

苯磺酸氨氯地平联合赖诺普利氢氯噻嗪与阿托伐他汀治疗重度原发性高血压合并颈动脉粥样硬化的临床观察

刘俊燕^{1*}, 栗娜²(1.解放军第255医院药械科,河北唐山 063000;2.解放军第255医院急诊科,河北唐山 063000)

中图分类号 R544.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)09-1207-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.09.16

摘要 目的:观察苯磺酸氨氯地平联合赖诺普利氢氯噻嗪与阿托伐他汀治疗重度原发性高血压合并颈动脉粥样硬化的临床疗效和安全性。方法:90例重度原发性高血压合并颈动脉粥样硬化患者以抽签法分为对照组(45例)和观察组(45例)。两组患者入院后均给予阿托伐他汀钙片20 mg/次,口服,每日1次;同时,对照组患者给予苯磺酸氨氯地平片5 mg/次,口服,每日1次;观察组患者在对照组治疗基础上加服赖诺普利氢氯噻嗪片10 mg/次,口服,每日1次。两组疗程均为8周。比较两组患者临床疗效,治疗前后血压水平、颈动脉内膜中层厚度(IMT)、颈动脉峰值流速(PV)、血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)、血浆肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平,记录治疗期间不良反应发生情况。结果:观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗前,两组患者收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、IMT、PV、hs-CRP、TNF- α 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者SBP、DBP、IMT、PV、hs-CRP、TNF- α 水平显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。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:苯磺酸氨氯地平联合赖诺普利氢氯噻嗪与阿托伐他汀治疗重度原发性高血压合并颈动脉粥样硬化可有效控制患者血压水平,延缓动脉粥样硬化病情进展,降低机体炎症反应程度,且未增加不良反应的发生,安全性较好。

关键词 钙拮抗药;血管紧张素转化酶抑制剂;阿托伐他汀;原发性高血压;颈动脉粥样硬化;苯磺酸氨氯地平;赖诺普利氢氯噻嗪

Clinical Observation of Amlodipine Besylate Combined with Lisinopril and Hydrochlorothiazide, Atorvastatin in the Treatment of Severe Primary Hypertension Complicating with Carotid Atherosclerosis

LIU Junyan¹, LI Na²(1.Dept. of Pharmaceutical Equipment, No.255 Hospital of PLA, Hebei Tangshan 063000, China;2.Dept. of Emergency, No.255 Hospital of PLA, Hebei Tangshan 063000, China)

步证实。

参考文献

- [1] 郭伟宏,赵灿,李红梅.西格列汀联合阿卡波糖治疗初发2型糖尿病临床研究[J].现代中西医结合杂志,2014,23(11):1187-1188,1211.
- [2] Neumiller JJ, Wood L, Campbell PK. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *Pharmacotherapy*, 2010, 30(30):463-484.
- [3] 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[M].北京:北京大学医学出版社,2011:11-13.
- [4] 黄家庆,徐衡,黄家晔,等.西格列汀联合阿卡波糖治疗新诊断老年2型糖尿病的疗效观察[J].基层医学论坛,2013(4):454-456.
- [5] 杨腾舜,李大勇,赵晋晋,等.西格列汀对早期2型糖尿病肾病患者肾功能的影响[J].现代生物医学进展,2015,15(19):3690-3693.
- [6] Joost HG, Thorens B. The extended GLUT-family of sugar/polyol transport facilitators: nomenclature, sequence characteristics, and potential function of its novel members: review[J]. *Mol Membr Biol*, 2001, 18(4):247-256.
- [7] 周宗爱,陈年由,汤志越,等.西格列汀治疗2型糖尿病的临床疗效及其对血清葡萄糖转运蛋白4的影响[J].中国临床药理学杂志,2015,31(7):491-494.
- [8] 孙岩.胰岛素联合拜糖平治疗2型糖尿病66例疗效分析[J].中国医学创新,2012,9(3):116-117.
- [9] 柴丽青,阎爱荣.阿卡波糖治疗2型糖尿病有效性与安全性的系统评价[J].中国药房,2015,26(6):772-776.
- [10] 唱丽荣,毕锡娟,周桂霞.2型糖尿病及合并冠心病患者内脏脂肪素表达差异及临床意义[J].实用医学杂志,2010,26(7):1179-1180.
- [11] 徐晓菲,吴玉波,吴禹蒙.西格列汀对2型糖尿病患者血脂水平影响的系统评价[J].中国药房,2015,26(6):784-787.
- [12] 曹晓红,张新星.阿卡波糖联合磷酸西格列汀治疗老年2型糖尿病疗效及对患者肠道菌群的影响[J].世界华人消化杂志,2015(15):2507-2511.

(收稿日期:2016-07-10 修回日期:2016-12-23)

(编辑:申琳琳)

* 主管药师。研究方向:心血管疾病。电话:0315-4465429。
E-mail:50833924@qq.com

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy and safety of amlodipine besylate combined with lisinopril and hydrochlorothiazide, atorvastatin in the treatment of severe primary hypertension complicating with carotid atherosclerosis. **METHODS:** 90 patients with severe primary hypertension complicating with carotid atherosclerosis were divided into control group (45 cases) and observation group (45 cases) according to random lottery form. Both groups were given Atorvastatin calcium tablet 20 mg/time orally, qd; control group was additionally given Amlodipine besylate tablet 5 mg/time orally, qd; observation group was additionally given Lisinopril and hydrochlorothiazide tablet 10 mg/time orally, qd, on the basis of control group. Both groups were treated for 8 weeks. Clinical efficacies of 2 groups were compared as well as blood pressure level, IMT, PV of carotid atherosclerosis, hs-CRP, TNF- α before and after treatment. The occurrence of ADR was recorded. **RESULTS:** Total response rate of observation group was significantly higher than that of control group, with statistical significance ($P < 0.05$). Before treatment, there were no significant differences in SBP, DBP, IMT, PV, hs-CRP and TNF- α level ($P > 0.05$). After treatment, the levels of SBP, DBP, IMT, PV, hs-CRP and TNF- α level in 2 groups were significantly lower than before; the observation group was significantly lower than the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P > 0.05$). **CONCLUSIONS:** Amlodipine besylate combined with lisinopril and hydrochlorothiazide, atorvastatin in the treatment of primary hypertension complicating with carotid atherosclerosis can effectively control the blood pressure level, delay the progression process of carotid atherosclerosis, reduce the inflammatory reaction degree, but dose not increase the occurrence of ADR with good safety.

KEYWORDS Calcium antagonists; Angiotensin-converting enzyme inhibitor; Atorvastatin; Primary hypertension; Carotid atherosclerosis; Amlodipine besylate; Lisinopril and hydrochlorothiazide

颈动脉粥样硬化是诱发包括原发性高血压在内的多种心血管疾病的重要危险因素,并可作为预测相关疾病及心血管不良事件发生的关键指标^[1-2]。而异常血压升高状态在启动动脉粥样硬化方面的作用亦被证实,因此积极、有效地控制血压对于延缓动脉粥样硬化病变进展,预防心血管意外发生具有重要意义^[3]。但是,选择何种降压药物方案治疗原发性高血压合并颈动脉粥样硬化可获得更佳临床收益尚无明确定论。因此,本研究观察了苯磺酸氨氯地平联合赖诺普利氢氯噻嗪与阿托伐他汀治疗重度原发性高血压合并颈动脉粥样硬化的疗效和安全性,以期为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取我院2015年1月—2016年1月收治的90例重度原发性高血压合并颈动脉粥样硬化患者,以抽签法分为对照组和观察组,每组45例。对照组患者男性27例,女性18例;年龄54~72岁,平均年龄为(66.40 \pm 5.82)岁;高血压病程2~11年,平均病程为(5.82 \pm 1.25)年;颈动脉粥样硬化病程1~6年,平均病程(2.78 \pm 1.02)年;体质指数(BMI)为23.74~32.58 kg/m²,平均BMI为(25.50 \pm 3.24) kg/m²。观察组患者男性25例,女性20例;年龄55~74岁,平均年龄为(66.52 \pm 5.85)岁;高血压病程为2~12年,平均病程为(5.90 \pm 1.29)年;BMI为(23.83~32.64) kg/m²,平均BMI为(25.58 \pm 3.27) kg/m²;颈动脉粥样硬化病程1~5年,平均病程为(2.71 \pm 0.98)年。两组患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审核通过,所有患者均签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合《中国高血压防治指南》(2010

版)中原发性高血压Ⅲ级标准,即收缩压(SBP) \geq 180 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),舒张压(DBP) \geq 110 mmHg^[4];②符合《欧洲高血压治疗指南》中颈动脉粥样硬化诊断标准,即颈动脉内膜中层厚度(IMT) \geq 0.9 mm;动脉粥样斑块为局部隆起、增厚、向管腔内突出^[5]。

1.2.2 排除标准 ①入组前6个月有心肌梗死及脑卒中病史者;②继发性高脂血症患者;③继发性高血压患者;④自身免疫性疾病者;⑤糖尿病患者;⑥恶性肿瘤患者;⑦严重肝、肾功能障碍者;⑧伴有精神系统疾病者;⑨药物过敏者;⑩临床资料不全者。

1.3 治疗方法

两组患者入院后均给予阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司,规格:10 mg/片,批准文号:国药准字H20051408)20 mg/次,口服,每日1次;同时,对照组患者给予苯磺酸氨氯地平片(辉瑞制药有限公司,规格:5 mg/片,批准文号:国药准字H10950224)5 mg/次,口服,每日1次;观察组患者在对照组治疗基础上加服赖诺普利氢氯噻嗪片(江苏天士力帝益药业有限公司,规格:赖诺普利10 mg/氢氯噻嗪12.5 mg,批准文号:国药准字H20080080)10 mg/次,口服,每日1次。两组疗程均为8周。

1.4 观察指标

1.4.1 血压指标 采用德国IEM公司MOBIL动态血压仪监测患者SBP和DBP。

1.4.2 颈动脉峰值流速(PV) 采用荷兰Philips公司Sonos 7500型彩色多普勒超声诊断仪(探头频率:4~8 MHz)监测患者IMT和PV。患者呈仰卧位,保持头颈在仰伸位下完成扫描。

1.4.3 IMT IMT为后壁动脉管腔-内膜界面与中膜-外膜交界面间最大距离,连续测量3~4个心动周期并计算平均值。

1.4.4 炎症因子 包括血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)和血浆肿瘤坏死因子 α (TNF- α)。采用美国 Beckman-Coulter 公司生产的 AU6800 全自动生化分析仪监测 hs-CRP 和 TNF- α 。

1.4.5 不良反应发生率 记录治疗期间不良反应发生例数,计算百分比;不良反应类型包括恶心呕吐、腹泻、咳嗽及乏力等。

1.5 疗效判定标准

显效:SBP下降 >20 mmHg或下降10 mmHg,而SBP <140 mmHg,动脉粥样硬化斑块积分减分率 $>50\%$;有效:SBP下降10~19 mmHg或下降 <10 mmHg,而SBP <140 mmHg,如果为单纯收缩性高血压,则DBP下降 >30 mmHg,动脉粥样硬化斑块积分减分率 $\leq 50\%$;无效:未达到上述标准^[9]。动脉粥样硬化斑块积分计算方法:以IMT ≥ 1.2 mm判定为粥样硬化斑块,计算各个斑块最大厚度值之和。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学方法

采用SPSS 20.0统计软件进行数据处理和分析。计量资料以率表示,采用 t 检验;计数资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 χ^2 检验。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较(例)

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

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率, %
对照组	45	16	20	9	80.00
观察组	45	28	15	2	95.56*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

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

2.2 两组患者治疗前后血压水平比较

治疗前,两组患者SBP和DBP水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者SBP和DBP水平显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),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 the levels of blood pressure 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
对照组	45	185.10 \pm 23.75	144.70 \pm 18.84*	116.44 \pm 12.55	87.95 \pm 6.91*
观察组	45	184.79 \pm 22.97	130.54 \pm 13.27**	115.98 \pm 12.39	75.48 \pm 4.43**

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 两组患者治疗前后IMT和PV水平比较

治疗前,两组患者IMT和PV水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者IMT和PV水平显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后IMT和PV水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of IMT level and PV level between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IMT,mm		PV,cm ³	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	45	1.56 \pm 0.40	1.25 \pm 0.25*	0.31 \pm 0.12	0.17 \pm 0.06*
观察组	45	1.59 \pm 0.42	0.97 \pm 0.14**	0.34 \pm 0.14	0.11 \pm 0.04**

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,** $P<0.05$

2.4 两组患者治疗前后hs-CRP和TNF- α 水平比较

治疗前,两组患者hs-CRP和TNF- α 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者hs-CRP和TNF- α 水平显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

表4 两组患者治疗前后hs-CRP和TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of the levels of hs-CRP and TNF- α between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	hs-CRP,mg/L		TNF- α ,ng/L	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	45	12.71 \pm 2.38	7.84 \pm 1.94*	275.38 \pm 32.49	207.63 \pm 26.47*
观察组	45	12.80 \pm 2.41	3.92 \pm 1.10**	278.10 \pm 33.25	152.88 \pm 19.62**

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,** $P<0.05$

2.5 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5。

表5 两组患者不良反应发生率比较(例)

Tab 5 Comparison of the incidence of ADR between 2 groups(case)

组别	<i>n</i>	恶心呕吐	腹泻	咳嗽	乏力	不良反应发生率, %
对照组	45	2	0	1	0	6.67
观察组	45	3	1	1	1	13.33

3 讨论

颈动脉粥样硬化是临床常见血管病变类型之一,以最先出现动脉内膜受累为主要临床特点;患者早期可见脂质及糖类聚集于颈部动脉,继而发生出血、血栓形成及纤维增生,进展至动脉中层则可见钙化,如不及时控制可导致动脉管腔阻塞及脑梗死。研究显示,原发性高血压患者是颈动脉粥样硬化高危人群,而动脉粥样硬化病变进展则可增加心、脑血管意外发生风险^[6]。流行病学研究显示,合并动脉粥样硬化人群较正常人群罹患心肌梗死或卒中风险上升40%~50%^[6]。如何有效控制血压水平、延缓颈动脉硬化已成为改善原发性高血压合并颈动脉粥样硬化患者临床预后的关键。

阿托伐他汀钙是一类经典的羟甲基戊二酰辅酶A (HMG-CoA) 还原酶选择性抑制剂,主要通过下调HMG-CoA 还原酶活性,降低肝脏总胆固醇合成水平,增加肝细胞对于低密度脂蛋白摄取和分解能力而发挥血脂调节功效。其在改善血管内皮细胞功能、提高动脉粥样硬化斑块稳定性及逆转斑块进展方面作用亦被广泛证实^[7]。苯磺酸氨氯地平属于双氢吡啶类钙拮抗药,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、心肌能量消耗及扩张全身血管而达到降压作用;同时,其所特有的水脂双重溶解功能还可直接对动脉血管进行扩张刺激,降低血管外周阻力^[8]。赖诺普利氢氯噻嗪是一类高效血管紧张素转化酶抑制剂,研究显示,其可通过拮抗血浆、组织及粥样硬化斑块中血管紧张素(Ang)转换酶活性,显著减低血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(AngⅡ)合成水平,降低醛固酮释放量,扩张冠脉及外周动脉,从而达到控制血压水平的目的^[9];此外,赖诺普利氢氯噻嗪还具有降低机体缓激肽水平,促进一氧化氮生成,松弛血管平滑肌及保护血管内皮细胞功能等作用。研究发现,赖诺普利氢氯噻嗪用于重度原发性高血压合并颈动脉粥样硬化患者治疗,在有效降低机体血压水平的同时,亦能够控制局部炎症和氧化应激水平,从而延缓动脉粥样硬化病情进展^[10]。

本研究结果显示,观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义;治疗后,两组患者SBP、DBP、IMT、PV水平显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义。IMT增厚是公认的动脉粥样硬化形成早期标志;而PV则可对动脉粥样硬化斑块体积及进展情况进行准确地全面评价,敏感性方面较IMT更佳^[11]。这说明苯磺酸氨氯地平联合赖诺普利氢氯噻嗪与阿托伐他汀治疗重度原发性高血压合并颈动脉粥样硬化在提高血压控制效果、降低颈动脉粥样硬化病变程度方面优势明显。

本次研究结果还发现,治疗后两组患者hs-CRP和TNF- α 水平显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异有统计学意义。这说明苯磺酸氨氯地平联合赖诺普利氢氯噻嗪与阿托伐他汀治疗重度原发性高血压合并颈动脉粥样硬化有助于降低机体炎症反应水平,延缓病情进展。有研究显示,局部炎症反应在颈动脉粥样硬化发生过程中发挥着重要作用,其存在于脂质堆积、斑块形成、进展直至血栓形成整个环节;动脉管壁炎症反应可增加血管内皮细胞通透性,对其自身防御功能产生明显损伤;病原体更易透过血管内皮进入细胞内,从而诱发局部异常宿主免疫反应,而产生的免疫复合物亦可参与到动脉粥样硬化斑块形成过程中。hs-CRP水平是反映颈动脉粥样硬化程度及炎症反应程度的重要指标之一;而TNF- α 则主要通过激活细胞因子系统进而激活全身炎症反应而加快动脉粥样硬化形成^[12]。笔者

认为,苯磺酸氨氯地平联合赖诺普利氢氯噻嗪具有的炎症改善优势可能与更佳降压效果和赖诺普利氢氯噻嗪药物特性有关;但受限于本研究纳入患者例数较少,难以进行相同血压亚组分析,故此结论有待更进一步大样本的临床研究证实。安全性方面,两组患者的不良反应发生率比较差异无统计学意义,说明苯磺酸氨氯地平联合赖诺普利氢氯噻嗪与阿托伐他汀治疗原发性高血压合并颈动脉粥样硬化且未增加不良反应的发生,安全性较好。

综上所述,苯磺酸氨氯地平联合赖诺普利氢氯噻嗪与阿托伐他汀治疗重度原发性高血压合并颈动脉粥样硬化可有效控制患者血压水平,延缓动脉粥样硬化病情进展,降低机体炎症反应程度,且未增加不良反应的发生,安全性较好。

参考文献

- [1] 周磊,吕远,张小勇.硝苯地平联合依那普利治疗老年冠心病合并高血压的疗效[J].中国老年学杂志,2014,34(5):1389-1390.
- [2] 张萱,衣桂燕,丁桂香,等.瑞舒伐他汀对颈动脉硬化患者血脂及颈动脉斑块的作用[J].中国医药,2013,8(4):436-437.
- [3] Mauriello A, Servadei F, Sangiorgi G, et al. Asymptomatic carotid plaque rupture with unexpected thrombosis over a non-canonical vulnerable lesion[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 218(2):356-362.
- [4] 中国高血压防治指南修订委员会.中国高血压防治指南:2010[J].中华心血管病杂志,2011,39(7):579-616.
- [5] 陈俊禹,陈宋明.阿托伐他汀钙对颈动脉粥样斑块的影响[J].中华全科医学,2011,9(7):1078-1079.
- [6] 刘海林.《2011年老年高血压专家共识》解读:三[J].中国心血管病研究杂志,2012,10(1):62.
- [7] Martinez-Sanchez P, Fernandez-Dominguez J, Ruiz-Ares G, et al. Changes in carotid plaque echogenicity with time since the stroke onset: an early marker of plaque remodeling[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2012, 38(2):231-237.
- [8] 郭月玲,张海英,张金葆,等.阿托伐他汀干预后颈动脉粥样硬化患者血清同型半胱氨酸及一氧化氮的变化[J].中国医刊,2012,47(1):46-47.
- [9] 郝冬琴,孙智慧,韩文杰.瑞舒伐他汀强化降脂治疗对急性冠脉综合征患者颈动脉内膜中层厚度的影响[J].中国实用神经疾病杂志,2012,15(1):86-88.
- [10] 刘钰华.氨氯地平阿托伐他汀钙片治疗高血压并高血脂的疗效[J].实用医学杂志,2010,26(19):3614-3615.
- [11] 钙离子通道阻断剂抗动脉粥样硬化中国专家共识协作组.钙离子通道阻断剂抗动脉粥样硬化中国专家共识[J].中国老年医学杂志,2011,30(10):793-796.
- [12] 余盛龙,郭惠庄,张稳柱.氨氯地平阿托伐他汀钙片治疗高血压、冠心病合并颈动脉粥样硬化患者的疗效[J].中国老年学杂志,2016,36(4):823-825.

(收稿日期:2016-05-23 修回日期:2017-01-20)

(编辑:申琳琳)