

· 药理学 ·

抗高血压新药——血管紧张素 II 受体拮抗剂坎地沙坦

周 践, 谭次娥, 任浩洋(中国人民解放军第 301 医院临床药局, 北京 100853)

摘要 肾素—血管紧张素系统(RAS)在高血压的发病机制中起着重要的作用,血管紧张素转换酶抑制剂在抑制血管紧张素 II 形成,起到降压效果的同时,又产生了一些病人不能耐受的药物不良反应,如咳嗽等。血管紧张素 II 受体拮抗剂是一类新型降压药,直接阻断血管紧张素 II 的 AT1 受体,由于其降压作用强,不良反应轻,病人耐受性好等特点,具有很好的发展前景。本文对此类药物中的新药坎地沙坦(candesartan)的药效学、药动学以及药物相互作用和安全性等方面作一综述。

关键词 坎地沙坦;血管紧张素 II 受体拮抗剂;高血压

中图分类号:R972+.4

文献标识码:B

文章编号:1006-0111(2003)04-0211-03

坎地沙坦(candesartan)是一种新型的血管紧张素 II 受体拮抗剂,直接作用于 AT1 受体而发挥降压作用。于 1997 年在瑞典首次上市,1998 年 6 月初,获美国 FDA 批准用于高血压的治疗,商品名 Amias,主要成分为 candesartan cilexetil,服用后,转化为具有活性的坎地沙坦而发挥疗效。

1 药效学

1.1 动物实验

1.1.1 对受体的作用 一项用牛的肾上腺皮质膜和用氘标记的坎地沙坦做的药动学研究显示,坎地沙坦无论是与受体结合还是与受体分离都是缓慢的,其解离率($t_{1/2} = 66\text{min}$)比其他的血管紧张素 II 受体拮抗剂慢 5 倍($t_{1/2} = 12\text{min}$),显示出坎地沙坦的强大的抑制血管收缩作用是与 AT1 受体紧密结合与缓慢分离共同作用的结果^[1]。

1.1.2 对心肌的保护作用 在心肌缺血的猪实验模型中发现,接受坎地沙坦冠脉灌注的实验组和对照组在心肌缺血部位进行超声检测发现,灌注 20mg/kg 坎地沙坦组与 2mg/kg 坎地沙坦组及对照组相比,20mg/kg 坎地沙坦组灌注后左冠状动脉收缩片段的心肌缺血部分得到了一定程度的恢复。同时,2mg/kg 组及 20mg/kg 组的心肌梗塞面积比对照组小[(39.1 ± 11.6)%和(34.8 ± 10.2)%比(78.3 ± 8.9)%], $P < 0.01$]。本实验证明,坎地沙坦对进行心肌融合术后猪的心肌有保护作用^[2]。

1.1.3 延缓终末期肾病的发展 肾小球增生性肾炎的大鼠,采用坎地沙坦治疗和非治疗组对照研究,非治疗组大鼠发展为高血压、蛋白尿、肾功能障碍和严重的肾小球损伤,而通过坎地沙坦控制的大鼠组则未发生以上情况。说明坎地沙坦可以预防蛋白

尿,使肾功能恢复正常,改善肾小球的受伤情况,因此可以延缓终末期肾病的发展^[3]。

1.1.4 延缓肾小球硬化的发展 采用有中风倾向的特发性高血压大鼠模型(SHRSP)研究发现,坎地沙坦可以延缓肾小球硬化的发展过程^[4]。

1.1.5 降低肾脏对水的重吸收 对原发性高血压大鼠的研究发现,坎地沙坦能够使肾脏对水的重吸收功能降低,增加尿量,从而降低血容量,起到降压的作用^[5]。

1.2 临床研究

1.2.1 对 365 名成年系统性高血压患者(DBP 95 ~ 114mmHg)采取随机、双盲、多中心研究,患者每天 1 次服用安慰剂或坎地沙坦,剂量分组为 2、4、8、16、32mg 共 8 周,任何剂量的坎地沙坦组与安慰剂组相比,均能有效降低血压($P < 0.005$)。在高剂量组时其降压效果尤为明显($P < 或 = 0.0001$)。在 16mg 和 32mg 剂量组,血压的平均下降为 10.7/7.8mmHg 和 12.6/10.2mmHg,而安慰剂组则是 0.3/2.6mmHg。在 16mg 和 32mg 剂量组,其降压有效率(SDBP < 90mmHg 或血压下降 ≥ 10mmHg)分别为 54% 和 64%^[6]。

1.2.2 一项临床研究表明,对于那些不能耐受血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂的充血性心力衰竭病人,使用 candesartan cilexetil 则有良好的耐受性。在这项随机、双盲实验中,这些患者对 ACE 抑制剂的反应有咳嗽(67%)、低血压(15%)或肾功能不全(11%),结果表明,中途退出者的人数在 candesartan cilexetil 组与安慰剂组之间无显著差异(分别为 82.7% 比 86.8%)^[7]。

1.2.3 对 8 名原发性高血压患者的研究发现,给予

坎地沙坦 8mg, qd。可以提高病人对胰岛素的灵敏度, 可以改善由于原发性高血压患者的高胰岛素血症导致的钠潴留。

1.2.4 对 277 名坐位 DBP 为 95 ~ 109mmHg 的患者的研究中发现, 每天服用 1 次坎地沙坦和每天服用 2 次坎地沙坦(总用量相同)在第 8 周时, SDBP 的降低十分相近, 两组的 DBP 和 SBP, 血压的峰和谷值, 坐位和立位血压均未发现具有临床意义的差异。说明在临床上, 坎地沙坦每天一次用药即可达到很好的效果^[8]。

1.2.5 对 928 名高血压患者进行的多中心研究(8 周至 12 周)发现, 坎地沙坦对轻到中度的高血压患者和具有肾功能障碍的患者的降压有效率为 72% 和 63%。同时, 副作用发生率为 9.9% 和 7.3%。同青年组相比, 老年组的有效率和耐受性未见有差异^[9]。

2 药代动力学

2.1 正常人群的药代动力学

2.1.1 在青年志愿者(19 ~ 40 岁)和老年志愿者(65 ~ 78 岁)组中, 血清和血浆中被分析出含有 candesartan cilexetil、坎地沙坦和它的灭活代谢产物——CV-15959。坎地沙坦的 AUC 和 C_{max} 显示出了它们与给药剂量的正比关系, 表明了老年组和青年组中的线性药代动力学。青年组 $T_{1/2}$ 近似于 9h, T_{max} 近似于 4h, 重复给药后, 该药在体内几乎未见蓄积。所有老年组单次给药和重复给药后的 AUC 和 C_{max} 与青年组相比均增加 50%, 然而在老年组, 也未见药物蓄积发生。老年组的 $T_{1/2}$ 约为 9 ~ 12h。未见在药物的分布方面存在性别差异。

2.1.2 一项研究发现坎地沙坦有效血药浓度达 36h, 坎地沙坦通过粪便(2/3)和尿(1/3)排泄^[9]。

2.2 特殊药代动力学

2.2.1 对 232 名不同性别(28 ~ 69 岁; 54 ~ 110kg)的高血压患者, 采用双盲、安慰剂对照研究。患者分别服用 candesartan cilexetil 不同剂量。结果发现, $T_{1/2}$ 为 29h, 年龄和体重对药物的分布和消除有影响, 年龄、体重、性别对浓度—效果曲线无影响。

2.2.2 在一组多剂量给药研究中发现, 轻到中度肝功能不全的患者与志愿者的血浆药代参数没有很大差异; 轻、中、重度肾功能不全患者与志愿者相比, 其血浆 C_{max} 、AUC(c ~ t)、 $T_{1/2}$ 以及坎地沙坦的灭活代谢产物(CV15959)均有显著意义的增加。然而, 在 8mg 组中未发现那些肾功能严重不全需要透析的病人体内药物积蓄。所以, 8mg/次, 1 次/日的坎地

沙坦适合于轻到重度肝肾功能不全的病人使用^[11]。

3 疗效比较

3.1 在一项研究中发现, 服用 candesartan cilexetil 比 ACE 抑制剂和利尿剂更耐受和有效, 与 candesartan cilexetil 相比, 服用依那普利的患者干咳次数增加, 而服用氢氯噻嗪则会伴有更多不利的新陈代谢变化。研究还发现, 该药的作用方式尤其适合绝经后妇女, 它能降低血管收缩, 并提高因缺乏雌激素而引起的不利影响的内皮活性^[12]。

3.2 实验表明, candesartan cilexetil 显示比氯沙坦的效能更大, 作用时间更长, 并呈现线性的剂量—效应曲线, 而氯沙坦及缬沙坦的曲线是“较平坦的”。虽未与依普沙坦做直接比较, 但该药的主要缺点是初始时每日给药 2 次, 而 candesartan cilexetil 和其他血管紧张素 II 拮抗剂日给药 1 次^[13]。

4 药物相互作用

4.1 在坎地沙坦与氢氯噻嗪、硝苯地平、格列苯脲、华法令、地高辛及口服避孕药的相互作用的研究中发现, 硝苯地平、格列苯脲、地高辛及口服避孕药与坎地沙坦合用后药物的血浆浓度没有改变。氢氯噻嗪与坎地沙坦合用后导致轻微的 AUC 的降低, 但这仍在规定的生物等值之内。坎地沙坦使华法令的血浆谷浓度下降约 7%, 这对凝血酶原的时间没有影响。与氢氯噻嗪合用, 可以使坎地沙坦的生物利用度和 C_{max} 有显著意义的提高(分别为 18% 和 25%)。其他合用的药物对坎地沙坦的药代动力学参数无影响, 这说明坎地沙坦无论是单一用药还是与其他药物合用, 均有很好的耐受性^[14]。

4.2 通过自发性高血压大鼠模型研究坎地沙坦与其他抗高血压药物的相互作用, 实验证明使用氢氯噻嗪 10 mg · kg⁻¹ 后, 血压只有轻微下降, 但当与 candesartan cilexetil 合用后, 其降压作用明显增强。马尼地平与 candesartan cilexetil 合用后, 有相加的降压效果。服用哌唑嗪 1 mg · kg⁻¹ 1h 后, 血压下降 40 ~ 50 mmHg, 当与 candesartan cilexetil 联合使用时, 降压效果可达 100 mmHg。服用阿替洛尔 50 mg · kg⁻¹ 后, 血压下降为 10 ~ 20 mmHg, 加用 candesartan cilexetil 后, 其降压效果也只能达到单用 candesartan cilexetil 的效果。candesartan cilexetil 和氢氯噻嗪对心率无影响, 而马尼地平与哌唑嗪能导致反射性心动过速, 阿替洛尔则使心率减慢。结果表明, 上述药物与 candesartan cilexetil 合用后能显著提高降压效果, 而 candesartan cilexetil 对其心率无影响。同时, 其与非甾体类抗炎药合用, 不会影响疗效^[15]。

5 不良反应

在实验中仅发现少数病人有头痛发生,并且,给药量增加后,未见不良反应发生数增加。物理检查、心电图、实验室检查等未见有显著意义的临床改变发生^[16]。

6 小结

坎地沙坦适用于各种类型高血压模型,无论是对人类还是动物的肾功能都有很好的作用,对于一些肾脏受损的模型,有非常好的肾脏保护作用。坎地沙坦在对于各种类型的高血压都能够起到最大限度的降压作用的同时,还能最大限度的保护心肌,减少心血管肥厚及中风的发生。是非常有发展前景的新一代抗高血压药物。

参考文献

[1] Inada Y, Ojima M, Kanagawa R. Pharmacologic properties of candesartan cilexetil - possible mechanisms of long - acting anti-hypertensive action [J]. J Hum Hypertens, 1999,13(Suppl 1): S75.

[2] Shimizu M, Wang QD, Sjoquist PO. Combination of a calcium antagonist, a lipid - peroxidation inhibitor, and an angiotensin AT1 - receptor antagonist provides additive myocardial infarct size - limiting effect in pigs [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 1999, 34(4):512.

[3] Nakamura T, Obata J, Onizuka M. Candesartan prevents the progression of mesangioproliferative nephritis in rats[J]. Kidney Int Suppl, 1997. 63: S226.

[4] Matsuo T, Ishikawa E, Ohta M. Renal protective effect of candesartan cilexetil in spontaneously hypercholesterolemic rats [J]. Jpn J Pharmacol, 2002,88(3):300.

[5] Pollock DM, Morsing P. Combined treatment with ibuprofen and AT1 receptor antagonist candesartan in young spontaneously hy-

perensive rats[J]. JAm Soc Nephrol, 1999, 10(Suppl 11): S116.

[6] Pollock DM, Morsing P. Effects of candesartan cilexetil in patients with systemic hypertension. Candesartan Cilexetil Study Investigators[J]. Am J Cardiol, 1998,82(8):961.

[7] 骆淑珍摘. 充血性心衰者对 candesartan 耐受性好[J]. 国外药讯, 2000,8:18.

[8] Zuschke CA, Keys I, Munger MA. Candesartan cilexetil; comparison of once - daily versus twice - daily administration for systemic hypertension. Candesartan Cilexetil Study Investigators [J]. Clin Ther, 1999,21(3): 464.

[9] Ogihara T, Arakawa K. Clinical efficacy and tolerability of candesartan cilexetil. Candesartan Study Groups in Japan [J]. J Hum Hypertens, 1999,13(Suppl 1): S27; discussion S33.

[10] Kulbertus H. Pharma - clinics. The drug of the month. Candesartan (Atacand)[J]. Rev Med Liege, 1999,54(6):557.

[11] de-Zeeuw D, Remuzzi G, Kirch W. Pharmacokinetics of candesartan cilexetil in patients with renal or hepatic impairment[J]. J Hum Hypertens. 1997,11(Suppl 2):S37.

[12] 曹莉莉摘. Candesartan 的试验表明对妇女有益[J]. 国外药讯, 1999,6:25.

[13] 景 新摘. 美国批准 candesartan[J]. 国外药讯, 1998,11:19.

[14] Jonkman JH, van-Lier JJ, van Heiningen PN. Pharmacokinetic drug interaction studies with candesartan cilexetil [J]. J Hum Hypertens, 1997,11(Suppl 2):S31.

[15] Wada T, Sanada T, Ojima M, et al. Combined effects of the angiotensin II antagonist candesartan cilexetil (TCV - 16) and other classes of antihypertensive drugs in spontaneously hypertensive rats[J]. Hypertens Res, 1996,19(4):247.

[16] Hubner R, Hogenmann AM, Sunzel M. Pharmacokinetics of candesartan after single and repeated doses of candesartan cilexetil in young and elderly healthy volunteers [J]. J Hum Hypertens, 1997,11(Suppl 2):S19. 收稿日期:2003-05-29

· 药物不良反应与相互作用 ·

重组人干扰素 α - 2b 致脱发 1 例

唐 冰, 陈 燕, 尚北城(成都军区昆明总医院, 云南昆明 650032)

中图分类号:R977.6 文献标识码:D 文章编号:1006-0111(2003)04-0213-01

1 临床资料

患者,男,25岁,因乙型肝炎就诊。于2002年7月9日~27日给予重组人干扰素α-2b 300万U(商品名安福隆,天津华立达生物工程有限公司,批号:020601),肌注,1次/2d。从7月15日起,患者晨起时发现头发脱落较以前有明显增加,平均日脱发量在50根以上,至7月27日该患者头发已明显

稀疏。给予停药处理,并密切观察病情变化,2周后头发大量掉落情况缓解。

2 讨论

该类药品为目前治疗病毒性疾病的常用药,其常见的不良反应为发热、寒战、乏力等感冒样症状,本例所造成的不可恢复的脱发现象极为罕见,虽然其机制目前尚不清楚,但临床治疗时应加以注意。

收稿日期:2003-01-24