

文章编号: 1672-3384 (2004) -01-0057-04

坎地沙坦西酯的药理特性及在治疗高血压中的应用

【作者】 张海英 李玉珍
北京大学人民医院 (北京 100044)

【中图分类号】 R972. 4

【文献标识码】 B

血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB) 是作用于肾素-血管紧张素系统 (RAS) 的抗高血压药物。ARB 的抗高血压作用与传统的抗高血压药物相比, 选择性更强, 不良反应轻, 与安慰剂相似。这类药物包括氯沙坦 (Losartan)、缬沙坦 (Valsartan)、坎地沙坦西酯 (Candesartan cilexetil)、依普罗沙坦 (Eprosartan)、厄贝沙坦 (Irbesartan)、替米沙坦 (Temisartan) 等。ARB 按结构可以分为 3 类: 二苯四咪唑类、非二苯四咪唑类和非杂环类。坎地沙坦西酯是坎地沙坦的环己异丙酯, 属于二苯四咪唑类血管紧张素 II 受体拮抗剂, 商品名必洛索 (Blopess), 临床上使用的是片剂。坎地沙坦西酯于 1997 年 11 月在瑞典首先上市, 之后又陆续在日本、德国、美国、英国、加拿大、澳大利亚、丹麦、芬兰、瑞士、香港等国家和地区上市, 并于 2003 年 7 月进入中国市场。

1 药理作用

血管紧张素 II (Ang II) 与血管紧张素 II 受体 (AT) 相互作用产生药理作用, AT 有 4 种亚型: AT₁、AT₂、AT₃ 和 AT₄。其中 AT₁ 受体分布在成年人的多数周围组织和脑组织中, 与血管收缩、交感易化、尿潴留、醛固酮、血管加压素和催产素释放有关, 是一种跨膜 G 蛋白偶联受体, 活化后表现出一些有害作用, 如心血管收缩加强、心肌血管平滑肌肥厚、肾钠重吸收增加等^[1]。

ARB 药效作用的发挥是通过抑制血管紧张素 II 受体中的 AT₁ 来实现的。坎地沙坦西酯即为 AT₁ 拮抗剂, 通过与血管平滑肌 AT₁ 受体结合而拮抗血管紧张素 II 的收缩血管作用, 从而降低末梢血管阻力。

坎地沙坦西酯与 AT₁ 受体的结合是非竞争性的, 即它能相对不可逆地引起受体构型的改变, 从而拮抗 Ang II 与 AT₁ 受体的结合^[2]。坎地沙坦西酯分子中的苯并咪唑环是与 AT₁ 受体非竞争性结合的基本结构, 而乙氧基和部分四唑联苯甲基则起到了无可替代的拮抗作用^[3]。由于坎地沙坦西酯与 AT₁ 受体的非竞争性结合, 使得坎地沙坦西酯可长时间与受体结合, 持续拮抗 Ang II 所介导的作用, 坎地沙坦西酯在体内水解后产生的羧基是维持长时间拮抗作用的主要基团。有研究表明, 在坎地沙坦西酯、厄贝沙坦、氯沙坦及其活性代谢产物 Exp-3174 拮抗 Ang II 所介导的收缩血管反应中, 洗脱厄贝沙坦、氯沙坦和 Exp-3174 后, Ang II 所介导的收缩血管反应迅速恢复或接近基线水平, 而坎地沙坦西酯在清除后仍可长时间持续产生拮抗作用。Unger^[4] 等人证实了在 ARB 类药物中, 坎地沙坦西酯从其与 AT₁ 受体复合物中分离出来所需时间最长, 分离半衰期大约为 152min, 而 EXP-3147、厄贝沙坦和氯沙坦的分离半衰期分别为 31min、17min 和 5min。Hansson^[5] 等人的研究比较了 ARB 类药物服用后降压持续的时间, 结果表明坎地沙坦西酯服药后可长时间维持降压作用, 在 24h 给药间隔内, 其降压效果明显优于氯沙坦, 并且给药 36h 后仍有明显的降压作用, 通过 Meta 分析也证实了坎地沙坦西酯是这几种 ARB 类药物中最有效的制剂。

ARB 类药物中坎地沙坦西酯的受体亲和性最强, 在人体 AT₁ 受体导入 COS-7 细胞所建立的实验模型中, 比较了几种 ARB 对 Ang II 所介导的血管收缩反应的抑制强度, 结果坎地沙坦西酯抑制 Ang II 所

介导的血管收缩效应的 IC_{50} 为 3.0nmol/L ，而氯沙坦、缬沙坦、依普罗沙坦和厄贝沙坦的 IC_{50} 依次为 70nmol/L 、 60nmol/L 、 53nmol/L 和 8.0nmol/L ，可见坎地沙坦西酯与 AT_1 受体结合的强度大约是氯沙坦、缬沙坦和依普罗沙坦的 20 倍，是厄贝沙坦的 3 倍^[3]。Unger^[4] 等人从药动学和药效学两方面证明坎地沙坦西酯与 AT_1 受体的亲和性最强，ARB 类药物中与 AT_1 受体亲和性的强弱依次为：坎地沙坦西酯 > 厄贝沙坦 > 缬沙坦 > EXP-3417 > 替米沙坦 > 氯沙坦 > 依普罗沙坦。由于坎地沙坦西酯对受体的强亲和性，使其可以在很低的剂量即可产生很强的药效，研究也表明^[6-8] 对于轻、中度高血压患者，坎地沙坦西酯给药 8mg 后的降压效果要明显优于氯沙坦给药 50mg 后的作用。

另有研究认为坎地沙坦西酯可以通过抑制肾上腺分泌醛固酮而发挥一定的降压作用。

以高血压患者进行的试验显示，患者服用坎地沙坦西酯 $2\sim 8\text{mg}$ ，qd，连续用药，可以使收缩压和舒张压下降，左室心肌重量、末梢血管阻力减少，而对心排出量、射血分数、肾血管阻力、肾血流量、肾小球滤过率无明显影响；对有脑血管障碍的原发性高血压患者的脑血流量无影响^[9]。

2 药代动力学

坎地沙坦西酯为一前体药物，在体内经肠道吸收并完全水解为活性代谢产物坎地沙坦。口服给药后 $3\sim 5\text{h}$ 坎地沙坦血药浓度可以达到峰值 (C_{\max})，在 $2\sim 16\text{mg}$ 剂量范围内坎地沙坦的 C_{\max} 与剂量呈正比关系。坎地沙坦口服生物利用度为 15%，其口服溶液的绝对生物利用度可达 42%。食物不影响坎地沙坦的 AUC，但可以使其 T_{\max} 缩短， C_{\max} 升高。坎地沙坦总血浆蛋白结合率为 99.4%~99.8%，大部分与白蛋白结合，红细胞内分布很少，坎地沙坦的表现分布容积为 0.13L/kg 。动物实验显示，坎地沙坦很难透过血脑屏障，但可以透过胎盘，进入胎儿体内。

坎地沙坦西酯主要以其活性代谢产物坎地沙坦的形式清除，少量是经肝脏的 CYP2C9 代谢为无活

性的 CV-15959 后清除。坎地沙坦的全身清除率为 $0.25\text{L}/(\text{h}\cdot\text{kg})$ ，肾清除率为 0.64L/h 。其消除 $T_{1/2}$ 为 $9\sim 13\text{h}$ 。坎地沙坦 68% 由粪便排泄，32% 经肾排泄，其是否经人类乳汁排泄尚不清楚，但动物模型中存在乳汁分泌^[10]。

2.1 坎地沙坦西酯在健康志愿者中的药代动力学

在 51 个健康男性志愿者和 33 个老年志愿者中采用随机、双盲、安慰剂对照试验，单次给予坎地沙坦西酯 $2\sim 16\text{mg}$ 后，停药 1d，在第 3~9d 共重复给药 7 次。结果重复给药后未发现药物蓄积的证据，平均蓄积因子在 1.02 到 1.07 范围内，平均波动指数在 2.0~2.7 范围内。坎地沙坦西酯的 C_{\max} 在服药后 4h 出现，其终末 $T_{1/2}$ 大约为 9h（范围 7.7~12.9h）。在老年志愿者（>65 岁）中，坎地沙坦西酯的药代动力学呈相似的变化。AUC 和 C_{\max} 在 $2\sim 16\text{mg}$ 范围内呈剂量相关性，在所有剂量中，性别对 AUC 没有影响^[9]。

2.2 坎地沙坦西酯在肝功能轻、中度损害病人中的药代动力学

在轻、中度慢性肝病的病人和健康志愿者的对照试验中，采用坎地沙坦西酯 12mg 在第一天和第 3~7d 连续服药、qd 的给药方案。结果表明，重复给药后，在蓄积因子和谷峰波动指数上两组间无显著性差异。轻、中度肝功能损害的病人中，坎地沙坦西酯单次或多次给药后，血药浓度仅轻度升高^[11]。

2.3 坎地沙坦西酯在高血压病人中的药代动力学

对 8 位原发性高血压患者（38~68 岁），6 位老年原发性高血压患者（65~70 岁），18 位伴有肾功能障碍的高血压患者，以及 8 位伴有肝功能障碍的高血压患者，每次 4mg，qd 给药，第一天服药后，停药 1d，再连续 7d 反复给药。4 组高血压患者的血液和尿液中均可以检测到活性代谢产物坎地沙坦以及非活性代谢物 CV-15959，几乎未检出原形药物，血药浓度及尿中排泄率几乎没有差异，并均未出现药物蓄积^[11]。由此可见，对于老年患者，轻、中度肝功能不全的患者以及肾功能不全的患者，服用坎地沙坦西酯时不必调整起始给药剂量。

3 坎地沙坦西酯的药物相互作用

人体中坎地沙坦西酯只有少部分被 CYP2C9 代谢为无活性的代谢产物 CV-15959, 并且坎地沙坦西酯不影响 CYP 同功酶的活性, 因此对于此酶参与代谢的药物, 一般不会与坎地沙坦产生有临床意义的相互作用。试验表明, 坎地沙坦西酯 16mg, qd, 与硝苯地平、华法林、格列本脲或地高辛同时服用, 对其中任何一个药物的主要药代动力学参数均无明显影响, 说明坎地沙坦西酯与上述药物之间不产生有临床意义的相互作用^[11]。

坎地沙坦西酯与保钾利尿药如螺内酯、氨苯蝶啶等同用, 可出现血清钾浓度升高, 应引起注意, 特别是肾功能障碍的患者。对于接受利尿剂如呋塞米、三氯噻嗪等治疗的患者, 初次服用坎地沙坦西酯时, 有可能会增强其降压作用, 故应从小剂量开始, 慎用用药^[11]。

麻黄是麻黄碱和伪麻黄碱的天然来源, 可降低血管紧张素 II 受体拮抗剂的降压作用, 应避免合用。育亨宾可增加去甲肾上腺素的释放, 也应避免与坎地沙坦西酯合用^[12]。

4 临床应用

4.1 原发性高血压

原发性高血压是坎地沙坦西酯由美国 FDA 批准的适应证。口服坎地沙坦西酯后 2~4h 即可起效, 6~8h 达到最大效应, 并可在 24h 的给药间隔内发挥平稳的降血压作用。

由高血压这一疾病的致病机理和病理生理过程可知, 24h 平稳控制血压, 减小血压波动, 特别是控制清晨血压突增, 对于高血压患者是极其重要的。因此, 治疗高血压药物最好一天给药一次^[13,14]。坎地沙坦西酯每天服药一次即可产生 24h 的降压作用, 并且在 24h 后还可维持其降低血压峰效应的 50%, 因而对于漏服剂量这种临床常见的情况, 坎地沙坦西酯可提供持久的保护^[15]。

对 395 位轻、中度原发性高血压患者 (年龄 20~80 岁) 进行的多中心、随机双盲治疗中, 给坎地沙坦西酯 8~16mg, qd, 降压效果优于依那普利 10

~20mg, qd, 并且耐受性优于依那普利^[16]。

在另一项双盲安慰剂对照试验中^[8], 坎地沙坦西酯对于轻、中度原发性高血压患者 8~16mg qd 给药, 可产生良好的降压效果, 优于氯沙坦 50mg qd 给药。对于降低坐位舒张压和收缩压的 T/P (Trough/Peak) 值, 坎地沙坦西酯经安慰剂校正后接近 1.0, 而氯沙坦只有 0.7, 说明坎地沙坦西酯的降压作用更平稳。

4.2 其他

坎地沙坦西酯还可用于高血压合并左心室肥厚、高血压合并 2 型糖尿病、高血压合并肾病以及老年高血压患者, 并能降低非致死性卒中发生率^[17,18]。

5 注意事项

5.1 本品禁用于对坎地沙坦过敏的患者及孕妇, 哺乳期妇女避免使用, 必需使用时, 应停止哺乳。

5.2 有双侧或单侧肾动脉狭窄的患者, 服用肾素-血管紧张素-醛固酮系统药物时, 由于肾血流量和滤过压的降低可能会使肾功能受损危险性增加, 除非被认为治疗必需, 应尽量避免服用本药。

5.3 由于可能加重高血钾, 除非被认为治疗必需, 有高血钾的患者应尽量避免服用本药。另外, 由于有肾功能障碍和不可控制的糖尿病的患者易发展为高血钾, 在应用本品时应密切注意血钾水平。

5.4 服用本药, 有时会引起血压急剧下降, 故对进行血液透析的患者、严格进行限盐疗法的患者以及服用利尿降压药的患者, 特别是最近开始服用利尿降压药的患者, 应从小剂量开始, 增加剂量时应仔细观察患者的状况, 缓慢进行。

5.5 因药物的降压作用, 服用者有时会出现头晕、步履蹒跚, 故进行高空作业、驾驶车辆等工作时应注意。手术前 24h 最好停止使用。对于老年患者一般认为不应过度降压 (有时可引起脑梗死等), 应在观察患者的状态下慎重服用。

5.6 本品对儿童用药的安全性尚未确定。

6 不良反应

坎地沙坦西酯不良反应发生率较低, 每日 8mg 或 16mg 服药的不良反应发生率与安慰剂相似^[8,14]。

其最常见的不良反应是头痛、上呼吸道感染、背痛、头晕、咳嗽等。此外还可出现心脏期前收缩、心房颤动、肢体麻木、味觉异常、低钠血症等不良反应，发生率不大于0.1%。总体来说，患者对坎地沙坦西酯的耐受性良好。

7 用法与用量

坎地沙坦西酯采用口服给药，一般成人给药剂量为4~8mg，qd，必要时可增加剂量至12mg。对于轻度肝功能不全患者、肾功能不全患者以及老年患者一般不必调整起始剂量。对于儿科患者目前还未确定其使用的安全性和有效性。

8 小结

Ang II受体拮抗剂作为一线降压药物，具有不可忽略的优越之处。坎地沙坦西酯则是一个安全有效的Ang II受体拮抗剂，它具有与AT₁受体的结合强度更强，以及对Ang II的拮抗作用持续时间更长等优点，并且在临床试验中，已显示出其良好的疗效，降压效果明显，优于氯沙坦。与目前临床所使用的其他同类抗高血压药物相比，坎地沙坦西酯的使用剂量低，药效持续时间长，并且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影响，不与食物产生相互作用，重复给药无蓄积现象，不良反应发生率和严重程度较低。因此坎地沙坦西酯是一个值得引起注意的抗高血压药物。

【参考文献】

[1] Unger T, Chung o, Csikos T, et al. Angiotensin receptors. *J Hypertens*, 1996, 14 (suppl 5): S95 ~ S103

[2] 杨世杰 主编. 药理学, 人民卫生出版社, 13

[3] Pharmaceutical research division, Takeda Chemical Industries, Ltd, 17 - 85 Jusohonmachi 2 - chome, yodogawa - ku, Osaka532 ~ 8686, Japan

[4] Unger T. Pharmacology of AT₁ - receptor blockers. *Blood Press*, 2001, 10 (Suppl 3): 1 ~ 6

[5] Hansson L. The relationship between dose and antihypertensive effect for different AT₁ - receptor blockers. *Blood Press*, 2001, 10 (Suppl 3): 1 ~ 9

[6] Mallion JM, Siche JP, Mouret S, et al. A placebo - controlled comparison between candesartan cilexetil 8mg and losartan 50mg monotherapy in patients with essential hypertension using 36 - hour ambulatory blood pressure monitoring. *Grenoble University Hospital, France*

[7] Lacourciere Y and Asmar R. A comparison of the efficacy and duration of action of candesartan cilexetil and losartan as assessed by clinic and ambulatory blood pressure after a missed dose, in truly hypertensive patients. *Am J Hypertens*, 1999, 12: 1181 ~ 1187

[8] Andersson OK and Neldam S. A comparison of the antihypertensive effects of candesartan cilexetil and losartan in patients with mild to moderate hypertension. *J Hum Hypertens*, 1997, 11 (Suppl 2): S63 ~ S64

[9] 坎地沙坦西酯片使用指南

[10] 汤光, 李大魁 主编. 现代临床药理学, 442

[11] 天津武田药品有限公司资料

[12] 杜小莉. 长效AT₁受体阻断剂坎地沙坦西酯在原发性高血压中的应用. *中国医药论坛报*, 2003, 9, 11: 24 版

[13] Mancia G, Frattola A, Groppelli A, et al. Blood pressure reduction and end - organ damage in hypertension. *J Hypertens*, 1994, 12 (Suppl 8): S41 ~ S42

[14] Meredith PA. Organ protection and optimal blood pressure control. *Am J Hypertens*, 1995, 8 (10 Pt 2): S59 ~ S62

[15] Joint National Committee on prevention detection evaluation and treatment of high blood pressure. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med*, 1997, 157: 2413 ~ 2446

[16] Himmelmann A, Kiukaanniemi SK, Wester A, et al. The effect duration of candesaetan cilexetil once daily, in comparison with enalapril once daily, in patients with mild to moderate hypertension. *Blood Press*, 2001, 10: 43 ~ 51

[17] Elmfeldt D, George M, Hubner R, et al. Candesartan cilexetil, a new generation angiotensin II antagonist, provides dose dependent antihypertensive effect. *J Hum Hypertens*, 1997, 11 (Suppl2): S49 ~ S53

[18] New hypertension trial targets diabetes. *Scrip*, 2000, 2547: 23

[19] Franke H. Antihypertensive effects of candesartan cilexetil, enalapril and placebo. *J Hum Hypertens*, 1997, 11 (Suppl 2): S61 ~ S62