

钙离子通道阻滞药治疗慢性肾脏病合并高血压的有效性和安全性研究进展

夏雷*,肖阳(遵义医学院附属贵航三〇〇医院药剂科,贵阳 550009)

中图分类号 R972*.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)03-0428-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.03.40

摘要 目的:探讨钙离子通道阻滞药(CCBs)不同给药方案治疗慢性肾脏病(CKD)合并高血压的有效性和安全性,为临床治疗提供参考。方法:检索中国知网、万方数据库、PubMed、Science Direct、Springer Link等数据库,查阅近年来国内外相关文献资料,并进行归纳和综述。结果:CCBs单独使用以及与其他心血管系统药物联合使用对于治疗CKD合并高血压均有不同程度的效果,其中CCBs与血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素Ⅱ受体阻滞药(ACEI/ARBs)联用疗效最佳,不良反应发生率最低。另外,CCBs的降压疗效和不良反应存在个体差异,受CACNA1C、CACNB2、CYP3A4、CYP3A5、ABCB1等基因多态性和性别等的影响,并且其治疗效果与给药时间有相关性。结论:CKD合并高血压使用CCBs联合ACEI/ARBs是目前较理想的治疗方案,但应选择合适的给药时间,注意基因多态性和药物相互作用的影响。

关键词 钙离子通道阻滞药;慢性肾脏病;高血压;联合用药;基因多态性;给药时间

慢性肾脏病(CKD)患者的高血压发病率随着肾小球滤过率降低而增加,CKD 4期患者患高血压的比例高达80%^[1],而高血压是心血管病变和慢性肾衰竭的危险因素^[2]。对于CKD合并高血压患者控制血压有利于减轻蛋白尿症状,改善肾小球的高滤过状态,减轻肾的负担,延缓慢性肾衰竭过程。然而,目前CKD合并高血压

患者的血压控制情况并不理想。据估计,美国约有560万慢性肾衰竭患者,其中70%合并有不同程度的高血压;根据一项16 589例慢性肾衰竭患者的大样本研究显示,75%的慢性肾衰竭合并高血压的患者接受治疗后,只有11%的患者血压得到有效控制[$\leq 130/80$ mmHg(1 mmHg= 0.133 kPa)]^[3]。我国尚缺乏相关的大样本研究

执业药师继续教育体系,不断提高我国执业药师继续教育质量和专业技术水平,为民众提供更加安全、有效、合理的药学服务。

参考文献

[1] 吴胜英.完善我国执业药师制度的研究[D].哈尔滨:黑龙江中医药大学,2012.

[2] Accreditation Council for Pharmacy Education. *Guidance on continuing professional development (CPD) for the profession of pharmacy*[S].2015.

[3] Accreditation Council for Pharmacy Education. *Guidance on continuing professional development for professional degree programs*[S].2015.

[4] Federation IP. *FIP statement of professional standards: continuing professional development* [S]. 2002.

[5] Rouse MJ. Continuing professional development in pharmacy[J]. *J Pharm Tec*, 2004, 20(5): 303-306.

[6] Tran D, Tofade T, Thakkar N, et al. US and international health professions' requirements for continuing professional development[J]. *Am J Pharm Educ*, 2014, 78(6): 1-3.

[7] 徐晓媛,张洁菡.美国药师继续教育体系介绍及对我国的启示[J]. *中国执业药师*, 2014(5): 44-47.

[8] 刘金洁.中美执业药师考试资格制度的比较与借鉴[J]. *中国药师*, 2012, 15(12): 1787-1790.

[9] Andreia B, Mike R, Toyin T, et al. *Continuing professional development/continuing education in pharmacy: global report* [R]. The United States: International Pharmaceutical Federation, 2014.

[10] 杨孝来,祁得录,张丙蓉.美国的药师教育资格认证介绍[J]. *中国药房*, 2010, 21(33): 3079-3081.

[11] Dopp AL, Moulton JR, Rouse MJ, et al. A five-state continuing professional development pilot program for practicing pharmacists[J]. *Am J Pharm Educ*, 2010, 74(2): 28.

[12] Trewet CB, Fjortoft N. Evaluation of the impact of a continuing professional development worksheet on sustained learning and implementing change after a continuing pharmacy education activity[J]. *RSAP*, 2013, 9(2): 215-221.

[13] 曹立亚,徐敢.高素质执业药师队伍的建设和培养[J]. *中国药师*, 2011, 14(12): 1809-1812.

[14] 中国药师协会.执业药师继续教育管理试行办法[EB/OL].[2016-01-21].http://www.cjponline.cn/info_show.asp?infoid=402.

[15] 覃春苑.我国执业药师资格制度与高等药学教育改革探析[D].郑州:郑州大学,2009.

(收稿日期:2016-01-30 修回日期:2016-08-31)

(编辑:刘柳)

*药师,硕士。研究方向:心血管药理。E-mail: 745605303@qq.com

数据。当前,国外主要使用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素Ⅱ受体阻滞药(ARBs)治疗CKD合并高血压,而我国该类患者(服用药物的)有一半以上单独或联合使用钙离子通道阻滞药(CCBs,又称钙拮抗药)治疗,主要是L-型CCBs。有研究认为,CCBs较ACEI、ARBs、 β 受体阻滞药等其他类别降压药物能更有效地降低CKD合并高血压患者的病死率^[4]。笔者通过检索中国知网、万方数据库、PubMed、Science Direct、Springer Link等数据库,查阅近年来国内外CCBs不同给药方案治疗CKD合并高血压的相关文献资料并进行归纳和综述,探讨其有效性和安全性,旨在为临床治疗提供参考。

1 CCBs种类及治疗CKD合并高血压的相关机制

钙离子通道根据 α_1 亚基的不同主要分为L-、T-、N-、P-、Q-、R-型几种亚型^[4]:L-型钙离子通道主要分布于心肌和血管平滑肌细胞,在肾脏中主要分布在肾入球小动脉血管平滑肌细胞;T-型钙离子通道主要存在于心肌、神经元及血管平滑肌细胞中,在肾脏中主要分布在肾入球和出球小动脉血管平滑肌细胞中;N-型钙离子通道仅分布于神经组织,在肾脏中主要分布在肾入球和出球小动脉的神经末梢。

CCBs能阻滞细胞膜钙离子通道,抑制细胞外 Ca^{2+} 内流,使血管平滑肌细胞内缺乏足够的 Ca^{2+} ,从而抑制细胞的兴奋-收缩偶联,导致血管平滑肌松弛、血管扩张,而发挥降压作用。现有资料表明,降低肾小球内压是缓解高血压患者蛋白尿的主要方法,为了降低肾小球内压,必须有效控制血压和出球小动脉阻力。目前临床应用的CCBs以L-型、T-型、N-型为主。不同类型的CCBs降压机制基本相似,但作用部位存在差异。L-型CCBs根据药物结构和作用于L-型钙离子通道的靶点,通常分为三苯哌嗪类(如氟桂利嗪)、苯烷胺类(如维拉帕米)、苯噻氮草类(如地尔硫草)、二氢吡啶类(如氨氯地平)。L-型CCBs主要通过阻滞血管和心脏中的电压依赖性L-型钙离子通道,抑制细胞外 Ca^{2+} 的内流作用,降低细胞内 Ca^{2+} 水平,减弱兴奋-收缩偶联,舒张外周血管,降低外周血管的缩血管效应;并能抑制血管紧张素Ⅱ和 α 肾上腺素能受体的缩血管效应;还能减少肾小管对 Na^+ 的重吸收,减少血容量,从而降低血压。它能舒张肾入球小动脉,因此能改善肾血管微循环,保护肾功能。目前对T-型CCBs(如贝尼地平、依福地平和马尼地平)和N-型CCBs(如西尼地平)的研究也越来越多。T-型钙离子通道参与心肌窦房结与神经元的起搏活动和重复发放,维持细胞自律性,调节细胞的生长与增殖,松弛血管平滑肌,降低血压;它还能引起肾出球和入球小动脉扩张,使肾小球毛细血管压保持平稳降低,降低肾小球的高渗透性,从而减少蛋白尿,缓解肾损伤。据报道,醛固酮能加剧肾功能损伤,加重肾脏血管损伤、肾间质纤维化、肾小球硬化和降低抗高血压药物的疗效,而T-型CCBs能抑

制肾素和醛固酮的释放,减少 Na^+ 的重吸收,防止水钠潴留。并且,T-型CCBs发挥肾保护作用的机制除了血流动力学因素外还有其他一些机制,如能抑制十四烷酸佛波醇酯(PMA)引起的肾小球系膜细胞的核因子- κB (NF- κB)激活,通过抑制激活蛋白-1(AP-1)抑制肾小球系膜细胞增殖,有利于清除坏死的肾细胞,抑制炎症过程,从而起到肾保护作用^[5]。N-型CCBs能抑制神经递质的释放,抑制肾交感神经兴奋性,使血管舒张,血压降低。它能使肾入球和出球小动脉扩张,降低肾小球内压,降低肾小球的蛋白渗透,缓解肾损伤^[6]。总之,使用L-型、T-型、N-型CCBs都能降低血压,改善肾血管微循环,从而保护高血压患者肾功能。

2 CCBs单用及联用治疗CKD合并高血压的有效性和安全性

对于CKD合并高血压亚洲(包括中国)习惯使用CCBs控制血压,欧美则习惯使用ACEI或ARBs控制血压。单用CCBs的情况下,L-型CCBs对血压的控制作用总体上优于T-型,但T-型CCBs药理作用更多,除了能用于控制血压外,还能显著提高肌酐的清除率,减轻蛋白尿,提高肾脏生存率,然而,T-型CCBs降低尿蛋白水平的效果又不如ACEI/ARBs^[7]。先使用L-型CCBs氨氯地平控制血压,再换用N-型CCBs西尼地平(兼有L-型钙离子通道阻滞作用),血压保持不变,尿白蛋白和肌酐比率(ACR)降低,提示西尼地平降低CKD合并高血压患者血浆醛固酮和尿蛋白水平的作用优于氨氯地平^[8-9]。临床实践表明,常规剂量的ACEI/ARBs单独使用往往不能将CKD合并高血压患者的血压控制在正常水平($\leq 130/80$ mmHg),而常规剂量的CCBs单独使用虽然在降低舒张压方面的作用很明显,但不良反应发生率较高。越来越多的临床证据显示,单独用药的治疗方案并不足以有效控制CKD合并高血压患者的血压,而倾向于采取CCBs与ACEI/ARBs联合使用的方案进行治疗。

虽然CCBs不能增加ACEI/ARBs的肾保护作用,但在ACEI/ARBs的基础上加用CCBs能降低CKD合并高血压患者收缩压的变异性,ARBs+CCBs和ACEI+CCBs两种联合治疗方案都能有效降低心血管不良事件的发生率^[10-12]。也有研究者比较了ARBs和CCBs联合使用与大剂量ARBs单独使用对CKD合并高血压患者尤其是老年高危患者的疗效,结果男性患者更适合使用ARBs+CCBs,与单独使用加倍剂量的ARBs相比,更能提高血压控制率以及降低心血管事件发生的风险;女性患者则不存在上述差异^[13-15]。另有研究显示,ACEI和CCBs单片联合治疗能显著降低患者的收缩压,且不良反应发生率极低,有利于减少医疗事故发生,降低医疗成本,提高患者的用药依从性^[16-17]。那么,联合用药又该采取什么方案呢? Yang W等^[18]研究了CCBs+ARBs、ARBs+氢氯噻嗪、ACEI+氢氯噻嗪联合使用治疗CKD合并高血压患者的疗效,设计了两种给药方案:两种药

单片联合($n=382\ 476$)和两种药多片自由组合($n=197\ 375$),发现单片联合不仅经济实惠,而且比自由组合更为安全、有效,能降低入院率,有更好的治疗依从性和连续性。美国商业医疗保险行业的12 628份相关索赔资料显示,使用缬沙坦(ARBs)和氨氯地平单片联合治疗CKD合并高血压患者的依从性更好,平均医疗费用也比使用缬沙坦和氨氯地平多片自由组合节约16%~20%^[19]。有研究者还进一步探究了单片联合用药的剂量和策略问题,将CKD合并高血压患者分为两组,治疗组给予培哌普利3.5 mg+氨氯地平2.5 mg,对照组给予氨氯地平2.5 mg+缬沙坦80 mg,连续使用3个月,若血压得不到有效控制则将给药剂量加倍(治疗组:培哌普利7mg+氨氯地平5 mg;对照组:氨氯地平5 mg+缬沙坦160 mg),第1个月两组的血压控制率分别为33%和27%,3个月后两组血压均下降,培哌普利+氨氯地平组平均收缩压比缬沙坦+氨氯地平组低2.0 mmHg,舒张压低1.5 mmHg,表明培哌普利+氨氯地平单片联合给药方案降压作用更强,对高血压的控制率更高^[20]。CDK合并高血压患者使用洛沙坦20 mg+尼莫地平40 mg治疗的降压效果优于洛沙坦50 mg+氢氯噻嗪12.5 mg,且前一种方案治疗有利于保护肾功能和动脉血管壁弹性,不影响尿酸水平和脂类代谢^[21]。此外,使用氨氯地平和阿托伐他汀联合治疗CKD合并高血压虽不能改善肾小球高滤过状态,但能有效降低血压和尿蛋白水平^[22]。

3 CCBs 降压疗效和不良反应的药物基因组学研究

临床实践中,CCBs治疗CKD合并高血压时存在降压疗效个体差异大等问题,而药物基因组学研究发现这种个体差异主要与*CACNA1C*、*CACNB2*、*CYP3A4*、*CYP3A5*、*CYP2D6*等基因多态性有关。L-型钙离子通道 α_1C 亚基基因(Calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha 1C subunit gene, *CACNA1C*基因)多态性位点rs2238032与我国高血压患者服用小剂量氨氯地平的疗效相关,对小剂量氨氯地平疗效的反应由强到弱的基因型依次为:TT、GT、GG。*CACNA1C*基因多态性位点rs1051375、rs2239050、rs2239128可能也与氨氯地平疗效的个体差异有关^[23-24]。而*CACNA1C*基因的多态性位点rs2299661、rs216008与硝苯地平的降压作用的个体差异有关,rs2299661位点的基因多态性可影响其降低舒张压的作用,CC基因型的降压作用明显高于CG和GG基因型;rs216008位点的基因多态性可影响其降低收缩压的作用,降压作用CC基因型>CT基因型^[25]。

CYP3A5、*CYP2D6*、*CACNB2*、*CYP3A4*和*ABCB1*等基因多态性是我国汉族人群在口服CCBs降压治疗中出现个体差异的原因之一。研究显示,*CYP3A5*3*和*POR*28*基因影响健康成人内硝苯地平的分布,给予相同剂量时,半衰期($t_{1/2}$)*POR*28* CT/TT基因型>*POR*28* CC

基因型,*CYP3A5*3* GG>*POR*28* CC;硝苯地平的最高血药浓度(C_{max})*POR*28* CT/TT基因型<*POR*28* CC基因型,*CYP3A5*3* GG<*POR*28* CC^[26]。根据对我国不同民族的药物基因组学研究^[27],发现了2个与高血压有关的L-型钙离子通道 β_2 副族基因(*CACNB2*)多态性位点rs7069292、rs11014166。其中,rs7069292 C>T(C突变为T)与原发性高血压发生有关,它在原发性高血压患者体内发生的比例较高;位点rs11014166与血管收缩压增加有关。

*CYP3A4*抑制剂和CCBs联合使用发生药品不良反应的风险比CCBs单独使用时高53%。据报道,*CYP3A4*抑制剂克拉霉素和CCBs合并用药能发生药物相互作用,引发急性肾损伤的风险较高,其中与二氢吡啶类药物(尤其是硝苯地平)合用风险最高^[28]。二氢吡啶类药物尼莫地平可以由*CYP3A5*代谢,而氨氯地平主要由*CYP3A4*代谢,*CYP3A4*的基因多态性是使用氨氯地平控制血压时出现个体差异的原因之一,*CYP3A4* A392G、*CYP3A4* T16090C基因能影响氨氯地平的降血压作用。对美国黑人的研究显示,*CYP3A4* A392G的G等位基因携带者对氨氯地平的代谢能力较强,降血压需要的剂量相对较大,而*CYP3A4* T16090C的C等位基因携带者对氨氯地平的代谢能力较弱,对氨氯地平更为敏感;并且,*CYP3A4* A392G和*CYP3A4* T16090C基因对氨氯地平降压作用的影响存在性别差异,女性转运氨氯地平的能力较弱^[29]。在对我国人群的研究中发现,氨氯地平的降压疗效也存在性别差异,携带三磷酸腺苷(ATP)结合蛋白B亚家族成员1(*ABCB1*)基因3435CC或CT基因型的女性对氨氯地平最为敏感^[30]。另外,由于CCBs能抑制药物代谢酶*CYP3A4*的活性,故可抑制降糖药物瑞格列奈、抗凝药物氯吡格雷等的代谢,提高其血药浓度^[31]。CCBs与氯吡格雷联用虽然不会增加心血管事件的发生率,但会增加氯吡格雷的治疗血小板反应性(On-treatment platelet reactivity, OPR),提高其抗血小板作用,这种作用受*CYP3A4*(IVS10+12G>A)基因多态性的影响。其中,A等位基因携带者更易受CCBs的影响,只有GA和AA基因型在氯吡格雷合并CCBs时OPR增加的风险升高,A等位基因的数量与两者合并用药的风险呈正相关^[32-33]。总之,基因多态性可能影响CCBs使用的有效性和安全性,CCBs也能影响其他经*CYP3A4*代谢的药物的有效性和安全性。

4 CCBs用于CKD合并高血压的时间治疗学研究

高血压人群的动态血压与正常人存在一定的差异,可能出现“非杓型”“反杓型”血压。CKD合并高血压患者的血压变异更加复杂。CCBs治疗CKD合并高血压的疗效不仅要注意个体差异,还要注意与给药时间的相关性。目前,国内在这方面的研究还比较少。马世兴等^[34]对337例合并高血压的CKD患者夜间血压控制状况进行了统计分析,发现虽然75.6%的患者接受了

CCBs 治疗,56.9%的患者接受 ACEI/ARBs 治疗,74.5%的患者接受联合降压治疗,但可能由于只有 63.2%的患者在睡前用药,患者夜间血压控制率仍仅为 22.8%。未合并 CKD 的高血压患者日间舒张压往往较高,而合并 CKD 的高血压患者夜间收缩压往往明显升高,且 CKD 分期越晚,夜间血压升高越显著,CKD 1 期平均可升高 8.1%,CKD 5 期平均可升高 34.9%^[2]。睡前使用降压药物和白天清醒时使用降压药物的患者相比,前者夜间收缩压和舒张压的下降幅度尤其明显,可以有效避免夜间高血压的发生^[35-37]。因此,对于使用中、短效 CCBs 治疗高血压合并 CKD 的患者,选择夜间适宜的时间点给药可能会取得更好的疗效。

5 结论

CKD 易并发高血压,而高血压又能加快 CKD 患者的肾衰竭过程,增加心血管事件的发生率和病死率。我国目前尚缺乏 CKD 合并高血压大样本临床研究数据,国外研究结果显示,CKD 合并高血压患者的治疗率远远高于单纯高血压患者,但血压未达标率也远远高于单纯高血压患者。国内外医学界共同面临着高血压在 CKD 患者中的发生率高而控制率低的难题。近年来,随着新型 CCBs 的不断出现,及对相关基因如 *CACNA1C*、*CACNB2*、*CYP3A4*、*CYP3A5*、*ABCB1* 等多态性的研究的逐渐深入,CKD 合并高血压的治疗方案正在由单一的 CCBs 或 ACEI/ARBs 转变为联合用药,再进一步发展为单片联合用药和单片大剂量联合用药。尽管这些联合用药方案的有效性和安全性已通过大量临床研究被证实,但是联合用药中药物相互作用和不良反应仍然不容忽视,仍需要进行更进一步的评估。

参考文献

[1] Collins AJ, Foley RN, Chavers B, *et al.* United States Renal Data System 2011 annual data report: atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States[J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 59(1 Suppl 1): A7-e1-e420.

[2] Mojón A, Ayala DE, Piñero L, *et al.* Comparison of ambulatory blood pressure parameters of hypertensive patients with and without chronic kidney disease[J]. *Chronobiol Int*, 2013, 30(1/2):145-158.

[3] Coresh J, Wei GL, McQuillan G, *et al.* Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey: 1988-1994[J]. *Arch Intern Med*, 2001, 161(9):1207-1216.

[4] Haider DG, Sauter T, Lindner G, *et al.* Use of calcium channel blockers is associated with mortality in patients with chronic kidney disease[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2015, 40(6):630-637.

[5] Homma K, Hayashi K, Yamaguchi S. Renal microcirculation and calcium channel subtypes[J]. *Curr Hypertens Rev*, 2013, 9(3):182-186.

[6] Hayashi K, Homma K, Wakino S, *et al.* T-type Ca channel blockade as a determinant of kidney protection[J]. *Keio J Med*, 2010, 59(3):84-95.

[7] 吴禹蒙,李岩,吴玉波.T型钙离子通道阻滞药治疗慢性肾病合并高血压的系统评价[J]. *中国药房*, 2012, 23(40):3816-3818.

[8] Uchida S, Takahashi M, Sugawara M, *et al.* Effects of the N/L-type calcium channel blocker cilnidipine on nephropathy and uric acid metabolism in hypertensive patients with chronic kidney disease: J-CIRCLE study[J]. *J Clin Hypertens: Greenwich*, 2014, 16(10):746-753.

[9] Abe M, Takahashi M, Sugawara M, *et al.* L/N-type calcium channel blocker cilnidipine reduces plasma aldosterone, albuminuria, and urinary liver-type fatty acid binding protein in patients with chronic kidney disease[J]. *Heart Vessels*, 2013, 28(4):480-489.

[10] Huang RS, Cheng YM, Zeng XX, *et al.* Renoprotective effect of the combination of renin-angiotensin system inhibitor and calcium channel blocker in patients with hypertension and chronic kidney disease[J]. *Chin Med J: Engl*, 2016, 129(5):562-569.

[11] Webb AJ, Rothwell PM. Effect of dose and combination of antihypertensives on interindividual blood pressure variability: a systematic review[J]. *Stroke*, 2011, 42(10):2860-2865.

[12] Hsiao FC, Tung YC, Chou SH, *et al.* Fixed-dose combinations of renin-angiotensin system inhibitors and calcium channel blockers in the treatment of hypertension: a comparison of angiotensin receptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors[J]. *Medicine: Baltimore*, 2015, doi:10.1097/MD.0000000000002355.

[13] Woo KT, Wong KS, Choong HL, *et al.* Angiotensin receptor blocker and calcium channel blocker combination prevents cardiovascular events in CKD better than high-dose ARB alone[J]. *Kidney Int*, 2013, 84(1):214-225.

[14] Kim-Mitsuyama S, Ogawa H, Matsui K, *et al.* An angiotensin II receptor blocker-calcium channel blocker combination prevents cardiovascular events in elderly high-risk hypertensive patients with chronic kidney disease better than high-dose angiotensin II receptor blockade alone[J]. *Kidney Int*, 2013, 83(1):167-176.

[15] Ogawa H, Kim-Mitsuyama S, Matsui K, *et al.* Angiotensin II receptor blocker-based therapy in Japanese elderly, high-risk, hypertensive patients[J]. *Am J Med*, 2012, 125(10):981-990.

[16] Sherrill B, Halpern M, Khan S, *et al.* Single-pill vs free-equivalent combination therapies for hypertension: a meta-analysis of health care costs and adherence[J]. *J Clin Hypertens: Greenwich*, 2011, 13(12):898-909.

[17] Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis[J]. *Hypertension*, 2010,

55(2):399-407.

- [18] Yang W, Chang J, Kahler KH, *et al.* Evaluation of compliance and health care utilization in patients treated with single pill vs. free combination antihypertensives[J]. *Curr Med Res Opin*, 2010, 26(9):2065-2076.
- [19] Baser O, Andrews LM, Wang L, *et al.* Comparison of real-world adherence, healthcare resource utilization and costs for newly initiated valsartan/amlodipine single-pill combination versus angiotensin receptor blocker/calcium channel blocker free-combination therapy[J]. *J Med Econ*, 2011, 14(5):576-583.
- [20] Mancia G, Asmar R, Amodeo C, *et al.* Comparison of single-pill strategies first line in hypertension: perindopril/amlodipine versus valsartan/amlodipine[J]. *J Hypertens*, 2015, 33(2):401-411.
- [21] Ishimitsu T, Ohno E, Nakano N, *et al.* Combination of angiotensin II receptor antagonist with calcium channel blocker or diuretic as antihypertensive therapy for patients with chronic kidney disease[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2011, 33(6):366-372.
- [22] Baltatu OC, Zaugg CE, Schumacher C, *et al.* Avosentan is protective in hypertensive nephropathy at doses not causing fluid retention[J]. *Pharmacol Res*, 2014, 80:9-13.
- [23] 景林德, 刘玉清, 贾友宏, 等. 体质指数和L型钙离子通道 $\alpha 1C$ 基因多态性对小剂量氨氯地平降压疗效的交互作用[J]. *中华高血压杂志*, 2012, 20(1):61-66.
- [24] 周君, 陈菊. L型钙离子通道 $\alpha 1C$ 亚基因多态性与钙通道阻滞药降压疗效的关系[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(3):202-205.
- [25] Sun Q, Li QX, Song XF, *et al.* Impact of CACNA1C polymorphisms on antihypertensive efficacy of calcium channel blocker[J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2012, 40(1):3-7.
- [26] Wang XF, Yan L, Cao HM, *et al.* Effect of CYP3A4*1G, CYP3A5*3, POR*28, and ABCB1 C3435T on the pharmacokinetics of nifedipine in healthy Chinese volunteers[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2015, 53(9):737-745.
- [27] Sun Q, Wang X, Huang Y, *et al.* Association between CACNB2 gene polymorphisms and essential hypertension[J]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2013, 30(3):340-344.
- [28] Gandhi S, Fleet JL, Bailey DG, *et al.* Calcium-channel blocker-clarithromycin drug interactions and acute kidney injury[J]. *JAMA*, 2013, 310(23):2544-2553.
- [29] Bhatnagar V, Garcia EP, O'Connor DT, *et al.* CYP3A4 and CYP3A5 polymorphisms and blood pressure response to amlodipine among African-American men and women with early hypertensive renal disease[J]. *Am J Nephrol*, 2010, 31(2):95-103.
- [30] Zuo XC, Zhang WL, Yuan H, *et al.* ABCB1 polymorphism and gender affect the pharmacokinetics of amlodipine in Chinese patients with essential hypertension: a population analysis[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2014, 29(4):305-311.
- [31] Choi JS, Choi I, Choi DH. Effects of nifedipine on the pharmacokinetics of repaglinide in rats: possible role of CYP3A4 and P-glycoprotein inhibition by nifedipine[J]. *Pharmacol Rep*, 2013, 65(5):1422-1430.
- [32] Park JJ, Park KW, Kang J, *et al.* CYP3A4 genetic status may be associated with increased vulnerability to the inhibitory effect of calcium-channel blockers on clopidogrel[J]. *Circ J*, 2013, 77(5):1289-1296.
- [33] Ojeifo O, Wiviott SD, Antman EM, *et al.* Concomitant administration of clopidogrel with statins or calcium-channel blockers: insights from the TRITON-TIMI 38 (trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-thrombolysis in myocardial infarction 38)[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013, 6(12):1275-1281.
- [34] 马世兴, 赵慧, 王玉. 慢性肾脏病合并高血压患者夜间血压控制状况及危险因素分析[J]. *中华高血压杂志*, 2016, 24(3):300-300.
- [35] Crespo JJ, Piñeiro L, Otero A, *et al.* Administration-time-dependent effects of hypertension treatment on ambulatory blood pressure in patients with chronic kidney disease[J]. *Chronobiol Int*, 2013, 30(1/2):159-175.
- [36] Hermida RC, Ayala DE, Crespo JJ, *et al.* Influence of age and hypertension treatment-time on ambulatory blood pressure in hypertensive patients[J]. *Chronobiol Int*, 2013, 30(1/2):176-191.
- [37] Hermida RC, Ríos MT, Crespo JJ, *et al.* Treatment-time regimen of hypertension medications significantly affects ambulatory blood pressure and clinical characteristics of patients with resistant hypertension[J]. *Chronobiol Int*, 2013, 30(1/2):192-206.

(收稿日期:2016-01-31 修回日期:2016-12-16)

(编辑:周 箫)

《中国药房》杂志——WHO西太平洋地区医学索引(WPRIM)收录期刊, 欢迎投稿、订阅