

核准日期：2007年04月06日  
修改日期：2010年04月30日  
2015年04月08日

## 赖诺普利片说明书

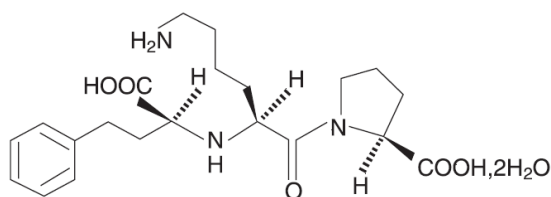
如果发现妊娠，应尽早停用赖诺普利  
直接作用于肾素-血管紧张素-醛固酮系统的药物，可能导致发育中的胎儿损伤和死亡  
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

### 【药品名称】

通用名称：赖诺普利片  
商品名称：捷赐瑞/ZESTRIL  
英文名称：Lisinopril Tablets  
汉语拼音：Lainuopuli Pian

### 【成份】

主要组成成份：赖诺普利  
化学名称：N-{N-[(S)-1-羧基-3-苯丙基]-L-赖氨酸}-L-脯氨酸二水合物



化学结构式：

分子式：C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>·2H<sub>2</sub>O

分子量：441.53

### 【性状】

本品为粉红色片。

### 【适应症】

#### 高血压

本品用于治疗原发性高血压及肾血管性高血压。可单独服用或与其他降压药合用。

#### 充血性心力衰竭

本品可与洋地黄或利尿剂相配合作为充血性心力衰竭的辅助治疗。

#### 急性心肌梗死

本品用于治疗急性心肌梗死后24小时内血液动力学稳定的患者，能预防左室功能不全或心力衰竭的发展并提高生存率。患者在合适的条件下应接受常规推荐的治疗如溶栓药、阿司匹林以及β-受体阻滞剂。

## 【规格】

(1) 5mg (2) 10mg (3) 20mg

## 【用法用量】

本品应口服，一日一次。和其他需一日一次服用的药物相同，本品应当在每天大致相同的时间服用。本品的吸收不受食物影响。

应根据患者的情况和血压反应个体化调整剂量（见【注意事项】）。

使用本品治疗过程要始终包括对肾功能的评估。

### 原发性高血压

本品可单独使用或和其他类型的抗高血压药物联合治疗。

### 起始剂量

原发性高血压患者常规推荐的初始剂量为一日10mg。肾素-血管紧张素-醛固酮系统高度激活的患者（特别是肾血管性高血压、低盐或低血容量状态，心功能失代偿，或严重高血压）可能在首次服药后出现血压过度降低。对于这些患者推荐的起始剂量为2.5-5mg，并应在医疗监护下开始治疗。肾功能不全的患者需要更低的剂量（见下表1）

### 维持剂量

通常有效的维持剂量为一日一次，一次20mg。一般来讲，如果治疗2至4周内未达到预期的治疗效果，可进一步增加剂量。在长期临床对照试验中使用的最大剂量为一日80mg。

### 使用利尿剂的患者

初次使用本品有可能出现症状性低血压。这在服用利尿剂的患者中更多见，故需特别注意，因为患者可能会处于低血容量或低血钠状况。如可能，在开始使用本品治疗前的二至三天应停止服用利尿剂。对不能停止服用利尿剂的高血压患者，本品的初始剂量为5mg。应监测肾功能和血清钾，随后视血压情况调整本品剂量。如有必要，可以恢复使用利尿剂。（见【注意事项】和【药物相互作用】）。

### 肾功能损害患者的剂量调整

肾功能损害患者的剂量调整应以表1所列的肌酐清除率为依据。

表1:肾功能损害患者的剂量调整

肌酐清除率 (ml/min)	初始剂量 (mg/日)
小于10ml/min (包括透析患者)	2.5mg*
10-30ml/min	2.5-5mg
31-80ml/min	5-10mg

\*剂量和/或服用次数应根据血压情况而调整。

剂量可逐渐调高至控制血压或至最大剂量每天40mg。

### 充血性心力衰竭

对于症状性心力衰竭的患者，作为配合洋地黄、利尿剂或 $\beta$ 受体阻滞剂治疗的辅助方法，本品的起始剂量为2.5mg，一日一次，应在临床监护下给药，以确定对血压的初步作用。本品的剂量增加应照以下方式：

\* 剂量增加的幅度不可超过10mg

\* 剂量增加的间隔不应短于2周

\* 应加至患者能耐受的最大剂量，最大剂量不可超过35mg，一日一次。

应根据患者个体的临床反应对剂量进行调整。

对于极有可能发生症状性低血压的患者，例如伴有或不伴有低钠血症的盐丢失患者、低血容量的患者，以及正接受强利尿剂治疗的患者，如有可能应在接受本品治疗之前纠正上述情况。应监测肾功能和血清钾（参见【注意事项】）。

#### 急性心肌梗死

如适用，患者应接受标准的推荐治疗，如溶栓，阿司匹林和β-阻滞剂。本品可与静脉或透皮吸收的硝酸甘油合用。

#### 初始剂量（梗死发生后前3天）

本品可在心肌梗死症状发生24小时内应用。如果收缩压低于100mmHg则不可以开始治疗。首剂给予5mg口服，24小时后及48小时后再分别给予5mg，10mg口服，随后一日一次，一次10mg。对低收缩压的病人（收缩压为120mmHg或以下），在治疗开始时或梗死发生后的头三天内应给予较低剂量（2.5mg）（参见【注意事项】）。

对于肾功能损害者（肌酐清除率<80ml/min），本品的起始剂量应根据患者的肌酐清除率进行调整（见表1）。

#### 维持剂量

本品维持剂量为10mg，一日一次。如果发生低血压（收缩压低于或等于100mmHg），可给予每日5mg的维持量，在必要时还可以临时降至2.5mg。如果低血压持续存在（收缩压低于90mmHg持续一小时以上）应停止使用本品。

用药应持续六周，随后对患者的情况重新评估。出现心衰症状的患者应继续使用本品（参见【用法用量】中“充血性心衰”部分）。

### 【不良反应】

以下为本品和其他ACE抑制剂治疗期间观察到或报告的不良反，按照发生频率分为：很常见（≥1/10），常见（≥1/100，<1/10），偶见（≥1/1,000，<1/100），罕见（≥1/10,000，<1/1,000），十分罕见（<1/10,000），未知（从已有数据中无法评估出来）。

#### 血液和淋巴系统

罕见:	血红蛋白减少，红细胞压积降低
十分罕见:	骨髓抑制、贫血、血小板减少、白细胞减少、中性粒细胞减少、粒细胞缺乏症（见【注意事项】）、溶血性贫血、淋巴结病、自身免疫病

#### 代谢和营养障碍

十分罕见:	低血糖
-------	-----

#### 神经系统和精神障碍

常见:	头晕、头痛
偶见:	情绪改变、感觉异常、眩晕、味觉异常和睡眠障碍
罕见:	神志模糊、嗅觉异常
频率未知:	抑郁症状、晕厥

#### 心血管系统

常见:	直立反应（包括低血压）
偶见:	高危患者发生严重低血压时，可能继发心肌梗死或脑血管意外（参见【注意事项】）、心悸、心动过速、雷诺现象

#### 呼吸系统、胸和纵膈疾病

常见:	咳嗽
-----	----

偶见:	鼻炎
常见:	支气管痉挛、鼻窦炎、过敏性肺泡炎/嗜酸粒细胞肺炎

#### 胃肠道疾病

常见:	腹泻、呕吐
偶见:	恶心、腹痛和消化不良
罕见:	口干
很罕见:	胰腺炎、小肠血管性水肿、肝炎（肝细胞性或胆汁郁积性）、黄疸和肝衰竭（见【注意事项】）

#### 皮肤及皮下组织疾病

偶见:	皮疹、瘙痒、过敏性/血管神经性水肿：面部、肢端、唇、舌、声门和/或喉部的血管神经性水肿（见【注意事项】）
罕见:	风疹、脱发和银屑病
十分罕见:	出汗、天疱疮、毒性表皮坏死、Stevens-Johnson综合征、多形性红斑、皮肤假性淋巴瘤

已报道了一组综合症状，包括下列一种或多种症状：发热、血管炎、肌痛、关节痛/关节炎、ANA阳性、血沉升高、嗜酸性细胞及白细胞增多，皮疹、光过敏或其它皮肤病学反应亦可能发生。

#### 肾脏和泌尿系统疾病

常见:	肾功能不全
罕见:	尿毒症，急性肾功能衰竭
十分罕见:	少尿/无尿

#### 内分泌疾病

频率未知:	抗利尿激素分泌异常
-------	-----------

#### 生殖系统疾病和乳腺疾病

偶见:	勃起功能障碍
罕见:	男性乳腺发育

#### 一般情况和用药部位反应

偶见:	疲乏、乏力
-----	-------

#### 实验室发现

偶见:	血尿素升高、血清肌酐升高、肝酶升高、高钾血症
罕见:	血清胆红素升高、低钠血症

来自临床研究的安全性数据表明，高血压儿童患者一般可很好地耐受本品，6-16岁年龄组的安全性特点与成年人相似。

#### 【禁忌】

对本品任何成份或其它血管紧张素转换酶（ACE）抑制剂过敏者；或曾使用ACE抑制剂治疗而引起血管性水肿；以及遗传性或特发性血管性水肿的患者；妊娠中期和末期三个月（见【孕妇和哺乳期妇女用药】）。

#### 【注意事项】

##### 症状性低血压

症状性低血压在无并发症的高血压患者中很少见到。在接受本品治疗的高血压患者中，如存在低血容量的情况，例如：利尿剂治疗、低盐饮食、透析、腹泻及呕吐，或严重肾素依赖性高血压（参见【药物相互作用】和【不良反应】），症状性低血压更易发生。患有心力衰竭的患者，无论是否伴有肾功能不全，都曾有发生症状性低血压的报道。严重心力衰竭患者（表现为使用较高剂量的袢利尿剂、低钠血症或功能性肾损害），症状性低血压发病机会更高。对于症状性低血压的高风险患者，开始治疗和调整剂量时应给予密切的医疗监护。对缺血性心脏病或脑血管病的患者，其血压过分下降会导致心肌梗死或脑血管意外，应给予上述同样的考虑。

一旦发生低血压情况，患者应仰卧，如需要应静脉输注生理盐水。一次短暂的低血压反应不应成为继续用药的禁忌，一旦扩容后血压上升，再用药通常是可行的。

血压正常或较低的心力衰竭患者服用本品会进一步降低血压。这种情况是预料之中的，通常不须停止治疗。如产生症状性低血压，可能需要减少本品的用量或停止治疗。

### **急性心肌梗死时的低血压**

急性心肌梗死患者在用血管扩张剂治疗后有进一步血液动力学恶化的危险时，不能用本品治疗。这些患者收缩压常为100mmHg或更低或伴有心源性休克。在心梗发生后的三天内，若收缩压为120mmHg或更低，应该减少用量。若收缩压为100mmHg或更低，维持量应减至5mg或临时减少至2.5mg。若低血压持续存在（收缩压低于90mmHg持续一小时以上）应该停止使用本品。

### **主动脉和二尖瓣狭窄/肥大性心肌病**

如其它ACE抑制剂，二尖瓣狭窄和左心室输出通路梗阻，如主动脉狭窄或肥大性心肌病使用本品治疗应谨慎。

### **肾功能损害**

对于肾功能损害者（肌酐清除率 $<80$  ml/min），本品的初始剂量应根据患者的肌酐清除率进行调整（见表1），随后用药量应该根据血压的变化而调整。对于这些患者，常规进行血钾和肌酐的水平监测应作为其临床治疗的一部分。

对心力衰竭患者，用ACE抑制剂后产生的低血压可导致肾功能损害进一步加重。曾经有可逆性急性肾衰竭的报道。

在一些患有双侧肾动脉狭窄或单侧肾动脉狭窄的患者中，用ACE抑制剂治疗后曾观察到血尿素和血清肌酐增加，停止治疗后通常可恢复，此种情况在肾功能不全患者中易发生。若同时存在肾血管性高血压，出现严重的低血压和肾功能不全的危险性增加。对这些病人，应在严密的医学监测下从低剂量开始治疗，且谨慎地进行剂量上调。因利尿治疗可能导致上述情况，应停用利尿剂，并在本品开始治疗的第一周监测肾功能。

一些原先不存在明显肾血管病变的高血压患者，血尿素和血清肌酐曾有轻微和短暂的增加，特别是本品与利尿剂同时服用者。这种情况在已有肾功能不全的患者身上尤易发生，必要时需要减少及/或停止服用利尿剂和/或本品。

明确伴有肾功能不全的急性心肌梗死病人不宜开始本品治疗，肾功能不全的定义为血清肌酐浓度超过 $177\text{mmol/l}$ 和/或尿蛋白超过 $500\text{mg}/24\text{h}$ 。如果在用本品治疗期间出现肾功能不全（血清肌酐浓度超过 $265\text{mmol/l}$ 或治疗前的两倍），医生应该考虑停止使用本品。

### **肾移植患者**

目前尚无近期肾移植患者使用本品的经验，因此不推荐本品用于肾移植患者。

### **过敏/血管性水肿**

使用包括本品在内的ACE抑制剂时患者面部、手脚、口唇、舌部、声门和/或喉部出现血管性水肿的情况罕有报道。这种反应可能出现在治疗的任何阶段。对这些患者，应立即停止服用本品并采取适当的治疗和监护，待症状完全消失后方可允许患者离开。即使水肿只局限在舌部，而不累及呼吸道，也必须延长对患者的观察时间，因为抗组胺药物和皮质激素常常不能达到足够的疗效。

在极罕见的情况下，有血管性水肿相关的喉头水肿或舌部水肿引起致命性反应的报告。因为舌、声门及喉头水肿极易引起呼吸道阻塞，特别是曾有呼吸道手术史的患者。在这种情况下，应立即采取紧急的治疗包括使用肾上腺素和/或保持气道开放。这些患者应受到密切的医疗监护，直到症状完全且持续消失。

血管紧张素转换酶抑制剂在黑人患者中引起血管性水肿的发生率比非黑人患者高。

既往曾发生过血管性水肿的患者，即使发生原因与ACE抑制剂无关，其接受ACE抑制剂治疗时出现血管性水肿的可能性也随之增加。（参见【禁忌】）

### **血液透析患者的过敏反应**

已有报道发现接受用高滤过性膜（例如，AN69）血液透析治疗的患者合并用ACE抑制剂后发生过敏反应。此类患者应考虑用不同类型的透析膜或用其它类的抗高血压药物。

### **低密度脂蛋白（LDL）血浆分离置换过程中出现的过敏反应**

在罕见的情况下，有患者在接受低密度脂蛋白（LDL）血浆分离置换和硫酸右旋糖苷期间接受ACE抑制剂出现危及生命的过敏反应。在每次血浆分离置换前临时暂停ACE治疗可避免这种反应。

### **脱敏**

在脱敏治疗（昆虫毒素）期间接受ACE抑制剂的患者可出现持续的过敏反应，同样的患者临时停用ACE抑制剂可避免过敏反应，但如无意中再次受到过敏原刺激，过敏反应会再发生。

### **肝功能衰竭**

在很罕见的情况下，ACE抑制剂可与一种综合征相关，其表现为以胆汁郁积性黄疸起病，可发展为暴发性肝坏死和（有时）死亡。这一综合征的机制不明。接受本品的患者如出现黄疸或肝酶明显升高时应当停用本品并接受恰当的临床随访。

### **中性粒细胞减少症/粒细胞缺乏症**

在接受ACE抑制剂治疗的患者中，曾有出现中性粒细胞减少/粒细胞缺乏症、血小板减少和贫血的报道。肾功能正常并无其他合并症的患者，中性粒细胞减少罕见。中性粒细胞减少和粒细胞缺乏在停用ACE抑制剂后可逆。胶原血管病、免疫抑制剂治疗、别嘌醇或普鲁卡因胺治疗、或联合以上多种并发症，特别是预先存在肾功能损害的患者使用本品应特别谨慎。这些患者中一些发展为严重感染，其中一些病例对广谱抗生素治疗无反应。如本品应用于这种患者，建议定期监测白细胞计数，并指导患者及时报告任何感染的迹象。

### **种族**

血管紧张素转换酶抑制剂在黑人患者中引起血管性水肿的发生率比非黑人患者高。

如其它ACE抑制剂，本品对黑人患者的降压作用弱于对非黑人患者的作用，这可能是由于黑人高血压患者低肾素状态的更加普遍。

## 咳嗽

曾有报道显示使用ACE抑制剂可引起咳嗽，其特征为无痰性、持续性咳嗽，停药后可消失。ACE抑制剂引起的咳嗽应考虑为咳嗽的鉴别诊断之一。

## 外科/麻醉

对接受大手术或使用可产生低血压的麻醉剂的患者，本品可抑制继发于代偿性肾素释放的血管紧张素II的形成。如果认为所发生的低血压是由此机制引起，可通过扩容纠正。

## 高钾血症

一些ACE抑制剂（包括本品）治疗的患者观察到血清钾升高。增加患者高钾血症风险的因素包括肾功能不全、糖尿病、或合并使用保钾利尿药、钾补充剂或含钾盐代用品、或服用增加血清钾的药物（如肝素）。如合并使用上述药物，建议常规监测血清钾水平。（见【药物相互作用】）。

## 糖尿病

服用口服降糖药或胰岛素的糖尿病患者，在接受ACE抑制剂治疗的第一个月应密切监测血糖水平（见【药物相互作用】）。

## 锂剂

一般不推荐本品与锂剂同时使用。（见药物相互作用）。

## 妊娠和哺乳

赖诺普利不应用于妊娠初期三个月。本品亦禁用于妊娠中期和末期三个月（见【禁忌】）。如发现妊娠，应尽早终止赖诺普利治疗（见【孕妇和哺乳期妇女用药】）。不推荐在哺乳期使用赖诺普利。

## 对驾驶和机械操作能力的影响

当驾驶或操作机器时应考虑到可能出现偶尔的头晕和疲劳。

### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

#### 孕妇用药

ACE抑制剂不推荐用于妊娠初期三个月（见【注意事项】）。ACE抑制剂也禁用于妊娠中期和末期三个月（见【禁忌】和【注意事项】）。

关于在怀孕的前3个月暴露于ACE抑制剂后致畸性风险的流行病学证据尚未得出结论。但是不能排除其风险增加。除非认为必须继续使用ACE抑制剂治疗，否则计划怀孕的患者应改用其它已证实孕期使用安全的抗高血压替代治疗。一旦确诊怀孕，应立即停用ACE抑制剂治疗，并且，如果需要应开始替代治疗。

本品禁用于妊娠中后期。在妊娠中后期持续ACE抑制剂暴露可引起人类的致畸胎作用（肾功能降低、羊水过少、颅骨骨化不全）和新生儿毒性（肾衰、低血压、高血钾（参见临床前安全性数据））。

如需在妊娠中期接触本品，推荐进行肾功能和颅骨的超声检查。

服用赖诺普利的母亲所产婴儿应严密观察低血压、少尿及高钾血症。

#### 哺乳期妇女用药

由于没有关于哺乳期使用捷赐瑞的任何信息，不推荐使用捷赐瑞。优选其他已证实哺乳期使用安全的治疗。

## 【儿童用药】

对6岁以上的高血压儿童的有效性和安全性经验有限，其它适应症尚无经验。

6-16岁儿童高血压患者：推荐起始剂量为0.07mg/kg 每天一次（最大起始剂量5 mg 一日一次）。剂量要根据血压反应来调整。体重为20至50 kg的患者，最大剂量每天20mg；体重≥50 kg的患者，最大剂量为每天40 mg。在儿童患者中未研究过超过0.61 mg/kg（或超过40 mg）的剂量。

肾功能受损的儿童，应考虑降低起始剂量或延长给药间隔。中度肾功能受损的儿童（GFR <30-40ml/min/1.73m<sup>2</sup>）的数据不足，无法给予明确的推荐剂量，一般认为初始剂量应减半。不建议本品用于6岁以下或严重肾功能不全（GFR <30ml/min/1.73m<sup>2</sup>）的儿童。

## 【老年用药】

药代动力学研究中，老年患者的最大血药浓度和暴露量倍增。临床研究中，药物的安全性或有效性与患者年龄的变化无相关性。一般而言，通常给予老年患者较低的起始剂量。老年人的肝、肾以及心脏功能减退的发生率较高，并可能有伴随的疾病、以及与其他药物的联合使用。在老年性肾功能下降时，应该参照表1（参见肾功能损害时的剂量调整）的原则决定本品的初始剂量。随后用药量应该根据血压的变化而调整。

## 【药物相互作用】

### 利尿剂

接受本品治疗的患者同时加用一种利尿剂，通常增加其抗高血压的疗效。

已经使用特别是最近使用利尿剂的患者，合用本品时偶尔会产生血压过度下降的情况。在开始本品治疗前停用利尿剂，可以减少症状性低血压出现的可能性（参见【注意事项】和【用法用量】）。

### 钾补充剂、保钾利尿药或含钾的盐代用品

虽然临床试验显示血清钾通常在正常范围，一些患者出现高钾血症。增加高钾血症风险的因素包括肾功能不全、糖尿病、或合并使用保钾利尿药（如安螺内酯、氨苯蝶啶或阿米洛利）、钾补充剂或含钾的盐代用品、或服用增加血清钾的药物（如肝素）。如合并使用上述药物，特别在肾功能受损的患者，可引起血清钾显著升高。如本品与排钾利尿药合用，利尿药引起的血钾降低可获改善。

### 锂剂

有报告在锂剂和ACE抑制剂合用期间出现可逆性的血清锂升高和毒性反应。合并使用噻嗪类利尿药可增加锂剂毒性的风险，因此加重与ACE抑制剂合用时锂剂的毒性。不推荐本品与锂剂合用，但如证实联合治疗是必要的，则应密切监测血清锂的水平。（见【注意事项】）。

### 非甾体类抗炎药（NSAIDs）包括选择性环氧化酶2（COX-2）抑制剂和抗炎剂量的乙酰水杨酸：

对于老年患者、血容量减少患者（包括接受利尿剂治疗者）、或有肾功能受损者，同时服用ACE抑制剂（包括赖诺普利）和非甾体类抗炎药（包括COX-2抑制剂和抗炎剂量的乙酰水杨酸），可能导致肾功能恶化的风险增加，包括可能的急性肾衰、血钾升高，尤其是对已有肾功能不全的患者。这些作用通常是可逆的。联合用药应当谨慎，尤其是老年患者。开始联合治疗后，患者应保持体内水分充足，应定期监测肾功能。



同时服用非甾体类抗炎药（包括COX-2抑制剂和非选择性NSAIDs）可降低ACE抑制剂的降压效果。

#### **双重阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS系统）：**

与单药治疗比较，联合使用血管紧张素II受体拮抗剂、ACE抑制剂、或阿利吉仑对RAAS系统进行双重阻断，会使低血压、高钾血症、肾功能异常（包括急性肾功能衰竭）的风险增加。因此，对联合应用本品与其他阻断RAAS系统的药物应谨慎。当联合使用本品与其他阻断RAAS系统的药物，应当密切监测血压、肾功能和电解质。

不可在糖尿病患者合用本品与阿利吉仑。避免在肾功能受损（肌酐清除率< 60 ml/min）的患者联合使用本品与阿利吉仑。

#### **金剂**

据报道，接受ACE抑制剂治疗的患者注射金剂（例如，金硫丁二钠）后，常出现亚硝酸盐样综合征（血管扩张的症状，包括潮红、恶心、头晕和低血压，这些症状可能会很严重）。

#### **其他降压药**

合并使用其他降压药可增加本品的降压作用。合并使用硝酸甘油或其他硝酸盐类药物，或其他血管扩张药可进一步降低血压。

#### **三环抗抑郁药/抗精神病药/麻醉药**

某些麻醉药物，三环抗抑郁药和抗精神病药物合并ACE抑制剂可引起血压进一步降低。（见【注意事项】）。

#### **拟交感神经药物**

拟交感神经药物可减弱ACE抑制剂的降压作用。

#### **降糖药**

流行病学研究显示，ACE抑制剂和降糖药（胰岛素，口服降糖药）可增加降糖作用，出现低血糖风险。这种现象大多在联合治疗开始的数周出现，并更常出现在肾功能受损的患者。

#### **乙酰水杨酸、溶栓剂、β-阻滞剂、硝酸盐**

本品可与乙酰水杨酸（心血管剂量）、溶栓剂、β-阻滞剂和/或硝酸盐类药物联合使用。

#### **【药物过量】**

人体药物过量的数据有限。ACE抑制剂过量相关的症状可表现为低血压、循环休克、电解质紊乱、肾衰、通气过度、心动过速、心悸、心动过缓、头晕、焦虑和咳嗽。

对药物过量的推荐治疗是静脉滴注生理盐水。如出现低血压，应将患者置于休克体位。如可能，可考虑使用血管紧张素II和/或静脉注射儿茶酚胺治疗。如为最近服药，治疗的目的是将赖诺普利自体内清除（如呕吐、洗胃、口服吸附剂或硫酸钠）。本品可以通过血液透析清除（见【用法用量】）。对治疗无效的心动过缓可使用起搏器。应密切监测生命体征、血清电解质和肌酐水平。

#### **【临床试验】**

一项高剂量（32.5mg或35mg，一日一次）和低剂量（2.5mg或5mg，一日一次）赖诺普利的对照研究中，评价了本品减少心衰患者发病率和死亡率的疗效。3164例患者中，

存活的患者中位随访期为46个月。与低剂量相比，高剂量的赖诺普利使包括所有原因的死亡和所有原因住院治疗的联合终点的风险降低了12%（ $p=0.002$ ），所有原因引起的死亡和心血管事件引起的住院治疗的风险降低了8%（ $p=0.036$ ）。可以观察到所有原因的死亡风险降低（8%； $p=0.128$ ）和心血管事件死亡率降低（10%； $p=0.073$ ）。在一项post-hoc分析中，高剂量的赖诺普利组因心衰住院的发生率比低剂量组降低了24%（ $p=0.002$ ）。症状改善的情况在高剂量和低剂量的赖诺普利组程度相当。

这项试验的结果显示接受高剂量或低剂量赖诺普利的患者发生不良事件的总的特点，无论在发生数量和事件特点上均相似。ACE抑制剂所引起的可预见的事件，如低血糖或肾功能异常均易于处理，并很少引起退出治疗。与低剂量相比，高剂量的赖诺普利更少引起咳嗽。

在GISSI-3试验中，采用 $2 \times 2$ 析因分析设计，比较赖诺普利和硝酸甘油单独或联合治疗6周，与对照组比较，19394例患者急性心肌梗死发生后24小时内开始用药，与对照组相比，赖诺普利将死亡风险降低11%，具有统计学显著性（ $2p=0.03$ ）。硝酸甘油对降低风险无显著性，但赖诺普利和硝酸甘油合用时比对照组显著降低死亡的相对风险17%（ $2p=0.02$ ）。在老年患者（年龄 $>70$ 岁）和女性的亚组中，对死亡率和心功能的联合终点可观察到显著的获益。6个月时，所有患者，以及高风险亚组患者的联合终点显示赖诺普利或赖诺普利加硝酸甘油治疗6周，患者可显著获益，提示赖诺普利具有预防的作用。如其他血管扩张治疗，赖诺普利治疗相关的低血压和肾功能不全的发生率可增加，但不增加死亡率。

在一项随机、双盲、多中心的临床研究中，比较了在335例首发肾病症状为微蛋白尿的高血压伴II型糖尿病患者，本品和钙通道阻滞剂的疗效。本品10mg至20mg一日一次服药12个月，降低收缩压和舒张压分别为13/10mmHg，尿白蛋白排泄率降低40%。与钙通道阻滞剂比较，降压水平相似，但接受本品治疗的患者尿白蛋白排泄率显著降低，提示本品的ACE抑制作用除了降低血压外，通过对肾脏组织的直接作用降低白蛋白排泄率。

赖诺普利治疗不影响血糖的控制，表现为其对糖化血红蛋白（HbA1c）未显示明显作用。

一项包括115名年龄为6-16岁的高血压儿童患者的剂量-效应临床研究中，体重小于50 kg的患者接受本品0.625 mg、2.5 mg或20 mg一日一次，体重为50 kg或以上的患者接受本品1.25 mg、5 mg或40 mg一日一次。2周结束时，本品大于1.25 mg一日一次的剂量可降低波谷血压，呈剂量依赖性，并且具有持续抗高血压作用。撤药期随机分配使用安慰剂的患者比随机分配仍使用中高剂量本品的患者舒张压升高了约9 mm Hg。在几个人口统计学亚组（年龄、Tanner分级、性别和种族）中，本品的剂量依赖性降压作用一致。

## 【药理毒理】

药物治疗学分类：血管紧张素转换酶抑制剂，ATC分类：C09AA03

赖诺普利是一种肽类的二肽酶抑制剂。它可抑制血管紧张素转换酶（ACE），后者可催化血管紧张素I转换为血管收缩肽，即血管紧张素II。血管紧张素II可刺激肾上腺皮质分泌醛固酮。抑制ACE可使血管紧张素II浓度降低从而使升压作用减弱及醛固酮分泌下降。后者的降低导致血清钾的升高。

赖诺普利主要通过抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统降低血压，同时赖诺普利亦对低肾素性高血压有降压作用。ACE和可以降解缓激肽的激肽酶II相同，但增加血液内缓激肽（一种血管扩张肽）水平是否与赖诺普利的降压功能有关仍待阐明。

## 【药代动力学】

赖诺普利是一种口服有效的不含巯基的ACE抑制剂。

吸收：

口服赖诺普利后血浆峰值浓度一般在服药后7小时左右出现。但在急性心肌梗死患者血浆峰值浓度出现时间有轻微的滞后趋势。在尿回收率试验所用的剂量范围(5-80mg)内，赖诺普利的平均吸收程度大约为25%，存在个体差异(6-60%)。心衰患者的绝对生物利用度大约降低16%。赖诺普利的吸收不受食物影响。

分布：

除循环血管紧张素转换酶(ACE)外，赖诺普利不与其他血清蛋白结合。大鼠试验显示赖诺普利很难通过血脑屏障。

清除：

赖诺普利不在体内代谢，吸收的药物全部以原形经尿排出。多次给药后累积的有效半衰期为12.6小时。健康人赖诺普利的清除率约为50ml/min。血药浓度的下降呈现出终末相的延长，但并不导致药物积聚。该终末相可能代表了药物与ACE的可饱和结合，这种结合与药物的剂量不成比例。

肝功能损害：

因肝硬化引起肝功能受损的患者赖诺普利吸收下降(按照尿回收率计算大约30%)，但与健康人相比，由于清除降低，其药物暴露量增加(大约50%)。

肾功能损害：

赖诺普利经由肾排泄，肾功能受损时清除率下降。但只有当肾小球滤过率小于30ml/min时，清除率下降才具有临床意义。在轻至中度肾功能损害者(肌酐清除率30-80ml/min)，平均AUC仅增加13%，而在严重肾功能损害者(肌酐清除率5-30ml/min)，平均AUC增加4.5倍。

赖诺普利可经透析清除。血液透析4小时，透析清除率在40-55ml/min，血浆赖诺普利浓度平均降低60%。

心衰

与健康人比较，心衰患者赖诺普利的暴露量增加(AUC平均增加125%)，但根据赖诺普利尿回收率，吸收比健康人降低16%。

儿童高血压患者

在29名年龄在6-16岁之间，GFR高于30ml/min/1.73m<sup>2</sup>的儿童高血压患者中进行了赖诺普利的药物代谢动力学研究。给予0.1-0.2mg/kg剂量后，赖诺普利在6小时内达到稳态峰值血药浓度，尿液回收测得的吸收率为28%。上述数值与以前在成年人中获得的数值相似。

老年患者

老年患者血药浓度水平及曲线下面积均较年轻患者高(升高大约60%)。

## 【贮藏】

在室温下储存。

## 【包装】

铝塑泡包装。14片，28片/盒

## 【有效期】

48个月

**【执行标准】**

进口药品注册标准JX20040195

**【批准文号】**

进口药品大包装注册证号

(1) 5mg: H20140718

(2) 10mg: H20140717

(3) 20mg: H20140716

进口药品小包装注册证号

(1) 5mg: H20140713

(2) 10mg: H20140715

(3) 20mg: H20140714

分包装批准文号

(1) 5mg: 国药准字 J20150046

(2) 10mg: 国药准字 J20150047

(3) 20mg: 国药准字 J20150048

**【生产企业】**

企业名称: AstraZeneca UK Limited

生产地址: Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10  
2NA, United Kingdom 英国

分包装企业: 阿斯利康制药有限公司

地址: 江苏省无锡市新区黄山路2号

邮政编码: 214028

质量投诉电话: 0510-85220000, 800 828 1755

免费医学咨询电话: 800 820 8116, 400 820 8116

传真号码: 021-38723255

网址: <http://www.astrazeneca.com.cn>