

瑞格列奈分别联合氨氯地平、氯沙坦钾治疗T2DM合并原发性高血压的疗效和安全性比较

徐丹^{1*}, 黄龙贤¹, 周大燕², 屈宗杰²(1.重庆医科大学附属第一医院第一分院, 重庆 400015; 2.重庆市第五人民医院心内科, 重庆 400062)

中图分类号 R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)03-0327-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.03.12

摘要 目的: 比较瑞格列奈分别联合氨氯地平、氯沙坦钾治疗2型糖尿病(T2DM)合并原发性高血压的疗效和安全性。方法: 306例T2DM合并原发性高血压患者随机分为A组(153例)和B组(153例)。两组患者均采用常规饮食运动疗法及胰岛素治疗, 入院后给予瑞格列奈片1 mg, 口服, 每日1次; 在此基础上, A组患者给予苯磺酸左旋氨氯地平片2.5 mg, 口服, 每日1次; B组患者给予氯沙坦钾片50 mg, 口服, 每日1次。两组疗程均为8周。观察两组患者的临床疗效, 治疗前后血压水平、血糖水平、肾功能指标(血肌酐、血尿酸、血尿素氮、尿微量蛋白)、舒张期左心室厚度及不良反应发生情况。结果: 两组患者总有效率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗前, 两组患者血压水平、血糖水平、肾功能指标、舒张期左心室厚度比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 两组患者血压水平、血糖水平、肾功能指标、舒张期左心室厚度均显著低于同组治疗前, 且A组血肌酐、尿微量蛋白显著低于B组, B组舒张期左心室厚度显著低于A组, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 但两组间血压水平、血糖水平、血尿酸、血尿素氮比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。结论: 瑞格列奈联合氨氯地平与瑞格列奈联合氯沙坦钾治疗T2DM合并原发性高血压的疗效和安全性均相当, 但瑞格列奈联合氨氯地平在降低尿微量蛋白水平、改善肾功能方面优于瑞格列奈联合氯沙坦钾, 瑞格列奈联合氯沙坦钾在延缓左心室重构、保护心脏功能方面优于瑞格列奈联合氨氯地平。

关键词 瑞格列奈; 氨氯地平; 氯沙坦钾; 2型糖尿病; 原发性高血压; 疗效; 安全性

Comparison of the Efficacy and Safety of Repaglinide Respectively Combined with Amlodipine and Losartan Potassium in the Treatment of T2DM Complicated with Primary Hypertension

XU Dan¹, HUANG Longxian¹, ZHOU Dayan², QU Zongjie²(1.The First Branch of the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400015, China; 2.Dept. of Cardiology, the Fifth People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400062, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare the efficacy and safety of repaglinide respectively combined with amlodipine and losartan potassium in the treatment of diabetes mellitus type 2 (T2DM) complicated with primary hypertension. METHODS: 306 T2DM patients complicated with primary hypertension were randomly divided into group A (153 cases) and group B (153 cases). All patients received conventional diet exercise and insulin, then orally given Repaglinide tablet 1 mg after admission, once a day; based on it, group A was orally given Levamlodipine besylate tablet 2.5 mg, once a day; group B was orally given Losartan potassium tablet 50 mg, once a day. All patients were treated for 8 weeks. Clinical efficacy, blood pressure level, blood glucose level, renal function (blood creatinine, blood uric acid, blood urea nitrogen, urine microprotein), diastolic left ventricular thickness before and after treatment, and the incidence of adverse reactions in 2 groups were observed. RESULTS: There was no significant difference in the total effective rate in 2 groups ($P>0.05$). Before treatment, there were no significant differences in blood pressure level, blood glucose level, renal function indexes and diastolic left ventricular thickness ($P>0.05$). After treatment, blood pressure level, blood glucose level, renal function indexes and diastolic left ventricular thickness in 2 groups were significantly lower than before, blood creatinine and urine microprotein in groups A were lower than group B, diastolic left ventricular thickness in group B was lower than group A, with statistical significances ($P<0.05$), while no significant differences in blood pressure level, blood glucose level, blood uric acid and blood urea nitrogen in 2 groups ($P>0.05$). And there was no significant difference in the incidence of adverse reactions in 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Repaglinide combined with amlodipine shows similar efficacy and safety with repaglinide combined with losartan potassium in the treatment of T2DM complicated with primary hypertension, while repaglinide combined with amlodipine is superior to repaglinide combined with losartan potassium in terms of reducing urine microprotein level and improving renal functions, and repaglinide combined with losartan potassium is superior to repaglinide combined with amlodipine in terms of delaying left ventricular remodeling and protect the cardiac functions.

KEYWORDS Repaglinide; Amlodipine; Losartan potassium; Diabetes mellitus type 2; Primary hypertension; Efficacy; Safety

* 主治医师, 硕士。研究方向: 高血压、冠心病及心力衰竭的治疗。电话: 023-63873743。E-mail: xudanmail2009070@sina.com

2型糖尿病(T2DM)与原发性高血压是世界范围内

最为常见的两大并发症,患者多需终身用药,给自身、家庭及社会均带来极大负担^[1];T2DM与原发性高血压具有同源性特征,可相互影响形成恶性循环,进而造成病情进展加快甚至恶化^[2]。目前,用于原发性高血压一线治疗的药物众多,其中以氨氯地平与氯沙坦钾最为常用^[3];但对于这两种药物分别联合降糖药物治疗T2DM合并原发性高血压的疗效如何,哪种药物可使患者获得更佳临床收益尚无明确定论,国内亦缺乏相关随机对照研究。为此,在本研究中笔者比较了瑞格列奈分别联合氨氯地平、氯沙坦钾治疗T2DM合并原发性高血压的疗效和安全性,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2013年3月—2015年9月重庆医科大学附属第一医院第一分院和重庆市第五人民医院收治的306例T2DM合并原发性高血压患者,按抽签法将所有患者分为A组(153例)和B组(153例)。A组男性80例,女性73例;年龄57~74岁,平均年龄(65.33±5.82)岁;T2DM病程3~24年,平均病程(10.82±2.25)年;原发性高血压病程4~28年,平均病程(11.61±3.11)年。B组男性82例,女性71例;年龄59~75岁,平均年龄(65.42±5.86)岁;T2DM病程3~22年,平均病程(10.75±2.21)年;原发性高血压病程3~26年,平均病程(11.55±3.08)年。两组患者性别、年龄、病程等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经上述两家医院医学伦理委员会审核通过,所有患者或其家属均签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《中国2型糖尿病防治指南(2010年版)》中T2DM的相关诊断标准^[4];(2)符合《中国高血压防治指南(2010版)》中原发性高血压的诊断标准^[5]。排除标准:(1)糖尿病急性并发症患者;(2)继发性高血压患者;(3)对本研究所用药过敏患者;(4)恶性肿瘤患者;(5)严重肝肾功能障碍患者;(6)精神系统疾病患者;(7)临床资料不全患者。

1.3 治疗方法

两组患者均采用常规饮食运动疗法及胰岛素治疗,入院后给予瑞格列奈片(Novo Nordisk A/S,规格:1 mg/片,批准文号:国药准字H20130023)1 mg,口服,每日1次;在此基础上,A组患者给予苯磺酸左旋氨氯地平片[施慧达药业集团(吉林)有限公司,规格:2.5 mg/片,批准文号:国药准字H19991083]2.5 mg,口服,每日1次;B组患者给予氯沙坦钾片(杭州默沙东制药有限公司,规格:50 mg/片,批准文号:国药准字H20000371)50 mg,口服,每日1次。两组疗程均为8周。

1.4 观察指标

1.4.1 治疗前后血压水平 血压包括收缩压(SBP)、舒张压(DBP)。采用MOBIL动态血压监测仪(德国IEM

公司)检测SBP、DBP水平。

1.4.2 治疗前后血糖水平 血糖包括空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})。FPG采用己糖激酶法检测,HbA_{1c}采用低压液相色谱法检测(试剂盒均由北京鼎盛昌盛生物技术有限责任公司提供)。

1.4.3 治疗前后肾功能指标 肾功能包括血肌酐、尿酸、尿素氮、尿微量蛋白。采用RL7600-010型全自动生化分析仪(日本日立公司)检测血肌酐、尿酸、尿素氮及尿微量蛋白。

1.4.4 治疗前后舒张期左心室厚度 采用IE33型彩色多普勒超声诊断仪(荷兰飞利浦公司)检测舒张期左心室厚度。

1.4.5 不良反应 观察两组患者治疗期间的不良反应发生情况。

1.5 疗效判定标准

显效:SBP下降 >20 mmHg或下降 >10 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)并达正常范围;有效:SBP下降 $10\sim20$ mmHg或下降 ≤ 10 mmHg但达正常范围或DBP下降 >30 mmHg;无效:未达上述标准。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ ^[6]。

1.6 统计学方法

采用SPSS 20.0统计软件对数据进行分析。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

两组患者总有效率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较(例)

Tab 1 Comparison of clinical efficacy between 2 groups (case)

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率,%
A组	153	66	77	10	93.46
B组	153	70	76	7	95.42

2.2 两组患者治疗前后血压水平比较

治疗前,两组患者血压水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者血压水平均显著低于同组治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$),但两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后血压水平比较($\bar{x} \pm s$, mmHg)

Tab 2 Comparison of blood pressure levels between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, mmHg)

组别	<i>n</i>	SBP		DBP	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	153	165.10±22.65	135.10±18.80*	96.44±6.55	78.95±4.91*
B组	153	162.79±21.97	133.54±18.25*	95.98±6.39	77.48±4.43*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后血糖水平比较

治疗前,两组患者血糖水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者血糖水平均显著低于同组治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$),但两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后血糖水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of blood glucose levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FPG, mmol/L		HbA _{1c} , %	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	153	7.16±1.21	6.75±1.10*	8.33±1.12	7.45±1.02*
B组	153	7.20±1.24	6.82±1.14*	8.27±1.14	7.37±0.98*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$

表4 两组患者治疗前后肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of renal function indexes between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血肌酐, $\mu\text{mol/L}$		血尿酸, $\mu\text{mol/L}$		血尿素氮, mmol/L		尿微量蛋白, mg/L	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	153	92.71±8.38	82.92±4.10**	305.38±40.49	277.63±36.47*	6.86±1.70	6.03±1.36*	7.12±1.97	5.42±1.43**
B组	153	92.90±8.42	87.84±6.94*	307.20±41.25	275.32±35.62*	6.81±1.68	5.97±1.34*	7.17±2.00	6.52±1.65*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与B组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$; vs. group B,** $P<0.05$

表5 两组患者治疗前后舒张期左心室厚度比较($\bar{x} \pm s$, mm)

Tab 5 Comparison of diastolic left ventricular thickness between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, mm)

组别	n	舒张期左心室厚度	
		治疗前	治疗后
A组	153	11.68±1.45	10.31±0.60*
B组	153	11.73±1.48	9.18±0.55**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与A组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$; vs. group A,** $P<0.05$

表6 两组患者不良反应发生率比较(例)

Tab 6 Comparison of the incidence of adverse reactions between 2 groups (case)

组别	n	恶心呕吐	眩晕	咳嗽	总发生率, %
A组	153	3	6	3	7.84
B组	153	6	0	8	9.15

3 讨论

流行病学研究显示,我国正常人群T2DM患病率接近5%,其中超过50%合并有原发性高血压^[7];在T2DM合并原发性高血压患者死亡和心血管事件风险中,有10%由糖尿病引起,42%由原发性高血压引起;同时对T2DM患者实施有效地血压控制干预可降低相关终点事件发生风险^[8]。已有动物和临床实验证实,T2DM与原发性高血压共同致病基础为胰岛素抵抗,胰岛素水平降低在导致血糖升高的同时可增强机体特别是肾脏对于Na⁺重吸收能力,最终升高血压水平;机体水钠潴留程度加重可诱发血管平滑肌对血管紧张素(Ang)II引起的血管收缩敏感性增加,从而造成肾脏功能损伤及继发性

2.4 两组患者治疗前后肾功能指标比较

治疗前,两组患者肾功能指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者肾功能指标均显著低于同组治疗前,且A组患者血肌酐、尿微量蛋白低于B组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

2.5 两组患者治疗前后舒张期左心室厚度比较

治疗前,两组患者舒张期左心室厚度比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者舒张期左心室厚度均显著低于同组治疗前,且B组低于A组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表5。

2.6 不良反应

两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表6。

血压升高^[9-10]。有效降低血糖水平的同时提高降压达标率已成为T2DM合并原发性高血压的临床治疗共识。

瑞格列奈是一种短效胰岛素促泌剂,作为甲基甲胺苯甲酸衍生物,其能通过促进胰腺释放胰岛素来降低血糖水平,但此作用依赖于胰岛中功能正常的B细胞。瑞格列奈结构与传统的磺酰脲类降糖药物完全不同,其通过与不同受体结合以关闭B细胞膜中三磷酸腺苷(ATP)-依赖性钾通道,使B细胞去极化,诱导B细胞分泌胰岛素;此外,该药还具有起效快、作用时间短、依赖血糖水平等特点,在患者血糖下降时对刺激胰岛素释放作用降低,故可有效避免严重低血糖的发生。

氨氯地平属于二氢吡啶类钙拮抗药,其降压机制为通过选择性拮抗心肌和血管平滑肌细胞外钙离子内流,降低心肌收缩力、心肌耗氧量及扩张全身血管从而达到降压的目的。已有研究显示,氨氯地平可延缓甚至逆转肾小动脉异常收缩状态,提高肾脏血流灌注量和肾小球滤过率,且对于肾小球内压无明显不利影响^[11]。氯沙坦钾是一种高效Ang II受体抑制剂,已被证实可通过选择性拮抗AT₁亚型受体活性,降低肾小动脉及外周血压水平^[12]。

本研究结果显示,两组患者总有效率比较差异无统计学意义;治疗后,两组患者血压、血糖水平均显著低于同组治疗前,差异均有统计学意义,但两组间比较差异均无统计学意义。这提示,瑞格列奈分别联合氨氯地平与氯沙坦钾治疗T2DM合并原发性高血压在降低血压和血糖水平方面效果相当。治疗后,两组患者肾功能指标均显著低于同组治疗前,且A组血肌酐、尿微量蛋白显著低于B组,差异均有统计学意义。这说明,瑞格列

奈分别联合氨氯地平与氯沙坦钾均可有效提高肾小球滤过率,改善肾功能,且氨氯地平作用更优。已有研究显示,钙通道阻滞药类降压药物在拮抗肾小球基底膜增生肥大、提高局部自由基清除效果及阻断细胞膜脂质过氧化反应发生方面优于Ang II受体抑制剂^[13],而这对于增强肾小球基底膜滤过屏障,降低蛋白尿排除量及肾功能损害程度具有重要意义。

本研究结果还显示,治疗后,两组患者舒张期左心室厚度均显著低于同组治疗前,且B组显著低于A组,差异均有统计学意义。这证实,瑞格列奈联合氯沙坦钾治疗T2DM合并原发性高血压在减轻左心室肥厚程度、延缓或逆转心室重构方面优于瑞格列奈联合氯沙坦钾。已有研究显示,氯沙坦钾可对AT₁受体进行高特异性抑制,阻断继发成纤维细胞增生、胶原增多及心肌细胞肥大等,逆转左心室肥厚^[14]。安全性方面,两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义。这提示,瑞格列奈联合氨氯地平与瑞格列奈联合氯沙坦钾的安全性相当。

综上所述,瑞格列奈联合氨氯地平与瑞格列奈联合氯沙坦钾治疗T2DM合并原发性高血压的疗效和安全性均相当,但瑞格列奈联合氨氯地平在降低尿微量蛋白水平、改善肾功能方面优于瑞格列奈联合氯沙坦钾,瑞格列奈联合氯沙坦钾在延缓左心室重构,保护心脏功能方面优于瑞格列奈联合氨氯地平。由于本研究纳入的样本量较小、研究中心单一,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

[1] 刘梅林.老年高血压的降压治疗及相关问题:老年高血压的诊断与治疗中国专家共识:2011版解读[J].中国医学前沿杂志:电子版,2012,4(2):40-44.

[2] 孙红霞,贾文剑,申玉卿,等.老年2型糖尿病合并原发性高血压患者动态血压昼夜节律及血压变异性[J].中国老年学杂志,2012,32(4):679-681.

[3] 胡庆美,周素芬.厄贝沙坦联合钙离子拮抗剂治疗老年2型糖尿病肾病合并高血压患者的疗效观察[J].山东医药,2012,52(36):68-69.

[4] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南:2010年版[J].中国糖尿病杂志,2012,20(1):1-37.

[5] 中国高血压防治指南修订委员会.中国高血压防治指南:2010版[J].中华高血压杂志,2011,19(8):701-743.

[6] Lastra G, Santos FR, Hooshmand P, et al. The novel angiotensin II receptor blocker azilsartan medoxomil ameliorates insulin resistance induced by chronic angiotensin II treatment in rat skeletal muscle [J]. *Cardiorenal Med*, 2013,3(2):154-164.

[7] 张力辉.从最新指南看糖尿病肾病的降压治疗[J].中国临床医师杂志:电子版,2015,9(4):534-537.

[8] 朱艳,仇晓峰.老年高血压伴糖尿病患者合理用药的选择与警示[J].中国药业,2015,24(4):51-54.

[9] 杨熙,陈宙,张康胜.3种方案治疗2型糖尿病伴原发性高血压的疗效及成本-效果比较[J].广东医学院学报,2015,33(5):584-586.

[10] Zaid AN, Natur S, Qaddomi A, et al. Formulation and bioequivalence of two Valsartan/Amlodipine immediate release tablets after a single oral administration [J].*Pak J Pharm Sci*,2014,27(4):755-762.

[11] Pernomian L, Pernomian L, Baraldi Araújo Restini C. Counter-regulatory effects played by the ACE-Ang II-AT₁ and ACE₂-Ang-(1-7)-Mas axes on the reactive oxygen species-mediated control of vascular function: perspectives to pharmacological approaches in controlling vascular complications[J]. *Vasa*,2014,43(6):404-414.

[12] Parati G, Schumacher H. Blood pressure variability over 24 h: prognostic implications and treatment perspectives. An assessment using the smoothness index with telmisartan-amlodipine monotherapy and combination[J]. *Hypertens Res*,2014,37(3):187-193.

[13] 祁佳,陈伦,张宇锋.前列地尔联合氯沙坦治疗糖尿病肾病的临床疗效系统评价[J].山东医药,2015,55(28):12-14.

[14] Hayoz D, Zappe DH, Meyer MA, et al. Changes in aortic pulse wave velocity in hypertensive postmenopausal women: comparison between a calcium channel blocker vs angiotensin receptor blocker regimen [J]. *J Clin Hypertens: Greenwich*,2012,14(11):773-778.

(收稿日期:2016-05-27 修回日期:2016-11-22)

(编辑:陈宏)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊,欢迎投稿、订阅