

# 口服抗高血压药物临床试验的有效性评价中国专家共识

口服抗高血压药物临床试验的有效性评价中国专家共识编写组

DOI:10.16439/j.cnki.1673-7245.2015.04.009

高血压是一种由多种病因相互作用所致的、复杂的慢性非传染性疾病。根据《2012年世界卫生统计》全球三分之一成年人患有高血压。药物治疗一直是高血压的主要治疗方式。近年来,随着对高血压基础和临床研究的逐渐深入、制剂工业不断创新以及临床治疗的需求,大量抗高血压药物得以问世。任何一种新的抗高血压药物上市前都要经过全面、规范、合理的临床试验,通过有效性评价才能被医生和患者接受。因此,药物的有效性评价是临床试验关注的重点。基于目前降压治疗理念、血压监测手段的日益更新以及抗高血压药物疗效和安全性标准的提高,突显出临床试验仅靠有效性评价指标的不足。如何让抗高血压药物的有效性与高血压指南中的达标率和临床终点有效地结合,使临床医生更明确了解一个抗高血压药物的疗效,是降压领域需要特别关注的问题。面对这些需求,由我国部分从事高血压临床药理的专家共同起草抗高血压药物临床试验的有效性评价中国专家共识,旨在促进我国抗高血压药物临床试验的设计水平和有效地评估抗高血压的疗效。

## 1 抗高血压药物临床试验概述

目前常用的抗高血压药物主要有肾素血管紧张素系统阻断剂、钙拮抗剂、 $\beta$ 受体阻滞剂、利尿剂以及复方药等。近年来,随着对高血压病因、发病机制、基因和蛋白质组学、分子遗传学等基础学科的深入研究及临床治疗学的飞速发展,许多国家竞相开发全新的抗高血压药物。2000年国际协调会议(International Conference on Harmonization, ICH) E12 指导原则(ICH-E12指导原则)<sup>[1]</sup>、2009年欧洲药物制品评估局(European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, EMEA)的指导原则(EMEA 指导原则)<sup>[2]</sup>以及我国2007年发布的《抗高血压药物临床试验技术指导原则(第二稿)》(中国指导原则)<sup>[3]</sup>对抗高血压药物临床试验中的设计、实施、有效性评价等方面进行了论

述,对抗高血压药物临床试验具有极大的指导价值<sup>[4]</sup>。有效性是决定药物成败的一大重要因素。随着降压治疗理念以及血压监测手段的日益更新,如何选择合理和恰当的有效性指标、体现药物降压疗效以及特点,是重要的课题。

## 2 抗高血压药物有效性评价的类别

### 2.1 依据试验时间的长短进行降压有效性评估

1)短期降压有效性的评估(8~12周),常用于Ⅱ期临床试验。

2)中期疗效评估(24周),常用于Ⅲ期临床试验。

3)长期疗效(48~56周),常用于Ⅲ或Ⅳ期临床试验。

上述研究均包括主要疗效指标和次要疗效指标(见后文论述)。

### 2.2 安慰剂和活性药的药物有效性的评估

1)活性药物与安慰剂对照临床试验,常用于1.1或1.2类创新药物的临床试验,有效性必须由优效性试验检验得出。

2)活性药物与活性药物的对照试验,用于Ⅱ或Ⅲ期临床试验,有效性最好由优效性或非劣效性检验得出。

3)活性药长期开放前后对照,多用于Ⅳ期临床试验,有效性常以血压降低幅度的有效性和血压达标率显示。

2.3 血压和高血压靶器官(中间终点)的改善有效性的评估 此类试验通常用于Ⅳ期的临床研究,试验时间常规>24周,进行降压疗效的有效性和安全性及靶器官损害[微量白蛋白尿、左心室肥厚(left ventricular hypertrophy, LVH)、血管内膜中层厚度(intima media thickness, IMT)]改善的评价。

2.4 以循证医学为终点的有效性研究 此类试验通常用于上市后的临床试验,不作为新药上市的标准。

## 3 循证医学为抗高血压药物有效性评价提供依据

抗高血压药物有效性指标的选择是基于循证医学结论之上的。早期的指导原则是将血压下降值单纯作

通信作者:袁洪, E-mail: yuanhong01@vip.sina.com;

孙宁玲, E-mail: nlsun@263.net

为抗高血压药物的有效性指标。但是,随着人们对高血压这一疾病认识的不断深入,大量的循证医学证据证实:高血压是心血管疾病的重要危险因素,降低血压可改善心血管疾病远期预后。英国医学研究评议会的轻度高血压治疗试验(medical research council trial of treatment of mild hypertension, MRC-MH)是国际上较早并且有一定影响力的研究,它证实轻度高血压患者降压治疗可减少脑卒中、冠状动脉性心脏病(冠心病)事件以及死亡的发生率<sup>[5]</sup>。中国人进行的非洛地平降低心脑血管事件研究(the felodipine event production study, FEVER)同样证实,与安慰剂组相比较,治疗组可显著降低心血管事件的发生率<sup>[6]</sup>。另外,近年来阳性药物之间“头对头”比较的研究也日益增多,如降压和降脂治疗预防心脏病发作研究(antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial, ALLHAT)比较了血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、钙拮抗剂、 $\alpha$ 受体阻滞剂与利尿剂相对终点事件的影响<sup>[7]</sup>。氯沙坦干预降低高血压终点事件研究(the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study, LIFE)比较伴有LVH的高血压患者应用氯沙坦或阿替洛尔为主的联合治疗方案对脑卒中、心肌梗死和心脑血管病死亡的影响<sup>[8]</sup>。缬沙坦长期抗高血压治疗评估研究(valsartan antihypertensive long-term use evaluation, VALUE)对比缬沙坦和氨氯地平在血压控制相同情况下,缬沙坦是否能更好地降低心源性死亡率<sup>[9]</sup>。盎格鲁-斯堪的纳维亚心脏终点研究(Anglo-Scandinavian cardiac outcome trial, ASCOT)比较新的抗高血压药物(氨氯地平+培哚普利)治疗组是否比传统降压治疗组(阿替洛尔+苄氟噻嗪)有更大的心血管益处<sup>[10]</sup>。

这些循证医学的结果不断更新高血压的防治理

念,同时也对抗高血压药物有效性评价产生了一定的影响。首先,根据包括MRC等20项临床研究的荟萃分析指出, $\beta$ 受体阻滞剂发生脑卒中的相对危险性较其他抗高血压药物高16%,心肌梗死和全因死亡的发生率差异没有统计学意义<sup>[11]</sup>。基于此项荟萃分析的结果,英国成人高血压指南建议不再将 $\beta$ 受体阻滞剂作为治疗新诊断高血压的首选药物。虽然此后围绕 $\beta$ 受体阻滞剂的有效性产生了较多的争议,不同指南也提出了不同的建议<sup>[12-14]</sup>,但将抗高血压药物对靶器官保护以及心血管事件的影响作为有效性评价指标已成为共识。2014年美国成人高血压循证管理指南中纳入的临床证据中对于有效性指标特别强调应包括心脑血管事件和死亡。目前评价抗高血压药物的有效性主要根据血压下降绝对值、血压下降相对率、动态血压监测(ambulatory blood pressure monitoring, ABPM)相关指标、靶器官保护以及心血管事件的评估等。

目前对一些新型抗高血压药物进行药物临床试验时,除上述指标外,还对降压机制进行验证。比如在一项评价新型醛固酮拮抗剂的试验中,除以血压为主要有效性评价指标外,药物对醛固酮系统的影响也列入重要的评价指标<sup>[15]</sup>;另外对于老药新适应证研究也增加了除降压以外的评价指标。如一项研究评价了难治性(顽固性)高血压患者在常规治疗的基础上联合使用螺内酯的疗效,其中对醛固酮系统、尿蛋白的影响亦作为疗效评价的指标<sup>[16]</sup>。然而,这些指标目前尚未列入指导原则中,但随着循证医学及高血压防治理念的不断深入,相信这些指标将逐步得到研究者的认可。

#### 4 抗高血压药物临床试验有效性的评价指标及证据

##### 4.1 血压下降水平

4.1.1 血压下降绝对值 三部指导原则对血压下降绝对值的阐述见表1。

表1 三部指导原则对血压下降绝对值的阐述

ICH-E12 指导原则(2000年)	EMA 指导原则(2009年)	中国指导原则(2007年)
1)既往认为舒张压较为重要,现在认为收缩压与舒张压同样重要;	1)研究结束时收缩压的变化应作为主要疗效指标,而舒张压的变化可作为次要疗效指标;	1)既往认为舒张压较为重要,现在认为收缩压与舒张压同样重要;
2)通常情况下将研究结束时给药间隔末(谷值时)血压与基线血压的差值作为主要疗效指标;	2)血压的测量应包括峰/谷值时血压的数值。	2)通常情况下将研究结束时给药间隔末(谷值时)血压与基线血压的差值作为主要疗效指标;
3)研究过程中每周或每两周的血压变化也很重要。		3)研究过程中每周或每两周的血压变化也很重要。

注:ICH:国际协调会议;EMA:欧洲药物制品评估局。

抗高血压药物的有效性理所应当体现在血压降低程度这一硬指标上。包括 Framingham 心脏研究在内的大量循证医学证据表明,随着血压升高,心、脑、肾、血管等靶器官损害的风险会持续增高<sup>[17]</sup>,降压治疗可减少心血管事件的发生率及死亡率。因此,血压的下

降水平可作为评价高血压药物疗效的替代终点。3部指导原则均肯定了药物对收缩压和舒张压的作用是评价降压有效性的基本内容。ICH-E12 和中国指导原则指出,应以谷值时血压与基线的差值作为主要疗效指标,EMA 指导原则更强调了血压测量应包括峰值

时和谷值时两组数据。同时三部指导原则均强调了血压降低水平必须具有统计学意义和临床意义。经统计 2009 年 1 月 1 日至 2014 年 12 月 30 日在 ClinicalTrials.gov 注册的 146 项口服抗高血压药物临床试验中(详见附件),以血压下降值为主要疗效指标的共 89 项,占 61.0%。

但在三部指导原则中,对于以收缩压还是舒张压为主要疗效指标存在争议。在上述 146 项研究中单纯以收缩压或舒张压为主要疗效指标的研究分别为 21 项和 57 项,10 项研究以血压降低(包括收缩压和舒张压)为主要疗效指标,1 项以中心动脉压降低为主要疗效指标。如欧洲一项 L-精氨酸治疗妊娠期高血压的

研究(NCT00571766),主要疗效指标为治疗 14 周的血压下降值,其中包括收缩压和舒张压;亚洲的 LCZ696 研究<sup>[18]</sup>和欧洲的 NCT01631227 研究中主要疗效指标为 8 周舒张压的下降值;日本的 NCT02072330 研究中主要疗效指标为 10 周舒张压的下降值;美国的阿齐沙坦酯联合氯噻酮研究(NCT01033071)则以治疗 12 周收缩压为主要疗效指标。总体来讲,以收缩压为主要疗效指标在 II 期临床试验中较少,而在 III、IV 期临床试验中呈逐渐增多趋势。

4.1.2 血压下降相对率 三部指导原则对血压下降相对率的阐述见表 2。

表 2 三部指导原则对血压下降相对率的阐述

ICH-E12 指导原则(2000 年)	EMA 指导原则(2009 年)	中国指导原则(2007 年)
1) 降压有效率可作为次要疗效指标;	1) 降压有效率可作为次要疗效指标;	1) 降压有效率可作为次要疗效指标;
2) 有效病例的定义需事先明确。	2) 有效病例是指血压达到正常(<140/90 mm Hg) 或收缩压降低 ≥20 和(或)舒张压降低 ≥10 mm Hg 的患者。	2) 有效病例是指血压达到正常(<140/90 mm Hg)或收缩压降低 >20 和(或)舒张压降低 >10 mm Hg 的患者。

注:ICH:国际协调会议;EMA:欧洲药物制品评估局。

三部指导原则均肯定了降压有效率可作为评价药物降压疗效的次要指标。但指导原则和各临床试验对于有效的定义不尽相同。我国指导原则有效定义为血压达到正常(<140/90 mm Hg,1 mm Hg=0.133 kPa)或收缩压降低 >20 和(或)舒张压降低 >10 mm Hg。上述标准在我国抗高血压临床试验中一直被广泛应用,且通常作为次要疗效指标。EMA 指导原则制定了疗效判定标准,依此界定降压有效率;其判定标准与中国指导原则基本相同。

在上述 146 项研究中有 19 项以有效率或达标率作为次要疗效指标,甚至另有 11 项以有效率或达标率作为主要疗效指标。复方制剂治疗轻中度高血压患者研究(triple pill vs usual care management for patients with mild-to-moderate hypertension, TRIUMPH 研

究)中以降压达标率(一般人群 <140/90 mm Hg、糖尿病及慢性肾脏病患者 <130/80 mm Hg)为主要疗效指标<sup>[19]</sup>;日本一项 TAK-536 钙拮抗剂联合氢氯噻嗪治疗轻、中度高血压患者的 II 期及 III 期研究(NCT02072330)以 EMA 指导原则作为标准定义有效患者,并以治疗 10 周有效率及达标率作为次要疗效指标;韩国一项 NCT01128322 研究评价 S-氨氯地平的治疗;美洲和亚洲一项多中心 NCT01303783 研究,评价坎地沙坦酯联合硝苯地平的疗效均以治疗 8 周降压达标率及有效率作为次要指标。总体上,亚洲的研究以达标率及有效率作为次要疗效指标较多,而欧美的研究相对较少。

4.1.3 ABPM 三部指导原则对 ABPM 的阐述见表 3。

表 3 三部指导原则对 ABPM 的阐述

ICH-E12 指导原则(2000 年)	EMA 指导原则(2009 年)	中国指导原则(2007 年)
1) 指出 ABPM 可用于监测峰值和谷值的血压*;	1) 强烈建议遵循国际指南要求(如 AAMI/BHS)使用 ABPM;	1) ABPM 对于日常活动中血压的变化提供更全面的结果;
2) 应有足够的血压监测数量;	2) 建议测量间隔:白天为 30 min/次,夜间 1 h/次,至少监测 24 h,应包含觉醒后 1 及 2 h 数据,同时至少应有服药后 18~24 h 内的 8 个测量数据;	2) 必须在一定病例数的患者中开展 ABPM 的研究;
3) 需计算谷峰比,要求除去安慰剂效应后谷峰比至少应为 50%。	3) 分析 ABPM 的方法存在多样性,推荐以均值 ± 标准差的形式分别分析 日夜间血压。推荐计算谷峰比、清晨血压升高及夜间血压下降等指标。	3) 应对谷峰比值进行评价。

注:ICH:国际协调会议;EMA:欧洲药物制品评估局。ABPM:动态血压监测;AAMI:美国医疗器械促进协会;BHS:英国高血压协会。\* 谷值血压是作为药物终末期剩余作用的终点血压,峰值血压是指在稳定状态下服用一剂药物期间反复测量血压所得到的最大血压下降值。



随着医学技术的迅猛发展,抗高血压药物有效性评价指标逐渐增多,越来越多的人意识到 ABPM 在临床试验中的重要性<sup>[20]</sup>。三部指导原则均肯定了 ABPM 在抗高血压药物临床试验的意义:可评价在较长的给药间隔内,给药间隔末期是否对血压仍有足够的控制,而在峰值时没有对血压产生过度的降低并指出抗高血压新药的临床试验中必须在一定病例数的患者中采用 ABPM 评价疗效。此外,EMA 对于 ABPM 的具体实施过程进行了较为详细的说明。对于评价指标,三部指导原则均强调了需计算谷峰比,ICH 还对谷峰比进行了严格的要求,以体现药物具有良好的平稳降压能力。EMA 同时指出日间与夜间平均收缩压、平均舒张压、清晨血压升高及夜间血压下降等指标的意义。

在上述 146 项临床试验中共有 5 项以 ABPM 的

结果作为主要疗效指标,9 项以 ABPM 结果作为次要疗效指标。如在一项包括美洲、欧洲、亚洲 83 个研究中心的 NCT01570686 研究以 ABPM 平均收缩压下降值为主要疗效指标,ABPM 平均舒张压、诊室收缩压及舒张压下降值等为次要疗效指标评价阿利吉仑降压效应。韩国一项 NCT02222480 研究,评价非马沙坦联合氨氯噻嗪的疗效,以 ABPM 结果作为主要疗效指标。但在 ClinicalTrials.gov 注册的研究中未标注需要进行 ABPM 研究的例数。我国实施的一项多中心研究中有两个分中心共计 11.1% 的患者接受了 ABPM 的检查,并以 ABPM 的平均收缩压及舒张压的下降值为次要疗效指标,评价氨氯地平联合缬沙坦治疗高血压患者的有效性<sup>[21]</sup>。

4.2 靶器官保护作用 三部指导原则对靶器官保护的阐述见表 4。

表 4 三部指导原则对靶器官保护的阐述

ICH-E12 指导原则(2000 年)	EMA 指导原则(2009 年)	中国指导原则(2007 年)
非必须,但有可能更正。	1) 通常作为推荐指标,但在某些特殊研究中必须进行; 2) 选择的评价指标和方法推荐如下: ① LVH: 心电图、胸部放射性检查、心脏超声; ② 左心室舒张功能和动脉顺应性: 心脏超声; ③ 肾功能: 血肌酐、24 h 肌酐清除率、尿蛋白排泄率、肾小球滤过率; ④ 视网膜、视网膜动脉、视乳头等: 眼底检查; ⑤ 血管斑块、硬化以及 IMT: 血管超声。	1) 提倡在高血压药物的长期临床试验中应该进行靶器官保护的考察; 2) 可选指标包括: 心脏超声、胸部放射性检查、血管多普勒超声法和血管造影、核素心肌灌注显像(ECT)、肌酐清除率和尿蛋白(微量白蛋白)排泄,眼底检查。

注: ICH: 国际协调会议; EMA: 欧洲药物制品评估局; LVH: 左心室肥厚; IMT: 内膜中层厚度; ECT: 发射单光子计算机断层扫描。

随着降压理念的不断深入,评价药物对靶器官的保护作用已逐渐受到研究者的重视。如在 Fogari 等<sup>[22]</sup>报道的一项研究中,以尿白蛋白为主要疗效指标评价烯萘丙内酯在高血压合并 2 型糖尿病伴有微量白蛋白尿人群中的疗效;在 Witham 等<sup>[23]</sup>报道的研究中,以心脏磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)评价左心室肥厚(left ventricular hypertrophy, LVH)为次要疗效指标评价维生素 D 的疗效。三部指导原则均不同程度地指出了观察抗高血压药物对心、脑、肾、血管等靶器官保护作用的重要性。监测主要脏器和组织损害的进展与恢复程度,可提供该药物疗效的更多信息,提倡在抗高血压药物的长期临床试验中应该进行靶器官保护的评价。随着临床检验、影像、分

子生物学的迅猛发展,靶器官评价手段日益更新,目前可用于评价抗高血压药物靶器官保护的方法众多<sup>[24]</sup>,可较准确地评价抗高血压药物对靶器官的效应。如美国的一项(NCT00817037)研究,旨在评价西他生坦治疗高血压合并慢性肾脏损害患者的疗效,其主要疗效指标为治疗 6 周是否减少尿白蛋白;德国的一项 NCT01870739 研究,评价 LCZ696 与奥美沙坦酯对原发性高血压患者升主动脉、近端降主动脉、远端降主动脉管径的影响;NCT01667614 研究入选原发性高血压合并糖尿病肾病的患者,其主要疗效指标是患者治疗 18 月后尿白蛋白排泄率的变化。

4.3 心血管事件的发生率与病死率 三部指导原则对心血管事件发生率与病死率的阐述见表 5。

表 5 三部指导原则对心血管事件发生率与病死率的阐述

ICH-E12 指导原则(2000 年)	EMA 指导原则(2009 年)	中国指导原则(2007 年)
不是常规要求,但可能会调整。	心血管事件发生率和病死率要进行大规模的、持续服药至少一年的临床试验,只有当抗高血压药物对以上终点没有负面影响时才能允许注册。	不是常规要求,但可能会调整;若药物有可能对病死率和(或)心血管事件的发生率有不利影响,则需在上市前完成。

注: ICH: 国际协调会议; EMA: 欧洲药物制品评估局。

循证医学证实,尽管血压下降程度相同,但不同抗高血压药物对心血管发病与死亡影响未必是一样的。因此,应对长期应用抗高血压药物对心血管事件的影响进行全面分析。ICH及中国指导原则未强制要求进行抗高血压药物心血管事件发生率与死亡率的研究,而EMA指南则指出需要在足够的,且包括两种性别及所有年龄范围人群中进行研究。上述146项临床试验中有10项研究将心血管事件作为主要疗效指标进行评价,如一项美国多中心研究(NCT00695955)观察阿齐沙坦酯长期治疗的有效性及其安全性,将治疗56周急诊心血管事件作为主要疗效指标,血压下降值作为次要疗效指标。另一项西欧的研究(NCT00996281)评价阿齐沙坦联合氯噻酮的疗效,将治疗52周至少发生一种心血管事件的患者百分比作为主要疗效指标。相信随着药物临床试验设计要求的不断完善,如果研究周期较长,可能会将抗高血压药物对靶器官及心血管事件的影响列入药物有效性的重要评价指标。

**4.4 降压机制验证** 虽然目前抗高血压药物已取得了较好的临床疗效,但高血压控制率仍不甚理想。目前,新型药物,包括作用于全新受体及其亚型、激素、递质、酶等不同靶点的抗高血压药物被不断研发,力图获得更好的疗效或安全性。比如肾素、血管紧张素Ⅱ疫苗是针对肾素血管紧张素系统进行免疫治疗;罗他夫辛是针对携带特定基因序列的患者进行治疗的抗高血压药物,它可对遗传序列突变引起的靶目标蛋白结构或功能异常进行治疗从而达到降压的目的。目前这些新型抗高血压药物在评价血压、靶器官损害以及心血管事件发生率的同时,应增加对降压机制验证指标的评价,如肾素血管紧张素醛固酮系统、免疫水平或靶目标水平调节的评价。如NCT01570686研究中阿利吉仑治疗8周后血浆肾素活性和肾素浓度改变均是次要疗效指标。这些是指导原则没有强调,实际上国际权威杂志发表的抗高血压药物临床试验已经在实践的指标。

## 5 对抗高血压药物临床试验的有效性指标选择的建议和注意事项

1) 血压下降值通常作为主要或次要疗效指标,是抗高血压药物临床试验评价药物疗效的重要指标。可以用于Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期临床试验的评价,舒张压和收缩压的下降均有重要的临床意义。

2) 血压的测量应至少包括谷值(给药间隔末),有条件的研究可增加血压峰值的测量,以进一步明确药物特点。

3) 对于剂量爬坡临床试验,通常以舒张压水平(通

常为 $\geq 90$  mm Hg)为主要评价指标判断是否加量,而同时收缩压若显著升高,如 $\geq 160$  mm Hg亦可以考虑加量。

4) 降压有效率或达标率通常作为次要疗效指标,与血压下降值结合起来综合评价降压疗效。由于创新药物一般在轻、中度高血压患者中开展研究,降压达标率比有效率更能体现抗高血压药物的疗效。有效及达标的定义应分别根据中国2007年指导原则及《中国高血压防治指南2010》进行判定。

5) 以评价血压下降值及相对率为主要目的的研究,观察时间可为8~16周;以评价靶器官损害为主要目的的研究,观察时间可依据评价指标进行设定;以评价心血管事件发生率及病死率为主要目的的研究,观察时间可为52~56周,甚至更长时间。

6) ABPM可提供治疗前后更细致的血压数据(收缩压、舒张压的日间与夜间平均数据以及血压昼夜节律性、负荷值、血压曲线、清晨血压变化、谷峰比、血压变异性、平滑指数等),有助于多方面评价药物对患者血压的影响,进一步了解抗高血压药物的特点。通常在抗高血压药物临床试验中需完成10%以上的ABPM研究。由于ABPM可以排除白大衣性高血压,本共识建议在Ⅱ期临床试验中可增加随机双盲前的ABPM检查,以排除白大衣性高血压患者进入试验。同时本共识也建议,按照相关标准实施ABPM同时计算EMA指南推荐的指标。

7) 抗高血压药物对心、脑、肾、血管等靶器官保护作用已日益引起研究者的重视,成为抗高血压药物重要的疗效指标。有大量相关检查可用于评估抗高血压药物对靶器官的作用。因此,本共识建议,在Ⅲ或Ⅳ期临床试验中可以考虑增加对靶器官损害改善的有效性研究。

8) 如果研究周期较长,可将抗高血压药物对心血管事件的影响作为评价药物有效性的重要指标列入研究中。

9) 创新药物,尤其是对于涉及到新的降压机制的药物应考虑纳入对降压机制验证的研究指标。

## 6 结 语

高血压是常见的心血管疾病,有效的药物治疗可降低患者心血管风险,改善预后。有效性评价是抗高血压药物临床试验的重点。相关指导原则为有效性指标的选择提供了指导依据。总体来讲,目前有效性指标包括降压水平的评价(血压下降绝对值、血压下降相对率以及ABPM相关指标)、靶器官保护以及心血管事件的评估。对于创新药物,血压下降值以及降压机制的验证可作为主要疗效指标,而对于已经确定降压

疗效的药物可进一步选择靶器官保护、心血管事件的发生率等作为主要疗效指标。总之,选择合理、恰当的有效指标可全面评价药物疗效,反映药物特点,为临床医生以及患者提供药物选择的依据。

共识起草专家 袁洪,孙宁玲

核心专家组(按汉语拼音排序)

陈鲁原,初少莉,党爱民,方宁远,郭莹,何兆初,华琦,姜一农,黎辉,李南方,李雪宁,李悦,林玲,梁茂植,刘梅林,刘唐威,卢新政,卢永昕,商黔惠,苏海,唐新华,汪道文,王浩,王增武,谢良地,熊玉卿,许顶立,杨天伦,余振球,曾春雨,赵兴胜,祝之明  
学术秘书 李莹,贺婷

#### 参考文献

- [1] ICH: principles for clinical evaluation of new antihypertensive drugs[S]. Signed as a principle document on 2 march 2000 by the ICH steering committee.
- [2] EMEA: CPMP: note for guidance on clinical investigation of medical products in the treatment of hypertension[S]. 2009.
- [3] 国家食品药品监督管理局. 抗高血压药物临床试验技术指导原则(第二稿)[S]. 2007.
- [4] 康彩练,马坤. 不同版本抗高血压药物注册临床研究指导原则的评析[J]. 继续医学教育, 2006, 20(34): 37-38.
- [5] Medical research council (MRC) working party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results[J]. BMJ, 1985, 291(6488): 97-104.
- [6] Liu Li, Zhang Y, Liu G, et al. The felodipine eventreduction (FEVER) study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients[J]. J Hypertens, 2005, 23(12): 2157-2172.
- [7] ALLHAT collaborative research group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosinvs-chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT)[J]. JAMA, 2000, 283(15): 1967-1975.
- [8] Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol[J]. Lancet, 2002, 359(9311): 995-1003.
- [9] Mann J, Julius S. The valsartan antihypertensive long-term use evaluation (VALUE) trial of cardiovascular events in hypertension. Rationale and design[J]. Blood Press, 1998, 7(3): 176-183.
- [10] Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial-blood pressure lowering arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial[J]. Lancet, 2005, 366(9489): 895-906.

- [11] Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? [J]. Lancet, 2004, 364(9446): 1684-1689.
- [12] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 [J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(8): 701-743.
- [13] James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the eighth joint national committee (JNC 8)[J]. JAMA, 2014, 311(5): 507-520.
- [14] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Task force members. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. J Hypertens, 2013, 31(7): 1281-1357.
- [15] Calhoun DA, White WB, Krum H, et al. Effects of a novel aldosterone synthase inhibitor for treatment of primary hypertension: results of a randomized, double-blind, placebo-and active-controlled phase 2 trial[J]. Circulation, 2011, 124(18): 1945-1955.
- [16] Václavík J, Sedlák R, Plachy M, et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Hypertension, 2011, 57(6): 1069-1075.
- [17] Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease[J]. N Engl J Med, 2001, 345(8): 1291-1297.
- [18] Kario K, Sun N, Chiang FT, et al. Efficacy and safety of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Asian patients with hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Hypertension, 2014, 63(4): 698-705.
- [19] Salam A, Webster R, Singh K, et al. Triple pill vs usual care management for patients with mild-to-moderate hypertension (TRIUMPH): study protocol[J]. Am Heart J, 2014, 167(2): 127-132.
- [20] White WB, Maraka S. Is it possible to manage hypertension and evaluate therapy without ambulatory blood pressure monitoring [J]. Curr Hypertens Rep, 2012, 14(4): 366-373.
- [21] Zhu D, Yang K, Sun N, et al. trial investigators. Amlodipine/valsartan 5/160 mg versus valsartan 160 mg in Chinese hypertensives[J]. Int J Cardiol, 2013, 167(5): 2024-2030.
- [22] Fogari R, Derosa G, Zoppi A, et al. Comparative effect of canrenone or hydrochlorothiazide addition to valsartan/amlodipine combination on urinary albumin excretion in well-controlled type 2 diabetic hypertensive patients with microalbuminuria [J]. Expert Opin Pharmacother, 2014, 15(4): 453-459.
- [23] Witham MD, Ireland S, Houston JG, et al. Vitamin D therapy to reduce blood pressure and left ventricular hypertrophy in resistant hypertension: randomized, controlled trial [J]. Hypertension, 2014, 63(4): 706-712.
- [24] 李华,郭冀珍,诸骏仁. 抗高血压药物的临床试验规范[M]//孙宁玲. 高血压治疗学. 北京:人民卫生出版社, 2009: 1021-1023.

收稿日期: 2015-02-14 责任编辑: 陈小明

## 附件 ClinicalTrials.gov 检索结果

1. 网址 <http://clinicaltrials.gov/>
2. 检索条件: essential hypertension | interventional studies | drugs | phase 2, 3, 4 | received from 01/01/2009 to 12/30/2014
3. 检索结果 154 项临床试验见表 1。

表 1 检索结果:154 项临床试验

序号	试验编码(Identifier)	试验题目
1	NCT02072330	Study to evaluate the efficacy and safety of combined administration of TAK-536CCB and hydrochlorothiazide in patients with grade I or II essential hypertension
2	NCT01238705	Combined antihypertensive therapy and sexual dysfunction
3	NCT00846365	Efficacy and safety of azilsartan medoxomil plus chlorthalidone in participants with moderate to severe hypertension
4	NCT00841308	Home blood pressure in hypertension management (HBP10)
5	NCT00996281	Safety and tolerability of azilsartan medoxomil plus chlorthalidone compared to olmesartan medoxomil plus hydrochlorothiazide in participants with essential hypertension
6	NCT01307033	A long-term study of the safety of MK-0954A in patients with essential hypertension (MK-0954A-351)
7	NCT00818883	Efficacy and safety of azilsartan medoxomil and chlorthalidone in participants with moderate to severe hypertension
8	NCT01289132	Efficacy and safety of azilsartan in participants with mild to moderate uncomplicated essential hypertension
9	NCT01456169	A study to evaluate the effectiveness and safety of a fixed dose combination of azilsartan medoxomil and chlorthalidone in patients with high blood pressure who do not achieve target blood pressure following treatment with azilsartan medoxomil alone
10	NCT01237223	Efficacy and safety of SPA100 (fixed-dose combination of aliskiren/amlodipine) in patients with essential hypertension
11	NCT01413048	Clinical trial to evaluate the antihypertensive effect of AGSCT101 in patient with hypertension
12	NCT01307046	MK-0954A in Japanese patients with essential hypertension not adequately controlled with losartan (MK-0954A-352)
13	NCT01828359	The efficacy and safety study of anti-hypertension combination drug in patients uncontrolled with monotherapy
14	NCT02047019	Monotherapy-controlled study of nifedipine gastrointestinal therapeutic system and candesartan cilexetil in combination in subjects with essential hypertension inadequately controlled on candesartan cilexetil
15	NCT01788358	Open-label long-term safety and efficacy study of fixed dose combination of nifedipine gastrointestinal therapeutic system and candesartan cilexetil in subjects with moderate to severe essential hypertension
16	NCT01762436	Effects of bisoprolol and atenolol on sympathetic nervous activity and central aortic pressure in patients with essential hypertension
17	NCT01570777	Renal denervation in hypertension (DENER-HTN)
18	NCT00922441	A therapeutic exploratory clinical study to evaluate the antihypertensive efficacy of fimasartan (BR-A-657oK) during 24 hours in patients with mild to moderate essential hypertension
19	NCT01302691	MK-0954E study in participants with hypertension (MK-0954E-357)
20	NCT01299376	K-0954E phase III long-term study in participants with hypertension (MK-0954E-356)
21	NCT01011660	Effects of angiotensin II receptor blocker compared with diuretics in high-risk hypertensive patients (CHIEF)
22	NCT01878201	A valsartan 80 mg-referenced, therapeutic exploratory clinical study to evaluate the antihypertensive efficacy of fimasartan 30 mg during 24 hours in patients with mild to moderate essential hypertension
23	NCT01964079	Comparison of blood pressure variability between amlodipine and losartan
24	NCT01663233	Efficacy and safety of LCZ696 200 mg+amlodipine 5 mg in comparison with amlodipine 5 mg in hypertensive patients not responding to amlodipine
25	NCT00902538	Hydrochlorothiazide as add-on to olmesartan/amlodipine in hypertension
26	NCT02062645	Study of efficacy and safety of CVAA489 in hypertensive patients
27	NCT01672476	A multicenter, phase 3 study to evaluate the antihypertensive efficacy and safety of fimasartan(BR-A-657oK) 30 mg compared to placebo in patients with mild to moderate essential hypertension (fimasartan)
28	NCT02058446	PMS study of amlodipine/valsartan for the treatment of hypertension
29	NCT01033071	Efficacy and safety of azilsartan medoxomil and chlorthalidone compared to olmesartan medoxomil and hydrochlorothiazide in participants with moderate to severe hypertension
30	NCT01198496	Recurrent stroke prevention clinical outcome study (RESPECTS)
31	NCT00923611	Antihypertensive efficacy and tolerability and determine the adequate antihypertensive dosage of fimasartan in mild to moderate essential hypertension patients
32	NCT01211314	Antihypertensive efficacy of fixed combination drug



续表 1

序号	试验编码(Identifier)	试验题目
33	NCT01042392	Efficacy of aliskiren compared to ramipril in the treatment of moderate systolic hypertensive patients (ALIAS)
34	NCT01415505	Combination of nebivolol and valsartan given as free tablets for stage 1 or stage 2 hypertension
35	NCT01629225	GRK4 polymorphisms blood pressure response to candesartan
36	NCT01871740	CSPPT-chronic kidney diseases study (CSPPT-CKD)
37	NCT01756430	Efficacy and safety of carvedilol SR versus carvedilol IR in patients with essential hypertension
38	NCT01508026	Study of the efficacy and safety of the combination of two FDA approved oral medications, nebivolol and valsartan for treatment of stage 1 or 2 hypertension
39	NCT02203916	Azilsartan medoxomil (TAK-491) compared to placebo in Korean adults with hypertension
40	NCT00922480	Clinical study to evaluate the antihypertensive efficacy and safety of fimasartan in hypertension patients
41	NCT01303783	Study of nifedipine GITS and candesartan combination compared to monotherapy in patients with essential hypertension (DISTINCT)
42	NCT02031861	Efficacy study of nifedipine controlled-release tablets (Xin Ran) to treat mild to moderate essential hypertension
43	NCT00872586	Evaluation of the additional efficacy, and safety of olmesartan medoxomil 20 mg/hydrochlorothiazide 12.5 mg in the treatment of Chinese patients with mild to moderate essential hypertension
44	NCT01176032	Aliskiren or losartan effects on biomarkers of myocardial remodeling (ALLMARK)
45	NCT00819104	A study to compare the efficacy, safety and tolerability of selomax with its individual components (MARS)
46	NCT01679652	The effects of nebivolol on the NO-system in patients with essential hypertension (NEBI)
47	NCT01373086	LFF269 compared to placebo after treatment in subjects with essential hypertension
48	NCT01320397	Antihypertensive effect of rosfuroxin compared with losartan in hypertensive patients bearing specified gene mutations
49	NCT01251146	A randomized controlled study to assess the effects of bisoprolol and atenolol on resting heart rate and sympathetic nervous system's activity in subjects with essential hypertension
50	NCT01258673	A clinical study to evaluate efficacy and safety of fimasartan/hydrochlorothiazide combination-therapy
51	NCT02177331	Lacidipine in medical practice in patients with mild to moderate essential hypertension
52	NCT01287260	High dose BAYA1040_nifedipine: a dose-comparative study
53	NCT01541943	Efficacy and safety of HL-040XC in essential hypertension and hyperlipidemia
54	NCT01518855	Controlled release nifedipine and valsartan combination therapy in patients with essential hypertension
55	NCT01241487	A national multicentre study to assess the efficacy of the fixed combination of valsartan and amlodipine in hypertensive patients not controlled by monotherapy
56	NCT02183701	Telmisartan compared to losartan+hydrochlorothiazide in patients with mild-to-moderate essential hypertension
57	NCT01499810	Efficacy and safety of radiofrequency renal denervation in drug resistant hypertension
58	NCT02194465	A study of LY2623091 in participants with high blood pressure
59	NCT00890591	Efficacy and safety of olmesartan medoxomil in stage 1 and 2 essential hypertension (benibest)
60	NCT02206165	A dose selection trial of CKD-330 in patients with essential hypertension
61	NCT01180413	Intensive vasodilator therapy in patients with essential hypertension (vasomore)
62	NCT02059616	A phase 2 dose selection trial of candesartan cilexetil and amlodipine besylate to treat essential hypertension
63	NCT01599104	Efficacy and safety of LCZ696 in comparison to olmesartan in Japanese patients with essential hypertension
64	NCT01785472	Efficacy and safety of LCZ696 in comparison to olmesartan in Asian patients with essential hypertension
65	NCT01128322	CKD-828 primary hypertension trial(dose-selection)
66	NCT01001572	Efficacy and safety of valsartan/amlodipine in patients with mild to moderate essential hypertension
67	NCT01093807	Efficacy and safety of lercanidipine and enalapril in patients with essential hypertension (FELT)
68	NCT01355367	High dose BAYA1040 CR: a long term extension study
69	NCT00858702	Calcium channel blockers (CCB) or diuretics as an add-on to olmesartan medoxomil in hypertension
70	NCT01294215	High dose BAYA1040_nifedipine: a long term combination study
71	NCT01264692	Essential hypertension (REDUCE-1)
72	NCT01631227	Comparison of the effect of eprosartan and eprosartan mesylate on blood pressure in essential hypertension
73	NCT00993109	Low-dose nifedipine-valsartan combination compared to up-titrated valsartan monotherapy in essential hypertension
74	NCT01131546	Efficacy and safety of levamlodipine besylate compared to amlodipine maleate in patients with essential hypertension



续表 1

序号	试验编码(Identifier)	试验题目
75	NCT02177448	BIBR 277 capsule in patients with essential hypertension
76	NCT00865501	Importance of aldosterone in the pathogenesis of hypertensive heart disease
77	NCT01556997	Perindopril amlodipine for the treatment of hypertension (PATH)
78	NCT00861016	Efficacy and safety of metoprolol succinate prolonged-release tablet in patients with mild to moderate hypertension
79	NCT01415531	Study of the efficacy and safety of nebivolol in younger patients (18—54 years)
80	NCT02166814	A randomized, double-blind, multicenter, phase III study to evaluate the efficacy and safety of combination of fimasartan/rosuvastatin in comparison to each component administered alone in patients with essential hypertension and dyslipidemia
81	NCT00856271	Olmесartan medoxomil versus losartan potassium in patients with mild to moderate essential hypertension
82	NCT01615198	Efficacy and safety of LCZ696 in comparison to olmesartan in elderly patients with essential hypertension
83	NCT01122251	Efficacy and safety of lercanidipine and valsartan in patients with essential hypertension
84	NCT01848873	Efficacy of amlodipine-folic acid tablets on reduction of blood pressure and plasma homocysteine
85	NCT01012479	Efficacy and safety of candesartan cilexetil plus hydrochlorothiazide in subjects with severe hypertension
86	NCT01956786	Efficacy of amlodipine-folic acid tablets on reduction of blood pressure and plasma homocysteine
87	NCT02269176	Efficacy and safety of telmisartan and losartan in primary hypertension
88	NCT02079805	A study to explore the effects of azilsartan compared to telmisartan on insulin resistance of patients with essential hypertension on type 2 diabetes mellitus by HOMA-R
89	NCT00923091	Parallel-group comparison of olmesartan (OLM), amlodipine (AML) and hydrochlorothiazid (HCTZ) in hypertension
90	NCT01682564	To evaluate the efficacy and safety on blood pressure in patients with hypertension diagnosed congestive heart failure (CANTABILE)
91	NCT00940680	Efficacy/safety of amlodipine plus losartan versus losartan in patients with essential hypertension
92	NCT00940667	Efficacy/safety of amlodipine plus losartan versus amlodipine in patients with essential hypertension
93	NCT00942344	Efficacy and safety of amlodipine and losartan in patients with essential hypertension
94	NCT01520285	Compare the effects of lercanidipine hydrochloride tablet (Zanidip®) and felodipine sustained-release tablet for hypertension
95	NCT02206659	Effects of telmisartan by ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) in Chinese patients with mild to moderate essential hypertension
96	NCT00994617	Monotherapy versus dual therapy for initial treatment for hypertension (pathway 1)
97	NCT01838850	Efficacy and safety study of olmesartan medoxomil, amlodipine and hydrochlorothiazide combination therapy in patients with hypertension not controlled with olmesartan medoxomil and hydrochlorothiazide combination therapy
98	NCT01132768	The confirmatory olmesartan plaque regression study (CONFIRM)
99	NCT01135212	The clinical study to evaluate the efficacy and safety of fimasartan in patients with mild to moderate essential hypertension
100	NCT02237339	Does allopurinol reduce thickening of the left ventricle of the heart in patient with treated hypertension?(ALLAY)
101	NCT02214498	Treatment of hypertension: morning versus evening (THYME)
102	NCT00857285	Olmесartan medoxomil versus losartan in patients with hypertension
103	NCT02152306	Fimasartan/amlodipine combination phase III
104	NCT01865188	Study of the efficacy and safety of LCZ696 alone and in combination with amlodipine in patients with hypertension
105	NCT01237873	Long term safety of SPA100 (fixed-dose combination of aliskiren/amlodipine) in patients with essential hypertension
106	NCT00819767	Efficacy and safety of aliskiren in patients with mild to moderate hypertension during exercise
107	NCT02242370	Effectiveness of MICARDIS (telmisartan) on blood pressure control and quality of live in patients with essential hypertension (MicCAT)
108	NCT01071122	FOCUS (nifedipine GITSs effect on central pressure assessed by applanation tonometry)
109	NCT01388088	The effect of amiloride and spironolactone in patients with hypertension (hass)
110	NCT01825759	Danshen dropping pill for coronary heart disease heart and artery structure and function
111	NCT00937651	Efficacy, safety and pharmacodynamic/pharmacokinetic study of fimasartan (BR-A-657oK)
112	NCT01193101	Efficacy and safety of LCZ696 compared to placebo in patients with essential hypertension
113	NCT01667614	Effects of spironolactone combination therapy on proteinuria, kidney function, and blood pressure
114	NCT01664988	Effect of muscular relaxation and breathing technique on blood pressure in pregnancy
115	NCT01431508	A study of safety and efficacy in MK-0954A combination in participants with hypertension (MK-0954A-373 AM3)
116	NCT02184858	Dose titration of lisinopril in children aged 1 to 18 years with primary or secondary hypertension (lisi-ped)

续表 1

序号	试验编码(Identifier)	试验题目
117	NCT01095822	Effects of valsartan and aliskiren on hemostatic indices in hypertensive diabetics
118	NCT02322450	Phase IIa study of the product QGC001 compared with placebo in patients with essential hypertension (2QG1)
119	NCT00950066	Irbesartan and amlodipine combination in controlling blood pressure (I-COMBO)
120	NCT01277822	Efficacy of losartan+amlodipine compared to amlodipine alone in the treatment of uncontrolled high blood pressure (MK-0954F-399)
121	NCT01970059	A phase III study of extended-release carvedilol sulfate for the treatment of hypertension
122	NCT00847834	Irbesartan-hydrochlorothiazide phase IV study: treatment of hypertension in Chinese population
123	NCT02211352	Effect of Korean red ginseng on central blood pressure in patient with essential hypertension (KRGCBP)
124	NCT01113047	Aliskiren in combination with amlodipine in hypertensive patients not responding to angiotensin receptor blocker (ARB) plus amlodipine (AWESOME)
125	NCT01870739	A study to evaluate the effect of LCZ696 on aortic stiffness in subjects with hypertension
126	NCT00817037	Sitaxsentan in proteinuric chronic kidney disease
127	NCT02235909	An efficacy and safety study in children 6 to less than 18 years of age with hypertension
128	NCT01426100	CKD-828 telmisartan non-responder trial
129	NCT01501253	CKD-828 S-amlodipine non-responder trial
130	NCT01518998	A randomized, double-blind, placebo-controlled, 3x3 factorial design, phase II study to evaluate the antihypertensive efficacy and safety of combination of fimasartan and amlodipine in patients with essential hypertension
131	NCT01614366	DMTA07 combine with amlodipine treatment in patients with hypertension
132	NCT01928628	Phase III clinical study to evaluate the efficacy and safety of the combination of lercanidipine/valsartan in hypertensive patients
133	NCT01134393	Telmisartan and amlodipine single pill study with patients not on goal with mono raas therapy-switch
134	NCT01222520	Telmisartan 80 mg non-responder trial
135	NCT02277691	A phase III long-term study of TAK-536TCH in patients with essential hypertension
136	NCT01256411	A long-term (12 months) safety, tolerability and efficacy study of LCZ696 in patients with essential hypertension
137	NCT01151410	An extension study to evaluate the long term safety, tolerability and efficacy of aliskiren compared to enalapril in pediatric hypertensive patients 6-17 years of age
138	NCT01286558	Comparison in Japan T80/A5 (telmisartan 80 mg and amlodipine 5 mg) and T40/A5 (telmisartan 40 mg and amlodipine 5 mg)
139	NCT01060865	Evaluation of aliskiren efficacy by different methods of blood pressure measurements (REALITY)
140	NCT02145104	Efficacy/safety of cilnidipine plus valsartan versus valsartan in patients with hypertension
141	NCT01150357	Safety and efficacy of aliskiren in pediatric hypertensive patients 6-17 years of age
142	NCT02182830	24 week efficacy and safety study of empagliflozin (BI 10773) in hypertensive black/African American patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension
143	NCT01736488	Clinical study to evaluate the antihypertensive efficacy and changes of neurohormonal markers of fimasartan and atenolol with exaggerated blood pressure response during exercise in essential hypertensive patients
144	NCT02102243	Neural mechanism of aldosterone-induced insulin resistance
145	NCT01876368	Efficacy and safety of LCZ696 compared to olmesartan in essential hypertensive patients not responsive to olmesartan
146	NCT01977794	Fixed dose combination of bisoprolol and amlodipine in the treatment of hypertension
147	NCT02222480	A clinical trial to evaluate efficacy, tolerability, and pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of fimasartan/hydrochlorothiazide
148	NCT01975246	Add-on to micamlo BP trial
149	NCT01911780	Compare efficacy and safety of telmisartan/hydrochlorothiazide with telmisartan/hydrochlorothiazide plus amlodipine
150	NCT02230891	Biomarker guided therapies in stage A/B heart failure
151	NCT01319344	Effect of eplerenone on endothelial function in metabolic syndrome (MetSyn)
152	NCT01112137	Effects of clopidogrel on blood pressure
153	NCT02173288	Role of midodrine and tolvaptan in patients with cirrhosis with refractory or recurrent ascites
154	NCT01425983	Dietary intervention of stress-induced neurovegetative disorders with a specific amino acid composition (asn01)

4. 手工选择: 经过手工删除第 4、17、30、57、114、144、153、154 项临床试验, 剩余 146 项研究作为数据库进行分析。