

苯磺酸氨氯地平联合复方盐酸阿米洛利或替米沙坦治疗高血压的临床观察

鄢春红*,朱燕文#,周开珩(宁波市海曙区西门望春社区卫生服务中心,浙江宁波 315016)

中图分类号 R544.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)40-3781-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.40.13

摘要 目的:观察苯磺酸氨氯地平联合复方盐酸阿米洛利或替米沙坦治疗高血压的临床疗效和安全性。方法:选择40例高血压患者,随机分为A组(21例)和B组(19例)。A组患者口服苯磺酸氨氯地平2.5~5.0 mg, qd;口服复方盐酸阿米洛利1/2~1片(每片含盐酸阿米洛利2.5 mg、氢氯噻嗪2.5 mg), qd,其中9例患者加服辛伐他汀10 mg, qd。B组患者口服苯磺酸氨氯地平2.5~5.0 mg, qd;口服替米沙坦40~80 mg, qd,其中7例患者加服辛伐他汀10 mg, qd。具体用量根据患者达标水平调节。两组患者疗程均为37~42个月。观察两组患者治疗前、后血压变化及不良反应发生情况。结果:两组患者显效率、有效率及总有效率比较差异均无统计学意义($P>0.05$);两组患者治疗后血压达标率较同组治疗前两周显著升高,治疗后平均血压水平较同组治疗前显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),且两组患者治疗后血压达标率比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$),但A组患者出现1例高尿酸血症、1例低钾血症。结论:苯磺酸氨氯地平联合复方盐酸阿米洛利或替米沙坦均具有显著的降压作用,但苯磺酸氨氯地平联合替米沙坦安全性更高。

关键词 苯磺酸氨氯地平;复方盐酸阿米洛利;替米沙坦;高血压

Efficacy Observation of Amlodipine Besylate Combined with Compound Amiloride Hydrochloride or Telmisartan in the Treatment of Hypertension

YAN Chun-hong, ZHU Yan-wen, ZHOU Kai-heng (Ningbo Haishu District Ximen Wangchun Community Health Service Center, Zhejiang Ningbo 315016, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of amlodipine besylate combined with Compound amiloride hydrochloride or telmisartan in the treatment of hypertension. METHODS: 40 hypertension patients in a hospital were randomly divided into group A (21 cases) and group B (19 cases). Group A was given amlodipine besylate 2.5-5.0 mg, qd, p.o. and Compound amiloride hydrochloride 1/2-1 tablet (containing 2.5 mg amiloride hydrochloride and 2.5 mg hydrochlorothiazide in each tablet), qd, p.o.; among them, 9 patients were additionally given simvastatin 10 mg, qd, p.o. Group B was given amlodipine besylate 2.5-5.0 mg, qd, p.o. and telmisartan 40-80 mg qd, p.o.; among them, 7 patients were additionally given simvastatin 10 mg, qd, p.o. The specific dosage could be adjusted according to patient compliance level. Two groups of patients were treated for 37-42 months. The changes of blood pressure and ADR were observed in 2 groups before and after treatment. RESULTS: There were no statistical significance in markedly effective rate, effective rate and total effective rate between 2 groups ($P>0.05$); compared with before treatment, the compliance rate of average blood pressure in 2 groups were improved significantly after treatment; average blood pressure of 2 groups after treatment was reduced significantly, compared with before treatment; there was statistical significance ($P<0.05$). While there was no statistical significance in the compliance rate of blood pressure ($P>0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P>0.05$), but a patient in group A suffered from hyperuricemia and one was kaliopenia. CONCLUSIONS: Amlodipine besylate combined with Compound amiloride hydrochloride or telmisartan show significant antihypertensive effect, but amlodipine besylate combined with telmisartan has higher security.

KEY WORDS Amlodipine besylate; Compound amiloride hydrochloride; Telmisartan; Hypertension

苯磺酸氨氯地平是长效二氢吡啶类钙拮抗药(CCB)的一种,CCB在我国的高血压患者中应用广泛,我国人群膳食中的盐摄入量显著高于西方人群,中老年高血压患者以低肾素型为主,且成年男性嗜酒的比例较高,而CCB在上述患者中应用除具有较好的降压效果外,还具有代谢中性和抗动脉粥样硬化的作用。替米沙坦是血管紧张素II受体拮抗药(ARB)的一种,而ARB是一类新型的降压药物,国外已完成的研究(如

VALUE、LIFE等)显示,此类药物降低高血压患者心血管事件风险的作用与长效钙拮抗药相同,疗效显著优于传统的 β 受体阻滞药,且在降低糖尿病发生风险方面似更具优势。复方盐酸阿米洛利为一种复方利尿药,包含盐酸阿米洛利和氢氯噻嗪,二者合用,可保持血钾平衡,提高降压疗效,减少不良反应发生。利尿药作为治疗高血压的基础药已有多年的历史,无论是发达国家还是发展中国家,均把利尿药作为基础的抗高血压药物。其降压作用显著,小剂量应用时对患者代谢影响较小。CCB与利尿药合用可进一步降低患者脑卒中风险。CCB与ARB分别使用均可降低心血管事件风险,但二者合用是否有效,是否能进一步降低心血管事件风险,尚无循证医学

* 副主任药师。研究方向:医院药学。电话:0574-83890908。E-mail:ychnmyy@163.com

通信作者:副主任医师。研究方向:内科学。电话:0574-87275926。E-mail:xmyyff@163.com

证据。为此,笔者观察和比较了苯磺酸氨氯地平联合复方盐酸阿米洛利或替米沙坦治疗高血压的临床疗效和安全性,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择本中心2008年3—7月经确诊的高血压患者40例,纳入标准:(1)未治疗的高血压患者,血压 $\geq 160/100$ mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa);(2)单药治疗血压未达标患者,血压 $\geq 140/90$ mm Hg;(3)正在应用降压药治疗且血压达标患者;(4)至少伴有下列1项心血管病危险因素患者:①有脑卒中病史(3个月以前);②有过性脑缺血发作史;③有心肌梗死病史(3个月以前);④患有稳定型心绞痛;⑤有冠脉血运重建史[曾接受经皮冠状动脉介入治疗(PCI)、冠脉旁路移植术(CABG)];3个月以前];⑥患有心功能不全[按纽约心脏病协会(NYHA)分级为心力衰竭Ⅱ级,或心导管测量左室射血分数 $<45\%$];⑦患有外周血管病;⑧患有控制稳定的2型糖尿病;⑨患有慢性肾病(轻、中度,尿蛋白 >300 mg/24 h,或者肌酐 >1.5 mg/dl或 $133 \mu\text{mol/L}$);⑩体质指数(BMI) >25 kg/m²或肥胖,或者为腹型肥胖(腰围:男性 ≥ 85 cm,女性 ≥ 80 cm);⑪血脂异常[血清总胆固醇(TC) >5.7 mmol/L,或血清高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) <1.0 mmol/L,或甲状腺球蛋白(Tg) >1.8 mmol/L];⑫有早发心血管病家族史(50岁以前发病);⑬年龄 >65 岁;⑭吸烟(每天10支以上);⑮左室肥厚;⑯颈动脉内膜增厚或斑块形成[颈动脉内膜中层厚度(IMT)0.9 mm,或斑块IMT 1.3 mm];⑰高血压眼底改变Ⅲ~Ⅳ级或视网膜动脉硬化Ⅲ~Ⅳ级。按完全随机化法分为两组。A组患者21例,其中男性5例,女性16例;年龄50~77岁,平均(60.67 \pm 1.50)岁;病程2~37年,平均(9.43 \pm 2.01)年。B组患者19例,其中男性7例,女性12例;年龄52~70岁,平均(58.37 \pm 1.30)岁;病程1~25年,平均(7.51 \pm 1.30)年。两组患者性别、年龄、病情等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有患者均知情同意且签署了知情同意书。

1.2 治疗方法

所有患者停止服用降压药物2周。治疗前均行体格检查、实验室检查(钾、钠、氯、肌酐、尿酸、肌酸激酶、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶及血常规、尿常规)、心电图检查。2周后,A组患者口服苯磺酸氨氯地平(苏州东瑞制药有限公司)2.5~5.0 mg, qd;口服复方盐酸阿米洛利(苏州东瑞制药有限公司)1/2~1片(每片含盐酸阿米洛利2.5 mg、氢氯噻嗪2.5 mg), qd,其中9例患者加服辛伐他汀(苏州东瑞制药有限公司)10 mg, qd。B组患者口服苯磺酸氨氯地平2.5~5.0 mg, qd;口服替米沙坦(苏州东瑞制药有限公司)40~80 mg, qd,其中7例患者加服辛伐他汀10 mg, qd。具体用量根据患者达标

水平调节。两组患者疗程均为37~42个月。以后门诊随访,第1次和第2次随访是2周1次,第3次和第4次随访是4周1次,以后的随访是12周1次。

1.3 观察指标

观察两组患者治疗前后收缩压(SBP)、舒张压(DBP)及不良反应发生情况。

1.4 疗效判定标准

根据2005年版《中国高血压防治指南》^[1]中的标准,一般高血压患者降压标准为 $<140/90$ mm Hg,合并糖尿病的高血压患者降压标准为 $<130/80$ mm Hg。(1)显效:DBP降低值 ≥ 20 mm Hg并达标或DBP降低值 ≥ 20 mm Hg但未达标;(2)有效:DBP降低值 <10 mm Hg并达标或DBP降低值 ≥ 10 mm Hg且 <20 mm Hg但未达标;(3)无效:DBP降低值 <10 mm Hg但未达标。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法

采用SPSS 13.0统计学软件对所有数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

两组患者显效率、有效率及总有效率比较差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率, %
A组	21	16(76.2)	4(19.1)	1(4.7)	95.3
B组	19	14(73.7)	4(21.1)	1(5.2)	94.8

2.2 两组患者临床获益比较

两组患者治疗后血压达标率较同组治疗前2周显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者治疗后血压达标率比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者治疗后平均血压水平较同组治疗前显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

2.3 两组患者不良反应比较

两组患者治疗前后的钠、氯、肌酐、肌酸激酶、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶及血常规、尿常规和心电图均无异常。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。但是,其中A组患者除出现1例踝部水肿、2例心悸外,还出现1例高尿酸血症、1例低钾血症;B组患者出现2例踝部水肿、2例心悸,详见表3。

3 讨论

苯磺酸氨氯地平、替米沙坦、复方盐酸阿米洛利均为安全

表2 两组患者临床获益比较

Tab 2 Comparison of clinical benefit between 2 groups

组别	<i>n</i>	治疗前平均血压水平(SBP/DBP), mm Hg	治疗后平均血压水平(SBP/DBP), mm Hg	治疗前2周血压达标,例(%)	治疗后血压达标,例(%)
A组	21	158.05 \pm 2.09/94.17 \pm 1.24	128.60 \pm 0.66/80.51 \pm 0.65 [#]	11(52.38)	18(84.53)*
B组	19	159.16 \pm 2.55/98.18 \pm 1.63	127.75 \pm 0.73/82.33 \pm 0.69 [#]	10(52.63)	15(78.68)*

与同组治疗前两周血压达标率比较: * $P<0.05$;与同组治疗前平均血压水平比较: [#] $P<0.05$

vs. compliance rate of average blood pressure before treatment in the same group: * $P<0.05$; vs. the average blood pressure before treatment in the same group: [#] $P<0.05$

表3 两组患者不良反应比较

Tab 3 Comparison of the incidence of ADR between 2 groups

组别	n	踝部水肿	高尿酸血症	低钾血症	心悸	不良反应发生率, %
A组	21	1	1	1	2	23.81
B组	19	2	0	0	2	21.05

性高、疗效显著的一线基础降压药物。中、重度高血压提倡联合用药,可提高疗效及血压达标率,降低心血管事件风险。近年来,国内、外有关ARB与CCB的临床研究已经证实,这两类药物均能有效降低血压,降低心血管事件风险^[2]。在预防心血管事件发生方面作用相同,而CCB在降低脑卒中风险方面较ARB具有显著优势。CCB具有预防IMT增厚和抗动脉粥样硬化的作用,可能与其具有预防脑卒中的作用有关^[3]。此外,CCB持续阻断心肌细胞钙离子内流,阻断蛋白激酶C使转录因子蛋白磷酸化,从而逆转心肌肥厚^[4]。ARB主要通过阻断血管紧张素II而抑制心肌梗死时部分心肌细胞凋亡的发生,从而减轻或逆转心室重构^[5]。利尿药可降低心脏压力、容量负荷和拮抗醛固酮,因而具有逆转左心室肥厚(LVH)的作用。国外多项临床研究^[6-7]也证明,CCB、ARB、利尿药均有逆转LVH的作用,而高血压引起的LVH是发生各种心血管并发症的独立危险因素^[8]。有国外文献^[9]报道,高血压并发LVH可使急性心肌梗死、充血性心力衰竭、猝死及其他心血管事件的发生率增加6~8倍。总之,严格控制血压水平可逆转高血压患者的LVH,改善高血压患者的预后,减少心血管疾病的发病率和死亡率。

本研究结果显示,两组患者均具有较高的总有效率且差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后血压达标率均显著升高,平均血压水平均显著降低。治疗期间A组患者出现1例腔隙性脑梗死、1例猝死、1例2型糖尿病、1例前列腺增生,均与所服用的药物无关;1例高尿酸血症、1例低钾血症与服用复方盐酸阿米洛利有关,两组患者均有踝部水肿、心悸发生,与服用苯磺酸氨氯地平有关。有动物研究^[10]证明,血尿酸增高可致内皮功能损害、一氧化氮(NO)减少、肾动脉收缩、肾素-血管紧张素系统(RAS)活化,出现盐敏感性高血压;尿酸还可以浸润小动脉血管壁,使平滑肌增生,激活局部RAS,产生炎症刺激C反应蛋白和细胞因子。目前已有临床研究^[11]证明,尿酸水平往往与高血压患者服用药物的剂量呈正相关。因此,对于高血糖症、高尿酸血症、痛风等利尿药禁忌患者不宜使用钙拮抗药等联合利尿药进行降压治疗。

综上所述,苯磺酸氨氯地平联合复方盐酸阿米洛利或替米沙坦均具有显著的降压作用,但苯磺酸氨氯地平联合替米沙坦安全性更高。由于本研究病例数较少,结论尚需临床大

样本试验证实。

参考文献

- [1] 中国高血压防治指南修订委员会.中国高血压防治指南:2005年修订版[M].北京:人民卫生出版社,2006:2.
- [2] Messerli FH, Staessen JA. Amlodipine better than lisinopril? How one randomized clinical trial ended fallacies from observational studies[J]. *Hypertension*, 2006, 48(3): 359.
- [3] Wang JG, Staessen JA, Li Y, et al. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Stroke*, 2006, 37(7): 1933.
- [4] Tomassoni D, Sabbatini M, Amenta F. Effect of different dihydropyridine-type Ca^{2+} antagonists on left ventricle hypertrophy and coronary changes in spontaneously hypertensive rats[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2003, 41(4): 544.
- [5] 胡厚祥,高兴玉,李治明,等.缬沙坦干预心肌梗死大鼠心室重构的实验研究[J].中华现代内科学杂志,2006,3(2):81.
- [6] Palmieri V, Devereux RB. Angiotensin converting enzyme inhibition and dihydropyridine calcium channel blockade in treatment of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension[J]. *Minerva Cardioangiol*, 2002, 50(3): 169.
- [7] Brodzsky V, Nagy V, Farsang C, et al. The efficacy of indapamide in different cardiovascular outcome-meta-analysis[J]. *Orv Hetil*, 2007, 148(26): 1203.
- [8] Resnic FS, Wainstein M, Lee MK, et al. No-reflow is an independent predictor of death and myocardial infarction after percutaneous coronary intervention[J]. *Am Heart J*, 2003, 145(1): 42.
- [9] Messerli FH, Ketelhut R. Left ventricular hypertrophy: a pressure-independent cardiovascular risk factor[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1993, 22(Suppl): S 7.
- [10] Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism[J]. *Hypertension*, 2001, 38(5): 1101.
- [11] Sundström J, Sullivan L, D'Agostino RB, et al. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence[J]. *Hypertension*, 2005, 45(1): 28.

(收稿日期:2013-06-17 修回日期:2013-08-02)

《中国药房》杂志——RCCSE中国核心学术期刊,欢迎投稿、订阅