

中国新药与临床杂志(Chin J New Drugs Clin Rem), 2003年2月 22(2):71-74.

## 甲磺酸氨氯地平与苯磺酸氨氯地平治疗原发性高血压的比较

王启贤, 杨源, 杨西云, 赵玲

(昆明医学院第一附属医院 心血管内科, 云南昆明 650032)

[关键词] 氨氯地平; 高血压; 药物评价

[摘要] 目的: 甲磺酸氨氯地平与苯磺酸氨氯地平治疗原发性高血压的疗效比较。方法: 122例原发性高血压病人, 68例给予甲磺酸氨氯地平, 另外54例服用苯磺酸氨氯地平, 均5~10 mg, qd × 8 wk。治疗前后作血压测定、血生化检验、血常规、尿常规、心电图。结果: 甲磺酸氨氯地平与苯磺酸氨氯地平总有效率分别为97%和96%, 显效率为82%和74%, 2组比较差异无显著意义( $P > 0.05$ ); 2组不良反应均轻微, 组间比较无统计学差异。结论: 甲磺酸氨氯地平与苯磺酸氨氯地平一样治疗有效、安全, 不良反应少, 而且有良好的耐受性, 是轻、中度高血压满意的降压药物。

[中图分类号] R544.105; R972.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-766X(2003)02-0071-04

氨氯地平(amlodipine)作为新一代的双氢吡啶类钙通道阻滞药, 具有阻止钙离子进入细胞膜, 直接舒张血管平滑肌细胞, 而起到扩张血管、降血压的作用。与其他钙通道阻滞药相比, 该药具有生物利用度高、 $T_{1/2}$ 长达35~50 h、达峰后持续时间较久的特点。自苯磺酸氨氯地平(amlodipine besylate)上市5 a来, 已在50余国及地区使用, 主要适应证为高血压、心绞痛, 其疗效较为满意, 不良反应较少。赛诺制药有限公司(原云南康福制药有限公司)在国内首先成功合成了甲磺酸氨氯地平(amlodipine mesylate), 现与苯磺酸氨氯地平进行临床治疗对比研究, 评价其治疗原发性高血压的疗效。

### 材料与方 法

#### 病例选择

1 病例入选标准 门诊病例诊断为高血压病Ⅰ级和Ⅱ级病人的男女志愿者, 血压水平在以下范围: 舒

张压为12~14.6 kPa, 并且收缩压 $< 23.9$  kPa。受试者年龄18~68 a。受试者自愿参加, 同意停用非试验所用的其他抗高血压药物及影响血压的药物, 并且与试验医生配合。对每一位志愿参加的受试者, 告知研究目的、方法、预期的受益、可能的风险和不适。受试者退出试验不会影响今后的治疗及与医生的关系。知情同意书在病人得知上述情况后, 志愿签字从而成为受试者。

2 病例排除标准 收缩压 $> 23.9$  kPa或舒张压 $> 14.6$  kPa; 高血压合并视网膜3级及以上病变(K-W氏分级法); 脑病、脑血管病(6 mo之内发病); 心肌梗死(6 mo之内发病); 心力衰竭、器质性心脏病、糖尿病肾病、继发性高血压; 主动脉狭窄、原发性醛固酮增多症、肾脏病变、嗜铬细胞瘤、皮质醇增多症; 大动脉瘤或夹层动脉瘤; 妊娠; 胃肠病变或胃肠手术后有可能影响药物吸收; 肝、肾功能受损; 血清胆红素在正常值上限的1.5倍及以上; AST(或ALT)在正常值上限2倍及以上; 肌酐在正常值上限1.5倍及以上; 对二氢吡啶类钙通道阻滞药过敏; 精神性疾病病人, 无自知力, 不能确切表述病情; 试验期间同时服用可能影响血压的其他药物或其他不适合入选者。

3 病例剔除标准 未按设定要求服药, 无法判定疗效; 服用禁用药; 由于不良反应而终止用药。

4 2组治疗前基本情况 入选病例共122例, 分为2组。甲磺酸氨氯地平组68例, 男性38例, 女性30例, 年龄( $51 \pm 9$ ) a, 体重( $65 \pm 9$ ) kg, 高血压病程

[收稿日期] 2001-01-16 [接受日期] 2002-03-05

[作者简介] 王启贤(1959-)男, 云南省昭通市人, 副教授, 博士, 1983年7月毕业于昆明医学院, 获医学学士学位, 1994年7月毕业于昆明医学院, 获心血管病硕士学位, 1997年12月毕业于浙江大学医学院, 获心血管病博士学位, 1998年3月至现在在昆明医学院第一附属医院心血管内科工作。主要从事冠心病、高血压病、心血管分子生物学等方面的研究。

[联系人] 王启贤。Phn: 86-871-532-4888, ext 2502。E-mail: wqixian@sohu.com

(9±7) a, 治疗前收缩压(19.8±1.4) kPa, 舒张压(13±4) kPa; 苯磺酸氨氯地平组 54 例, 男性 40 例, 女性 14 例, 年龄(55±5) a, 体重(69±10) kg, 高血压病程(7±7) a, 治疗前收缩压(20.2±1.1) kPa, 舒张压(13.6±0.7) kPa。治疗前心率、以及伴有冠心病、糖尿病和高脂血症的比例均无统计学差异。

研究方法

1 试验设计 采用对照试验设计进行研究, 甲磺酸氨氯地平组给予受试药物甲磺酸氨氯地平, 为赛诺制药有限公司研制生产, 生产许可证号为“国药准字 20000708”, 苯磺酸氨氯地平组给予对照药苯磺酸氨氯地平, 为辉瑞(中国)制药有限公司生产, 生产许可证号为(95)卫药准字 J-46 号。临床试验开始前若已服用降压药物的受试者, 需停用原降压药, 口服安慰剂 2 wk 后, 进入临床试验期, 近 2 wk 内未服用降压药的受试者可直接进入临床试验期。

2 组均在每日早餐后服药, 开始剂量为 5 mg(1 片) qd, wk 2 未达效者, wk 3 起加量至 10 mg(2 片), 每日最大剂量不超出 10 mg。总疗程为 8 wk。

2 临床观察项目和指标 治疗前后进行常规体检、血常规、尿常规、血生化及心电图检查。血压由固定医生测试, 血压单位 kPa, 采用水银柱血压计, 受试者测量前 30 min 内不喝浓茶或咖啡, 受试者应先至少休息 15 min, 肌肉放松, 呼吸自然。测量时受试者体位为座位, 右上臂测量共 3 次, 取舒张压相差不超过 0.53 kPa 的 2 次, 取其平均值作为血压记录, 舒张压以消音点(Korotkoff phase V)为准。血压测定时间: 治疗前血压是指停用原降压药后, 服用安慰剂 wk 2 内 3 次血压的平均值; 治疗期血压是指 wk

1 2 4 6 内在服药后 3~4 h 测量所得的血压值; 治疗结束血压是指疗程最后 1 wk 所测 3 次血压平均值。在测血压的同时观察记录症状、心率、心律变化。

3 不良反应监测 根据治疗前后的主诉症状、体征以及实验室检查结果进行比较后得出, 并进行 2 组比较。

4 疗效评价 按 1998 年心血管药物临床试验评价方法的建议[刘国仗, 胡大一, 陶萍, 等. 心血管药物临床试验评价方法的建议. 中华心血管病杂志, 1998 26(1): 5-11.]

5 统计学方法 治疗前后计量资料采用 *t* 检验, 疗效分析采用 Ridit 分析。

结 果

治疗前后收缩压、舒张压和心率变化 与治疗前比较, 甲磺酸氨氯地平组收缩压从(19.8±1.4) kPa 下降到(16.7±1.2) kPa(*P*<0.01), 舒张压从(13.4±0.6) kPa 下降到(11.1±1.0) kPa(*P*<0.01), 心率无特殊变化, 苯磺酸氨氯地平组收缩压从(20.2±1.1) kPa 下降到(17.2±1.4) kPa(*P*<0.01), 舒张压从(13.6±0.7) kPa 下降到(11.3±1.0) kPa(*P*<0.01), 心率无特殊变化(*P*>0.05)。2 组比较, 治疗前及治疗后 1 2 4 6 8 wk 收缩压、舒张压、心率之间均无统计学显著差异。见表 1。

2 组降压疗效比较 2 组之间降压疗效比较, 经 Ridit 分析, 差异无显著意义(*P*>0.05)。见表 2。

表 1 甲磺酸氨氯地平组与苯磺酸氨氯地平组治疗前后血压、心率的变化( $\bar{x} \pm s$ ) Tab 1 Changes of blood pressure and heart rate of hypertensive patients before and after amlodipine mesylate and amlodipine besylate treatment

时间	苯磺酸氨氯地平组( n = 54 )			甲磺酸氨氯地平组( n = 68 )		
	收缩压/kPa	舒张压/kPa	心率/次·min <sup>-1</sup>	收缩压/kPa	舒张压/kPa	心率/次·min <sup>-1</sup>
治疗前	20.2±1.1	13.6±0.7	79±5	19.8±1.4	13.4±0.6	75±8
治疗后 1wk	17.4±1.6	11.2±1.3	77±5	17.5±1.5	11.7±1.2	75±6
差值	-4.4±1.4 <sup>c</sup>	-3.1±1.2 <sup>c</sup>	-3.0±2.1 <sup>c</sup>	-3.2±1.5 <sup>cd</sup>	-3.1±0.8 <sup>cd</sup>	-2±3 <sup>ce</sup>
2wk	16.9±1.4	11.4±1.2	79±8	17.1±1.7	11.4±1.1	75±5
差值	-4.7±1.3 <sup>c</sup>	-3.0±1.3 <sup>c</sup>	2.0±1.9 <sup>c</sup>	-3.3±1.4 <sup>cd</sup>	-3.2±0.8 <sup>cd</sup>	-2±3 <sup>cd</sup>
4wk	17.0±1.2	10.9±1.1	75±3	16.7±1.2	11.1±1.0	76±6
差值	-4.5±1.2 <sup>c</sup>	-3.2±1.2 <sup>c</sup>	-4.1±2.0 <sup>c</sup>	-4.2±1.2 <sup>cd</sup>	-3.3±0.8 <sup>cd</sup>	3.0±2.1 <sup>cd</sup>
6wk	17.3±1.1	11.1±1.3	75±6	16.8±0.9	11.2±0.9	76±6
差值	-4.4±1.2 <sup>c</sup>	-3.1±1.2 <sup>c</sup>	-4.2±1.1 <sup>c</sup>	-4.1±1.1 <sup>cd</sup>	-3.4±0.8 <sup>cd</sup>	2±3 <sup>cd</sup>
8wk	17.2±1.4	11.3±1.0	75±3	16.7±1.2	11.1±1.0	75±6
差值	-4.3±1.3 <sup>c</sup>	-3.2±1.2 <sup>c</sup>	-4±3 <sup>c</sup>	-4.3±1.2 <sup>cd</sup>	-3.3±0.8 <sup>cd</sup>	-1.1±1.1 <sup>cd</sup>

2 组治疗后不同时间与治疗前比较, 经 *t* 检验: <sup>a</sup>*P*>0.05, <sup>b</sup>*P*<0.01。2 组间比较, 经 *t* 检验: <sup>d</sup>*P*>0.05, <sup>e</sup>*P*<0.05, <sup>f</sup>*P*<0.01

表2 甲磺酸氨氯地平组与苯磺酸氨氯地平组的疗效构成比较(例%) ] Tab 2 The comparison of curative effect of amlodipine mesylate and amlodipine besylate

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率	$\bar{R}$
苯磺酸氨氯地平	54	4(7.4)	12(22)	2(4)	(96)	0.5408
甲磺酸氨氯地平	68	5(8.2)	10(15)	2(3)	(97)	0.5 <sup>a</sup>

2组间比较,经Ridit分析: $P>0.05$

治疗前后实验室指标的变化 甲磺酸氨氯地平组与苯磺酸氨氯地平组在治疗前后血常规、肝、肾功能、血糖、血脂等均无显著性变化。

2组用药剂量比较 甲磺酸氨氯地平组用5 mg 42例,10 mg 26例;苯磺酸氨氯地平组用5 mg 46例,10 mg 8例。甲磺酸氨氯地平组与苯磺酸氨氯地平组治疗8 wk末服用药物的剂量比较,经 $\chi^2$ 检验,差异有非常显著意义( $P<0.01$ )。

不良反应 治疗期间部分病人出现头痛、水肿、面红、心悸、头晕、皮疹等不良反应,其中甲磺酸氨氯地平组共有12例(18%),苯磺酸氨氯地平组共有9例(17%)。2组之间无统计学差异,以上不良反应均未影响继续治疗,无病人因不良反应而终止治疗。大多数病人的不良反应在服药过程中自行缓解,没有病人因不良反应而采取治疗措施。

## 讨 论

氨氯地平每日早餐后服药1次,可控制血压24 h以上。尤其是对清晨病人醒后的血压高峰期的血压升高也能控制,该高峰期最易发生心、脑血管并发症,故氨氯地平对病人有保护作用。研究表明,氨氯地平降压作用的谷/峰比值较高,血压平稳降低,已为国内外许多研究证实<sup>[1-4]</sup>。

本研究显示甲磺酸氨氯地平,每日服药1次,具有明显的降压疗效,与苯磺酸氨氯地平比较统计学无明显差异,表明甲磺酸氨氯地平与苯磺酸氨氯地平降压疗效相同。心率虽有一定变化,但均在正常范围,无临床指导意义。各项实验室指标如血常规、肝功能、肾功能、血糖、血脂无明显改变。该观察发现甲磺酸氨氯地平的不良反应少,大多数病人的不良反应在服药过程中自行缓解,没有病人因不良反应而采取治疗措施或终止治疗。但在用量上,甲磺酸氨氯地平要明显大于苯磺酸氨氯地平。

总之,甲磺酸氨氯地平作为新型长效的双氢吡啶类钙离子拮抗药,与苯磺酸氨氯地平一样,不但血压下降平稳而持久,而且无反射性心动过速,不良反

应少,有良好的耐受性,是轻、中度高血压满意的降压药物。

## [ 参考文献 ]

- [1] 王宪行,金翠燕,钱 珠,等.氨氯地平治疗轻、中度高血压的多中心研究[J].高血压杂志,1997,5 Suppl: 27-29.
- [2] MURDOCH D,HEEL RC. Amlodipine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic, and therapeutic use in cardiovascular disease[J]. Drugs, 1991,41(3): 478-505.
- [3] 黄震华,顾 燕,许左隽,等.氨氯地平、非洛地平和缓释硝苯地平治疗高血压疗效比较[J].中国新药与临床杂志,2000,19(2): 111-113.
- [4] 郭冀珍,吴顺娣,杜 俭,等.缓释型硝苯地平与氨氯地平的降压作用比较[J].新药与临床,1997,16(3): 153-155.

Chin J New Drugs Clin Rem, 2003 Feb, 22(2): 71-74.

## Amlodipine mesylate vs amlodipine besylate in treating essential hypertension

WANG Qi-xian, YANG Yuan, YANG Xi-yun, ZHAO Ling

(Department of Cardiology, first affiliated hospital, Kunming Medical College, Kunming YUNNAN 650032, China)

[ KEY WORDS ] amlodipine; hypertension; drug evaluation

[ ABSTRACT ] AIM: To compare the effects of amlodipine mesylate and amlodipine besylate on essential hypertension. METHODS: Sixty-eight patients were treated with amlodipine mesylate, 5-10 mg·d<sup>-1</sup> and another fifty-four patients were treated with amlodipine besylate 5-10 mg·d<sup>-1</sup> for 8 wk. Blood pressure were taken before and after 1, 2, 4, 6, 8 wk amlodipine mesylate and amlodipine besylate treatment. Blood and urine routine, blood biochemics, ECG were examined before and after treatment. RESULTS: The total effective rate of amlodipine mesylate was 97%, remarkable effective rate of amlodipine mesylate was 82%; while those of amlodipine besylate were 96% and 74%. There was no significant difference ( $P>0.05$ ). Blood and urine routine, hepatic and nephritic function, blood lipids, blood

glucose were unchanged before and after treatment; the adverse reactions were mild, there were headache and flushed face. CONCLUSION: Amlodipine mesylate as well as amlodipine besylate is effective, safe and well tolerated in mild to moderate hypertensive patients.

## [ REFERENCES ]

[ 1 ] WANG XY, JIN CY, QIAN Z, *et al.* The efficacy of amlodipine

in multicenter study in patients with mild and moderate hypertension [ J ]. Chin J Hypertension ( in Chinese ), 1997, 5 ( Suppl ): 27-29.

[ 2 ] See above

[ 3 ] HUANG ZH, GU Y, XU ZJ, *et al.* Comparison of antihypertensive effects of amlodipine, felodipine and slow released nifedipine [ J ]. Chin J New Drugs Clin Rem ( in Chinese ) 2000, 19 ( 2 ): 111-113.

[ 4 ] GUO JZ, WU SD, DU J, *et al.* Comparison of hypotensive effects with slow release formulation nifedipine and amlodipine [ J ]. New Drugs Clin Rem ( in Chinese ), 1997, 16 ( 3 ): 153-155.

中国新药与临床杂志(Chin J New Drugs Clin Rem), 2003年2月22(2):74-77.

## 反相高压液相色谱法测定亚叶酸钙制剂的含量及其稳定性考察

郑璐侠\* 段更利 高敏洁 程务本

(复旦大学药学院 药物分析教研室, 上海 200032)

[ 关键词 ] 色谱法; 高压液相; 亚叶酸钙; 药物稳定性

[ 摘要 ] 目的: 建立反相高压液相色谱法测定亚叶酸钙片剂和胶囊含量的方法, 同时检查其有关物质, 并进行稳定性考察。方法: 采用 Lichrosorb C<sub>18</sub> 色谱柱, 以乙腈: 10 mmol·L<sup>-1</sup> 醋酸钠-三乙胺缓冲液(冰醋酸调 pH 至 5.5) (4:96) 为流动相, 流速 1.2 mL·min<sup>-1</sup>, 检测波长 286 nm, 柱温为常温。结果: 在色谱条件下, 亚叶酸钙制剂的分析不受辅料和降解产物的干扰, 其检测限为 0.04 μg, 定量限为 0.12 μg, 在 12.5 ~ 150 mg·L<sup>-1</sup> 范围内线性关系良好 (r = 0.9998), 加样回收率为 99% ~ 101%, 日内、日间 RSD < 3.0%。结论: 本法灵敏准确, 方便实用。

[ 中图分类号 ] R917; R979.3; R973.3

[ 文献标识码 ] A

[ 文章编号 ] 1007-7669(2003)02-0074-04

亚叶酸钙 (calcium folinate) 为抗贫血、解毒药, 临床上常用于甲氨蝶呤过量或大剂量治疗后所引起的严重毒性反应。近年来试验和临床资料结果表明, 亚叶酸钙与氟尿嘧啶联合用药, 可加强氟尿嘧啶的抗癌效果, 因而在临床上具有较好的使用前景<sup>[1]</sup>。国外文献报道大多采用梯度洗脱高效液相

色谱法 (HPLC)<sup>[2-4]</sup>, 本实验室曾经建立反相离子对 HPLC 法测定血浆中亚叶酸钙的含量<sup>[5]</sup>, 该法同样适用于其原料和制剂的检测。但考虑到所采用的离子对试剂价格昂贵, 需从国外进口, 且对色谱柱的损伤较大, 不利于药厂对该药原料和制剂的质量控制。故本研究建立反相 HPLC 法测定亚叶酸钙制剂的含量, 方法更为简便实用, 同时将此法用于亚叶酸钙制剂的稳定性考察, 证实该法的可行性。本课题是国内开发的四类新药的组成部分, 其研究结果为亚叶酸钙制剂的开发提供质检资料。

## 材料和方法

仪器和试剂 法国 Gilson 高效液相色谱仪。亚叶酸钙对照品 (99.85%, 批号: WA 13983, 瑞士 Fluka 公司); 亚叶酸钙片剂 (每片 15 mg, 批号: 980508, 980509, 980511) 胶囊 (每粒 25mg, 批号: 980501, 980502, 980507) 均由浙江万马医药开发总公司提供。乙腈为 HPLC 级, 三乙胺、冰醋酸、醋酸钠为 AR 级, 水为去离子水。

[ 收稿日期 ] 2002-01-07 [ 接受日期 ] 2002-04-11

[ 作者简介 ] 郑璐侠 (1976 - ), 女, 河南洛阳人, 硕士, 主要从事药品检验工作。

[ 联系人 ] 郑璐侠。Phn 86-21-6470-3139

\* 现在: 上海市药检所工作, 上海 200233