

三联降压药分时服用治疗反杓型高血压的临床观察^Δ

娄 满*,高春燕,苏 宁,胡晓英,英俊岐(衡水市哈励逊国际和平医院老年病一科,河北衡水 053000)

中图分类号 R544.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)15-2039-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.15.07

摘要 目的:观察左旋氨氯地平、替米沙坦联合氢氯噻嗪治疗反杓型高血压的疗效和安全性。方法:150例反杓型高血压患者随机分为A、B、C组,每组50例。A组患者给予替米沙坦片40 mg+氢氯噻嗪片10 mg,每日1次,清晨口服;B组患者给予左旋氨氯地平片5 mg,每日1次,晚间口服;C组患者给予替米沙坦片(用法用量同A组)+氢氯噻嗪片(用法用量同A组)+左旋氨氯地平片(用法用量同B组)。3组疗程均为8周。观察并比较3组患者治疗前后电解质水平、24 h动态血压变化情况及治疗后反杓型节律逆转为正常杓型节律的逆转率,记录不良反应发生情况。结果:3组患者治疗前后电解质水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗前,3组患者24 h血压比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,3组患者24 h血压均显著低于同组治疗前,且C组均显著低于A组和B组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,C组反杓型节律逆转率显著高于A组和B组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。3组患者不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:左旋氨氯地平、替米沙坦联合氢氯噻嗪分时服药治疗反杓型高血压不仅可以降低患者24 h血压,还能有效逆转反杓型节律,安全性亦较好。

关键词 左旋氨氯地平;替米沙坦;氢氯噻嗪;反杓型高血压;疗效;安全性

Clinical Observation of 3 Anti-hypertensive Drugs Combination Time-share Medication in the Treatment of Anti-dipper Hypertension

LOU Man, GAO Chunyan, SU Ning, HU Xiaoying, YING Junqi (Dept. One of Geriatrics, Hengshui Harrison International Peace Hospital, Hebei Hengshui 053000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate therapeutic efficacy and safety of levamlodipine and telmisartan combined with hydrochlorothiazide in the treatment of anti-dipper hypertension. METHODS: Totally 150 patients with anti-dipper hypertension were randomly divided into group A, B, C, with 50 cases in each group. Group A was given Telmisartan tablet 40 mg+Hydrochlorothiazide tablet 10 mg, once a day, in the morning. Group B was given Levamlodipine tablet 5 mg, once a day, in the night. Group C was given Telmisartan tablet (usage and dosage same as group A)+Hydrochlorothiazide tablet (usage and dosage same as group A)+Levamlodipine tablet (usage and dosage same as group B). Treatment courses of 3 groups lasted for 8 weeks. The changes of electrolyte and 24 h ambulatory blood pressure were observed and compared among 3 groups before and after treatment. The incidence of adverse reactions was recorded. RESULTS: There was no statistical significance in the electrolyte indexes in 3 groups before and after treatment ($P>0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in 24 h blood pressure among 3 groups ($P>0.05$). After treatment, the 24 h blood pressure of the patients in the 3 groups after treatment was lower than before treatment, and group C

注化疗患者术后认知功能障碍的效果及机制[J].中国老年学杂志,2014,34(20):5711-5712.

[10] Honarmand A, Safavi M, Badiei S, et al. Different doses of intravenous Magnesium sulfate on cardiovascular changes following the laryngoscopy and tracheal intubation: a double-blind randomized controlled trial[J]. *J Res Pharm Pract*, 2015, 4(2): 79-84.

[11] Weng D, Huang M, Jiang R, et al. Clinical study of etomidate emulsion combined with remifentanyl in general anesthesia[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2013, doi: 10.2147/DDDT.S45979.eCollection2013.

[12] 季蒙,陶军,王庆利,等.靶控输注丙泊酚联合瑞芬太尼对免疫及应激反应的影响[J].西南国防医药,2013,23(5):

499-502.

[13] 吴燕,孟尽海,刘斐,等.顺式阿曲库铵两种不同给药方式对肌松残余作用的影响[J].临床麻醉学杂志,2014,30(2):122-124.

[14] 任平,常朝华.硬膜外复合全麻与单纯全麻对老年高血压患者腹部手术后并发症的影响[J].中国老年学杂志,2016,36(1):141-142.

[15] DeVore AD, Yow E, Krucoff MW, et al. Outcomes after percutaneous coronary intervention for patients with stable coronary disease and left ventricular systolic dysfunction[J]. *Circulation*, 2014, 130(Suppl 2): A11123.

[16] 李卫星,叶西就,韩海华,等.依托咪酯靶控输注复合瑞芬太尼诱导对中老年高血压患者血流动力学的影响及临床麻醉效果[J].北方药学,2016,13(9):52-53.

(收稿日期:2016-09-19 修回日期:2017-03-21)

(编辑:申琳琳)

Δ基金项目:衡水市科技计划自筹经费项目(No.2016014091Z)

*主治医师,硕士研究生。研究方向:老年心脑血管病。E-mail: afengtian666@163.com

was lower than that of the group A and group B ($P < 0.05$). After treatment, the rate of anti-dipper rhythm reversal in group C was significantly higher than group A and B, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR among 3 groups ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: Levamlodipine and telmisartan combined with hydrochlorothiazide show good therapeutic efficacy for anti-dipper hypertension, and can reduce 24 h blood pressure and effectively reverse anti-dipper rhythm with good safety.

KEYWORDS Levamlodipine; Telmisartan; Hydrochlorothiazide; Anti-dipper hypertension; Efficacy; Safety

原发性高血压是危害人类健康的常见病,随着动态血压监测技术应用于高血压患者后,临床上根据夜间血压下降的程度,将血压昼夜节律分为杓型(夜间血压下降10%~20%,为正常节律)、非杓型(夜间血压下降<10%)、超杓型(夜间血压下降>20%)以及反杓型^[1](夜间血压不下降,反而较日间血压升高),其中尤以反杓型高血压的危害最大。欧州大型研究观察了高血压患者血压昼夜节律与发生心血管事件的危险性,结果发现夜间与日间收缩压(SBP)比值越高,发生心血管事件的危险性越大^[2],提示反杓型高血压对靶器官的损害可能更严重。有研究报道,原发性高血压患者年龄增加10岁,发生反杓型高血压的危险性增加1.17倍,说明随着年龄的增长,反杓型高血压越来越常见^[3]。而如何安全、有效地对反杓型高血压患者降压并逆转其反杓型节律为正常杓型节律是目前临床亟待解决的一个难题。《中国高血压防治指南2010》^[4]指出,在联合用药治疗方案中,钙离子拮抗药(CCB)+血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素II受体阻滞药(ARB)+噻嗪类利尿药最为

常用,并指出应遵循小剂量、长效、联合及个体化的原则。笔者在临床工作中发现,联合并分时服药对反杓型高血压的治疗能收到比较好的疗效,但联合并分时服药的安全性及逆转反杓型节律的效果如何尚不得而知。为此,本研究中笔者观察了左旋氨氯地平、替米沙坦联合氢氯噻嗪治疗反杓型高血压的疗效和安全性,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取我院2012年4月—2016年8月门诊及住院反杓型高血压患者150例。所有患者由计算机随机分为A、B、C组,每组50例。3组患者性别、年龄、体质量指数(BMI)、高血压病程、糖尿病患者占比、24 h SBP、24 h舒张压(DBP)等基本资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,详见表1(表中1 mmHg=0.133 kPa)。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

表1 3组患者基本资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of general information of patients among 3 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	男性/女性,例	年龄,岁	BMI, kg/m ²	高血压病程,年	糖尿病患者占比, %	24 h SBP, mmHg	24 h DBP, mmHg
A组	50	32/18	63.87±8.05	25.31±1.13	14.64±5.69	36	160.76±6.42	97.68±3.60
B组	50	34/16	63.20±7.43	25.58±1.07	13.83±6.41	34	161.64±7.09	98.42±4.41
C组	50	33/17	62.89±6.87	25.29±0.95	14.52±6.35	38	162.31±7.11	97.29±3.85

纳入标准:①所有患者均符合《中国高血压防治指南2010》中的高血压诊断标准^[4],即SBP≥140 mmHg和/或DBP≥90 mmHg,或者24 h动态血压≥130/80 mmHg,白天≥135/85 mmHg,夜间≥120/70 mmHg。符合该诊断标准的患者入组前停止服用降压药1~2周进行24 h动态血压监测,根据监测结果判定是否为反杓型高血压节律。②反杓型高血压的诊断标准^[5]:夜间血压较白天血压不降反升(SBP和DBP不一致时,以SBP为准)。③SBP<180 mmHg, DBP为91~109 mmHg。④年龄>45岁。排除标准:非反杓型高血压患者;继发性高血压、心肌病、心脏瓣膜病、左心室肥厚者;伴有脑、肾、肺严重疾患者。

1.3 治疗方法

A组患者给予替米沙坦片(浙江金立源药业有限公司,规格:20 mg,批准文号:国药准字H20041252)40

mg+氢氯噻嗪片(山西云鹏制药有限公司,规格:10 mg,批准文号:国药准字H20058629)10 mg,每日1次,清晨口服;B组患者给予左旋氨氯地平片(施慧达药业集团有限公司,规格:2.5 mg,批准文号:国药准字H19991083)5 mg,每日1次,晚间口服;C组患者给予替米沙坦片(用法用量同A组)+氢氯噻嗪片(用法用量同A组)+左旋氨氯地平片(用法用量同B组)。3组疗程均为8周。

1.4 观察指标

1.4.1 电解质水平 观察3组患者治疗前后电解质钾、钠、氯离子水平。采用上海申能德赛诊断系统有限公司提供的试剂盒,严格按照说明书操作。

1.4.2 24 h动态血压变化情况 监测3组患者治疗前后24 h平均收缩压(24 h SBP)、日间平均收缩压(dSBP)、夜间平均收缩压(nSBP)、24 h平均舒张压(24 h DBP)、

日间平均舒张压(dDBP)、夜间平均舒张压(nDBP)。采用90217型无创动态血压监测仪(无锡市中健科仪有限公司提供)进行监测。袖带束缚在患者的左上臂,休息15~30 min后进行昼(6:00—22:00)夜(22:00—6:00)24 h监测,设置时间间隔为30 min/次,不影响正常工作和生活,测量时需保持安静。确保所有结果24 h内有效数据所占比例超过85%,每小时都有有效数据。

1.4.3 其他 观察3组患者治疗后反杓型节律逆转为正常杓型节律的逆转率和治疗期间不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

所有数据采用SPSS 11.5统计软件进行处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,3组差异性比较采用方差分析,组间比较采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者治疗前后电解质水平比较

表3 3组患者治疗前后24 h动态血压变化情况比较($\bar{x} \pm s$, mmHg)

Tab 3 Comparison of 24 h ambulatory blood pressure among 3 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, mmHg)

组别	时段	24 h SBP	24 h DBP	dSBP	dDBP	nSBP	nDBP
A组	治疗前	160.76 ± 6.42	97.68 ± 3.60	156.66 ± 3.42	93.51 ± 1.32	163.13 ± 4.10	99.39 ± 1.36
	治疗后	140.19 ± 3.05**	87.11 ± 3.42**	138.28 ± 2.58**	85.53 ± 2.42**	142.30 ± 3.49**	89.44 ± 3.02**
B组	治疗前	161.64 ± 7.09	98.42 ± 4.41	157.21 ± 3.58	93.34 ± 1.04	164.77 ± 4.61	99.87 ± 2.12
	治疗后	136.73 ± 3.96**	84.23 ± 2.24*	136.54 ± 2.55**	84.05 ± 2.57**	137.02 ± 3.55**	84.95 ± 3.52**
C组	治疗前	162.31 ± 7.11	97.29 ± 3.85	156.31 ± 4.18	93.89 ± 1.07	163.07 ± 4.51	99.59 ± 1.21
	治疗后	129.14 ± 2.16*	82.37 ± 1.74*	132.07 ± 3.17*	83.11 ± 1.58*	126.65 ± 2.42*	81.56 ± 1.74*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与C组比较,* $P < 0.05$

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

2.2 3组患者治疗前后24 h动态血压变化情况比较

C组反杓型节律逆转率显著高于A组和B组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表4。

表4 3组患者治疗后反杓型节律逆转率比较(例)

Tab 4 Comparison of anti-dipper reversal rate among 3 groups after treatment(case)

组别	n	治疗前		治疗后		逆转率,%
		反杓型例数	杓型例数	反杓型例数	杓型例数	
A组	50	50	0	37	13	26.0*
B组	50	50	0	29	21	42.0*
C组	50	50	0	19	31	62.0

注:与C组比较,* $P < 0.05$

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

2.3 3组患者治疗后反杓型节律逆转率比较

A组出现轻微咳嗽1例,不良反应发生率为2%;B组出现下肢轻微水肿1例,不良反应发生率为2%;C组未见不良反应发生,不良反应发生率为0。3组不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

反杓型高血压是较非杓型高血压对靶器官损害更严重的类型^[2],与其他类型高血压比较,其夜间血压明显

增高,血压节律显著改变。形成反杓型血压节律的原因有:(1)年龄及高血压的病史^[3]。随着年龄的增长和高血压病史的延长,老年高血压患者的主要脏器与内分泌功能减弱,迷走神经活性、压力感受器的敏感性、动脉顺应性均降低,导致血压波动大,昼夜节律消失。(2)糖尿病。糖尿病患者的自主神经功能紊乱较为严重,交感-迷走神经平衡的节律变化失调,夜间交感神经兴奋性相对较高,导致夜间血压过高^[6];另胰岛素抵抗可能通过持续激活交感神经尤其是夜间交感神经的活性而破坏血压昼夜节律^[7]。(3)多种继发性高血压引起^[8-10]。如何在平稳降压的同时逆转反杓型节律为正常杓型节律为其治疗的关键。

表2 3组患者治疗前后电解质水平比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

Tab 2 Comparison of electrolyte among 3 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	n	时段	钾离子	钠离子	氯离子
A组	50	治疗前	4.46 ± 0.61	141.73 ± 2.89	105.24 ± 2.94
		治疗后	4.61 ± 0.51	142.02 ± 2.99	105.39 ± 2.82
B组	50	治疗前	4.51 ± 0.58	142.26 ± 3.00	104.40 ± 2.27
		治疗后	4.47 ± 0.60	141.97 ± 2.94	105.22 ± 2.01
C组	50	治疗前	4.56 ± 0.53	141.85 ± 2.65	105.69 ± 2.49
		治疗后	4.53 ± 0.50	141.03 ± 2.51	104.62 ± 2.71

2.4 不良反应

左旋氨氯地平是长效二氢吡啶类CCB,口服吸慢,谷峰比值高,对全天血压控制较好^[11],针对反杓型高血压夜间血压较高的情况,患者晚间服用左旋氨氯地平能提高夜间血压达标率。替米沙坦是高选择性非肽类ARB,半衰期长,起效平稳,生物利用度高,有独特的改善代谢综合征的作用,对血糖、血脂无影响,对多器官有保护作用,但可轻度升高血钾^[12-15]。氢氯噻嗪属噻嗪类利尿药,其通过利钠排尿降低高血压容量负荷,发挥降

压作用,可以明显降低夜间血压,使血压昼夜节律恢复为正常的杓型^[16]。小剂量氢氯噻嗪对代谢影响很小,与其他降压药物联用可显著增加后者的降压作用,但长期服用可引起低血钾^[16]。

三药联合使用,氢氯噻嗪可增加替米沙坦的降压效果,互相抵消对血钾的影响;清晨服药还能避免晚间服用氢氯噻嗪所致夜尿增多,进而造成夜间血压波动。有研究报道,氢氯噻嗪与左旋氨氯地平联用可减少卒中发生的风险^[17]。而替米沙坦可部分阻断左旋氨氯地平引起的交感神经兴奋及心率加快的作用^[18],增加协同降压效果。

本研究结果显示,3组患者治疗前后电解质水平比较,差异均无统计学意义;治疗后,3组患者24 h血压显著低于同组治疗前,且C组均显著低于A组和B组,差异均有统计学意义。C组患者反杓型节律逆转率均显著高于A组和B组,差异均有统计学意义。说明左旋氨氯地平、替米沙坦联合氢氯噻嗪分时服药治疗反杓型高血压降压效果较好,可以有效逆转反杓型高血压的非正常血压节律,且对电解质水平无明显影响。安全性方面,3组患者不良反应发生率比较,差异均无统计学意义。说明左旋氨氯地平、替米沙坦联合氢氯噻嗪分时服药治疗反杓型高血压不会增加不良反应的发生,安全性较好。

综上所述,左旋氨氯地平、替米沙坦联合氢氯噻嗪分时服药治疗反杓型高血压不仅能有效降低反杓型高血压患者24 h血压,还能有效逆转反杓型节律,从而更好地保护心、脑、肾等靶器官,且安全性亦较好。由于本研究样本量偏小,观察时间较短,所得结论还需大样本、高质量的研究加以验证。

参考文献

[1] Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(22): 2368-2374.

[2] Staessen JA, Thijs L, Fagard R, *et al*. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension[J]. *JAMA*, 1999, 282(6): 539-546.

[3] 刘学森,徐新娟,珠勒皮亚·司马仪,等.原发性高血压患者中心动脉压与血压昼夜节律异常变化的相互关系[J]. *中华高血压杂志*, 2012, 20(1): 44-49.

[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]. *中华高血压杂志*, 2011, 19(8): 701-743.

[5] Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, *et al*. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension[J]. *J Hum Hypertens*, 2009, 23(10): 645-653.

[6] 顾珏,周志,杜洁红.老年高血压与血糖、糖化血红蛋白、胰岛素水平关系[J]. *中国临床保健杂志*, 2009, 12(5): 460-462.

[7] Anan F, Takahashi N, Ooie T, *et al*. Role of insulin resistance in nondipper essential hypertensive patients[J]. *Hypertens Res*, 2003, 26(9): 669-676.

[8] Castilla-Guerra L, Espino-Montoro MC, Fernandez-Moreno MC, *et al*. Abnormal blood pressure circadian rhythm in acute ischaemic stroke: are lacunar strokes really different?[J]. *Int J Stroke*, 2009, 4(4): 257-261.

[9] 汪俊剑.持续气道正压通气对OSAHS合并高血压患者血压节律的影响[J]. *山东医药*, 2011, 51(39): 93-94.

[10] 刘力生,龚兰生.中国高血压防治指南:修订版[M].北京:人民卫生出版社,2005:16.

[11] 孙宁玲,喜杨,荆珊,等.左旋氨氯地平的时间药理学对纠正老年非杓型高血压的作用[J]. *中华高血压杂志*, 2007, 15(1): 26-29.

[12] 英俊岐,高春燕,侯丽萍,等.900例中老年人高血压患者服药情况及动态血压监测的调查[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2012, 20(11): 1796-1798.

[13] 高春燕,陈丽曼,英俊岐.替米沙坦临床应用研究进展[J]. *人民军医*, 2013, 56(3): 350-351, 360.

[14] 赵艳,韩宁,赵洪民.替米沙坦不同给药时间治疗各种高血压类型疗效的研究[J]. *中国全科医学*, 2011, 14(4): 1101.

[15] 郭艺芳,张海燕.血压的生物节律与高血压的时间治疗学[J]. *医学与哲学(临床决策论坛版)*, 2007, 28(7): 7-9.

[16] 娄满,英俊岐,高春燕.氢氯噻嗪的临床应用现状[J]. *医学研究与教育*, 2012, 29(2): 67-71.

[17] Liu L, Zhang Y, Liu G, *et al*. The felodipine event reduction (FEVER) study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients[J]. *J Hypertens*, 2005, 23(12): 2157-2172.

[18] 中国高血压测量工作组.中国血压测量指南[J]. *中华高血压杂志*, 2011, 19(12): 1101-1115.

(收稿日期:2016-10-26 修回日期:2017-04-06)

(编辑:申琳琳)