

非洛地平缓释片(Ⅱ)对比硝苯地平缓释片控制围绝经期高血压患者血压晨峰现象的临床观察[△]

刘东升^{1*}, 韩海莉², 张 军³(1.沧州市人民医院心内科, 河北 沧州 061001; 2.沧州市妇幼保健院内科, 河北 沧州 061001; 3.沧州市中心医院心内科, 河北 沧州 061001)

中图分类号 R544.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)21-2976-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.21.22

摘要 目的:观察并比较非洛地平缓释片(Ⅱ)与硝苯地平缓释片控制围绝经期高血压患者血压晨峰现象的效果。方法:将2015年1月—2018年5月我院232例围绝经期高血压病且存在血压晨峰现象患者随机分为观察组与对照组,观察组患者口服非洛地平缓释片(Ⅱ)5 mg/次,每晚1次;对照组患者口服硝苯地平缓释片20 mg/次,每日2次。分别记录两组患者治疗1、2、3、4周后的舒张压、收缩压及血压晨峰值,并比较两组患者治疗4周后的临床疗效及不良反应的发生情况。结果:观察组和对照组排除不遵医嘱者、失访者后有效例数分别为94、98例。治疗前,两组患者舒张压、收缩压及血压晨峰值比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗1周后,观察组患者舒张压显著低于对照组($P<0.05$);治疗2周后,观察组患者血压晨峰值显著低于对照组($P<0.05$);治疗3周后,观察组患者收缩压、舒张压及血压晨峰值均显著低于对照组($P<0.05$);治疗4周后,观察组患者收缩压、舒张压及血压晨峰值均显著低于对照组($P<0.05$),且达到正常值;观察组患者治疗总有效率(96.80%)显著高于对照组(84.69%)($P<0.05$);观察组患者不良反应发生率(3.19%)显著低于对照组(13.27%)($P<0.05$)。结论:非洛地平缓释片对围绝经期高血压患者血压晨峰现象的控制效果较好,可为临床用药提供参考。

关键词 围绝经期;高血压;血压晨峰;非洛地平缓释片(Ⅱ);硝苯地平缓释片

Clinical Observation of Felodipine Sustained-release Tablets (Ⅱ) versus Nifedipine Sustained-release Tablets for Morning Blood Pressure Surge Control in Peri-menopausal Hypertension Patients

LIU Dongsheng¹, HAN Haili², ZHANG Jun³ (1.Dept. of Cardiology, Cangzhou People's Hospital, Hebei Cangzhou 061001, China; 2.Dept. of Internal Medicine, Cangzhou Women's and Children's Health Hospital, Hebei Cangzhou 061001, China; 3.Dept. of Cardiology, Cangzhou Central Hospital, Hebei Cangzhou 061001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe and compare the efficacy of Felodipine sustained-release tablets (Ⅱ) and Nifedipine sustained-release tablets for morning blood pressure surge control in peri-menopausal hypertension patients. METHODS: A total of 232 peri-menopausal hypertensive patients with morning blood pressure surge in our hospital from Jan. 2015 to May 2018 were

- 分析[J].中国药房,2016,27(8):1070-1073.
- [12] 李静,张玉侠,吕迁洲,等.口服给药方法决策的药学基础[J].上海医药,2018,39(3):57-60、76.
- [13] 吴长虹.高血压伴冠心病的用药[J].世界最新医学信息文摘,2017,17(78):259.
- [14] 李林军.头孢菌素类药物联合用药致不良反应的分析[J].当代医学,2017,23(34):81-82.
- [15] 王伟.喹诺酮类药物的耐药、联合用药及不良反应的探讨[J].临床医药文献杂志,2017,4(61):12037.
- [16] 梁志培.中药注射剂联合用药和配液时间对不良反应发生的影响效果分析[J].首都食品与医药,2017,24(10):98-99.
- [17] 程军,汪龙,朱玲娜.某院住院患者中药注射剂临床应用的药物相关问题调查[J].药物流行病学杂志,2018,27(8):529-532.
- [18] 梁爱华.中药注射剂:防范风险,规范用药很关键[J].中国食品药品监管,2018(7):75-79.
- [19] 姜俊杰,谢雁鸣,张寅,等.30 209例舒血宁注射液安全性医院集中监测研究[J].中国中药杂志,2017,42(15):2883-2888.
- [20] 李学林,管鸽,李春晓,等.注射用血栓通(冻干)致不良反应文献分析[J].中国卫生产业,2015,12(18):26-29、33.
- [21] 李学林,崔冠楠,崔瑛.红花黄色素注射剂不良反应文献分析[J].中国药房,2015,26(6):732-734.
- [22] 陈金,姚健凤.非甾体类抗炎药致老年人胃肠道不良反应研究进展[J].中华老年病研究电子杂志,2017,4(4):22-27.
- [23] 张迅.过敏性皮肤病的中医治疗研究[J].中国处方药,2017,15(5):102-103.

△ 基金项目:河北省重点研发计划项目(No.182777115D)

* 副主任医师,硕士。研究方向:心血管疾病的诊治。电话:0317-3521661。E-mail:119d8s3@163.com

(收稿日期:2018-04-02 修回日期:2018-09-03)
(编辑:刘明伟)

randomly divided into observation group and control group. Observation group received Felodipine sustained-release tablet (II) orally 5 mg/time, once every night. Control group received Nifedipine sustained-release tablet orally 20 mg/time, twice a day. The diastolic blood pressure, systolic blood pressure and the number of morning blood pressure surge were recorded in 2 groups after 1, 2, 3, 4 weeks of treatment. The therapeutic effects and ADR of 2 groups were compared after 4 weeks of treatment. RESULTS: There were 94 and 98 effective cases in observation group and control group after excluding the patients who didn't obey the doctor's advice or those who failed to follow up. Before treatment, there was no statistical significance in diastolic blood pressure, systolic blood pressure or the number of morning blood pressure surge between 2 groups ($P>0.05$). After one week of treatment, diastolic blood pressure of observation group was significantly lower than that of control group ($P<0.05$). After two weeks of treatment, the number of morning blood pressure surge of observation group was significantly lower than that of control group ($P<0.05$). After 3 weeks of treatment, diastolic blood pressure, systolic blood pressure and the number of morning blood pressure surge in observation group were significantly lower than control group ($P<0.05$). After 4 weeks of treatment, diastolic blood pressure, systolic blood pressure and the number of morning blood pressure surge in observation group were significantly lower than control group ($P<0.05$), and reached normal level. Total response rate of observation group (96.80%) was significantly higher than that of control group (84.69%) ($P<0.05$); the incidence of ADR in observation group (3.19%) was significantly control group (13.27%) ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Felodipine sustained-release tablet shows excellent control effect on morning blood pressure surge in peri-menopausal hypertension patients, which provide reference for drug use in clinic.

KEYWORDS Peri-menopause; Hypertension; Morning blood pressure surge; Felodipine sustained-release tablet (II); Nifedipine sustained-release tablets

高血压是心血管内科最常见的慢性病之一,严重危害患者心、脑、肾等靶器官的功能,随着年龄的增长,该疾病在人群中呈逐渐增加趋势^[1]。在50岁以前,女性高血压发病率明显低于男性,而50岁后女性发病率显著上升,逐渐超过男性,目前认为女性高血压发病率高的原因与女性围绝经期雌激素水平下降有关^[1-2]。围绝经期是指妇女从接近绝经时出现与绝经有关的内分泌、生物学和临床特征起至闭经后1年。血压晨峰现象指高血压患者在未接受治疗时,其清晨收缩压急剧升高14~50 mmHg(1 mmHg=133.28 Pa)^[3]。血压晨峰现象可使脑卒中、心肌梗死、不稳定型心绞痛等严重的心脑血管疾病在清晨猝发的概率大大增加^[4-6]。硝苯地平缓释片是第一代钙通道阻滞药,作用于细胞膜L-型钙通道,通过抑制离子从细胞外进入细胞内,使细胞内钙离子浓度降低、小动脉扩张、总外周血管阻力下降,进而降低血压^[7]。非洛地平缓释片是一种高度血管选择性的1,4-二氢吡啶类钙离子通道拮抗药,主要抑制小动脉平滑肌细胞外钙离子的内流,选择性扩张小动脉,对静脉无此作用,不引起体位性低血压,对心肌亦无明显抑制作用^[8]。本研究通过观察比较非洛地平缓释片(II)和硝苯地平缓释片控制围绝经期高血压患者血压晨峰现象的疗效和安全性,旨在寻求更有效的治疗方法,进一步提高围绝经期高血压患者的治疗效果和生活质量。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合2010年《中国高血压病防治指南》中的高血压诊断标准^[9],收缩压 ≥ 140 mmHg,舒张压 ≥ 90 mmHg;(2)符合围绝经期年龄段特征(频繁出现月经不规律至闭经后1年)的女性患者^[2];(3)存在明显的

血压晨峰现象,即患者起床后2 h内的收缩压平均值减去夜间睡眠时收缩压最低值(取夜间血压最低值以及其前后2次所测血压值的平均值) > 35 mmHg^[3];(4)入选时未服用降压药或已停用1周以上。排除标准:(1)继发性高血压者;(2)长期严重失眠、焦虑者;(3)服药依从性差者;(4)合并肝肾功能不全者;(5)顽固性高血压者;(6)近两周内服用降压药物者;(7)不遵医嘱服药者、不遵医嘱定期复查者、因其他原因中途退出者及失访者。

本研究经我院医学伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2 研究对象

选取2015年1月—2018年5月于我院门诊就诊的围绝经期女性高血压病患者共232例,经24 h动态血压监测显示均存在血压晨峰现象。记录所有入选者的临床一般资料,包括年龄、是否吸烟、是否为腹型肥胖、是否久坐、是否合并冠心病和糖尿病、血压晨峰值。吸烟 ≥ 1 支/d,且持续6个月以上判断为吸烟,戒烟10年以上判断为不吸烟^[10]。以冠脉造影或冠脉计算机断层扫描血管造影(CTA)显示冠脉狭窄 $\geq 50\%$ 为冠心病^[11]。糖尿病判断标准为多饮、多尿、多食及体质量下降,随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L、空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L或糖耐量试验葡萄糖负荷后2 h血糖 ≥ 11.1 mmol/L^[12]。腹型肥胖判断标准为女性腰围 ≥ 80 cm^[13]。久坐判断标准为能量消耗水平范围在1.0~1.5代谢当量的低能量活动,包括看电视、使用电脑、玩手机、做作业、阅读等行为,且每天从事以上行为超过6小时者认定为久坐^[14]。采用随机数字表及随机余数分组法随机将患者分为观察组和对照组,各116例。研究结束时,观察组排除不遵医嘱者及失访者的22例,剩余94例;对照组排除18例,剩余98例,共计有效患者192例。

1.3 治疗方法

两组患者入院后,给予积极的饮食控制、科学运动、健康教育。观察组患者口服非洛地平缓释片(Ⅱ)(合肥立方制药股份有限公司,国药准字:H20040773,规格:5 mg/片)5 mg/次,每晚20:00时用药;对照组患者口服硝苯地平缓释片(Ⅱ)(青岛黄海制药有限责任公司,国药准字:H10910052,规格:20 mg/片)20 mg/次,每天早8:00时和晚20:00时用药,两药使用均符合说明书用法。

1.4 观察指标与疗效标准

1.4.1 观察指标 记录两组患者行降压治疗后1、2、3、4周的收缩压、舒张压及血压晨峰值的变化,判断两组患者收缩压、舒张压及血压晨峰值是否得到控制,计算治疗有效率。将袖带缚于患者左上臂,6:00至22:00时每隔30 min测量1次,22:00至次日6:00每隔60 min测量1次,记录各血压值,连续监测24 h,收缩压及舒张压有效读数>85%为合格^[15](收缩压测量值<70 mmHg或>260 mmHg,舒张压测量值<40 mmHg或>150 mmHg认为无效数据,予以剔除);同时记录所有患者用药3周后出现的不良反应(头痛、头晕、心悸、面色潮红、踝部水肿等)。

1.4.2 疗效判定标准 显效:血压下降至130/85 mmHg及以下;有效:血压未下降至130/85 mmHg及以下,但舒张压下降10~19 mmHg,收缩压下降15~30 mmHg;无效:血压未下降至130/85 mmHg及以下,且舒张压下降低于10 mmHg,收缩压下降低于15 mmHg;总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%^[16]。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验和方差分析,计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

两组患者的年龄、是否吸烟、是否合并冠心病、糖尿病、是否腹型肥胖、是否久坐及血压晨峰值等一般资料对比,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。两组患者一般资料比较见表1。

表1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups

项目	观察组(n=94)	对照组(n=98)	χ^2/t	P
年龄($\bar{x} \pm s$),岁	50.70 ± 5.23	51.64 ± 4.73	$t=1.307$	0.219
吸烟,%	18.51	19.44	$\chi^2=0.053$	0.817
合并冠心病,%	37.03	34.25	$\chi^2=0.134$	0.714
合并糖尿病,%	12.97	11.11	$\chi^2=0.108$	0.742
腹型肥胖,%	42.59	46.29	$t=4.083$	0.053
久坐,%	51.85	54.62	$t=4.721$	0.060
血压晨峰值($\bar{x} \pm s$),mmHg	40.3 ± 8.2	39.1 ± 9.5	$\chi^2=0.935$	0.337

2.2 疗效比较

2.2.1 各阶段疗效比较 两组患者治疗前舒张压、收缩

压及血压晨峰值对比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗1周后,观察组患者舒张压显著低于对照组($P < 0.05$);治疗2周后,观察组患者血压晨峰值显著低于对照组($P < 0.05$);治疗3周后,观察组患者收缩压、舒张压及血压晨峰值均显著低于对照组($P < 0.05$),治疗4周后,观察组收缩压、舒张压及血压晨峰值均显著低于对照组($P < 0.05$),且已达到正常值。两组患者各阶段疗效比较见表2。

表2 两组患者各阶段疗效比较($\bar{x} \pm s$, mmHg)

Tab 2 Comparison of therapy efficacies between 2 groups in each stage($\bar{x} \pm s$, mmHg)

时间	项目	观察组(n=94)	对照组(n=98)	t	P
治疗前	收缩压	167.4 ± 12.5	169.3 ± 13.6	1.007	0.374
	舒张压	109.7 ± 7.4	107.5 ± 8.2	1.949	0.057
	血压晨峰值	40.3 ± 8.1	39.1 ± 9.5	0.940	0.339
治疗1周	收缩压	156.4 ± 14.7	158.3 ± 15.9	0.859	0.463
	舒张压	96.9 ± 9.3	102.5 ± 9.4	4.148	<0.05
	血压晨峰值	37.2 ± 7.6	38.1 ± 8.5	0.772	0.399
治疗2周	收缩压	137.6 ± 13.9	140.8 ± 14.7	1.549	0.131
	舒张压	94.8 ± 8.6	96.3 ± 7.9	1.259	0.238
	血压晨峰值	30.5 ± 6.4	35.5 ± 7.8	4.844	<0.05
治疗3周	收缩压	126.6 ± 15.3	133.8 ± 13.6	3.450	<0.05
	舒张压	88.4 ± 5.9	92.6 ± 5.9	4.931	<0.05
	血压晨峰值	27.2 ± 5.1	32.8 ± 6.8	6.435	<0.05
治疗4周	收缩压	118.3 ± 11.5	130.4 ± 12.5	6.972	<0.05
	舒张压	78.6 ± 8.6	85.7 ± 8.4	5.787	<0.05
	血压晨峰值	20.3 ± 4.9	34.4 ± 8.8	13.638	<0.05

2.2.2 总有效率比较 观察组患者治疗4周后的总有效率显著高于对照组($P < 0.05$)。两组患者总有效率见表3。

表3 两组患者总有效率比较

Tab 3 Comparison of total efficacies rate between 2 groups

组别	n	显效,例	有效,例	无效,例	总有效率,%
观察组	94	45	46	3	96.80
对照组	98	38	45	15	84.69
χ^2					8.288
P					0.004

2.3 不良反应比较

两组患者不良反应对比,观察组患者出现头晕2例,心悸1例,不良反应发生率为3.19%;对照组患者出现头痛3例,头晕3例,心悸2例,面色潮红2例,踝部水肿3例,不良反应发生率13.27%。观察组患者不良反应发生率显著低于对照组($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生情况见表4。

表4 两组患者不良反应发生情况($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of the occurrence of adverse drug reactions between 2 groups

组别	n	头痛,例	头晕,例	心悸,例	面色潮红,例	踝部水肿,例	不良反应发生率(例,占比)
观察组	94	0	2	1	0	0	3,3.19%
对照组	98	3	3	2	2	3	13,13.27%
χ^2							6.374
P							0.012

3 讨论

围绝经期女性常表现出身体各项机能减退,雌激素水平下降,对心血管的保护作用不断减弱,心血管疾病的发生率增加等表现。有研究表明,女性绝经后血压以0.5 mmHg/年的速度升高,是雌激素减少、垂体激素增加以及其他对动脉血管结构与功能产生影响的危险因素共同作用的结果。围绝经期高血压患者的血压波动大、合并多种心血管疾病、靶器官损害明显且易表现出血压晨峰现象^[2]。据欧美国家流行病学资料统计^[17],心血管病已超过肿瘤、慢性呼吸系统疾病、阿尔茨海默病等成为女性围绝经期死亡的首要原因。有研究发现,神经体液机制在高血压发生和发展中起重要的作用,其中血浆神经肽Y(NPY)和神经降压素(NT)起重要的调节作用,神经细胞分泌的NT通过抑制内源性去甲肾上腺素的释放促进组胺和5-羟色胺释放来达到舒张血管和降压的作用^[18]。血浆NPY水平升高、NT水平下降可能导致围绝经期高血压患者血压昼夜节律消失^[19],进而导致血压晨峰现象发生。

钙离子拮抗药是治疗高血压的药物,在血压晨峰现象的控制上,不同的钙离子拮抗药作用效果存在着明显差异^[20],其不良反应常会加重围绝经期综合征的相应症状,因此宜选用长效、平稳的药物尽可能规避可能出现的副作用^[2]。在本研究中,观察组患者使用的非洛地平缓释片(Ⅱ)是一种新型的长效二氢吡啶类钙拮抗药,具有较高的生物利用度,受个体差异、给药剂量等因素的影响小^[21-22]。本研究结果显示,两组患者经过4周的治疗,均能有效地控制收缩压、舒张压及血压晨峰值;但两组患者各阶段的治疗效果不同,与硝苯地平缓释片相比,非洛地平缓释片(Ⅱ)在治疗1周后可更有效地降低患者的舒张压,治疗2周后更有效地降低血压晨峰值,治疗3周以后,观察组收缩压、舒张压及血压晨峰值的控制效果均优于对照组,治疗总有效率也明显高于对照组,且不良反应少。

综上所述,非洛地平缓释片(Ⅱ)作用时间长、降压平稳,较少出现副作用,对围绝经期高血压患者血压晨峰现象的控制效果较好,可为临床用药提供参考。由于本研究纳入的样本量较小,部分患者存在不配合的情况,数据采集可能存在一些误差,因此本研究结果有待大样本的研究进一步证实。

参考文献

[1] YANG ZJ, LIU J, GE JP, et al. Prevalence of cardiovascular disease risk factor in the Chinese population: the 2007-2008 China National Diabetes and Metabolic Disorders Study[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(2): 213-220.

[2] 陈源源. 围绝经期高血压[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2017, 19(6): 670-672.

[3] 中华医学会心血管病学分会高血压学组. 清晨血压临床管理的中国专家指导建议[J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(9): 721-725.

[4] LI Y, THIJS L, HANSEN TW, et al. International data-

base on ambulatory blood pressure monitoring in relation to cardiovascular outcomes investigators: Prognostic value of the morning blood pressure surge in 5 645 subjects from 8 populations[J]. *Hypertension*, 2010, 55(4): 1040-1048.

[5] YANO Y, KARIO K. Nocturnal blood pressure, morning blood pressure surge, and cerebrovascular events[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2012, 14(3): 219-227.

[6] SHIMIZU M, ISHIKAWA J, YANO Y, et al. The relationship between the morning blood pressure surge and low-grade inflammation on silent cerebral infarct and clinical stroke events[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 219(1): 316-321.

[7] 杨宝峰, 苏定冯. 药理学[M]. 6版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 246.

[8] 郭瑾. 非洛地平缓释片在中国高血压患者治疗中的应用[J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20(47): 7127-7132.

[9] 中国高血压指南防治修订委员会. 中国高血压指南防治指南2010[J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(7): 579-616.

[10] 肖琳. 中国青少年烟草使用现状研究[J]. *中国青年研究*, 2016. DOI: 10.19633/j.cnki.11-2579/d.2016.09.012.

[11] 李强, 刘昱圻, 高明, 等. 青年早发冠心病的病变特点和危险因素[J]. *心脏杂志*, 2016, 28(1): 56-59.

[12] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南2017[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(4): 292-344.

[13] 孙博喻, 张冰, 林志健, 等. 腹型肥胖的研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(1): 80-83.

[14] 杨双燕, 周强. 久坐行为的流行病学研究与展望[J]. *中国运动医学杂志*, 2016, 35(5): 500-505.

[15] 王春玲, 蔡宝贵, 潘文超, 等. 苯磺酸氨氯地平与氯沙坦联合治疗非杓型高血压患者清晨高血压疗效观察[J]. *江苏预防医学*, 2017, 28(3): 273-276.

[16] 周庆丰, 储凌伟. 非洛地平缓释片对比福辛普利钠片治疗肾性高血压的临床观察[J]. *中国药房*, 2014, 25(48): 4537-4539.

[17] MOZAFFARIAN D, BENJAMIN EJ, GO AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2015, 131(4): 319-322.

[18] IMAI Y, ABE K, MUNAKATA M, et al. Circadian blood pressure variations under different pathophysiological conditions[J]. *J Hypertens Suppl*, 2005, 8(7): 125-132.

[19] 罗斌. 女性更年期高血压患者神经内分泌因素与动脉血压的关系[J]. *检验医学与临床*, 2010, 21(7): 2319-2321.

[20] 邢芸芸, 李欣. 钙离子拮抗剂与血管紧张素受体拮抗剂对血压晨峰现象影响的临床对照研究[J]. *实用药物与临床*, 2015, 18(2): 231-235.

[21] 门超. 非洛地平缓释片治疗原发性高血压的谷峰比值与平滑指数研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2008, 11(9): 42-43.

[22] 李亚瑞, 王立羽, 高金霞. 原发性高血压左心室肥厚与血压变异性的关系[J]. *北京医学*, 2013, 35(10): 828-830.

(收稿日期: 2018-06-30 修回日期: 2018-09-13)

(编辑: 唐晓莲)