

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research苯磺酸左氨氯地平/富马酸比索洛尔固定复方
治疗轻中度原发性高血压的剂量探索:一项
多中心、随机、双盲、II期临床试验**Dose – finding study of amlodipine besilate/bisoprolol fumarate fixed – dose combination in the treatment of mild to moderate essential hypertension: A multicenter, randomized, double – blind, phase II clinical trial**陈源源¹, 孙宁玲¹, 刘凤江²,
屈艳玲³, 田立⁴, 刘莹⁵,
陈贝健⁶, 杨志星⁷, 杨新春⁸

(1. 北京大学人民医院, 北京 100044; 2. 施慧达药业集团有限公司, 吉林 吉林市 134300; 3. 运城市中心医院, 山西 运城 044099; 4. 河北医科大学第一医院, 河北 石家庄 050000; 5. 辽宁省人民医院, 辽宁 沈阳 110016; 6. 菏泽市立医院, 山东 菏泽 274006; 7. 山西省心血管病医院, 太原 030024; 8. 首都医科大学附属北京朝阳医院, 北京 100161)

CHEN Yuan – yuan¹, SUN Ning – ling¹,
LIU Feng – jiang², QU Yan – ling³,
TIAN Li⁴, LIU Ying⁵,
CHEN Bei – jian⁶, YANG Zhi – xing⁷,
YANG Xin – chun⁸

(1. People's Hospital of Peking University, Beijing 100044, China; 2. Shihuida Pharmaceutical Group, Jilin 134300, Jilin Province, China; 3. Yuncheng Central Hospital of Shanxi Province, Yuncheng 044099, Shanxi Province, China; 4. The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China; 5. The People's Hospital of Liaoning Provincial, Shenyang 110016, Liaoning Province, China; 6. Heze Municipal Hospital, Heze 274006, Shandong Province, China; 7. Shanxi Cardiovascular Hospital, Taiyuan 030024, Shanxi Province, China; 8. Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China)

作者简介: 陈源源 (1961 –), 女, 主任医师, 主要从事高血压疾病相关研究

通信作者: 孙宁玲, 教授, 主任医师, 博士生导师
MP: 13701333202

E – mail: sunnl@263. net

摘要:目的 评价苯磺酸左氨氯地平片和富马酸比索洛尔片的不同剂量组合与安慰剂和对照药相比的有效性和安全性。**方法** 多中心、随机、双盲、双模拟、安慰剂与阳性药对照的剂量探索研究, 入组患者为 1~2 级原发性高血压患者, 在安慰剂 14 d 后随机分为 5 组, 即: A 组 (安慰剂组)、B 组 (苯磺酸左氨氯地平 2.5 mg/安慰剂组)、C 组 (富马酸比索洛尔 5 mg/安慰剂组)、D 组 (苯磺酸左氨氯地平 2.5 mg/富马酸比索洛尔 2.5 mg 组) 和 E 组 (苯磺酸左氨氯地平 2.5 mg/富马酸比索洛尔 5 mg 组), 治疗 56 d。治疗后 14、28、56 d 分别测定诊室血压, 分析每组主要指标即舒张压的降压幅度和次要指标即收缩压的降压幅度、有效性, 并进行安全性评估。**结果** 治疗 56 d 后, 舒张压下降幅度各组分别为 A 组 (3.26 ± 8.09) mmHg、B 组 (8.89 ± 6.97) mmHg、C 组 (7.89 ± 6.48) mmHg、D 组 (12.64 ± 6.49) mmHg、E 组 (13.46 ± 7.80) mmHg。B、C、D 及 E 组与 A 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$); D 组及 E 组 (联合治疗组) 与 B 组及 C 组 (单药治疗组) 间比较降压幅度均有显著性 $P < 0.01$; 联合治疗组之间 (D 组与 E 组) 及单药治疗组之间 (B 组与 C 组) 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在降低收缩压方面, B 组 (下降 13.39 ± 11.48 mmHg)、D 组 (下降 17.55 ± 10.31 mmHg) 及 E 组 (下降 20.60 ± 13.06 mmHg) 与 A 组 (下降 5.55 ± 13.19 mmHg) 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$); E 组与 B 组及 C 组比较, $P < 0.001$; D 组与 C 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 两个联合治疗组 D 与 E 组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 2.5 mg 苯磺酸左氨氯地平片联合 2.5 mg 富马酸比索洛尔片和 2.5 mg 苯磺酸左氨氯地平片联合 5 mg 富马酸比索洛尔片组均有很好的降压幅度和疗效, 在降低舒张压方面优于单药苯磺酸左氨氯地平和富马酸比索洛尔, 且安全耐受性好。

关键词: 原发性高血压; 随机、双盲、安慰剂对照; 血压降低幅度; 安全性

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.06.001

中图分类号: R969 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2026)06-0751-08

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of different dose combinations of levamlodipine besilate tablets and bisoprolol fumarate tablets compared with placebo and control. **Methods** A multicenter, randomized, double – blind, double – dummy, placebo – positive drug – controlled dose – finding study in which patients with grade 1 – 2 essential hypertension were randomly divided into 5 groups after 14 days of placebo, namely: group A (placebo group), group B (levamlodipine besilate 2.5 mg/placebo), group C (bisoprolol

5 mg/placebo), group D (levamlodipine besilate 2.5 mg/bisoprolol fumarate 2.5 mg group) and E group (levamlodipine besilate 2.5 mg/bisoprolol fumarate 5 mg group), treated for 56 days. 14 days, 28 days, and 56 days after treatment, the main indicators – diastolic blood pressure, and the secondary indicators – systolic blood pressure, were analyzed, and the efficacy and safety were analyzed. **Results** After 56 days of treatment, the decrease in diastolic blood pressure was 3.26 ± 8.09 mmHg in group A, 8.89 ± 6.97 mmHg in group B, 7.89 ± 6.48 mmHg in group C, 12.64 ± 6.49 mmHg in group D, and 13.46 ± 7.80 mmHg in group E. Compared with group A, groups B, C, D, and E, $P < 0.001$; the reduction of blood pressure between groups D and E (combination treatment group) and group B and C (monotherapy group) was significantly lower than that of group A $P < 0.01$, and $P > 0.05$ between combination treatment groups (D and E) and monotherapy groups (B and C groups). In terms of reducing systolic blood pressure, group B (decrease of 13.39 ± 11.48 mmHg), group D (decrease of 17.55 ± 10.31 mmHg) and group E (decrease of 20.60 ± 13.06 mmHg) and group A (decrease of 5.55 ± 13.19 mmHg) were $P < 0.001$; group E compared with group B and C, $P < 0.001$; compared between group D and C, $P < 0.01$; and $P > 0.05$ between groups D and E of the two combination treatment groups. **Conclusion** The 2.5 mg levamlodipine besilate tablets combined with 2.5 mg bisoprolol fumarate tablets and 2.5 mg levamlodipine besilate tablets combined with 5 mg bisoprolol fumarate tablets have good efficacy and are better than the single agent levamlodipine besilate or bisoprolol fumarate in reducing diastolic blood pressure, and are well tolerated.

Key words: essential hypertension; randomized; double – blind; placebo – controlled; blood pressure reduction; safety

高血压是导致疾病负担和经济负担较高的疾病,提高高血压达标率已成为高血压防治的策略。而治疗达标率与药物的疗效和依从性有关,鉴于单片固定复方(single – pill fixed combination, SPC)具有达标率高、依从性好、简单、经济效益比好的优势^[1-2],被 WHO 及 2024 年中国防治指南推荐^[3]。我国现有的 SPC 中有血管紧张素系统阻滞剂 + 利尿剂(A + D)复方、血管紧张素系统阻滞剂 + 钙拮抗剂(A + C)复方及钙拮抗剂 + β 受体阻滞剂(C + B)复方,在现有的 C + B 组方 SPC 中采用的钙拮抗剂是苯磺酸氨氯地平,而苯磺酸左氨氯地平是通过拆分技术所获得的氨氯地平的左旋体,具有平稳有效降压^[4-5]、抗动脉粥样硬化^[6-7]等特点,同时没有右旋体所带来的副作用^[8],有中国的知识产权和专利^[9-10]。因此探讨苯磺酸左氨氯地平联合比索洛尔(国产)的固定复方在高血压治疗中的有效性和安全性,将对临床血压管理提供新的治疗药物,并有一定的价值和意义。依据我国国家药品监督管理局药品审批中心(center for drug evaluation, CDE)的临床试验要求,开展活性药物(苯磺酸左氨氯地平/富马酸比索洛尔)与安慰剂对照的随机双盲临床试验。

材料、对象与方法

1 病例选择

本研究经北京大学人民医院(组长单位)伦理委

员会批准[伦理批号:2019PHA087 – 001]。全国 26 个研究中心筛选符合中国高血压防治指南诊断高血压标准的轻中度原发性高血压的患者入组,年龄 18 ~ 70 岁,性别不限。参加试验之前自愿签署知情同意书(informed consent form, ICF)。按照研究方案排除了不应进入研究的患者。

2 药品、试剂与仪器

苯磺酸左氨氯地平片,规格:每片 2.5 mg,批号:190731、200739,批准文号:国药准字 H19991083,施慧达药业(吉林)有限公司生产;富马酸比索洛尔片,规格:每片 2.5 mg、5 mg,批号:NT001501、199920,批准文号:国药准字 H20060100、X19990258,德国默克公司生产。

3 研究方法

入选标准:①筛选期入选标准:年龄为 18 ~ 70(含 18、70)周岁;性别不限。根据《中国高血压防治指南》2018 年修订版的诊断标准,诊断为轻中度原发性高血压的患者。受试者(既适用于男性也适用于女性受试者)必须愿意采取有效的避孕措施(可能影响血压的口服避孕药除外),直到末次服用研究药物后至少 2 周后,或者已经绝经。参加试验之前自愿签署 ICF。②安慰剂导入期结束/随机前的入选标准:受试者平均坐位血压(血压测量在坐位静息 5 min 后进行,共测量 3 次,每隔 2 min 及以上测量 1 次,取平均值)为 $95 \text{ mmHg} \leq \text{坐位舒张压(sitting diastolic blood pres-}$

sure, DBP) < 110 mmHg。

排除标准:已知或怀疑为继发性高血压;诊室血压测量值,坐位 DBP ≥ 110 mmHg,或坐位收缩压(sitting systolic blood pressure, SBP) ≥ 180 mmHg;怀疑或已知白大衣高血压或有体位性低血压病史;试验期间需服用除研究药物以外的其他降血压药物的患者;既往或目前合并任何一种重大疾病史如6个月内急性心脑血管疾病、或影响研究评估如心律失常。严重肝肾功能异常、恶性肿瘤、严重免疫性疾病、哮喘、血糖控制不佳(空腹血糖 > 11.1 mmol $\cdot$ L⁻¹)的糖尿病患者;严重抑郁、焦虑障碍及严重睡眠障碍者;以及其他研究者判断受试者不适合参加本试验者。

试验设计:本研究为多中心随机、双盲、双模拟、安慰剂及阳性药物对照(1:1:1:1:1)试验,患者在安慰剂2周清洗后,符合入组标准者双盲随机分配至不同的试验组,每日1次(qd)口服,每次3片(包括安慰剂或苯磺酸左氨氯地平或富马酸氨氯地平的药物或模拟片),持续治疗56 d。治疗期结束后将进入约14 d的安全性随访期。

试验分组:A组安慰剂组、B组苯磺酸左氨氯地平片2.5 mg、C组富马酸比索洛尔片5 mg、D组苯磺酸左氨氯地平片2.5 mg/富马酸比索洛尔片2.5 mg、E组苯磺酸左氨氯地平片2.5 mg/富马酸比索洛尔片5 mg。试验流程见图1。

4 疗效评价

主要指标:以安慰剂导入期后血压作为基线,完成约56 d治疗后不同组别间,坐位 DBP 相对

基线的变化值。

次要指标:以安慰剂导入期后血压作为基线,完成约56 d治疗后不同组别间,坐位 SBP 相对基线的变化值。

有效率(治疗56 d后降压的有效率):血压达到正常(坐位 DBP < 90 mmHg,或 DBP 下降至少10 mmHg)的受试者例数百分比。

5 安全性评估

包括不良事件,完成约28、56 d治疗后心率相对基线的变化,实验室检查和12导联 ECG 检查等安全性参数。

6 血压检测方法

诊室静息5 min 坐位血压和脉搏的测量由研究人员在标准条件下按统一的规范采用电子血压计进行测量(mmHg)。被测量者取坐位,选优势侧上臂,每次访视血压共测量3次,每隔2 min 及以上测量1次,记录平均血压、心率。

7 统计学处理

用 SAS 9.4 或以上版本的统计分析软件进行,假设检验均采用双侧检验,采用 Fisher 确切概率法比较各组受试者依从性差发生率。说明各组基础情况是否可比,采用方差分析(analysis of variance, ANOVA)对各组进行比较,定性指标列出频数及百分数,采用卡方检验对各组进行比较。

7.1 有效性分析

将采用基于末次观测值结转法(last observation carried forward, LOCF)填补缺失值后的数据,对主要/

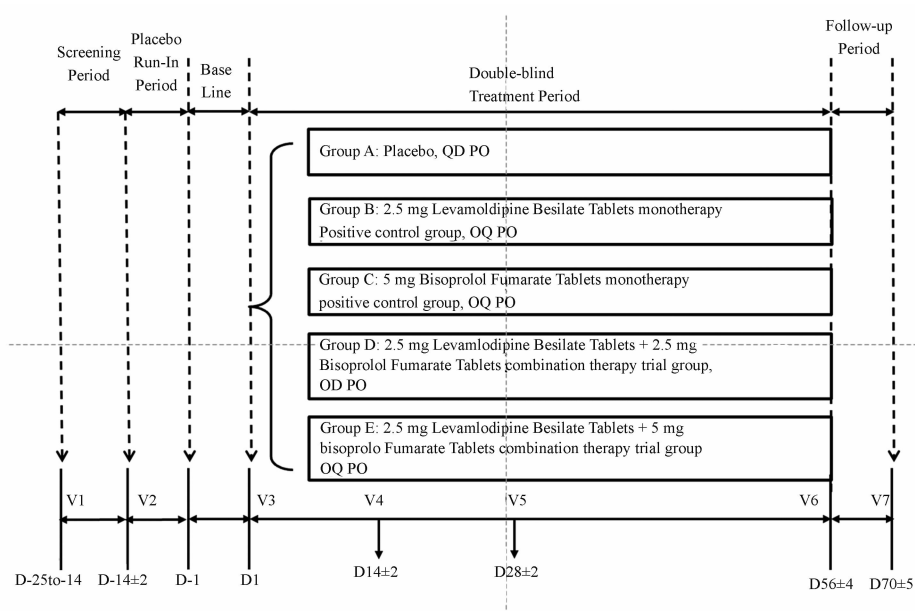


图1 试验流程图

Figure 1 Test flowchart

次要终点进行分析。采用配对 *t* 检验进行组内比较,采用 ANOVA 或 *Kruskal – Wallis* 秩和检验(若各组血压数据至少有一组不服从正态性)对各组治疗后相对于基线的变化进行组间比较。变化值的组间比较采用协方差分析(ANCOVA)。

7.2 依从性分析

采用 Fisher 确切概率法比较各组受试者依从性差发生率,并列出具依从性差受试者的详细情况。

7.3 安全性分析

对不良事件(adverse event, AE)根据 MedDRA V21.1 或以上版本进行编码。描述各组 AE、治疗期不良事件(treatment – emergent adverse event, TEAE),定义为从安慰剂导入期开始至研究结束期间发生的 AE)、对所有 AE 按照系统器官分类(system organ

class, SOC)和系统器官分类(system organ class, SOC),以及严重程度(轻度、中度和重度)进行总结。

结 果

1 入选人群评估

1.1 分析数据集

试验在 26 家研究中心纳入受试者并取得研究数据。随机入组 400 例受试者,5 组各 80 例进入 FAS 集。

1.2 一般情况

5 组人群在年龄、性别、高血压病程、BMI 和血糖、血脂、肌酐、尿酸等指标,基线时 5 组之间无差别($P>0.05$),见表 1。

表 1 5 组患者基本指标

Table 1 Basic indicators in five patient groups

Item	Group A (<i>n</i> = 80)	Group B (<i>n</i> = 80)	Group C (<i>n</i> = 80)	Group D (<i>n</i> = 80)	Group E (<i>n</i> = 80)
Age (years, $\bar{x} \pm s$)	50.93 $\pm$ 8.28	48.33 $\pm$ 9.66	47.39 $\pm$ 9.83	50.69 $\pm$ 8.82	50.80 $\pm$ 8.88
Gender (male/female, %)	70.00/30.00	73.75/26.25	70.00/30.00	66.25/33.75	68.75/31.25
Disease course (months, $\bar{x} \pm s$)	54.87 $\pm$ 57.44	58.47 $\pm$ 73.51	45.46 $\pm$ 59.40	58.46 $\pm$ 66.87	63.29 $\pm$ 77.04
BMI ($\text{kg} \cdot \text{m}^2$, $\bar{x} \pm s$)	27.00 $\pm$ 3.42	26.65 $\pm$ 1.53	26.97 $\pm$ 1.48	26.81 $\pm$ 1.41	26.17 $\pm$ 2.96
Heart rate (bpm, $\bar{x} \pm s$)	70.43 $\pm$ 7.12	72.76 $\pm$ 8.59	72.50 $\pm$ 9.50	71.14 $\pm$ 9.37	70.58 $\pm$ 7.97
Fasting blood glucose ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	5.47 $\pm$ 0.93	5.46 $\pm$ 0.83	5.48 $\pm$ 0.70	5.50 $\pm$ 0.98	5.50 $\pm$ 0.92
Total Cholesterol ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	4.83 $\pm$ 0.77	4.79 $\pm$ 0.94	4.88 $\pm$ 1.28	4.88 $\pm$ 0.93	4.82 $\pm$ 1.02
Triglyceride ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	1.68 $\pm$ 0.93	2.14 $\pm$ 2.03	2.07 $\pm$ 1.19	2.18 $\pm$ 2.25	1.79 $\pm$ 1.14
Serum creatinine ($\text{umol} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	70.79 $\pm$ 14.01	71.44 $\pm$ 14.10	70.75 $\pm$ 13.79	68.05 $\pm$ 12.51	73.31 $\pm$ 14.21
eGFR ($\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$, $\bar{x} \pm s$)	116.15 $\pm$ 27.63	117.33 $\pm$ 27.41	120.68 $\pm$ 37.16	118.89 $\pm$ 27.89	106.95 $\pm$ 24.06
Uric acid ($\text{umol} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	362.81 $\pm$ 84.13	374.33 $\pm$ 103.92	365.94 $\pm$ 103.99	363.93 $\pm$ 83.88	361.18 $\pm$ 89.34
Alanine aminotransferase (UI, $\bar{x} \pm s$)	26.07 $\pm$ 11.57	27.32 $\pm$ 14.91	28.01 $\pm$ 13.57	24.35 $\pm$ 14.26	24.98 $\pm$ 15.54

除年龄外,各组患者性别、病程、身高、体重组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。5 组 A、B、C、D 和 E 五组基线时心率组间差异均无统计学意义($P>0.05$),可见各组生理体征及心率基线水平均衡,

2 疗效分析

2.1 主要指标

坐位 DBP 的降压幅度:A、B、C、D、E 5 组完成 56 d 治疗后坐位 DBP 较基线差值(mmHg)分别为:3.26 $\pm$ 8.09、8.89 $\pm$ 6.97、7.89 $\pm$ 6.48、12.64 $\pm$ 6.49 和 13.46 $\pm$ 7.80。组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。进一步两两比较,除 C 组和 B 组比较($P=0.5800$),以及 E 组和 D 组较($P=0.7726$)外,其余组别比较差异有统计学意义($P<0.05$)。5 组间完成 56 d 治疗后舒张压水平变化见表 2、图 2。

2.2 次要疗效指标

2.2.1 收缩压的降压幅度

A、B、C、D、E 5 个组完成 56 d 治疗,坐位 SBP 较基线差值(mmHg)分别为:5.55 $\pm$ 13.19、13.39 $\pm$ 11.48、10.75 $\pm$ 11.19、17.55 $\pm$ 10.31 和 20.60 $\pm$ 13.06,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。进一步两两比较,D 组、E 组和 B 组降压效果均好于安慰剂对照组($P<0.05$);联合治疗组中 E 组的降压效果好于两个单药阳性对照组($P<0.05$);D 组降压效果好于 C 组;其余组别比较差异均无统计学意义。5 组间完成 56 d 治疗后收缩压水平变化见表 3、图 3。

2.3 有效率的比较

治疗 56 d 后 A 组的有效率 45.00%,B 组有效率

表2 5组治疗前后DBP变化情况及比较(全分析集)

Table 2 Changes and comparison in DBP before and after treatment in five groups (full analysis set collection, FAS)

Item	FAS collection				
	Group A <i>n</i> = 80	Group B <i>n</i> = 80	Group C <i>n</i> = 80	Group D <i>n</i> = 80	Group E <i>n</i> = 80
Baseline Mean $\pm$ SD	100.15 $\pm$ 3.76	100.95 $\pm$ 3.94	100.45 $\pm$ 3.95	99.29 $\pm$ 4.02	99.93 $\pm$ 4.22
14-day Mean $\pm$ SD	96.80 $\pm$ 7.76	90.70 $\pm$ 6.14	90.45 $\pm$ 7.16	86.25 $\pm$ 7.65	86.21 $\pm$ 8.68
28-day Mean $\pm$ SD	96.06 $\pm$ 8.90	90.06 $\pm$ 7.13	91.20 $\pm$ 7.61	86.21 $\pm$ 8.02	85.84 $\pm$ 7.92
56-day Mean $\pm$ SD	96.89 $\pm$ 9.21	92.06 $\pm$ 7.17	92.56 $\pm$ 7.34	86.65 $\pm$ 7.25	86.46 $\pm$ 8.26
Difference in changes before and after	3.26 $\pm$ 8.09	8.89 $\pm$ 6.97 [*]	7.89 $\pm$ 6.48 ^{*@}	12.64 $\pm$ 6.49 ^{*#}	13.46 $\pm$ 7.80 ^{*##@}
Comparison of differences before and after within the group					
Test statistic	<i>t</i> = 3.61	<i>t</i> = 11.41	<i>t</i> = 10.88	<i>t</i> = 17.41	<i>t</i> = 15.44
<i>P</i> value	0.0005	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Comparison of differences before and after between groups					
Test statistic	<i>F</i> = 25.89				
<i>P</i> value	<0.0001				

Note: ^{*}: Group B, C, D, E, compared with Group A, *P* < 0.001; [#]: Group D compared with Group B, *P* < 0.05; ^{##}: Group E compared with Group B and C, *P* < 0.001; [@]: Group D compared with Group E and Group B compared with Group C, *P* > 0.05.

表3 5组治疗前后SBP变化情况及比较(全分析集)

Table 3 Changes and comparison in SBP before and after treatment in five groups (full analysis set collection, FAS)

Item	FAS collection				
	Group A <i>n</i> = 80	Group B <i>n</i> = 80	Group C <i>n</i> = 80	Group D <i>n</i> = 80	Group E <i>n</i> = 80
Baseline Mean $\pm$ SD	144.75 $\pm$ 10.24	145.79 $\pm$ 10.11	144.53 $\pm$ 9.65	143.01 $\pm$ 10.31	146.21 $\pm$ 11.17
14-day Mean $\pm$ SD	140.05 $\pm$ 11.21	131.76 $\pm$ 10.13	134.18 $\pm$ 12.17	127.08 $\pm$ 11.24	127.65 $\pm$ 12.91
28-day Mean $\pm$ SD	140.71 $\pm$ 13.55	131.14 $\pm$ 10.88	134.95 $\pm$ 12.60	126.60 $\pm$ 11.69	126.56 $\pm$ 10.87
56-day Mean $\pm$ SD	139.20 $\pm$ 13.51	132.40 $\pm$ 9.86	133.78 $\pm$ 13.32	125.46 $\pm$ 10.58	125.61 $\pm$ 12.13
Difference in changes before and after	5.55 $\pm$ 13.19	13.39 $\pm$ 11.48 [*]	10.75 $\pm$ 11.19 ^{@@}	17.55 $\pm$ 10.31 ^{*#}	20.60 $\pm$ 13.06 ^{*##@}
Comparison of differences before and after within the group					
Test statistic	<i>S</i> = 623.50	<i>t</i> = 10.43	<i>t</i> = 8.59	<i>t</i> = 15.22	<i>t</i> = 14.11
<i>P</i> value	0.0018	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Comparison of differences before and after between groups					
Test statistic	<i>H</i> = 62.91				
<i>P</i> value	<0.0001				

Note: ^{*}: Group B, D, E, compared with Group A, *P* < 0.001; [#]: Group E compared with Group B and C, *P* < 0.01; Group D compared with Group C, *P* < 0.01; [@]: Group D compared with Group E and Group B compared with Group C, *P* > 0.05.

65.00%, C组有效率62.50%, D组有效率90.00%, E组有效率86.20%,不同时间段的有效率见表4。

2.4 疗效结论

从主要疗效指标和次要疗效指标分析,联合治疗试验组的降压效果均好于单药阳性对照组,在D组合E组联合治疗组中,2组疗效接近。似乎E组的有效期更高,但2个联合治疗组的疗效上无显著差别。

综上,2.5 mg 苯磺酸左氨氯地平片联合2.5 mg 或5 mg 富马酸比索洛尔片组均有很好的降压疗效,其中2.5 mg 苯磺酸左氨氯地平片/5 mg 富马酸比索洛尔片组在绝对值的降低方面更为明显。

3 安全性评估

3.1 治疗前后心率的变化

与基线相比,完成治疗后,除了A组和B组之外,

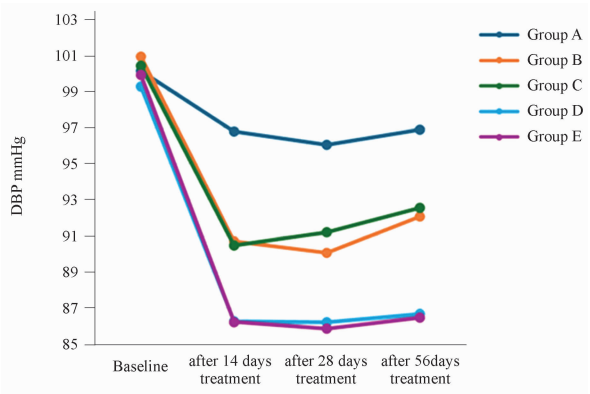


图2 5组坐位DBP(谷值)随疗程变化趋势图(全分析集)
Figure 2 Trend chart of sitting DBP (trough value) with treatment course in five groups (full analysis set,FAS)

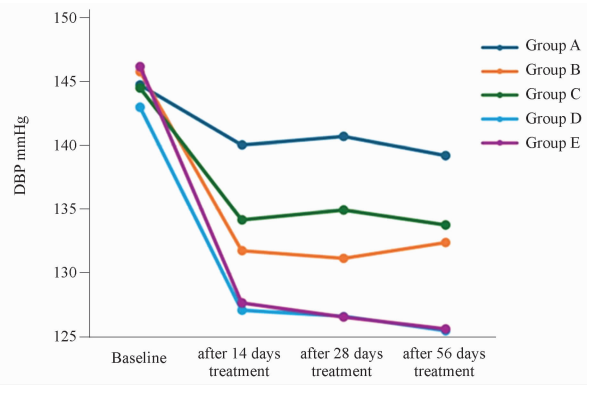


图3 5组坐位SBP(谷值)随疗程变化趋势图(全分析集)
Figure 3 Trend chart of sitting SBP (trough value) with treatment course in five groups in five groups(full analysis set,FAS)

表4 不同组别间完成约14、28、56 d治疗后降压有效率比较

Table 4 Comparison of the effective rate of antihypertensive treatment among different groups

Item	Group A <i>n</i> = 80	Group B <i>n</i> = 80	Group C <i>n</i> = 80	Group D <i>n</i> = 80	Group E <i>n</i> = 80
After 14 days' treatment	36. 25%	67. 50%	63. 75%	83. 75%	82. 50%
After 28 days' treatment	31. 25%	72. 50%	62. 50%	86. 25%	85. 00%
After 56 days' treatment	45. 00%	65. 00%	62. 50%	90. 00%	86. 25%
<i>P</i> value (intra - group comparisons)	<0. 05	<0. 05	<0. 05	<0. 05	<0. 05

表5 5组患者治疗前后心率变化及比较(安全集)

Table 5 Heart rate changes and comparison before and after treatment in five groups (safe analysis set,SAS)

项目	A组 <i>n</i> = 80	B组 <i>n</i> = 80	C组 <i>n</i> = 80	D组 <i>n</i> = 80	E组 <i>n</i> = 80
Baseline Mean ± SD	70. 43 ± 7. 12	72. 76 ± 8. 59	72. 50 ± 9. 50	71. 14 ± 9. 37	70. 58 ± 7. 97
28 - day Mean ± SD	72. 28 ± 9. 19	74. 27 ± 8. 94	67. 92 ± 9. 36	70. 58 ± 9. 45	67. 51 ± 9. 35
56 - day Mean ± SD	71. 30 ± 9. 07	71. 85 ± 8. 73	67. 45 ± 10. 95	66. 78 ± 8. 96	65. 28 ± 8. 59
Difference Mean ± SD	- 1. 36 ± 7. 40	0. 91 ± 8. 23	4. 91 ± 8. 51	4. 29 ± 8. 22	5. 44 ± 8. 12
Comparison of differences before and after within the group					
Test statistic	<i>t</i> = 1. 57	<i>t</i> = 0. 99	<i>t</i> = 4. 99	<i>t</i> = 4. 57	<i>t</i> = 5. 91
<i>P</i> value	0. 121 9	0. 324 5	<0. 000 1	<0. 000 1	<0. 000 1
Comparison of differences before and after between groups					
Test statistic	<i>F</i> = 9. 84				
<i>P</i> value	<0. 0001				
Change rate (%) Mean ± SD	- 2. 15 ± 10. 52	0. 74 ± 10. 48	6. 49 ± 11. 57	5. 39 ± 11. 43	7. 31 ± 11. 07
Comparison of differences before and after within the group					
Test statistic	<i>t</i> = 1. 75	<i>t</i> = 0. 63	<i>t</i> = 4. 86	<i>S</i> = 773. 50	<i>t</i> = 5. 83
<i>P</i> value	0. 084 3	0. 530 3	<0. 000 1	<0. 000 1	<0. 000 1
Comparison of differences before and after between groups					
Test statistic	<i>H</i> = 41. 25				
<i>P</i> value	<0. 000 1				

C、D、E 组治疗后与治疗前相比,心率都有 4~5 次/分的下降($P<0.05$),与安慰剂比较(A 组)C 组、D 组、E 组心率下降的幅度明显高于 A 组。其中联合治疗 E 组(2.5 mg 苯磺酸左氨氯地平片/5 mg 富马酸比索洛尔)窦性心动过缓(心率 <60 bpm)的发生率高于单药阳性对照组 B 组(2.5 mg 苯磺酸左氨氯地平片)分别为 11.25% vs. 1.25% ($P<0.05$),这明显与比索洛尔减慢心率的药理作用相关。详见表 5。

3.2 其他安全性评估

本次试验中,主要的不良反应为轻度头痛、头晕、心悸但均可耐受。C 组发生 1 例严重不良反应,为“高血压急症”,严重程度“重度”,停药处理,判断为与药物可能有关。B 组发生 1 例严重不良事件,为“右侧面部皮肤丹毒”,严重程度“中度”,停药处理;E 组发生 1 例严重不良事件,为“糖尿病”,严重程度“重度”,停药处理。以上 2 例严重不良事件均判断为“与药物肯定无关”。

讨 论

高血压最常用的治疗方法还是长期口服降压药。近年来,具有“强化、简化、优化”特点的单片复方制剂凭借优异的患者依从性和血压达标率脱颖而出,先后获欧美相关指南推荐,而 CCB + β_1 -受体阻滞剂的固定剂量搭配更是国内外高血压治疗指南推荐的固定搭配形式^[3]。Meta 分析发现,与 2 种药物处方自由联合相比,由此 2 种药物所组成的相同剂量的单片复方制剂治疗可使治疗依从性提高 26%^[11]。

β -受体阻滞剂和 CCB 在降压机制上互补, β -受体阻滞剂通过降低心率和心输出量实现降压,CCB 通过减小血管阻力和降低容量负荷实现降压,同时不良反应还能相互抵消。本研究药物成分之一苯磺酸左氨氯地平为手性降压药物,去掉右旋,保留了左旋的降压好、不良反应低的优势,直接作用于血管平滑肌,扩张外周动脉从而降低外周血管阻力,实现血压的降低。同时由于血管扩张,血容量降低,对容量性高血压有效。本研究的另一个药物成分比索洛尔作为一种 β 受体阻滞剂,通过阻断 β_1 受体而达到抑制 β 受体激动的作用,同时降低交感神经活性,起到减慢心率、降低心肌收缩力和心输出量的作用,进而降低血压。比索洛尔还可通过作用于肾动脉的 β_1 受体阻断肾素的分泌,从而抑制肾素-血管紧张素系统的激活,实现血压的降低。两种药物合用时,可以作用于不同通路,发挥协同

降压的效果,并相互抵消各自的不良反应:左氨氯地平的血管扩张作用可抵消 β 受体阻滞剂引起的外周血管收缩;比索洛尔对交感神经的抑制作用可抵消左氨氯地平引起的交感神经兴奋,同时比索洛尔引起的心动过缓可抵消左氨氯地平引起的心动过速^[11]。因此左氨氯地平比索洛尔片具有降压有效性高、安全性强、耐受性好、依从性强的特点,值得进一步开发成为药物。

本试验为苯磺酸左氨氯地平和富马酸比索洛尔治疗轻中度原发性高血压的多中心、随机、双盲、双模拟、安慰剂对照、阳性对照、固定复方的剂量探索、平行设计的 II 期临床试验。基于 FAS 分析,完成约 56 d 治疗后,两个联合治疗组(2.5 mg 苯磺酸左氨氯地平片 + 5 mg 富马酸比索洛尔片(E 组)与 2.5 mg 苯磺酸左氨氯地平片 + 2.5 mg 富马酸比索洛尔片组)无论是单纯降低舒张压和收缩压的疗效,还是降压有效率,均优于两个单药阳性对照组及安慰剂组,且两个联合治疗试验组疗效接近。

安全性结果显示,苯磺酸左氨氯地平和富马酸比索洛尔治疗轻中度高血压的治疗期间及随访期间,5 个组不良事件在发生率、严重程度、症状上均无明显差别。B 组主要表现为头晕、头部不适,C 组和 E 组表现为心率 <60 次/分的发生高于 A 组和 B 组,但患者均能耐受,显然这与 β -受体阻滞剂的药理作用是相关。因临床实践中患者对 β -受体阻滞剂心率敏感性显著不同,故本研究联合方案选择并保留了苯磺酸左氨氯地平片与不同剂量富马酸比索洛尔片的组合。

结合有效性和安全性分析,苯磺酸左氨氯地平片和富马酸比索洛尔片联用较单方可提高降压疗效,同时有可能降低左氨氯地平心率加快发生率,试验结果与本研究的立题相呼应,体现出苯磺酸左氨氯地平片和富马酸比索洛尔片联用的临床价值。由此可见 C + B 的联合方案及固定复方有利于血压的进一步降低和达标。

鉴于本试验是一种 C + B 联合方案中的剂量探索性研究,标本量设定虽然能符合 CDE 的要求,但总体标本量有限,治疗时间有限,希望在今后能开展扩大人群量、长时程的 C + B 联合方案临床研究,以便回答更深刻的科学和临床问题。

临床试验参与者

(按照姓氏笔画:王昕(连云港市中医院)、王曦(重庆医科大学附属第一医院)、田立(河北医科大学第一医院)、冉肇力(重庆市人民医院)、孙宁玲

(北京大学人民医院)、羊镇宇(无锡市人民医院)、江珊(锦州市中心医院)、许轶洲(杭州市第一人民医院)、陈源源(北京大学人民医院)、李占全/刘莹(辽宁省人民医院)、陈贝健(菏泽市立医院)、张金良(梅河口市中心医院)、杨志星(山西省心血管病医院)、杨新春(首都医科大学附属北京朝阳医院)、杨光(延边大学附属医院)、闵新文(国药东风总医院)、芦涤(河北中石油医院)、张德莲(新疆维吾尔自治区人民医院)、屈艳玲(运城市中心医院)、罗平(岳阳市二医院)、苗鹏飞(临汾市中心医院)、徐晓辉(西电集团)、徐细平(岳阳市第一医院)、徐兆龙(锦州医科大学附属第一医院)、柴建文(郑州市人民医院)、谢雄伟(惠州市中心人民医院)、程震锋(湖州市中心医院)

参考文献:

- [1] 《单片复方制剂降压治疗中国专家共识》专家组,中华医学会心血管病学分会,中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 单片复方制剂降压治疗中国专家共识[J]. 中华高血压杂志,2012,20(7):624—628.
- [2] 胡大一,郭艺芳. 充分发挥单片复方制剂在降压治疗中的优势作用[J]. 中华高血压杂志,2012,20(1):11—13.
- [3] 中国高血压防治指南修订委员会,高血压联盟(中国),中国医疗保健国际交流促进会高血压分会,等. 中国高血压防治指南(2024年修订版)[J]. 中华高血压杂志(中英文),2024,32(7):603—700.
- [4] 骆元正,贾秀丽,李瑞文,等. 苯磺酸左旋氨氯地平治疗原发性轻中度高血压的疗效和安全性再评价(随机、开放、阳性药平行对照)多中心临床研究[J]. 中华高血压杂志,2018,26(11):1067—1069.
- [5] 马春华,华琦,陈慧敏,等. 左旋氨氯地平 and 氨氯地平治疗轻中度高血压的临床观察[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2011,13(2):135—136.
- [6] 龚艳春,陶波,沈捷,等. 苯磺酸左旋氨氯地平对轻中度高血压患者血管功能的影响[J]. 中华高血压杂志,2014,22(4):336—341.
- [7] 张荷,刘坤申,高仁果,等. 左旋氨氯地平 and 氨氯地平对高血压病人内皮功能及血清胆固醇影响[J]. 中国新药与临床杂志,2003,22(6):337—340.
- [8] 苯磺酸左旋氨氯地平临床应用专家共识[J]. 中华内科杂志,2010,49(11):987—989.
- [9] 杨彦玲,薛传校,张喜田,等. 一种左旋氨氯地平或其可药用盐和 β 受体阻滞剂的药物组合物及其应用:CN201010107915.4[P]. CN101766611A [2025-07-30]. DOI: CN101766611 A.
- [10] 拆分专利:张喜田. 一类左旋氨氯地平盐的水合物及其制剂:CN 01140027 [P][2025-07-30].
- [11] BANGALORE S, KAMALAKANNAN G, PARKAR S, *et al.* Fixed - dose combinations improve medication compliance: A Meta - analysis [J]. *American Journal of Medicine*,2007,120(8):713—719.

(本文编辑:冀希炜 收稿日期 2025-12-29)

· 信息动态 ·

国家药监局药审中心关于发布《用于术后镇痛的长效局部麻醉药临床试验技术指导原则(试行)》的通告(2026年第2号)

按照国家药品监督管理局的部署,药审中心组织制定了《用于术后镇痛的长效局部麻醉药临床试验技术指导原则(试行)》。根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》(药监综药管〔2020〕9号)要求,经国家药品监督管理局审查同意,现予发布,自发布之日起施行。

国家药品监督管理局药品审评中心
2026-01-07