

缬沙坦氨氯地平片(I)对难治性高血压患者血压控制及肾脏保护作用长期随访研究

李志明*,唐金娥,欧阳海霞(武汉市第十一医院,武汉 430015)

中图分类号 R544.1;R972*.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)17-2370-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.17.22

摘要 目的:研究缬沙坦氨氯地平片(I)对难治性高血压患者血压控制及肾脏保护作用的长期随访效果。方法:120例难治性高血压患者遵循患者意愿分为对照组与观察组,各60例。所有患者住院期间均接受氨氯地平+缬沙坦+氢氯噻嗪三联治疗及生活方式干预,出院时血压控制较好。对照组患者出院后继续给予氨氯地平,观察组患者给予缬沙坦氨氯地平片(I)口服,每次1片, qd,根据患者血压水平适当增加剂量,最大剂量不超过2片。所有患者均随访18个月,观察两组患者不同时间点的血压水平和肾功能指标、末次随访时的血压控制率和肾功能损伤率,以及不良反应发生情况。结果:观察组和对照组分别有2、3例患者失访。两组患者随访12、18个月时的24 h收缩压、24 h舒张压、24 h尿蛋白定量均较出院前明显上升,肌酐清除率较出院前明显下降,但观察组的上述指标明显优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。末次随访时,观察组患者的血压控制率明显高于对照组(84.5% vs. 52.6%),肾功能损伤率明显低于对照组(8.6% vs. 24.6%),两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:缬沙坦氨氯地平片(I)在难治性高血压患者长期随访血压控制中有明显优势,能显著降低肾功能损伤发生率,且安全性较高。

关键词 缬沙坦氨氯地平片(I);难治性高血压;肾功能;肌酐清除率;单片复方制剂;长期随访

Long-term Follow-up Study on Valsartan and Amlodipine Tablets (I) on Blood Pressure Control and Renal Protection of Patients with Refractory Hypertension

LI Zhiming, TANG Jin'e, OUYANG Haixia (Wuhan Municipal Eleventh Hospital, Wuhan 430015, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the effect of long-term follow-up of Valsartan and amlodipine tablets (I) on blood pressure control and renal protection of patients with refractory hypertension. METHODS: 120 patients with refractory hypertension were divided into control group and observation group according to the patients' wishes, with 60 cases in each group. All patients accepted the triple therapy of amlodipine+valsartan+hydrochlorothiazide and life-style intervention; at the time of discharge from hospital, the blood pressure was well controlled. After discharge from hospital, control group was given amlodipine; observation group was given Valsartan and amlodipine tablet (I) orally, 1 tablet each time, qd, and dose increasing according to blood pressure, with maximal dose no more than 2 tablets. With 18 months of follow-up, blood pressure and renal function indexes of 2 groups were observed at different time points, and blood pressure control rate and the rate of renal function injury were also observed at the last follow-up; the occurrence of ADR was observed. RESULTS: 2 cases and 3 cases were follow-up loss in observation group and control group, respectively. With 12 and 18 months of follow-up, 24 h systolic pressure, 24 h diastolic pressure and 24 h urine protein of 2 groups increased significantly while creatinine clearance rate decreased significantly compared with before discharge; but the indexes of observation group was better than that of control group, with statistical significance ($P<0.05$). At last follow-up, the rate of blood pressure in observation group was significantly higher than in control group (84.5% vs. 52.6%), the rate of renal function injury was significantly lower than control group (8.6% vs. 24.6%), with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Valsartan amlodipine tablet (I) has obvious advantages in long-term follow-up of blood pressure control of patients with refractory hypertension. It can significantly reduce the incidence of renal function injury with good safety.

KEYWORDS Valsartan amlodipine tablet (I); Refractory hypertension; Renal protection; Creatinine clearance rate; Single compound preparation; Long-term follow-up

难治性高血压亦称为顽固性高血压,通常指给予3种标准剂量的抗高血压药物(含1种利尿药)干预后血压控制仍不理想,即使将药物剂量调整至最大,患者血压还是没有达到140/90 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)的高血压病^[1]。由于长时间高血压会导致肾小球内压力增高,严重时造成肾动脉硬化或肾功能衰竭^[2],因此在积极控压的同时保护肾脏功能就显得十分必要。近年来,单片复方制剂缬沙坦氨氯地平片(I)在高血压治疗中的应用较多,其在具有两种药物降压作用的同时可适

当减少联合用药成本,同时能有效减少心血管事件的发生^[2]。相关研究表明,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)在高血压发病机制中有重要作用^[3],而血管紧张素II受体拮抗药(缬沙坦)、钙通道阻滞药(氨氯地平)除了能降血压外,对心、脑、肾均有一定的保护作用。目前,关于缬沙坦氨氯地平片(I)对高血压患者肾脏功能保护作用的研究尚少。基于此,本研究长期随访观察了缬沙坦氨氯地平片(I)对难治性高血压患者血压控制及肾脏保护的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

* 副主任医师。研究方向:心血管内科。电话:027-65609558。
E-mail: lizhiming812@163.com

纳入标准: (1)符合《中国高血压防治指南2010》相关诊断标准^[1]的患者; (2)患者出院时控压效果较好; (3)均知情同意并签署知情同意书。

排除标准: (1)肝肾功能严重障碍者; (2)相关药物过敏者; (3)治疗期间使用其他影响降血压的药物者; (4)不符合上述纳入标准者。

1.2 研究对象

本研究方案经我院医学伦理委员会审核通过后。选择我院2010年1月—2013年12月收治的难治性高血压患者共120例,遵循患者意愿分为对照组与观察组,各60例。其中,对照组男性35例,女性25例;年龄27~87岁,平均年龄(52.8±7.5)岁;病程5个月~2.2年,平均病程(7.4±1.8)个月。观察组男性38例,女性22例;年龄25~86岁,平均年龄(53.0±7.2)岁;病程6个月~2.5年,平均病程(8.0±2.0)个月。两组患者性别、年龄和病程等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.3 治疗方法

所有患者住院期间均接受药物联合治疗及生活方式干预。药物治疗:苯磺酸氨氯地平片(商品名:络活喜,辉瑞制药有限公司,批准文号:国药准字H10950224,规格:5 mg),每次5 mg, qd;缬沙坦胶囊(商品名:代文,北京诺华制药有限公司,批准文号:国药准字H20040217,规格:80 mg),每次80 mg, qd;氢氯噻嗪片(山东仁和堂药业有限公司,批准文号:国药准字H37020788,规格:25 mg),每次25 mg, qd。采取便携式动态血压监测仪监测血压,根据血压水平合理调整用药剂量。生活方式干预:指导患者少钠盐或无盐、低脂肪饮食,多进食高纤维食物,叮嘱患者戒烟酒、多运动、控制体质量等。

出院后,对照组患者继续给予苯磺酸氨氯地平片治疗;观察组患者给予缬沙坦氨氯地平片(I)(瑞士Novartis Pharma Schweiz AG,注册证号:H20100734,规格:每片含缬沙坦80 mg、氨氯地平5 mg)口服,每次1片, qd,根据患者血压水平适当增加剂量,最大剂量不超过2片。所有患者均随访18个月。

1.4 出院及随访

叮嘱患者出院后自行做好动态血压监测(家属进行监督),并记录监测结果;若出现心律不齐、精神萎靡、血压过低等严重自觉或临床症状,立即回院复诊。同时,患者出院前通过健康宣教等方式让患者及其家属认识到出院后继续用药的重要性,通过电话等方式了解患者用药情况,并再次叮嘱患者按照医嘱用药。随访18个月,每间隔3~6个月安排患者复诊,并行肾功能检测,计算肌酐清除率(CCr);同时收集和统计患者动态血压监测结果,观察并记录血压控制效果及服药过程中出现的不良反应发生情况。血压水平通过便携式动态血压监测仪测量。肾功能检测指标包括24 h尿蛋白定量、血肌酐、尿肌酐等,通过全自动生化分析仪测定,根据相关试剂盒说明书操作。 $CCr = \text{尿肌酐} / \text{血肌酐} \times \text{尿量} \times 1.73 / \text{体表面积}$ 。肾功能损伤:24 h尿蛋白定量在0.15 g以上,血肌酐浓度在105 $\mu\text{mol/L}$ 以上^[5]。

1.5 统计学方法

应用SPSS 19.0统计软件分析数据。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

经住院2个月持续药物联合治疗及生活方式干预,120例

患者血压均控制成功;再分别给予出院药物维持治疗2周,血压无反复,准予出院。随访18个月,中途失访5例,其中观察组2例、对照组3例。

2.2 血压水平变化

两组患者随访12、18个月的24 h收缩压(24 h SBP)、24 h舒张压(24 h DBP)较出院前均明显上升,差异有统计学意义(t 分别为2.540、2.625、3.640、4.868、7.367、7.710、8.256、9.099, P 均 <0.05);但观察组患者随访12、18个月的上述指标水平明显低于对照组,差异有统计学意义(t 分别为5.380、5.602、4.742、4.890, P 均 <0.05)。两组患者各时间点血压水平比较见表1。

表1 两组患者各时间点血压水平比较($\bar{x} \pm s$, mm Hg)

Tab 1 Comparison of blood pressure levels between 2 groups at different time points($\bar{x} \pm s$, mm Hg)

组别	<i>n</i>	时间点	24 h SBP	24 h DBP
观察组	58	出院前	119.5±8.8	75.6±7.2
		随访6个月	120.7±8.6	78.0±7.4
		随访12个月	123.4±7.7**	80.5±7.3**
		随访18个月	123.6±8.0**	81.8±6.5**
对照组	57	出院前	119.2±9.0	75.4±7.6
		随访6个月	121.0±8.2	78.2±7.5
		随访12个月	132.4±10.1*	87.0±7.4*
		随访18个月	133.4±10.6*	88.1±7.3*

注:与出院前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before discharge from hospital, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.3 肾功能指标变化

两组患者随访12、18个月的24 h尿蛋白定量较出院前均明显上升(t 分别为5.385、6.812、6.282、5.179, P 均 <0.05),CCr较出院前均明显下降(t 分别为8.467、9.393、16.234、17.388, P 均 <0.05),差异均有统计学意义;观察组患者随访12、18个月的24 h尿蛋白定量均明显低于对照组(t 分别为2.681、2.986, P 均 <0.05),CCr均明显高于对照组(t 分别为7.296、7.401, P 均 <0.05),差异均有统计学意义。两组患者各时间点肾功能指标比较见表2。

表2 两组患者各时间点肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of renal function indexes between 2 groups at different time points($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时间点	24 h尿蛋白定量, g	CCr, ml/min
观察组	58	出院前	0.12±0.02	87.4±5.3
		随访6个月	0.13±0.04	86.3±5.6
		随访12个月	0.14±0.02**	78.5±6.0**
		随访18个月	0.14±0.01**	77.8±5.7**
对照组	57	出院前	0.12±0.03	87.6±5.2
		随访6个月	0.13±0.04	85.8±4.9
		随访12个月	0.15±0.02*	70.2±6.2*
		随访18个月	0.16±0.05*	70.0±5.6*

注:与出院前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before discharge from hospital, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.4 血压控制效果与肾功能损伤情况

末次随访时,两组患者的血压控制率与肾功能损伤率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者末次随访时血压控制及肾功能损伤情况比较见表3。

2.5 不良反应

随访期间两组患者均未出现严重不良反应。观察组患者

出现轻微心悸、胃肠道反应各1例,水肿2例,不良反应发生率为6.9%;对照组患者出现轻微心悸、头晕各1例,面部潮红、水肿各2例,不良反应发生率为10.5%。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.436, P>0.05$)。

表3 两组患者末次随访时血压控制及肾功能损伤情况比较 [例(%)]

Tab 3 Comparison of situation of blood pressure control and renal function injury between 2 groups at the last follow-up[case(%)]

组别	n	血压控制	肾功能损伤
观察组	58	49(84.5)	5(8.6)
对照组	57	30(52.6)	14(24.6)
χ^2		13.562	5.297
P		<0.001	0.021

3 讨论

难治性高血压的病因较多,包括遗传、患者自身问题(如用药依从性差、肥胖、吸烟、喝酒等)、血压测量不当、药源性等多种因素^[6-7],临床尚无特效治疗方案,需从患者用药、生活方式等多方面综合干预。

较多研究表明,高血压是引发脑卒中、心力衰竭和慢性肾病等严重疾病的高危因素之一,特别容易导致慢性肾病^[8]。肾脏的主要功能之一为调节血压,若血压长时间控制不当、波动起伏大等均可能损害肾脏,增加慢性肾病发生几率;一旦发生肾脏血流量变少,除了影响RAAS外,还会造成血管收缩,最终导致难治性高血压发生^[9]。为此,早期有效控制血压、保护肾脏,对于预防慢性肾病的发生至关重要,且其治疗以阻断RAAS为主^[10]。近年来,单片复方制剂在难治性高血压或原发性高血压治疗中的应用越来越多,如:缬沙坦氨氯地平复方制剂,含有缬沙坦、氨氯地平两种成分,其中缬沙坦属于强效血管紧张素II受体拮抗药,能通过对血管紧张素II受体选择性阻断以促进血管扩张、抑制醛固酮发生,进而促使血压下降;同时,长时间使用缬沙坦可有效重塑血管,保护心、脑、肾等重要器官,且基本不影响机体血糖和肝、肾功能,耐受性强^[11]。氨氯地平作为临床一种常用的钙离子拮抗药,通过对钙离子选择性抑制可增强血管平滑肌的扩张,且该药物对钙通道的作用与其和受体位点结合、解离的速率密切相关;同时,氨氯地平可对血管平滑肌直接作用以扩张外周动脉、减轻心脏负荷,促使外周血管阻力下降,进而达到降压的目的^[12]。相关研究表明,氨氯地平除了降压作用较强外,还能有效减少高血压患者微量白蛋白尿^[13]。缬沙坦氨氯地平复方制剂内两种成分协同作用,不仅可增强降压效果,而且能有效减少不良反应的发生^[14-15]。

由于难治性高血压病情复杂,易受用药、不良生活方式(吸烟、喝酒等)、肥胖、睡眠等多种因素影响,易反复发作,为此患者出院后仍需继续口服降压药物控制血压,以维持疗效。本研究结果显示,观察组患者末次随访的血压控制率为84.5%,明显较对照组(52.6%)高,且观察组随访12、18个月的24h SBP、24h DBP水平明显较对照组低,差异均有统计学意义($P<0.05$),表明缬沙坦氨氯地平片(I)在难治性高血压患者血压控制效果上较氨氯地平有明显优势,与邓可武等^[16]观点基本一致。观察组患者随访12、18个月的肾功能指标均明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),一方面提示难治性高血压可能出现肾功能损伤情况,另一方面表明肾功能损伤发生几率与患者血压控制效果密切相关,而缬沙坦氨氯地平片(I)长期治疗对高血压患者的肾脏有一定保护作用。本研究结果还表明,观察组患者的不良反应发生率仅为6.9%,提示

缬沙坦氨氯地平片(I)的安全性较高。另外,观察组患者末次随访时的肾功能损伤发生率明显低于对照组(8.6% vs. 24.6%),差异有统计学意义($P<0.05$),提示缬沙坦氨氯地平片(I)有一定的护肾作用。

综上所述,缬沙坦氨氯地平片(I)在难治性高血压患者长期血压控制中有明显优势,能显著降低肾功能损伤发生率,且安全性较高。但临床上血压控制、肾功能损伤除了与药物功效有关外,还受药物价格、家庭条件、患者用药依从性等多种因素影响,本研究重点观察的是药物作用,尚未将上述因素考虑在内,需进一步研究。

参考文献

- [1] 陈少萍.单片复方制剂优化高危高血压病人的血压管理[J].药学服务与研究,2013,13(1):1.
- [2] Krzesinski J, Cohen E. Exforge (amlodipine/valsartan combination) in hypertension: the evidence of its therapeutic impact[J]. *Core Evid*, 2008,3(2):117.
- [3] Tsioufis C, Kordalis A, Flessas D, et al. Pathophysiology of resistant hypertension: the role of sympathetic nervous system[J]. *Int J Hypertens*, 2011, doi: 10.4061/2011/642416.
- [4] 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.
- [5] 宋宁,张显坤,孙艳玲,等.肾功能指标联合检测对老年原发性高血压患者早期肾损伤的诊断价值[J].山东医药,2012,52(5):60.
- [6] 金春明.丹参注射液联合厄贝沙坦氢氯噻嗪对难治性高血压的降压及保肾作用[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(14):272.
- [7] 陈莉,程文立.难治性高血压的病因和治疗研究进展[J].中国全科医学,2012,15(26):2974.
- [8] 马路,潘涛,贺发贵,等.高血压病肾损害特点及致使其进展的危险因素[J].中国医药,2009,4(1):32.
- [9] 李鸿飞.缬沙坦氨氯地平片治疗64例老年高血压患者的疗效观察[J].重庆医学,2013,42(8):926.
- [10] 赵鹏,王立平,潘巍,等.缬沙坦氨氯地平单片复合制剂对原发性高血压患者的短期疗效分析[J].临床内科杂志,2012,29(3):198.
- [11] 谢玉兰.2种单片复方制剂治疗老年原发性高血压疗效对比[D].南京:东南大学,2013.
- [12] 李学军,郑琼,谢铁松,等.缬沙坦氨氯地平复方制剂治疗老年高血压患者的疗效观察[J].安徽医药,2014,18(7):1356.
- [13] 樊寿根,何华伟,刘庆华,等.缬沙坦和左旋氨氯地平联用对老年高血压患者尿微量清蛋白的影响[J].重庆医学,2010,39(8):961.
- [14] 胡广全,王晓晨,许邦龙,等.单片复方制剂缬沙坦/氨氯地平治疗老年晨峰高血压的临床研究[J].安徽医药,2014,18(2):337.
- [15] 庞国娟.缬沙坦/氨氯地平降压治疗的疗效及优势的临床观察[J].中国药物与临床,2013,13(12):1621.
- [16] 邓可武,周玉杰,史冬梅,等.缬沙坦/氨氯地平治疗难治性高血压102例[J].中国医药导刊,2014,16(7):1165.

(收稿日期:2015-09-15 修回日期:2015-11-09)

(编辑:胡晓霖)