

奥美沙坦酯对原发性轻中度高血压患者血压变异性及血管内皮功能的影响

王文^{1*},周晓斌^{2#}(1.江苏省涟水县人民医院临床药学室,江苏涟水 223400;2.江苏省涟水县人民医院心内科,江苏涟水 223400)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)05-0674-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.05.27

摘要 目的:探讨奥美沙坦酯对原发性轻、中度高血压患者血压变异性及血管内皮功能的影响。方法:选取轻、中度原发性高血压患者60例作为研究组,同时选取60例健康志愿者作为对照组。研究组患者口服奥美沙坦酯20 mg, qd,服药4周后若收缩压(SBP)≤140 mmHg、舒张压(DBP) < 90 mmHg,则继续原剂量服药至12周末;未达目标者,剂量加倍治疗至12周末。治疗前后测量研究组患者平均血压、血压变异性参数及动脉内皮依赖性血管扩张百分率(FMD)和肱动脉内径百分变化率(NMD),同时检测血清中24 h一氧化氮(NO)、内皮素(ET)浓度变化,并与对照组比较。结果:与治疗前比较,研究组患者治疗后平均血压、血压变异性、血清ET水平显著降低,血清NO水平显著上升,FMD、NMD显著改善,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。研究组患者中3例有轻度腹泻,2例有轻度干咳,均未予特殊处理,继续用药均自行缓解。结论:奥美沙坦酯有较好的降压作用且耐受性好,可显著改善患者血管内皮功能。

关键词 奥美沙坦酯;高血压;血压变异性;血管内皮功能

Effects of Olmesartan Medoxomil on Blood Pressure Variability and Vascular Endothelial Function of Patients with Mild and Moderate Essential Hypertension

WANG Wen¹, ZHOU Xiaobin²(1. Dept. of Clinical Pharmacy, Lianshui County People's Hospital of Jiangsu Province, Jiangsu Lianshui 223400, China; 2. Dept. of Cardiology, Lianshui County People's Hospital of Jiangsu Province, Jiangsu Lianshui 223400, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the effects of olmesartan medoxomil on blood pressure variability (BPV) and vascular endothelial function of patients with mild and moderate essential hypertension. **METHODS:** Sixty patients with mild and moderate essential hypertension were included in study group, and other 60 healthy volunteers were included in control group. Study group was given olmesartan medoxomil 20 mg orally, qd, for 4 weeks, followed by same dose if their SBP ≤ 140 mmHg and DBP < 90 mmHg till 12th weekend; those patients with SBP > 140 mmHg or DBP ≥ 90 mmHg received double dose till 12th weekend. Average blood pressure, BPV, FMD and NMD of study group were measured before and after treatment as well as the changes in serum concentrations of NO and ET, and then compared with control group. **RESULTS:** Compared with before treatment, average blood pressure, BPV and ET level of study groups were decreased significantly after treatment, serum level of NO was increased significantly, while FMD and NMD were improved significantly, with statistical significance ($P < 0.05$); there was no statistical significance, compared with control group ($P > 0.05$). There were 3 cases of mild diarrhea and 2 cases of mild dry cough, and they relieved after medication without special treatment. **CONCLUSIONS:** Olmesartan medoxomil can play a good effect on decreasing blood pressure and is tolerable. It can also improve the vascular endothelial function.

KEYWORDS Olmesartan medoxomil; Hypertension; Blood pressure variability; Vascular endothelial function

血压变异性(Blood pressure variability, BPV)是指在一定时间内血压的波动程度。通常我们用动态血压标准差(Standard deviation, SD)与变异系数(Coefficient of variability, CV,即动态血压标准差与平均值的比值)来表示血压随着时间的推移所发生的变异性。高血压是我国最常见的心血管疾病,但是单个时间点的血压值不能很好地反映血压波动对机体器官造成的损害,研究表明血压变异性是反映机体血压波动(高血压)对靶器官造成损伤的更好指标^[1]。血管内皮功能障碍在原发性

高血压的发病机制中占据重要地位^[2],尤其是血管内皮依赖性舒张功能障碍^[3-4]。奥美沙坦为特异性强效血管紧张素Ⅱ(ATⅡ)受体拮抗药(ARB)^[5-6],能阻止ATⅡ与ATⅠ受体结合,使血管平滑肌松弛,从而使血压降低^[7]。故本研究观察了奥美沙坦酯对60例原发性轻中度高血压患者治疗前后血压变异性、内皮生物活性因子一氧化氮(NO)、内皮素(ET)及血管内皮舒张功能的改变,评价其降压作用。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)口服安慰剂2周后测量患者坐位血压3次,收缩压(SBP)为140~180 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)、舒张压(DBP)为90~109 mmHg者;(2)体质量指数

* 副主任药师。研究方向:临床药学。电话:0517-82321458。E-mail:15855477@qq.com

通信作者:副主任医师。研究方向:心内科疾病诊疗。电话:0517-82321458。E-mail:187541367@qq.com

(BMI) ≤ 30 kg/m²。排除标准:明显心、肾功能异常及糖尿病者。

1.2 资料来源

选取我院门诊2015年11月—2016年6月就诊的原发性轻、中度高血压患者60例为研究组,其中男性35例,女性25例;年龄为18~70岁,平均年龄为(51.58 ± 7.86)岁;平均BMI为(28.16 ± 3.58)kg/m²。选择健康受试者60例作对照组,其中男性30例,女性30例;年龄为20~70岁,平均年龄为(51.38 ± 8.00)岁。两组受试者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者知情同意并签署知情同意书。

1.2 治疗方法

研究组患者口服奥美沙坦酯片(南京正大天晴制药有限公司,批准文号:国药准字H20140054,规格:20 mg) 20 mg, qd。4周后观察疗效,如果SBP ≤ 140 mmHg、DBP ≤ 90 mmHg,则按原剂量继续服用;如果SBP > 140 mmHg、DBP > 90 mmHg,则将剂量调整至40 mg, qd。疗程为12周,期间避免使用其他降压药物。对照组患者不进行任何治疗。

1.3 观察指标

(1)采用无创性便携式动态血压监测仪测定两组患者24 h动态血压,日间血压测定时间为5:30—11:30,每半小时测1次;夜间测定时间为22:00—5:30,每小时测

1次,期间患者可进行正常活动。血压平均值以3次测量结果计算。检测指标包括:日间收缩压均数(dSBP)、日间舒张压均数(dDBP)、夜间收缩压均数(nSBP)、夜间舒张压均数(nDBP)、24 h收缩压均数(24 h SBP)、24 h舒张压均数(24 h DBP)。依据Parati法计算血压变异参数,包括:日间收缩压标准差(dSSD)、日间舒张压标准差(dDSD)、夜间收缩压标准差(nSSD)、夜间舒张压标准差(nDSD)、24 h收缩压标准差(24 h SSD)、24 h舒张压标准差(24 h DSD)。(2)观察两组患者治疗前后的肱动脉超声检查结果:基础血流量、血压变异性参数及动脉内皮依赖性血管扩张百分变化率(FMD)和肱动脉内径百分变化率(NMD),同时检测血清中24 h NO、ET浓度变化。(3)观察两组患者不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 13.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例或率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组受试者治疗前后血压平均值比较

治疗前,研究组患者dSBP、dDBP、nSBP、nDBP、24 h SBP、24 h DBP水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,研究组患者上述指标显著降低,与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表1。

表1 两组受试者治疗前后血压平均值比较($\bar{x} \pm s$, mmHg)

Tab 1 Comparison of average blood pressure between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, mmHg)

组别	n	时期	dSBP	dDBP	nSBP	nDBP	24 h SBP	24 h DBP
研究组	60	治疗前	170.09 ± 8.18 [#]	97.03 ± 9.15 [#]	159.19 ± 9.18 [#]	83.29 ± 9.11 [#]	164.09 ± 9.01 [#]	97.09 ± 5.18 [#]
		治疗后	130.80 ± 8.92 [*]	85.42 ± 6.51 [*]	124.31 ± 9.91 [*]	67.63 ± 8.69 [*]	124.82 ± 7.11 [*]	75.28 ± 7.96 [*]
对照组	60	治疗前	123.80 ± 8.91	80.42 ± 5.51	121.11 ± 8.35	69.63 ± 8.59	121.82 ± 7.01	72.18 ± 7.86

注:与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组比较,[#] $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, ^{*} $P < 0.05$; vs. control group, [#] $P < 0.05$

2.2 两组受试者治疗前后血压变异性参数比较

治疗前,研究组患者dSSD、dDSD、nSSD、nDSD、24 h SSD、24 h DSD水平显著高于对照组,差异有统计学

意义($P < 0.05$)。治疗后,研究组患者上述指标显著降低,与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表2。

表2 两组受试者治疗前后血压变异性参数比较($\bar{x} \pm s$, mmHg)

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

组别	n	时期	dSSD	dDSD	nSSD	nDSD	24 h SSD	24 h DSD
研究组	60	治疗前	13.89 ± 3.18 [#]	8.83 ± 2.15 [#]	12.49 ± 3.08 [#]	9.21 ± 2.21 [#]	16.54 ± 2.61 [#]	10.39 ± 3.18 [#]
		治疗后	9.81 ± 2.83 [*]	6.72 ± 1.52 [*]	9.21 ± 2.81 [*]	7.13 ± 1.89 [*]	11.82 ± 3.11 [*]	7.45 ± 1.91 [*]
对照组	60	治疗前	8.80 ± 1.92	7.02 ± 1.51	9.11 ± 2.15	7.53 ± 1.29	11.02 ± 2.31	7.18 ± 1.81

注:与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组比较,[#] $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, ^{*} $P < 0.05$; vs. control group, [#] $P < 0.05$

2.3 两组受试者治疗前后肱动脉超声检查结果比较

两组受试者治疗前后基础血流量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。研究组患者治疗前FMD、NMD水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,研究组患者FMD、NMD显著升高,与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表3。

2.4 两组受试者治疗前后血清NO与ET水平比较

治疗前,研究组患者血清NO水平显著低于对照组,ET水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,研究组患者血清NO、ET水平显著改善,与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表4。

2.5 不良反应

表3 两组受试者治疗前后肱动脉超声检查结果比较($\bar{x} \pm s$)Tab 3 Comparison of brachial artery ultrasonography between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	基础血流量, mL/min		FMD, %		NMD, %	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	71.08 ± 27.57	72.87 ± 30.26	4.28 ± 2.05 [#]	9.28 ± 2.15*	16.68 ± 3.99 [#]	18.88 ± 4.21*
对照组	73.01 ± 12.06		9.90 ± 2.02		19.10 ± 5.78	

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, $P < 0.05$

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

表4 两组受试者治疗前后血清NO、ET水平比较($\bar{x} \pm s$)Tab 4 Comparison of serum NO and ET levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NO, $\mu\text{mol/L}$		ET, pg/mL	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	60	22.86 ± 2.21 [#]	38.45 ± 2.14*	220.02 ± 17.13 [#]	172.25 ± 15.21*
对照组	60	39.12 ± 3.81		170.15 ± 16.31	

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, $P < 0.05$

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

研究组患者中3例有轻度腹泻, 2例有轻度干咳, 均未予特殊处理, 继续用药均自行缓解。

3 讨论

目前我国约有2亿高血压患者, 平均每10人中就有2例高血压患者。真实血压远远不是简单的诊室血压可以反映的, 血压波动对疾病的影响远远大于诊室血压^[8]。BPV对高血压靶器官心、脑、肾损害的诊断及预测有重要的意义, BPV越大, 靶器官损害越大^[1]。不同类型降压药对血压影响不同, 选用长效降压药对BPV的影响较大^[1,9]。

血管内皮功能与原发性高血压发生发展有密切关系, 血管内皮细胞可分泌多种活性物质对血管张力进行调节, 导致血管壁弹性改变, 引起血压的改变^[2-3]。AT II为肾素-血管紧张素系统(RAS)的活性物质, 有强效收缩血管功能, 在原发性高血压病的发病机制中起重要作用。奥美沙坦酯是一非竞争性、高选择性的非肽类AT II受体阻滞剂(ARB), 因其独特的药效和较少副作用而受临床欢迎^[5-6]。奥美沙坦酯单独使用或联合其他降压药, 如与二氢氯噻嗪合用可降压达到26.8/21.9 mmHg^[10], 或联合苯磺酸氨氯地平也收到良好降压效果^[11]; 且奥美沙坦对ACE没有抑制作用, 也不促进缓激肽生成, 因此很少引起干咳等不良反应。FMD和NMD可反映动脉内皮依赖性血管扩张, 从而反映动脉壁血管内皮受损情况^[1,12]。本研究结果表明, 奥美沙坦酯可以有效降低患者收缩压和舒张压, 对心率没有明显影响, 对患者血生化指标及血尿常规无影响, 无其他明显副作用^[13]。同时奥美沙坦酯可以明显改善患者内皮依赖性的血管扩张作用。奥美沙坦酯作为一种前体药物, 其耐受性极好, 其经胃肠道吸收后发挥作用, 有良好的生物利用度, 适合患者长期服用^[4,14]。

NO和ET是由内皮细胞合成的活性物质, 分别对血管起舒张和收缩调节作用。本研究显示, 治疗前, 研究组患者血清NO水平与对照组相比有明显降低, 而ET明显上升; 而治疗后与对照组比较血清NO和ET没有显

著差异。这说明奥美沙坦酯能调节内皮细胞分泌凝血酶、腺苷二磷酸、三磷酸腺苷、5-羟色胺等, 改善ET合成增多、NO合成和释放减少^[2-3]引起的血管舒缩功能异常。

综上所述, 奥美沙坦酯有较好的降压作用, 且耐受性好, 可显著改善患者血管内皮功能。但其引起血管内皮依赖性舒张功能改变的确切机制不明, 需对血管内皮依赖性舒张功能相关信号通路作进一步深入研究。

参考文献

- [1] 李江东. 血压变异性及其临床意义[J]. 中国现代医生, 2013, 51(18): 20-22.
- [2] 裴静静, 沈小梅. 原发性高血压病人血管内皮功能障碍的危险因素分析[J]. 河北医学, 2016, 14(9): 992-996.
- [3] 肖洒, 胡艳丽, 翟莉. 氨氯地平对高血压模型大鼠血管内皮功能、CGRP、Ang II、血压及心率的影响[J]. 中国临床研究, 2016, 29(5): 690-692.
- [4] 罗晓佳. 血管内皮细胞损伤与高血压[J]. 心血管病学进展, 2010, 31(4): 573-577.
- [5] Fontes-Guerra PC, Cardoso CR, Muxfeldt ES, et al. Nitroglycerin-mediated, but not flow-mediated vasodilation, is associated with blunted nocturnal blood pressure fall in patients with resistant hypertension[J]. *J Hypertens*, 2015, 33(8): 1666-1675.
- [6] 周宇子. 奥美沙坦酯受体拮抗剂: 奥美沙坦酯的临床研究进展[J]. 心血管病学进展, 2015, 36(1): 26-29.
- [7] 刘艳霞, 路丹, 徐天蛟. 奥美沙坦酯治疗高血压的临床疗效与安全性评估[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(9): 20-21.
- [8] 郭慈兴, 郭蔚, 刘永明, 等. 血压变异性在高血压病防治中的临床意义[J]. 云南中医中药杂志, 2013, 34(3): 64-66.
- [9] 田德蕾, 苏丽丽, 王莉文, 等. 北京地区43家医院2005—2007年口服抗高血压药利用分析[J]. 中国药房, 2009, 20(17): 1286-1288.
- [10] 张吉. 奥美沙坦酯联合氨氯地平对原发性高血压患者血压昼夜节律及变异性的影响[J]. 西南军医, 2016, 18(1): 62-64.
- [11] Chrysant SG, Melino M, Karki S, et al. The combination of olmesartan medoxomil and amlodipine besylate in controlling high blood pressure: COACH, a randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week factorial efficacy and safety study[J]. *Clinical Therapeutics*, 2008, 30(4): 587-604.
- [12] 李娟, 兰为群, 韩萍, 等. 瑞舒伐他汀对高胆固醇血症患者的降脂疗效及对血管内皮舒张功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(17): 3370-3372.

米力农注射液治疗高血压性心脏病伴心力衰竭的临床观察

苏 衡*,王广艳,朱 君(无锡市第三人民医院心血管内科,江苏 无锡 214041)

中图分类号 R541.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)05-0677-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.05.28

摘要 目的:观察米力农注射液治疗高血压性心脏病伴心力衰竭的疗效及安全性。方法:将120例高血压性心脏病伴慢性心力衰竭患者按随机数字表法分为对照组与观察组,各60例。对照组患者接受常规治疗,包括控制血压、抗心力衰竭等对症处理;观察组患者在对照组基础上加用米力农注射液0.3 mg/kg,微量持续泵入,qd,连续5 d为1个疗程,每月治疗1个疗程,连续治疗6个月。两组患者均随访1年。观察两组患者治疗前,治疗3、6个月及治疗后1年6 min步行距离(6MWD)、血浆脑钠肽(BNP)、左室射血分数(LVEF)、心脏指数(CI)、左室舒张末期室内径(LVEDD)、静息心率、坐位收缩压、坐位舒张压、再住院、心血管病死发生情况,并比较两组患者心功能改善疗效及不良反应发生率。结果:治疗前,两组患者6MWD、BNP、LVEF、CI、LVEDD、静息心率、坐位收缩压、坐位舒张压比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗3、6个月及治疗后1年,两组患者6MWD、LVEF、CI均显著上升,BNP、LVEDD、静息心率、坐位收缩压、坐位舒张压均显著下降,且观察组改善程度显著优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者心功能改善总有效率为90.00%,显著高于对照组的63.33%,差异有统计学意义($P<0.05$)。随访1年,观察组患者再住院率显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);心血管病死率比较,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($P>0.05$)。结论:米力农注射液治疗高血压性心脏病伴心力衰竭的疗效显著,能明显降低患者BNP和再住院率,改善预后,且安全性较好。

关键词 米力农注射液;高血压性心脏病;心力衰竭;脑钠肽;预后

Clinical Observation of Milrinone Injection in the Treatment of Hypertensive Heart Disease Complicated with Heart Failure

SU Heng, WANG Guangyan, ZHU Jun (Dept. of Cardiovascular Medicine, Wuxi Third People's Hospital, Jiangsu Wuxi 214041, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe therapeutic efficacy and safety of Milrinone injection in the treatment of hypertensive heart disease complicated with heart failure. **METHODS:** A total of 120 patients with hypertensive heart disease complicated with chronic heart failure were randomized into control group and observation group according to random number table, with 60 cases in each group. Control group received routine therapy, including blood pressure controlling, anti-heart failure and other symptomatic treatment; observation group was additionally given Milrinone injection 0.3 mg/kg, continuous pump, qd. A treatment course lasted for 5 d. Both groups received one course of treatment each month for consecutive 6 months. Both groups were followed up for one year. 6 min walking distance (6MWD), BNP, LVEF, CI, LVEDD, heart rate, sitting systolic blood pressure (SiSBP) and sitting diastolic blood pressure (SiDBP), re-hospitalization rate and cardiovascular mortality were observed in 2 groups before treatment, after 3,6 months and 1 year of treatment; therapeutic efficacy of heart function and the incidence of ADR were compared between 2 groups. **RESULTS:** Before treatment, there was no statistical significance in 6MWD, BNP, LVEF, CI, heart rate, SiSBP and SiDBP between 2 groups; after 3 months, 6 months and 1 year of treatment, 6MWD, LVEF and CI of 2 groups were increased significantly, while BNP, LVEDD, resting heart rate, SiSBP and SiDBP were decreased significantly; the observation group was significantly better than the control group, with statistical significance ($P<0.05$). Total response rate of heart function was 90.00% in observation group, which was significantly higher than 63.33% in control group, with statistical significance ($P<0.05$). After 1 year of follow-up, re-hospitalization rate of observation group was significantly lower than that of control group, with statistical significance ($P<0.05$); there was no statistical significance in cardiovascular mortality ($P>0.05$). There were no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** Milrinone injection shows good efficacy in the treatment of hypertensive heart disease complicated with heart failure, can significantly reduce BNP and re-hospitalization rate as well as improve prognosis with good safety.

KEYWORDS Milrinone injection; Hypertensive heart disease; Heart failure; BNP; Prognosis

[13] 樊志萍.奥美沙坦酯药理毒理作用研究进展[J].食品与药品,2014,16(5):376-379.

[14] 甘喜.奥美沙坦酯治疗轻中度原发性高血压的疗效及安全性研究[J].当代医学,2015,21(15):123-125.

* 主治医师,硕士。研究方向:心内科疾病治疗。电话:0510-82607391。E-mail:suheng_zero@163.com

(收稿日期:2016-08-30 修回日期:2016-12-20)

(编辑:黄 欣)