

## · 短篇论著 ·

## 拜新同联合百普乐对顽固性高血压患者的降压疗效分析

龚开政 陶金 刘晨 张振刚

**【摘要】** 目的 探讨拜新同与百普乐联合用药对顽固性高血压患者的降压疗效。方法 本研究收集于我院明确诊断为顽固性高血压的患者共 42 例, 回顾性分析患者的治疗用药情况, 分为拜新同(硝苯地平控释片 30~60 mg/d) + 百普乐(培哌普利 4 mg/吲达帕胺 1.25 mg/d) 联合治疗组以及对照治疗组(除拜新同和百普乐以外的其他降压药物), 对比两种治疗方案的降压疗效及药物不良反应的发生情况。结果 两组患者在治疗前基础血压明显升高, 但两组间并无明显差异。经过 12 周的治疗, 联合治疗组收缩压平均下降 (25.7±13.4) mmHg, 舒张压平均下降 (15.3±9.5) mmHg, 较对照治疗组降压更为明显[收缩压平均下降 (14.4±10.2) mmHg, 舒张压平均下降 (8.8±6.8) mmHg,  $P$  均<0.05]。与对照治疗组相比, 联合治疗组血压的达标率明显提高 (68.0% vs. 47.1%,  $P$ <0.05), 而平均降压药物种类数少于对照治疗组 (3.56±1.04 vs. 3.94±0.74,  $P$ <0.05)。两组治疗在不良反应发生率方面并无明显差异。结论 本研究结果提示, 拜新同联合百普乐可成为临床治疗顽固性高血压的有效选择。

**【关键词】** 高血压; 硝苯地平; 培哌普利; 治疗

流行病学研究资料显示, 顽固性高血压 (resistant hypertension) 大约占有高血压人群中约占 5%~18%, 约占门诊患者的 20%, 占住院患者的 30%~40%<sup>[1]</sup>。在临床上, 这类患者一方面基础血压较高, 且常合并多种心血管危险因素及合并症, 从而导致治疗费用昂贵, 另一方面, 患者常由于工作、社会生活等多方面因素导致治疗依从性较差, 从而使得有效控制这类患者的血压并达标依旧是一个挑战! 尤其是在基层医院, 治疗方案的有效性可直接影响到患者对医师的认可程度, 从而进一步影响患者对治疗的依从性。先前的人群队列研究已证实, 顽固性高血压较普通型高血压具有更高的心血管事件风险 ( $RR$  2.94, 95%  $CI$  1.02~8.41), 包括显著增加死亡、心肌梗死、心力衰竭、中风及慢性肾病的风险<sup>[2]</sup>。因此, 积极寻找更为有效的联合治疗方案, 从而指导基层医师针对顽固性高血压患者采取合适的药物治疗具有重要意义。本研究旨在对我院门诊连续就诊的 42 例顽固性高血压患者病情资料进行回顾性分析, 分析拜新同与百普乐联合降压治疗的基础方案对顽固性高血压患者的降压疗效。

## 一、资料与方法

1. 一般资料: 选择 2013 年 3 月至 2014 年 3 月在扬州大学第二临床学院心内科门诊及住院诊治的顽固性高血压患者 42 例, 男 26 例, 女 16 例; 平均年龄 (49.1±10.7) 岁。根据临床降压治疗药物分为: 拜新同+百普乐联合治疗组 ( $n=25$ ) 以及对照治疗组 ( $n=17$ )。收集两组患者的基线资料包括年龄、性别、体重、心率、血压、吸烟状况、家族史、合并症 (包括糖尿病、慢性肾炎、冠心病等情况)、血生化指标 (包括肝肾功能、血糖、血脂、hs-CRP) 等。治疗方案: (1) 联合治疗组为拜新同 (硝苯地平控释片, 30 mg/片, 1~2 片/d, 拜耳制药) + 百普乐 (培哌普利 4 mg/吲达帕胺 1.25 mg, 1 片/d, 施维雅制药) 为基础, 根据心率及血压情况可适当添加美托洛尔 (25~50 mg/d) 以及螺内酯 (20 mg/d) 等治疗; (2) 对照治疗组: 根据患者血压情况在现有治疗的基础上进行药物调整治疗, 包括除拜新同和百普乐以外的其他降压药物, 每 1~2 周随访血压情况。

2. 血压测量方法以及顽固性高血压定义: 采集患者入院时详细临床基本资料, 采用听诊法收缩压读数取柯氏音第 I 时相, 舒张压取柯氏音第 V 时相测量 3 次安静状态下患者的血压并取平均值。高血压的诊断在仔细追问并明确病史以及服药史的基础上, 参考 2008 年美国 AHA 顽固性高血压诊断标准以及 2013 年顽固性高血压中国专家共识的诊断

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.16.025

基金项目: 江苏省第四期科教兴卫工程项目基金 (RC2011045); 江苏省“333”工程人才培养基金 (BRA2012095)

作者单位: 225001 江苏省, 扬州大学第二临床医学院心血管内科  
通讯作者: 龚开政, Email: yungkzh@163.com

标准, 顽固性高血压被定义为在积极改善生活方式的基础上, 已使用了合理可耐受的足量3种或3种以上降压药物(包括利尿剂)1个月以上血压仍未达标, 或服用4种或4种以上降压药物血压才能有效控制者<sup>[3-4]</sup>。本项研究中顽固性高血压的诊断在完全参照上述标准的同时, 通过仔细询问病史、血清生化检查、腹部彩色多普勒超声或CT检查以及尿液分析等, 基本除外患者是由于所选用降压药物剂量不足或治疗依从性较差导致的降压失败、假性高血压以及常见的继发性高血压存在, 包括慢性肾功能不全、慢性肾炎、原发性醛固酮增多症、肾动脉狭窄、睡眠呼吸暂停综合征等。排除标准: 严重的慢性肝肾功能损害、外周血管病、青光眼、妊娠、长期服用避孕药或激素类药物、甲状腺功能异常、自身免疫及风湿性疾病、严重精神系统疾病以及治疗依从性极差的患者。

3. 统计学分析: 采用SPSS 17.0统计软件分析数据, 计量资料采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 采用配对t检验或非参数检验, 计数资料采用卡方检验或Fisher精确检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 一般临床资料: 两组顽固性高血压开始本研究治疗方案前的基础血压并无明显差异, 两组患者在性别、年龄、病程、吸烟情况以及合并症等情况也无明显差异。血清生化常规检测提示, 两组患者基础血糖水平、血脂水平、血清肌酐、尿素氮水平以及电解质水平也无统计学差异(表1)。

2. 联合治疗组的降压效应: 选择治疗后12周的血压情况, 与治疗前的基础血压进行对比观察, 结果提示: 联合治疗组患者血压, 无论是收缩压还是舒张压均较治疗前有明显下降, 与对照治疗组比较也有统计学差异[收缩压:  $(25.7 \pm 13.4)$  mmHg vs.  $(14.4 \pm 10.2)$  mmHg; 舒张压:  $(15.3 \pm 9.5)$  mmHg vs.  $(8.8 \pm 6.8)$  mmHg,  $P$ 均 $< 0.05$ ] (图1)。在治疗12周后, 血压控制的达标率在联合治疗组为76.0%, 显著高于对照治疗组(47.1%,  $P < 0.05$ )。联合治疗组患者服用降压药物种类也显著少于对照治疗组( $3.56 \pm 1.04$  vs.  $3.94 \pm 0.74$ ,  $P < 0.05$ )。

3. 治疗的依从性: 在12周的观察期内, 联合治疗组中途退出更换其他药物3例, 原因包括药物费用昂贵不能坚持2例, 咳嗽1例。

4. 治疗的不良反应发生情况: 在12周的观察期内, 联合治疗组不良反应发生率为20%, 包括心悸1例、颜面潮红2例、足踝部水肿1例、咳嗽1例; 对照治疗组不良反应发生率为23.5%, 包括恶心1例、足踝部水肿1例、咳嗽1例、头痛1例。两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.075$ ,  $P = 0.537$ )。

三、讨论

临床上针对顽固性高血压的积极药物治疗对改善患者预后具有重要的作用, 尤其是顽固性高血压常同时合并多种心血管危险因素<sup>[5-6]</sup>, 且由于患者基础血压水平较高、降压困难以及病程长等因素存在, 患者因高血压导致的靶器官损害程度比普通的高血压患者更加严重<sup>[7-8]</sup>。因此, 在临床实践中, 如

表1 两组高血压患者一般资料比较

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	性别 (男/女)	收缩压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	舒张压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	病程 (年, $\bar{x} \pm s$ )	吸烟史 [例, (%)]	家族史 [例, (%)]	心率(次/ min, $\bar{x} \pm s$ )	慢性肾病 [例, (%)]	糖尿病 [例, (%)]	冠心病 [例, (%)]
对照治疗组	17	52.1±11.1	10/7	168.3±17.1	98.5±8.3	5.1±3.2	7(41.1)	4(23.5)	75.5±15.7	2(11.7)	6(35.3)	2(11.7)
联合治疗组	25	46.9±10.1	16/9	162.9±18.7	101.9±14.3	5.4±3.1	9(36.0)	9(36.0)	73.2±13.9	3(12.0)	9(36.0)	3(12.0)
$\chi^2/t$ 值		1.57	0.427	0.960	0.895	0.845	0.115	0.736	0.507	0.001	0.002	0.001
$P$ 值		0.126	0.639	0.343	0.376	0.403	0.492	0.305	0.615	0.683	0.613	0.683
组别	例数	谷丙转氨酶 (IU/ml, $\bar{x} \pm s$ )	谷草转氨酶 (IU/ml, $\bar{x} \pm s$ )	血尿素氮 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	血肌酐 ( $\mu$ mol/L, $\bar{x} \pm s$ )	总胆固醇 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	甘油三酯 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	空腹血糖 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )				
对照治疗组	17	33.8±10.7	40.4±12.8	8.2±3.1	79.3±29.8	5.0±1.0	2.05±0.6	6.77±2.36				
联合治疗组	25	37.2±12.8	35.5±12.0	8.5±3.5	88.2±44.1	4.9±0.8	1.98±0.51	6.97±2.29				
$t$ 值		0.882	1.238	0.396	0.725	0.384	0.334	0.275				
$P$ 值		0.383	0.223	0.694	0.473	0.703	0.740	0.785				

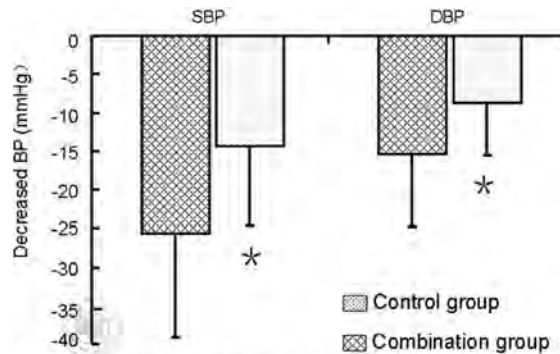


图1 两种治疗方案的降压疗效对比。与联合治疗组比较, \* $P < 0.05$

何选择简便而有效的治疗药物来获得满意的治疗效果尤为关键。目前临床可供选择的降压药物种类繁多,尤其是随着多种降压药物的国外专利期的到期,国内针对同一种药物的仿制药较多,在同一地区市场上均可见到大量质量良莠不齐的同种药物,患者往往在后期治疗过程中易受费用成本等因素影响而肆意更换降压药物,这给顽固性高血压的规范化治疗带来前所未有的挑战。为此,积极探讨简便易行的高血压联合治疗处方对基层医务工作者以及患者来说均具有十分重要的社会意义。

拜新同作为硝苯地平的控释制剂,属于二氢吡啶类钙离子拮抗剂,其主要通过阻滞细胞外钙离子经电压依赖L型钙通道进入血管平滑肌细胞内,从而减弱兴奋-收缩耦联来降低阻力血管的收缩反应而发挥降压效应<sup>[9]</sup>。此外还可有助于减少肾小管钠重吸收。传统的硝苯地平虽然剂量调整范围较大,但因其半衰期短,服药次数较多,不利于顽固性高血压患者的长期治疗。拜新同较普通的硝苯地平可提供更平稳的血药浓度,其浓度水平能保持稳定达24 h以上,降压谷/峰比率接近100%,因此降压更持久、控制血压更平稳<sup>[10]</sup>。Ueng等<sup>[11]</sup>对14 344例接受拜新同治疗的患者随访观察治疗12周显示,拜新同平均使收缩压及舒张压降低27.7/14.1 mmHg。百普乐是4 mg培哚普利以及1.25 mg的吲达帕胺的复方制剂。鉴于利尿剂在高血压治疗中的地位,其目前已成为各种高血压复方制剂的基本成分,而其在将血压的同时可反射性激活肾素-血管紧张素系统(RAS),其与血管紧张素转化酶抑制剂的联合则可有效消除激活RAS的不利效应。自1992年开始针对百普乐先后完成的15项随机对照研究均充分证实了它在降压、减轻靶器官损害以及减少主要心血管事件方面的卓越疗效<sup>[12-14]</sup>。顽固性高血压病因多

样且常并存其他多种心血管危险因素,如肥胖、糖尿病、慢性肾损害和阻塞性睡眠呼吸暂停等,因此,在近年颁布的各种高血压临床治疗指南中均强调了临床上针对顽固性高血压患者应首先找出降压治疗抵抗的真正原因并积极纠正各方面不良因素,其次才是针对病因选择合理有效的个体化多药联合治疗方案<sup>[15-16]</sup>。但在实际工作中,顽固性高血压患者由于服用多种药物而担心药物的副作用,因此往往随着服药降压药物数量、单药治疗剂量以及总治疗费用的增加,患者的治疗依从性显著下降。这就非常有必要对患者做好充分的健康教育工作,同时最大程度简化药物治疗方案,例如选择每天服用1次的长效复方制剂。本研究中,我们对42例顽固性高血压患者随诊治疗的用药情况及降压疗效进行分析后发现,拜新同联合百普乐对顽固性高血压患者具有较好的降压效果,经过12周的治疗,无论是收缩压及舒张压均较治疗前基础血压显著下降,其血压控制的达标率也显著高于对照治疗组,而且治疗依从性也较好。治疗过程中,其不良反应发生率较对照治疗组并无统计学差异。近来,Elliott等对ACTION试验中的7 665例单纯收缩压升高的受试者数据进行回顾性分析也发现,在1 732例接受RAS阻断剂治疗的基础上,添加拜新同联合治疗可使得任何原因的心血管事件减少20%,而在单独接受拜新同治疗的1 145例患者中,与安慰剂对照比较可显著减少主要终点事件18%<sup>[17]</sup>。相似的是,近来的ADVISE研究是针对亚洲人群进行拜新同与缬沙坦联合降压的随机对照研究,结果显示,拜新同联合缬沙坦治疗12周可平均降低收缩压18.9 mmHg,舒张压降低9.8 mmHg,其血压控制的达标率(71.2%)也显著高于160 mg缬沙坦单独治疗组(55.5%)<sup>[18]</sup>。因此,汇总上述这些研究结果提示,



拜新同联合百普乐的治疗方案可作为临床上顽固性高血压患者联合治疗方案的一个基础联合方案。

值得注意的是,本研究是一个回顾性分析研究,并非随机对照研究,观察病例数目少,在患者入选时考虑到两者药物联用其所导致的日均治疗费用偏高,故选择该治疗方案本身存在一定选择性差异。此外,本项目研究主要探讨了特定的一组联合用药方案对顽固性高血压降压疗效,在设计上出现了对照治疗组有同时使用利尿剂的情况,这主要是考虑到利尿剂本身在顽固性高血压治疗中的重要地位,由于其本身具有降压效应,因此这在一定程度上会降低两种治疗方案之间疗效的差异。总之,该研究结论还需要进一步的随机对照试验来验证。

#### 参 考 文 献

- [1] Vongpatanasin W. Resistant Hypertension: A Review of Diagnosis and Management[J]. JAMA, 2014, 311(21): 2216-2224.
- [2] Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension[J]. Am J Hypertens, 2005, 18(11): 1422-1428.
- [3] Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment[J]. Hypertension, 2008, 51: 1403-1414.
- [4] 孙宁玲, 霍勇, 王继光, 等. 难治性高血压诊断治疗中国专家共识[J]. 中华高血压杂志, 2013, 21(4): 321-326.
- [5] Xin X, He J, Frontini MG, et al. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Hypertension, 2001, 38(5): 1112-1117.
- [6] Sarafidis PA, Georgianos P, Bakris GL. Resistant hypertension--its identification and epidemiology[J]. Nat Rev Nephrol, 2013, 9(1): 51-58.
- [7] Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008[J]. Hypertension, 2011, 57(6): 1076-1080.
- [8] Thomas F, Bean K, Pannier B, et al. Cardiovascular mortality in overweight subjects: the key role of associated risk factors[J]. Hypertension, 2005, 46(4): 654-659.
- [9] Toal CB, Meredith PA, Elliott HL. Long-acting dihydropyridine calcium-channel blockers and sympathetic nervous system activity in hypertension: a literature review comparing amlodipine and nifedipine GITS[J]. Blood Press, 2012, 21 Suppl 1: 3-10.
- [10] Toal CB, Meredith PA, Elliott HL. Once daily nifedipine: the formulation dictates the pharmacokinetic characteristics and the therapeutic responses[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2012, 50(3): 202-217.
- [11] Ueng KC, Ningling S, El Maksod A, et al. Efficacy and tolerability of long-acting nifedipine GITS/OROS monotherapy or combination therapy in hypertensive patients: results of a 12-week international, prospective, multicentre, observational study[J]. Clin Drug Investig, 2011, 31(9): 631-642.
- [12] Farsang C. Efficacy and tolerability of fixed-dose combination of perindopril/indapamide in type 2 diabetes mellitus: PICASSO Trial[J]. Adv Ther, 2014, 31(3): 333-344.
- [13] Sekuri C, Bayturan O, Gocer H, et al. Effects of low-dose combination therapy with an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a diuretic on flow-mediated vasodilation in hypertensive patients: a 6-month, single-center study[J]. Curr Ther Res Clin Exp, 2003, 64(9): 715-724.
- [14] Farsang C, Picasso Investigators. Blood pressure and metabolic efficacy of fixed-dose combination of perindopril and indapamide in everyday practice[J]. Blood Press, 2013, 22 Suppl 1: 3-10.
- [15] ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC task force for the management of arterial hypertension[J]. J Hypertens, 2013, 31(10): 1925-1938.
- [16] Chobanian AV, Bakris GL. The Seventh Report of the Joint National Committee on the Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report[J]. JAMA, 2003, 289: 2560-2572.
- [17] Elliott HL, Meredith PA. Preferential benefits of nifedipine GITS in systolic hypertension and in combination with RAS blockade: further analysis of the 'ACTION' database in patients with angina[J]. J Hum Hypertens, 2011, 25(1): 63-70.
- [18] Ke YN, Dong YG, Ma SP, et al. Improved blood pressure control with nifedipine GITS/valsartan combination versus high-dose valsartan monotherapy in mild-to-moderate hypertensive patients from Asia: results from the ADVISE study, a randomized trial[J]. Cardiovasc Ther, 2012, 30(6): 326-332.

(收稿日期: 2014-06-30)

(本文编辑: 张岚)

龚开政, 陶金, 刘晨, 等. 拜新同联合百普乐对顽固性高血压患者的降压疗效分析[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2014, 8(16): 3040-3043.