分泌和神经系统疾病的高血压, 多为暂时的, 在原发的疾病治疗恢复以后, 高血压就会慢慢消失。

收稿日期: 2011-03-12

作者简介: 孙文俊, E-mail: tianlan1718@sina.com

*通讯作者 王春龙, 研究员。E-mail: dds-wcl@vip.sina.com

早期高血压患者可表现头痛、头晕、耳鸣、心悸、眼花、手脚麻木、疲乏无力、烦躁、注意力不集中、记忆力减退等症状,这些症状多为高级神经功能失调所致,其程度轻重与血压增高程度可不一致。后期血压常持续在较高水平,并伴有脑、心、肾等靶器官受损的表现。这些器官受损可能是高血压直接损害造成的,也可能是间接地通过加速动脉粥样硬化性疾病产生而造成的。早期这些受损靶器官可能无症状,但最后可导致功能障碍,甚至发生衰竭。

我国是世界上高血压危害最严重的国家之一,在过去几十年中,成年人中估计的高血压人数已经从1960年的3 000万人增加到1980年的5 900万人,到1991年增至9 400万人,目前已经超过2亿,每年死亡的300万心血管患者中,50%都与高血压有关。在美国,也有1/3成年人患有高血压。所以寻找有效、不良反应少的抗高血压药迫在眉睫。

常见的抗高血压药按其作用部位分为中枢性降压药、神经节阻断药、交感神经末梢抑制药、肾上腺素能受体阻断药、血管舒张药、利尿药、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂。肾素-血管紧张素系统(RAS)是由肾脏和肝脏分泌的一组相互作用又互相调节的激素或前体,包括肾素、血管紧张素原、血管紧张素I(Ang I)、血管紧张素II(Ang II)、血管紧张素转化酶(ACE)、

血管紧张素受体等。Ang II为最强的血管收缩剂之一,具有众多的生物学活性^[5]。本品属于血管紧张素II受体AT1亚型受体拮抗剂。血管紧张素II受体有4个亚型,即AT1受体、AT2受体、AT3受体及AT4受体^[6]。目前AT3受体和AT4受体的作用还不清楚。AT1受体主要分布于血管平滑肌和心肌组织等,AT2受体主要位于肾上腺髓质和中枢。目前认为血管紧张素II的心血管作用是由AT1受体兴奋产生的,AT1受体拮抗剂是继ACEI之后迅速发展起来的新一类作用于肾素-血管紧张素系统的抗压药物。通过阻断AT1受体,可产生舒张血管、抑制醛固酮分泌、逆转心血管重构等作用。与ACEI相比,其作用选择性更强,对血管紧张素II效应的拮抗作用更完全,不良反应更少^[7]。近年来,随着研究的不断深入,AT1受体拮抗剂必将在心血管系统疾病治疗中发挥关键性的作用,而Edarbi对高血压患者来说是一个重要的新选择。

3 合成工艺

1 mol 2-乙氧基-1-{[2'-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)联苯-4-基]甲基}-1*H*-苯并咪唑-7-羧酸(化合物I)在1~3 mol 碱存在的情况下,与1~3 mol 酰化剂(化合物II)反应生成混合酸酐,所得化合物在碱存在下与5-甲基-2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基甲醇(化合物IV)反应进行酯化。或滤出盐后浓缩滤液,用溶剂稀释残留物并加入相应的醇和碱以进行酯化反应^[1-3](图3)。

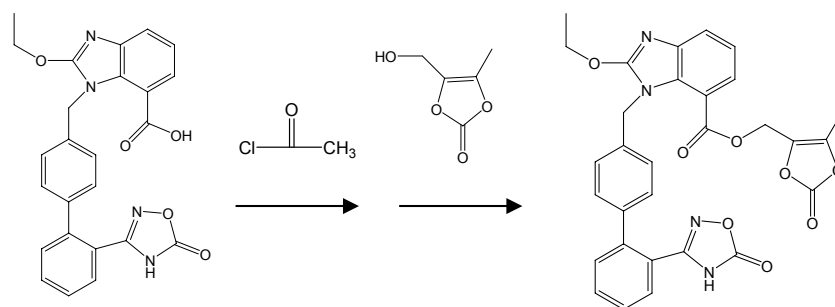


图3 Edarbi的合成路线

Fig. 3 Synthetic route of Edarbi

4 警告和注意事项

4.1 妊娠妇女使用

直接作用于肾素-血管紧张素系统的药物当给予处于第2和第3个妊娠期的妇女时可能导致胎儿和新生儿患病及死亡,故妊娠妇女禁用本品。

第2和第3个妊娠期间使用直接作用于肾素-血管紧张素系统药物会伴有胎儿和新生儿损伤,

包括低血压、新生儿颅骨发育不全、无尿、可逆性或不可逆肾衰甚至死亡。还曾报道羊水过少,导致胎儿肢体挛缩、颅面部变形和肺发育不全。另外,在子宫内有血管紧张素II受体拮抗剂应用史的婴儿应严密观察其低血压、尿少、高血钾等症状,如发生尿少,应注意直接支持血压和肾灌注。可能需要以换血或透析作为逆转低血压和取代受损肾功能的措

施。

4.2 哺乳妇女使用

阿齐沙坦是否排泄在人乳汁中不详,但在哺乳大鼠乳汁中检测到低浓度阿齐沙坦。应同时考虑其对哺乳婴儿潜在的不良反应和药物对母亲的重要性,慎用本品。

4.3 儿童使用

尚未确定该药在 18 岁以下儿童患者中的安全性和有效性,儿童慎用本品。

4.4 老年人使用

在老年患者中无需调整本品剂量。在本品临床研究中,所有患者中 26%是老年人(65 岁及 65 岁以上);5%是 75 岁及 75 岁以上患者。75 岁或以上的患者更可能出现异常高血清肌酐值。在老年患者和较年轻患者间未观察到在安全性和有效性方面的其他差别,但不能排除某些老年个体相对敏感。

4.5 容积或盐耗尽患者使用

在肾素-血管紧张素系统处于活化状态的患者中,如容积或盐耗尽患者(如正在用高剂量利尿药治疗的患者),用本品开始治疗后可能发生症状性低血压。应在本品给药前纠正容积或盐耗尽,或以 40 mg 开始治疗。如确实发生低血压,应将患者放于仰卧位并且在必要时给予输注生理盐水。短暂低血压反应是正常现象。

4.6 肾受损患者使用

肾功能受损患者(如有严重充血性心衰、肾动脉狭窄或容积耗尽患者),用血管紧张素-转换酶抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂治疗曾伴有尿少或进行性氮质血症和急性肾衰。有中度至严重肾受损患者更易出现异常升高的血清肌酐值。故肾功能受损患者慎用。

4.7 肝受损患者使用

对有轻或中度肝受损受试者无需调整剂量。尚未在严重肝受损患者中进行本品研究。

5 不良反应

5.1 临床试验经验

在临床安全性评价试验中,共有 4 814 例患者服用剂量为 20、40、80 mg 的本品。其中 1 704 例患者治疗至少 6 个月,在这些患者中,有 588 例治疗至少 1 年。本品耐受性良好,不良反应总发生率与安慰剂相似。在安慰剂-对照单药治疗和联合治疗试验中,安慰剂组不良反应的戒断率为 2.4% (19/801),本品 40 mg 组为 2.2% (24/1 072),而本

品 80 mg 组为 2.7% (29/1 074)。曾报道最常见的导致停止用药的不良反应(如低血压/直立性低血压)在随机服用 40 mg 或 80 mg 本品时的发生率为 0.4% (8/2 146),安慰剂为 0% (0/801),总体来说不良反应较轻,与剂量无关,不管年龄、性别和种族都相似。

安慰剂对照单药治疗试验中,有报道称患者每天使用 80 mg 本品治疗,出现腹泻为 2%,安慰剂组为 0.5%。

在用本品治疗 3 300 多例患者的对照试验中,不良反应发生率 $\geq 0.3\%$,且大于安慰剂。与治疗相关的其他不良反应有恶心、虚弱、疲劳、肌肉痉挛、头晕、体位头晕和咳嗽。

5.2 临床实验室发现

在临床对照试验中,给予本品时,临床意义上的标准实验室参数相关变化并不常见。

血清肌酸酐:在接受 80 mg 本品的患者中见到少量可逆血清肌酸酐增加。而当与氯噻酮或氢氯噻嗪共同给药时血清肌酸酐可能增加较大。此外,在基线时有中度至重度肾受损的患者或是大于 75 岁的患者服用本品时更可能出现血清肌酸酐的增加。

血红蛋白/血细胞比容:用本品治疗的受试者中,分别观察到低血红蛋白/血细胞比容和 RBC 计数。安慰剂组无这些异常报道。

6 药物相互作用

研究中,阿齐沙坦酯或阿齐沙坦与氨氯地平、抗酸药、氯噻酮、地高辛、氟康唑、格列本脲、酮康唑、二甲双胍、吡格列酮及华法林共同给药时未观察到有临床意义的药物相互作用。所以,本品可与这些药物同时给药。

非甾体抗炎药(NSAIDs)[包括选择性环氧合酶-2 抑制剂(Cox-2 抑制剂)]:在老年患者、容积-盐耗尽(包括用利尿药治疗)患者,或肾功能损害患者中,NSAIDs(如 Cox-2 抑制剂)与血管紧张素 II 受体拮抗剂(如阿齐沙坦)共同用药,可能导致肾功能的恶化,包括急性肾衰的可能性。这些效应通常是可逆的。接受阿齐沙坦和 NSAIDs 治疗的患者应定期监测肾功能。血管紧张素 II 受体拮抗剂的抗高血压作用,可能会被 NSAIDs 减弱。

7 药物过量

有关本品在人体中过量的资料有限。在健康受试者对照临床试验期间,本品每天 1 次的剂量高达

320 mg, 连续给予 7 d, 耐受性很好。在剂量过量事件中, 按照患者临床口述, 应该建立支持疗法。

8 药效学

8.1 作用机制

血管紧张素 II 是血管紧张素 I 在血管紧张素 - 转换酶 (ACE, 激酶 II) 催化下反应形成的。血管紧张素 II 是肾素 - 血管紧张素系统的主要加压剂, 其作用包括血管收缩、刺激醛固酮的合成和释放、心脏刺激和钠的再吸收。阿齐沙坦通过选择性阻断血管紧张素 II 与在血管平滑肌和肾上腺等许多组织上的 AT₁ 受体的结合, 从而阻断血管紧张素 II 引起的血管收缩和醛固酮分泌的作用。

在许多组织中也发现 AT₂ 受体, 但不知道此受体与心血管动态平衡的关联。阿齐沙坦对 AT₁ 受体的亲和力比对 AT₂ 受体强 10 000 倍。

8.2 药理作用

阿齐沙坦以剂量相关方式抑制血管紧张素 II 的加压效应。健康受试者单次和重复给予本品后血浆血管紧张素 I、II 浓度和血浆肾素活性增加, 而血浆醛固酮浓度降低; 未观察到对血清钾或钠有明显的临床影响。

9 药动学

9.1 吸收

吸收期间在胃肠道中阿齐沙坦酯被水解成活性代谢物阿齐沙坦。在经口给药后血浆中不能检测到阿齐沙坦酯。阿齐沙坦酯经口给药后, 绝对生物利用度约为 60%。阿齐沙坦酯经口给药后, 在 1.5~3 h 到最大血药浓度 ($C_{\max}$)。食物不影响阿齐沙坦的生物利用度。

9.2 分布

阿齐沙坦的分布容积约 16 L, 能与血浆蛋白高度结合 (>99%), 主要是血清白蛋白。当阿齐沙坦血浆浓度达到推荐剂量范围以上时, 蛋白结合率恒定。

在大鼠中, 最小量阿齐沙坦结合放射性能跨越血脑屏障。在妊娠大鼠中阿齐沙坦能通过胎盘屏障从而分布至胎鼠。

9.3 代谢和消除

阿齐沙坦有 2 个主要代谢产物: 代谢物 M-II 和代谢物 M-I, 前者是主要代谢物, 通过 O-脱烷基化作用在血浆中形成; 后者是次要代谢物, 通过脱羧基作用而形成。M-I 和 M-II 对本品的药理学活性没有贡献。阿齐沙坦代谢的主要酶是 CYP_{2C9}。

口服给予 ¹⁴C-标记的阿齐沙坦酯后, 在粪便和尿液中分别回收放射性物质约 55% 和 42%, 有 15% 以阿齐沙坦的形式排泄在尿液中。阿齐沙坦的消除半衰期约 11 h, 肾清除率约为 2.3 mL/min。在 5 d 内达到阿齐沙坦的稳态水平, 并且在每天 1 次重复给药后药物在血浆中未发生蓄积。

9.4 特殊人群

在单次和多次给药研究中, 分析了人口统计和功能性因素对阿齐沙坦的药动学的影响。在图 4 中以相对参比的变化 (受试/参比) 表明药动学影响。影响较小并且不需要调整剂量^[8]。

10 非临床毒理学

10.1 致癌作用, 诱变作用, 生育力受损

10.1.1 致癌作用 在 26 周转基因 (Tg.rasH2) 小鼠和 24 月龄大鼠评估研究中, 阿齐沙坦酯并非致癌物质。如果将给予小鼠和大鼠阿齐沙坦酯最高测试剂量 [以 450 mg/(kg·d) 的剂量给予小鼠和以 600 mg/(kg·d) 的剂量给予大鼠] 所产生的阿齐沙坦的暴露量设为 a 和 A, 将给予人体最大推荐剂量 (MRHD, 80 mg/d) 所产生的阿齐沙坦暴露设为 B, 则结果表明 a 和 A 分别是 B 的 12 倍和 27 倍。

在 26 周 Tg.rasH2 小鼠和 24 月龄大鼠研究中评估代谢产物 M-II 不致癌。将给予小鼠和大鼠最高测试剂量 [小鼠 8.0 g M-II/(kg·d) (雄性) 和 11.0 g M-II/(kg·d) (雌性); 大鼠 1.0 g M-II/(kg·d) (雄性) 和 3.0 g M-II/(kg·d) (雌性)] 所产生的对 M-II 平均暴露量设为 c 和 C, 在人类 MRHD 时平均暴露量设为 D, 则 c 和 C 分别是 D 的 30 倍和 7 倍。

10.1.2 诱变作用 阿齐沙坦酯、阿齐沙坦和 M-II 在中国仓鼠肺细胞遗传分析中表明, 其对结构畸变呈阳性反应。此分析中, 在无代谢激活的前体药物阿齐沙坦酯中观察到结构性染色体畸变。而阿齐沙坦在此分析中有无代谢激活都呈阳性。无代谢激活的主要代谢物 M-II 在 24 h 内也呈阳性。在用鼠伤寒沙门氏菌和大肠杆菌 Ames 回复突变试验中、体外中国仓鼠卵巢细胞正向突变试验、体外小鼠淋巴瘤 (tk) 基因突变试验、体内外程序外 DNA 合成试验以及体内小鼠、大鼠骨髓微核试验中阿齐沙坦酯、阿齐沙坦、M-II 都无潜在遗传毒性。

10.1.3 生育力受损 雄性或雌性大鼠在 ig 阿齐沙坦酯剂量达 1.0 g/(kg·d) 时阿齐沙坦酯对生育力没有影响。在 M-II 剂量达到 3.0 g/(kg·d) 时大鼠生育力也不受影响。

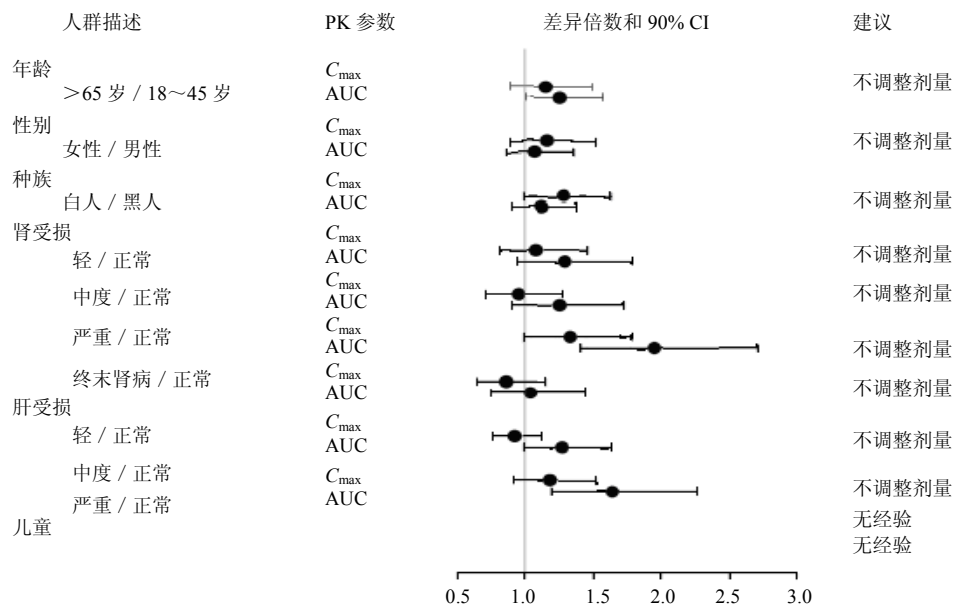


图 4 内在因素对阿齐沙坦的药动力学的影响

Fig. 4 Effect of intrinsic factors on pharmacokinetics of azilsartan

10.2 动物生殖毒理学

在大鼠产前-产后发育研究中,当给予妊娠和哺乳大鼠阿齐沙坦酯剂量在 mg/m^2 基础上为 MRHD 的 1.2 倍时观察到对幼崽生存能力的不良反应为门牙萌出延迟、肾盂扩张与肾积水。生殖毒性研究表明当给予妊娠大鼠阿齐沙坦酯口服剂量达 $1.0 \text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ (在 mg/m^2 基础上是 MRHD 的 122 倍) 或 ig 给予妊娠兔阿齐沙坦酯剂量达 $50 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ (在 mg/m^2 基础上是 MRHD 的 12 倍) 时,阿齐沙坦酯不会导致畸形。给予大鼠或兔 M-II 剂量达 $3.0 \text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 时, M-II 也不会导致畸胎形成。

阿齐沙坦能够穿过胎盘,曾发现其存在于妊娠大鼠的胎鼠和哺乳大鼠的乳汁中。

11 临床研究^[9-10]

临床安排:共有 7 项双盲、随机研究,其中包

括 5 项安慰剂-对照和 4 项阳性药-对照研究(相互不排斥)。

时间范围:6 周至 6 个月。

剂量范围:经口给予 20~80 mg,每天 1 次。

研究对象:轻、中度或重度高血压患者,共 5 941 例,其中 3 672 例给予本品,801 例给予安慰剂,1 468 例给予阳性药。患者中 51%为男性,26%为 65 岁或以上;67%为白种人,19%为黑种人。

目的和结果:已证实本品的抗高血压作用。

其中,两项 6 周随机、双盲研究比较本品在 40、80 mg 时与安慰剂和阳性药对血压的作用。表 1 显示两项研究中在测量临床血压和 24 h 平均动态血压(ABPM)上,服用本品与安慰剂的血压降低结果。80 mg 本品对临床和 24 h 平均血压测量结果在统计学上优于安慰剂和阳性药。

表 1 第 6 周从安慰剂基线矫正收缩/舒张压的变化平均值

Table 1 Placebo corrected mean change from baseline in systolic/diastolic blood pressure at the 6th week

研究项目	研究 1 (n = 1 285)		研究 2 (n = 989)	
	临床血压/mm Hg* (平均基线 157.4/92.5)	24 h 平均 ABPM (平均基线 144.9/88.7)	临床血压/mm Hg (平均基线 159.0/91.8)	24 h 平均 ABPM (平均基线 146.2/87.6)
阿齐沙坦酯 40 mg	-14.6/-6.2	-13.2/-8.6	-12.4/-7.1	-12.1/-7.7
阿齐沙坦酯 80 mg	-14.9/-7.5	-14.3/-9.4	-15.5/-8.6	-13.2/-7.9
奥美沙坦	-11.4/-5.3	-11.7/-7.7	-12.8/-7.1	-11.2/-7.0
缬沙坦	-9.5/-4.4	-10.0/-7.0		

* 1 mmHg = 0.133 kPa

在一项为期 24 周比较本品与缬沙坦的降压研究中, 观察到实验结果与之相似。大多数都是在给药后的前 2 周内出现抗高血压效应。

图 5 显示, 在终点时 24 h 动态收缩和舒张压图形。其他研究显示相似的 24 h 动态血压。本品在长期治疗期间有持续和恒定的抗高血压作用, 突然停止本品治疗后无反弹效应。本品对不同年龄、

性别或种族的患者均能有效降低血压, 但作为单药在少数黑人患者中应用时, 治疗效应较小, 黑种人趋向于低肾素水平。在其他血管紧张素 II 拮抗剂和 ACE 抑制剂应用时现象相似。当将本品添加到一种钙通道拮抗剂(氨氯地平)或一种噻嗪类利尿剂(氯噻酮)中时, 血压降低效应大小与平时相同。

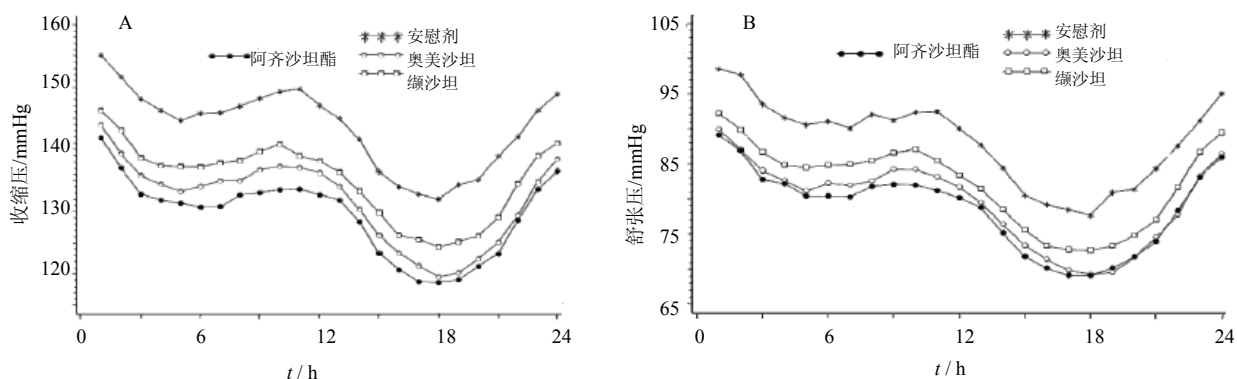


图 5 在 6 周时按剂量和小时所作平均动态收缩压 (A) 和舒张压 (B) 变化图

Fig. 5 Mean ambulatory systolic (A) and diastolic (B) pressure at 6 weeks by dose and hour

参考文献

- [1] 武田药品工业株式会社. 苯并咪唑衍生物及其作为 AII 受体拮抗剂的用途 [P]. 中国: 200580013073. 3, 2007-04-11.
- [2] 武田药品工业株式会社. 苯并咪唑衍生物及其作为 AII 受体拮抗剂的用途 [P]. 中国: 200810170146. 5, 2009-03-11.
- [3] Takeda Pharmaceutical Company Limited. Osaka(JP). Benzimidazole derivative and use [P]. US7572920 B2, 2009-8-11.
- [4] FDA. Azilsartan medoxomil table [EB/OL]. (2011-02-25) [2011-3-26] http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/200796s0001bl.pdf.
- [5] 丛 丽, 俞茂华, 李益明. 血管紧张素转化酶抑制剂及血管紧张素受体拮抗剂与心脏保护 [J]. 中国临床医学, 2004, 11(4): 670-671.
- [6] 王 静, 尖子刚, 刘兆昶. 血管紧张素拮抗剂在心血管疾病的应用 [J]. 华夏医学, 2001, 9(6): 981.
- [7] Kawahara K (JP). Insulin resistance improving agents [P]. US20050032854A1, 2005-2-10.
- [8] 武田薬品工業株式会社. インスリン抵抗性改善剤 [P]. 日本: WO03/047573A1, 2003-6-12.
- [9] White W B, Weber M A, Sica D, *et al.* Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension [J]. *Hypertension*, 2011, 57(3): 413-420.
- [10] Bakris G L, Sica D, Weber M, *et al.* The comparative effects of azilsartan medoxomil and olmesartan on ambulatory and clinic blood pressure. [J] *Clin Hypert (Greenwich)*, 2011, 13(2): 81-88.