

## 厄贝沙坦治疗轻中度原发性高血压的临床研究

林阳, 白树功, 朱小玲, 余振球, 李渝, 张文, 张娟, 韩智红, 刘文娴(首都医科大学附属北京安贞医院, 北京 100029)

**摘要:**目的 评价国产厄贝沙坦治疗轻中度原发性高血压的有效性及安全性。方法 采用随机双盲平行对照的临床设计, 将 57 例轻中度原发性高血压病患者分成试验组(厄贝沙坦组) 27 例和对照组(缬沙坦组) 30 例, 起始剂量分别为  $75 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$  和  $80 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ , 2 周后如 DBP 仍  $\geq 90 \text{ mmHg}$ , 则加量至  $150 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$  和  $160 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ , 疗程 4 周。结果 试验组与对照组血压均明显下降。试验组总有效率 86.6%, 不良反应发生率 7.4%。对照组总有效率 93.3%, 不良反应发生率 10.0%。两组疗效和不良反应发生率均无显著性差异。结论 国产厄贝沙坦是一种安全有效的治疗轻、中度原发性高血压的药物, 其降压效果和不良反应均与缬沙坦相似。

**关键词:** 厄贝沙坦; 缬沙坦; 高血压

中图分类号: R972.4

文献标识码: B

文章编号: 1007-7693(2003)06-0517-03

### Clinical study of irbesartan in the treatment of mild and moderate essential hypertension

LIN Yang, BAI Shu Gong, ZHU Xiao ling, YU Zhen qiu, LI Yu, ZHANG Wen, ZHANG Juan, HAN Zhi hong, LIU Wen Xian(Beijing Anzhen Hospital, Affiliated Hospital of Capital University of Medical Sciences, Beijing 100029, China)

**ABSTRACT:OBJECTIVE** To evaluate the clinical efficacy and safety of domestic irbesartan in the treatment of mild and moderate essential hypertension. **METHOD** A total of 57 patients with mild and moderate essential hypertension were enrolled in a randomized, double-blind, control trial, irbesartan group 27 patients and valsartan group 30 patients. Patients were treated with  $75 \sim 150 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$  and  $80 \sim 160 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$  respectively, the dose regulation period was 2 weeks. **RESULTS** The blood pressure of patients in two groups decreased significantly after 4 weeks treatment. The total effective rates of irbesartan and valsartan group were 86.6% and 93.3% respectively, there was no significant difference between two groups. **CONCLUSION** Both domestic irbesartan and valsartan are effective and safe in the treatment of mild to moderate essential hypertension.

**KEY WORDS:** irbesartan; valsartan; hypertension

血管紧张素 II(Ang II)受体拮抗剂是抗高血压治疗的一线药物,厄贝沙坦(伊贝沙坦)是一种高选择性的 Ang II-AT1 受体拮抗剂,可非竞争性地与 Ang II 受体中 AT1 亚型结合,抑制 Ang II 升压效应,从而达到降压目的<sup>[1]</sup>。按新药(西药)临床研究指导原则二类(化学药二类)新药的要求,我们以缬沙坦(进口伊贝沙坦)为对照,对南京京华生物工程有限公司研制的伊贝沙坦治疗轻、中度原发性高血压进行降压疗效和安全性评价。

#### 1 资料与方法

##### 1.1 试验设计

采用随机、双盲、平行对照试验方法。

##### 1.2 病例选择

**1.2.1 入选标准** 轻、中度原发性高血压患者,性别不限,年龄 18~70 岁。血压标准:安慰剂结束时舒张压(DBP)在 90~109 mmHg 之间,收缩压(SBP) < 180 mmHg,本人签署知情同意书。

**1.2.2 排除标准** 继发性高血压;一年内有脑血管意外(卒中)或短暂脑缺血发作病史;明确的 6 个月内有心肌梗死或

心绞痛病史;房室传导异常;2 年内有不明原因的晕厥病史,或已知有晕厥性疾病;房扑/房颤/附加传导途径,如阿-斯综合征或预激症候群;充血性心力衰竭历史或已知 LVEF < 40%;血流动力学明显改变的梗阻性瓣膜病或心肌病;6 个月内做过 PTCA 或 CABG;对 Ang II 受体拮抗剂过敏;明显的肝肾功能不全;有吸收不良或胃肠切除手术史或肝硬化病史;妊娠或哺乳的妇女;控制差的糖尿病;任何已知的出血或血小板异常;滥用乙醇或两年内有乙醇滥用史者,或药物滥用者。

**1.2.3 提前中止试验的标准** 患者依从性差(< 80%, 或 > 120%);药物治疗无效;出现严重不良反应。

##### 1.3 试验方法

**1.3.1 病例数分配** 符合入选标准共 57 例,其中试验组 27 例,对照组 30 例。

**1.3.2 药品来源** 伊贝沙坦 75 mg 胶囊由南京京华生物工程有限公司提供;批号 990722,缬沙坦 80 mg 胶囊由南京京华生物工程有限公司提供(北京诺华制药有限公司生产,批号 SB3900),安慰剂胶囊由南京京华生物工程有限公司提

供。试验药、对照药及安慰剂在外形上完全一致。

1.3.3 给药方案 总观察期 6 周。安慰期:停用原有降压药,服用安慰剂,共 2 周。治疗期:如 2 周安慰期结束时 SBP <180 mmHg, DBP 95 ~ 110 mmHg, 则进入双盲随机分组。伊贝沙坦组(试验组) 起始剂量为 75 mg(1 粒),每日一次,治疗满 2 周,如 DBP 仍 ≥90 mmHg,则加量至 150 mg(2 粒),每日一次。缬沙坦组(对照组) 起始剂量为 80 mg(1 粒),每日一次,如治疗 2 周 DBP 仍 ≥90 mmHg,则加量至 160 mg(2 粒),每日一次。

1.4 观察指标

试验开始前对患者详细询问病史,全面体格检查,拍摄胸部 X 线片,试验前后检查心电图、血常规(包括血小板计数)、尿液分析(尿蛋白、尿糖、尿细胞学)、血液生化(ALT、AST、总胆红素、尿素氮、尿酸、肌酐、血钾、钠、氯、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、血糖)。血压测量:每次就诊均测量坐、立位血压,同时测量心率。并记录药物不良反应。

1.5 疗效判断标准

评价疗效的主要指标为治疗后舒张压的改善。显效:舒张压下降 10 mmHg,并降至正常或下降 20 mmHg 以上。有效:舒张压下降未达 10 mmHg,但降至正常,或下降 10 ~ 19 mmHg,或收缩压下降 ≥30 mmHg。无效:未达到上述标准。

表 1 两组治疗前后血压(SBP、DBP)和心率(HR)变化( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 Comparison of blood pressure and heart rate between two groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别              | 项目        | 用药前          | 用药 2 周后                    | 用药 4 周后                    | 差值          |
|-----------------|-----------|--------------|----------------------------|----------------------------|-------------|
| 试验组( $n = 27$ ) | SBP(mmHg) | 145.1 ± 14.8 | 134.0 ± 16.4 <sup>1)</sup> | 125.9 ± 16.8 <sup>1)</sup> | 19.1 ± 11.5 |
|                 | DBP(mmHg) | 95.3 ± 4.3   | 88.0 ± 7.9 <sup>1)</sup>   | 82.1 ± 10.0 <sup>1)</sup>  | 13.3 ± 8.7  |
|                 | HR(次/min) | 74.9 ± 10.8  | 75.5 ± 9.9                 | 73.4 ± 8.0                 | 1.5 ± 6.9   |
| 对照组( $n = 30$ ) | SBP(mmHg) | 144.3 ± 11.5 | 129.4 ± 16.7 <sup>1)</sup> | 120.8 ± 12.5 <sup>1)</sup> | 22.8 ± 12.9 |
|                 | DBP(mmHg) | 95.7 ± 4.4   | 85.6 ± 9.0 <sup>1)</sup>   | 78.9 ± 8.0 <sup>1)</sup>   | 16.5 ± 9.3  |
|                 | HR(次/min) | 77.1 ± 8.7   | 77.0 ± 8.0                 | 75.7 ± 8.4                 | 1.1 ± 7.3   |

注:与组内用药前相比<sup>1)</sup>  $P < 0.01$

Note: Compare with pre-treatment within group<sup>1)</sup>  $P < 0.01$

2.3 疗效分析

伊贝沙坦组:二周总有效率 81.5%;四周总有效率 81.5%。缬沙坦组:二周总有效率 86.6%;四周总有效率 93.3%。伊贝沙坦组与缬沙坦组比较:二周及四周的药物总有效率均无显著差异,两药药效相近,见表 2。

表 2 两组治疗轻中度高血压的总有效率比较

Tab 2 Total effective rates comparison between two groups

| 组别              | 用药 2 周后 |                    | 用药 4 周后 |                    |
|-----------------|---------|--------------------|---------|--------------------|
|                 | 总有效例数   | 总有效率(%)            | 总有效例数   | 总有效率(%)            |
| 试验组( $n = 27$ ) | 22      | 81.5 <sup>1)</sup> | 22      | 81.5 <sup>1)</sup> |
| 对照组( $n = 30$ ) | 26      | 86.6               | 28      | 93.3               |

注:与对照组相比<sup>1)</sup>  $P > 0.05$

Note: Compare with the control group<sup>1)</sup>  $P > 0.05$

2.4 实验室检查

两组药物治疗前后实验室检查指标无显著变化。

2.5 药物不良反应评价

1.6 药物不良反应

用药后密切监测药物不良反应,并详细记录所出现的药物不良反应,包括不良反应发生的日期、程度、处理方法以及转归等,分析评定药物不良反应与试验用药的关系。

1.7 统计分析

试验组和对照组数据分别统计,计量资料采用 SPSS 软件进行分析,两组间比较用 T 检验,计数资料用卡方检验,疗效分析用 Ridit 检验。

2 结果

2.1 一般资料

共有 57 例轻、中度原发性高血压患者参加本临床研究,其中试验组 27 例,对照组 30 例。试验中有 3 例患者终止用药而退出,其中试验组脱落一例,对照组脱落二例。两组试验患者的年龄、性别、身高、体重、高血压病程和血压分级统计结果都没有显著性差异( $P > 0.05$ ),符合入组的条件。

2.2 血压心率一般性分析

给药前,两组患者的各项血压及心率指标均无统计学差异( $P > 0.05$ )。治疗 4 周后与给药前相比,各项血压指标的比较值均具有显著统计学差异( $P < 0.01$ )。与给药前相比,治疗 4 周后,两组患者坐位心率无明显变化( $P > 0.05$ )。试验不同时期的同一时间点,试验组与对照组无显著差异( $P > 0.05$ ),见表 1。

伊贝沙坦组共有 2 例(7.4%)出现药物不良反应,其中头痛头晕 1 例、乏力、排尿困难 1 例;缬沙坦组共有 3 例(10.0%)发生不良反应,其中头痛头晕 1 例、头晕恶心 1 例、乏力 1 例。以上不良反应均未影响继续治疗。两组在服药四周后的不良反应发生率无显著性差异。

3 讨论

Ang II 受体拮抗剂是一类新的抗高血压药物,通过选择性阻断 Ang II 受体中 AT1 亚型来抑制肾素-血管紧张素系统,达到降压作用<sup>[2]</sup>。伊贝沙坦是一种口服长效的 AT1 拮抗剂,它无需生物转化即有药理活性<sup>[3]</sup>,而且是一种非竞争性的 AT1 阻断剂,其降压幅度大于或等于大多数的其他类降压药<sup>[4]</sup>。与血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)不同,本品不影响与激肽分解相关的激肽酶 II 的活性,因此不会导致与 ACEI 类似的咳嗽和血管神经性水肿。

本临床研究表明,国产伊贝沙坦每日口服 75 ~ 150 mg 治疗轻中度原发性高血压病患者四周后,坐位舒张压和收缩压

均有明显下降,显示较好的治疗效果。伊贝沙坦每日口服 75 ~ 150 mg 和缬沙坦每日口服 80 ~ 160 mg 治疗四周后,患者的血压较用药前均有明显的下降,总有效率分别为 81.5 %和 93.3 %,无统计学差异。两组治疗前后各项化验指标的平均值均在正常范围内,无显著性差异。治疗前后体检和心电图未发现明显改变。治疗四周后两组的不良反应发生率差异无显著性。其中伊贝沙坦的不良反应发生率为 7.4 %(2/27 例);缬沙坦的不良反应发生率为 10.0 %(3/30 例)。本临床研究提示:南京京华生物工程有限公司研制的伊贝沙坦与进口缬沙坦治疗轻中度原发性高血压具有相似的疗效和安全性。

## 参考文献

[1] Ribstein J, Picard A, Armagrac C, *et al.* Full antagonism of

pressure response to exogenous angiotensinII( AII) by single dose irbsartan in normotensive subjects[ J]. *Hypertens*, 1997, 15: S117.

[2] Timmermans PBMWM, Wong CM, Chiu AT, *et al.* Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists[ J]. *Pharmacol Rev*, 1993, 206:205.

[3] Cazaubon C, Gougat J, Bousquet F, *et al.* Pharmacological characterization of SR 47436, a new nonpeptide AT1 subtype angiotensin II receptor antagonist[ J]. *Pharmacol Exp Ther*, 1993, 265:826.

[4] Neaton JD, Grimm RH, Primeas RJ, *et al.* Treatment of mild hypertension study, Final results[ J]. *JAMA*, 1993, 270: 713.

收稿日期:2002-08-02