维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253-3626(2006)01-0091-04

国产坎地沙坦酯治疗轻中度原发性高血压的随机双盲临床试验

胡 蓉,罗开良,王翼平

(重庆医科大学附属第二医院心内科,重庆 400010)

【摘 要】目的:评价国产坎地沙坦酯治疗轻、中度高血压的疗效和安全性。方法:采用随机对照双盲临床试验设计,对 58 例高血压病患者随机分为试验组给予坎地沙坦酯片(=29,8mg/d)或对照组给予厄贝沙坦片(=29,150mg/d);2w 后血压未正常者加药 1 片,疗程 4w。结果:试验组和对照组的治疗 2w 时降压有效率分别为 75.86%和 37.93%,两组间比较差异有显著性($P<0.05$);4w 后试验组和对照组的降压有效率分别为 89.66%和 79.33%,两组比较无差异。治疗 4w 后试验组坐位、立位收缩压的降压幅度分别为 27.52 ± 11.90mm Hg、24.59 ± 11.87mm Hg 与对照组 20.72 ± 9.27mm Hg、15.90 ± 16.22mm Hg 相比有差异,$P<0.01$;$P<0.05$。两组不良反应发生率相似。结论:国产坎地沙坦酯与厄贝沙坦均有明显的降压效果,不良反应发生少,耐受性好。国产坎地沙坦酯对收缩压控制较好。

【关键词】高血压;坎地沙坦酯;厄贝沙坦

【中国图书分类法分类号】R972.4;R969.4 【文献标识码】A 【收稿日期】2005-07-23

A randomized and double-blind trial for candesartan cilexetil in treatment of essential hypertension

HU Rong, et al

(*Department of Cardiology, the Second Afliliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To evaluate the efficacy and safety of domestically made candesartan cilexetil in the treatment of mild to moderate hypertension. *Methods*: In randomized, double-blind and parallel control trail, 58 patients with mild and moderate essential hypertension randomly received either candesartan cilexetil at 8mg daily (=29) or irbesartan at 150mg daily (=29) for 2 weeks. The patients with poor prognosis in 2weeks (DBP≥90mmHg) received extra 1 tablet daily. *Results*: Significant differences in the overall response rate of candesartan or irbesartan monotherapy (75.86% VS. 37.93%) was found at 2 weeks after treatment. No significant difference in the overall response rate of candesartan or irbesartan monotherapy (89.66% VS. 79.33%) was found at 4 weeks after treatment. Significant differences in decreasing the range of systolic pressure in candesartan group or irbesartan group (27.52 ± 11.90mm Hg VS. 20.72 ± 9.27 mm Hg) at sitting position and (24.59 ± 11.87 mm Hg VS. 15.90 ± 16.22 mm Hg) at standing position were found in at 4 weeks ($P<0.01$;$P<0.05$). *Conclusion*: The efficacy and safety of domestically produced candesartan cilexetil are similar to those of irbesartan in the treatment of mild to moderate essential hypertension. Candesartan cilexetil is preferable to controlling systolic pressure.

【Key words】Hypertension; Candesartan cilexetil; Irbesartan

坎地沙坦酯(candesartan cilexetil)是一种新近上市的强效、长效的血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)的 1 型受体(AT1)阻断药,能够快速有效地阻断血管紧张素受体,从而起到降压作用,本试验用国产坎地沙坦酯片剂治疗轻、中度原发性高血压,以厄贝沙坦片为对照药,旨在评价该药的降压疗效及安全性,报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

入选标准:确诊的门诊及社区高血压病患者。经 2w 安慰剂洗脱期后,坐位舒张压(DBP)90 ~ 109mmHg 和收缩压(SBP)140 ~ 179mmHg。年龄 18 ~ 70 岁,体重指数≤30kg/m², 同意参加试验并签署知情同意书。

作者介绍:胡 蓉(1965-),女,副教授,
主要研究方向:心血管临床及新药研究

维普资讯 http://www.cqvip.com

排除标准：单纯收缩期、心血管危险评估高血压者合并有靶器官损害、糖尿病；、继发性、恶性、进行性高血压，肝、肾功能损害，自身免疫性疾病，对 Ang Ⅱ受体阻断剂有过敏，不能耐受停降压药 1w，妊娠、哺乳期妇女以及不宜服用试验药物的其他临床情况。

1.2 药物来源

试验药（A）：坎地沙坦酯片剂(重庆市西曦药物技术开发有限公司、重庆圣华曦药业有限公司，批号：20011202)，每片 4mg；对照药(B)：厄贝沙坦片(南京长澳制药有限公司，批号：010701)，每片 75mg；安慰剂：试验组和对照组相应的安慰剂分别与 2 药在外观上完全一致，由重庆市西曦药物技术开发有限公司、重庆圣华曦药业有限公司提供。

1.3 用药方法

采用随机双盲、双模拟、阳性药物组间平行对照。共观察 6w。全部患者停用降压药物 1w，安慰剂期：服用两药的安慰剂各 1 片，每天 1 次，共 1w。治疗期：安慰剂期结束后血压符合入选标准者，随机给予试验药或对照药治疗，于治疗期第 2，4w 末随访 1 次。双盲双模拟及剂量调整的方法如下：随机给予试验药和对照药安慰剂或对照药和试验药安慰剂。剂量均从每日 4 片开始，2w 后血压降至 DBP<90 mmHg 者续服该剂量至第 4w 末；若 DBP 仍≥90mmHg 则增加试验药或对照药 1 片，继续治疗第 4w 末。

1.4 观察指标

试验前患者接受病史询问、体格检查。血压测量：每次随访测量坐、立位血压，同时听诊心率、心律，并记录不良反应。试验前后检查血、尿常规，血肌酐，谷丙转氨酶，血电解质，血总胆固醇（TC）、甘油三酯（TG）、血尿酸（UA）和心电图。每次随访时记录不良反应发生的日期、程度、处理及转归。试验结束时分析实验室异常指标。评定药物不良反应与试验用药的关系。

1.5 疗效判断标准

根据《新药临床研究指导原则》中有关抗高血压药物临床研究指导原则。显效：DBP 下降≥10mmHg 并恢复正常或下降≥20mmHg；有效：DBP 下降未达到 10mmHg（但≥5mmHg），但降至正常或下降 10～19mmHg 或 SBP 下降 30mmHg；无效：未达到上述标准。

1.6 统计学处理

数据采用 SAS（6.12）软件包进行对数据处理。计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示；两组间比较用 t 检验，两组治疗前后的变化采用方差分析进行比较，计数资料用 χ^2 检验或非参数检验。以 $\alpha=0.05$ 作为显著性水准。

2 结 果

2.1 两组入选患者基本情况

入选人数：58 例，其中坎地沙坦酯试验组 29 例，男 13 例，女 16 例；厄贝沙坦对照组 29 例，男 18 例，女 11 例。试验组和对照组的年龄、体重、身高、体重指数、病程、血压及心率的基线水平相似，比较差异无显著性，见表 1。

表 1 两组受试者年龄、体重、身高、体重指数、病程、血压及心率的比较

指标	试验组	对照组
年龄（岁）	56.38 ± 9.09#	59.66 ± 9017
体重（kg）	63.20 ± 6.91#	63.31 ± 9.74
身高(cm)	161.17 ± 7.28#	163.17 ± 8.48
BMI（kg/m^2）	24.34 ± 2.41#	23.83 ± 2.78
病程(年)	5.03 ± 2.99#	3.93 ± 1.85
心率（次/min）	78.69 ± 6.38#	79.21 ± 8.61
SBP坐位	159.69 ± 10.06#	159.17 ± 11.52
(mmHg)立位	162.24 ± 11.65#	161.03 ± 17.02
DBP 坐位	97.86 ± 3.10#	98.55 ± 4.52
(mmHg)立位	99.28 ± 4.02#	101.66 ± 6.13

两组比较经 t 检验：#P>0.05

2.2 治疗 2 周时两组血压变化及降压幅度

试验组坐位 SBP、DBP 及立位 SBP 的血压差值与对照组相比较有显著性差异（分别 t=2.94、P<0.05；t=2.37，P<0.05；t=2.49，P<0.05）。见表 2。

2.3 治疗 4 周时两组血压变化及降压幅度

试验组坐位 SBP、立位 SBP 的降压幅度与对照组相差非常显著 P<0.01（分别 t=2.43、P<0.01；t=2.33，P<0.05）。见表 3。

2.4 疗效分析

试验组、对照组治疗 2w 时的降压有效率分别为 75.86%和 37.93%，两组相比较有显著性差异。治疗 4w 时的有效率分别为 89.66%和 79.31%，提示治疗 4w 后两组药物均具有较好降压效果。见表 4。

2.5 试验组、对照组药物治疗过程中的加量情况

试验组药物治疗 2 周时有 9 例患者降压效果未达正常标准，加服 1 片试验组药物，到治疗 4w 时仍有 3 例无效。对照组药物治疗 2w 时有 20 例患者降压效果未达正常标准，加服 1 片对照组药，到治疗 4w 时仍有 7 例无效。

2.6 不良反应及安全性

试验组出现 1 例头昏、1 例头痛，均为轻度不良反应，1 例尿路感染与药物无关。两组治疗前后的血、尿常规，肝、肾功能，血尿酸，及血脂等生化指标的平均值无明显变化。试验组治疗后血钾、血钠、血

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 2 治疗 2w 时两组血压变化及降压幅度

指标	组别	测量值		差 值	
		0 w	2 w	0 w	2 w
坐位 SBP	试验组	159.69 ± 10.06	140.76 ± 11.99	18.93 ± 10.33#	
	对照组	159.17 ± 11.52	148.38 ± 15.17	6.03 ± 5.31	
坐位 DBP	试验组	97.86 ± 3.10	88.34 ± 6.75	9.52 ± 5.85#	
	对照组	98.55 ± 4.52	92.52 ± 5.69	6.03 ± 5.31	
立位 SBP	试验组	162.24 ± 11.65	145.03 ± 12.71	17.21 ± 12.58#	
	对照组	161.03 ± 17.02	153.10 ± 14.29	7.93 ± 15.62	
立位 DBP	试验组	99.28 ± 4.02	91.55 ± 6.63	7.72 ± 4.26	
	对照组	101.66 ± 6.13	95.90 ± 6.65	5.76 ± 5.45	

试验组与对照组血压差值比较经 t 检验：#P<0.05

表 3 治疗 4w 时两组血压变化及降压幅度比较

指标	组别	测量值		差 值	
		0 w	2 w	0 w	2 w
坐位 SBP	试验组	159.69 ± 10.06	132.17 ± 12.23	27.52 ± 11.90#	
	对照组	159.17 ± 11.52	138.45 ± 10.25	20.72 ± 9.27	
坐位 DBP	试验组	97.86 ± 3.10	84.24 ± 6.43	13.62 ± 6.09	
	对照组	98.55 ± 4.52	87.62 ± 5.53	10.93 ± 4.98	
立位 SBP	试验组	162.24 ± 11.65	137.66 ± 11.76	24.59 ± 11.87*	
	对照组	161.03 ± 17.02	145.14 ± 11.34	15.90 ± 16.22	
立位 DBP	试验组	99.28 ± 4.02	87.83 ± 5.83	11.45 ± 4.46	
	对照组	101.66 ± 6.13	91.55 ± 6.33	10.10 ± 5.85	

试验组与对照组比较经 t 检验：#P<0.01；*P<0.05

表 4 试验组、对照组治疗降压疗效比较

组别	2 w					4 w				
	显效	有效	无效	有效率(%)	P 值	显效	有效	无效	有效率(%)	P 值
试验组	17	5	7	75.86	0.0035	20	6	3	89.66	0.1644
对照组	6	5	18	37.93		17	5	7	79.31	

氯较治疗前升高，均在正常范围内，虽有统计学意义但无临床意义。

3 讨 论

坎地沙坦西酯是最早被开发的血管紧张素Ⅱ受体拮抗药物之一，本药口服吸收后，绝对有效率约 40%，血浆蛋白结合率 >99%，60%药物从尿中排泄，40%经大便中排泄 。坎地沙坦酯具有以下药理作用特点：(1)强效：本品降压效果优于氯沙坦，使用剂量在已上市的 ARB 中是最低的。(2)对各种程度的肾功能不全及轻中度肝功能受损病人的药代动力学参数无明显变化。(3)长效：本品的消除半衰期为 9h，8mg 剂量用药 24h 后尚保持 50%抑制作用，因此本品每天仅需服用 1 次，可以有效地防止靶器官损害。(4)不与食物产生相互作用，亦对代谢无影响。(5)药后 3~4h 达血药峰值，重复给药无蓄积现象。(6)不良反应较少，与安慰剂相似[1,2]。在 ARB 类药物中，坎地沙坦的受体亲合性最强，通过实验数据证明了坎地沙坦与 AT1 受体结合的强度大约是厄贝沙坦的 3 倍[3]。

本文应用坎地沙坦酯片 8 ~ 12mg 治疗 4 周降

维普资讯 http://www.cqvip.com

压幅度，SBP 坐位（27.52 ± 11.90 ）/（20.72 ± 9.27）mm Hg；立位（24.59 ± 11.87）/（15.90 ± 16.22）mm Hg 与厄贝沙坦相比较，有显著性差异 $P<0.05$，DBP 相似。提示对收缩压控制较好，可能由于与其中坎地沙坦为二苯四咪唑类血管紧张素Ⅱ AT1 亚型受体拮抗剂，特点是能够快速有效地阻断血管紧张素受体，从而起到降压用，特别是可较好的控制收缩压有关[4]。治疗 2w 时坎地沙坦酯组、厄贝沙坦组降压有效率分别为 75.86%和 37.93%，两组比较有显著性差异（$P<0.01$）；治疗 4w 时的有效率分别为 89.66%和 79.31%，两组相似，提示治疗 4w 后两组药物均具有较好降压效果。与 Ogihara 等[5]的报道相同。ARB 类药物的不良反应发生率低而轻微，且不随剂量的增加而增加。本试验中坎地沙坦酯的不良反应发生率低，仅有 1 例头昏、1 例头痛，均为轻度不良反应，1 例尿路感染与药物无关，患者均能够耐受。

总之，本实验结果表明，坎地沙坦酯治疗轻中度高血压疗效确切，与厄贝沙坦比较降压疗效相似，两药不良反应少。药物不受年龄、性别和饮食的影响，患者耐受性好，特别是坎地沙坦酯对收缩压控制较好。

参 考 文 献

[1] Gradman AH. ATl-receptor blockers: differences that matter [J]. J Hum Hypertens, 2002;16: S9-S16.

[2] Easthope SE, Jarvis B. Candesartan cilexetil: an update of its use in essential hypertension[J]. Drugs, 2002;62: 1253-1287.

[3] Unger Pharmacology of ATl-receptor blockers Blood Press, 2001;10(Suppl 3): 1-6.

[4] 魏小丽，苏瑞斌. 降压药坎地沙坦酯、依那普利和氢氯噻嗪对女性高血压患者降压效果的比较[J].国外医学：药学分册, 2001；28(1): 53-53

[5] Ogihara T, Arakawa K. Clinical efficacy and tolerability of candesartan cihxetil. Candesartan study Groups in Japan[J]. J Hum Hypertens, 1999;13(S1): S27-S31

（上接第 25 页）

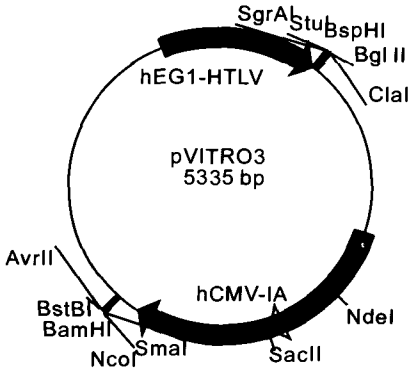


图 9 pVITRO3 简图

现调控表达。

pcDNA4™/TO 和 pVITRO3 载体中的一个启动子均为人巨细胞病毒启动子的一部分，经序列和酶切位点分析，pcDNA4™/TO 启动子在 NdeI 和 SacII 之间插入了四环素调控序列。我们用 PCR 法扩增 pcDNA4™/TO 位于 NdeI 和 SacII 之间的序列，亚克隆到 pUC118 载体中，经测序证实后，经 NdeI 和 SacII 位点插入 pVITRO3 载体中，完成了 pVITRO3-TO 载体的构建。用相同的方法，将四环素阻抑蛋白基因插入 pVITRO3-TO，构建成在同一载体中可用四环素调控表达目的基因的载体（pVITRO3-TO-TR）。

本研究采用分子生物学方法，经多次亚克隆成功构建了在同一载体中可用四环素调控表达目的基因的载体，虽然经内切酶酶切和测序分析重组载体与实验前设计完全相同，但插入目的基因后是否能表达，表达的效率如何，能否实现调控表达均需在我们进一步实验中证实。

参 考 文 献

[1] Clackson T. Regulated gene expression systems[J]. Gene Therapy, 2000;7:120-125.

[2] Ohkawa J, Taira K. Control of the Functional Activity of an Antisense RNA by a Tetatracycline-Responsive Derivative of the Human U6 snRNA Promoter[J]. Human Gene Therapy, 2000;11: 577-585.

[3] Agha-Mohammadi S, O'Malley M, Etemad A, et al. Second-generation tetracycline-regulatable promoter: repositioned tet operator elements optimize transactivator synergy while shorter minimal promoter offers tight basal leakiness [J]. J Gene Med, 2004;6(7):817-28.

[4] Vogel R, Amar L, Thi AD, et al. A single lentivirus vector mediates doxycycline-regulated expression of transgenes in the brain[J]. Hum Gene Ther, 2004;15(2):157-65.