

卡维地洛联合缬沙坦氢氯噻嗪治疗顽固性高血压的临床研究

郭浩, 高波, 李江, 毕云

延安大学附属医院 心内科, 陕西 延安 716000

摘要: **目的** 探讨卡维地洛联合缬沙坦氢氯噻嗪治疗顽固性高血压的临床疗效。**方法** 选择2017年4月—2018年4月在延安大学附属医院治疗的顽固性高血压患者86例, 根据用药差别分为对照组(43例)和治疗组(43例)。对照组口服缬沙坦氢氯噻嗪片, 1片/次, 1次/d; 治疗组在对照组基础上口服卡维地洛片, 起始6.25 mg/次, 2次/d, 根据血压情况成倍增减剂量, 最大剂量小于50 mg/d。两组患者均治疗4周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者血压、HAMA评分、HAMD评分、SPIEGEL评分、SF-36评分、肱动脉内皮依赖性舒张功能(EDD)、肱动脉非内皮依赖的舒张功能(NMD)及血清C反应蛋白(CRP)、同型半胱氨酸(Hcy)、内皮素-1(ET-1)、血管性血友病因子(vWF)和血管紧张素II(Ang II)水平。**结果** 治疗后, 对照组临床有效率为79.07%, 显著低于治疗组的95.35%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。经治疗, 两组患者SBP、DBP均明显下降($P < 0.05$), 且治疗组患者收缩压(SBP)、舒张压(DBP)明显低于对照组患者($P < 0.05$)。经治疗, 两组HAMA、HAMD和SPIEGEL评分明显降低($P < 0.05$), SF-36评分明显升高($P < 0.05$), 且治疗组患者HAMA、HAMD、SPIEGEL和SF-36评分明显优于对照组患者($P < 0.05$)。经治疗, 两组患者EDD、NMD均明显升高($P < 0.05$), 且治疗组患者EDD、NMD明显高于对照组患者($P < 0.05$)。经治疗, 两组患者血清CRP、Hcy、ET-1、vWF、Ang II均明显降低($P < 0.05$), 且治疗组患者上述血清细胞因子明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 卡维地洛片联合缬沙坦氢氯噻嗪片治疗顽固性高血压可有效降低患者血压水平, 促进血管内皮功能改善, 改善患者焦虑、抑郁情绪, 促进患者睡眠及生活质量提高。

关键词: 卡维地洛片; 缬沙坦氢氯噻嗪片; 顽固性高血压; 肱动脉内皮依赖性舒张功能; 同型半胱氨酸; 血管性血友病因子
中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)09-2617-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.09.009

Clinical study on carvedilol combined with valsartan and hydrochlorothiazide in treatment of refractory hypertension

GUO Hao, GAO Bo, LI Jiang, BI Yun

Department of Cardiology, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an 716000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of carvedilol combined with valsartan hydrochlorothiazide in treatment of refractory hypertension. **Methods** Patients (86 cases) with refractory hypertension in Yan'an University Affiliated Hospital from April 2017 to April 2018 were divided into control (43 cases) and treatment (43 cases) groups based on different treatments. Patients in the control group were *po* administered with Valsartan and Hydrochlorothiazide Tablets, 1 tablet/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Carvedilol Tablets on the basis of the control group, the initial dose was 6.25 mg/time, twice daily. The dose was increased or decreased according to blood pressure, and the maximum dose was less than 50 mg/d. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the blood pressure, HAMA scores, HAMD scores, SPIEGEL scores, SF-36 scores, EDD, NMD, and serum CRP, Hcy, ET-, vWF and Ang II levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 79.07%, which was significantly lower than 95.35% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the SBP and DBP in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and SBP and DBP in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the HAMA, HAMD and SPIEGEL scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but SF-36 scores were significantly increased ($P < 0.05$), and these scores in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the EDD and NMD in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and EDD and NMD in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$).

收稿日期: 2019-01-21

作者简介: 郭浩, 主治医师, 主要从事高血压、冠心病、心衰临床研究。E-mail: fir07@126.com

After treatment, the serum CRP, Hcy, ET-1, vWF and Ang II levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these serological indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Carvedilol combined with valsartan and hydrochlorothiazide in treatment of refractory hypertension can effectively reduce the blood pressure level, promote the improvement of vascular endothelial function, improve anxiety and depression, promote sleep and quality of life of patients.

Key words: Carvedilol Tablets; Valsartan and Hydrochlorothiazide Tablets; refractory hypertension; EDD; Hcy; vWF

顽固性高血压是指合理服用3种足量且机制不同的降压药物后, 血压仍控制不到正常水平的一种疾病^[1]。在高血压患者中顽固性高血压占15%~20%, 若得不到有效控制, 在长期高压状态下, 极易诱发心脑血管不良事件发生, 对患者生命健康有着严重危害^[2]。因此, 寻找积极有效降压手段是极为重要的。缬沙坦氢氯噻嗪片可抑制血管收缩, 降低血管外周阻力和减少醛固酮分泌, 利尿等, 发挥降压作用^[3]。卡维地洛具有扩张血管、降低外周血管阻力、抑制肾脏分泌肾素、阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统, 发挥降压作用^[4]。因此, 本研究对顽固性高血压患者采用卡维地洛片联合缬沙坦氢氯噻嗪片就行治疗, 获得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2017年4月—2018年4月在延安大学附属医院进行治疗的86例顽固性高血压患者的临床资料, 这些患者均符合顽固性高血压诊断标准^[5], 均为原发性顽固性高血压者, 且均取得知情同意者。86例患者中男45例, 女41例, 年龄51~70岁, 平均年龄(60.23 ± 1.45)岁, 病程2~18年, 平均病程(8.76 ± 1.48)年。

排除标准: (1) 伴有严重肝肾功能不全者; (2) 继发性顽固性高血压者; (3) 正在接受其他方案治疗者; (4) 伴有脑出血、心肌梗死、心衰、糖尿病、风湿性心瓣膜病等疾病者; (5) 对本研究药物过敏者; (6) 伴有全身感染及恶性肿瘤者; (7) 有自杀倾向者; (8) 精神异常者; (9) 中途退出治疗; (10) 未取得知情同意者

1.2 药物

缬沙坦氢氯噻嗪片由浙江英格莱制药有限公司生产, 每片含缬沙坦80 mg与氢氯噻嗪12.5 mg, 产品批号170321; 卡维地洛片由齐鲁制药有限公司生产, 规格10 mg/片, 产品批号1570209。

1.3 分组和治疗方法

根据用药差别将入组者分为对照组(43例)和治疗组(43例), 其中对照组男23例, 女20例,

年龄52~70岁, 平均年龄(60.36 ± 1.57)岁, 病程2~17年, 平均病程(8.62 ± 1.35)年。治疗组男22例, 女21例, 年龄51~70岁, 平均年龄(60.12 ± 1.34)岁, 病程2~18年, 平均病程(8.84 ± 1.56)年。两组一般资料比较差异无统计学意义, 有可比性。

对照组患者口服缬沙坦氢氯噻嗪片, 1片/次, 1次/d; 治疗组患者在对照组基础上口服卡维地洛片, 起始6.25 mg/次, 2次/d, 若可耐受, 根据服药后1 h立位收缩压, 维持该剂量7~14 d, 然后根据谷浓度时的血压, 在需要的情况下增至12.5 mg/次, 2次/d, 或者增至25 mg/次, 2次/d, 总量不得超过50 mg/d。两组患者均治疗4周后进行效果比较。

1.4 疗效评价标准^[6]

显效: 治疗后, 收缩压(SBP)下降 ≥ 10 mmHg ($1 \text{ mmHg} = 133 \text{ Pa}$)并处于正常范围, 或舒张压(DBP)降低 ≥ 20 mmHg; 有效: 治疗后, SBP下降小于10 mmHg但处于正常范围, 或DBP降低低于20 mmHg; 无效: 治疗后SBP、DBP变化未达到上述标准。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 汉密尔顿焦虑量表(HAMA)^[7] 包括焦虑、紧张、害怕、失眠、认知功能、抑郁等14个项目, 所有项目采用0~4分的5级评分法, 其中无症状、轻度、中度、重度、极重分别计0、1、2、3、4分。

1.5.2 汉密顿抑郁量表(HAMD)^[7] 量表有24项, 大部分项目采用0~4分的5级评分法, 计分方法与HAMA相同, 少数项目采用0~2分的3级评分法, 其中无症状计0分, 轻-中度计1分, 重度计2分。

1.5.3 健康状况调查简表(SF-36)^[8] 包括生理功能、总体健康、活力、社会功能、精神健康, 总分100分, 得分越低, 生活质量越差。

1.5.4 睡眠障碍量表(SPIEGEL)^[9] 对患者睡眠深度、夜醒次数、醒后感觉、入睡时间、做梦情况、睡眠时间6方面进行评估, 分数越低表示患者睡眠质量越高。

1.5.5 血管内皮功能 采用彩色多普勒诊断系统Hpsonos5500及7.0 MHz线阵探头检测肱动脉内皮

依赖性舒张功能 (EDD)、肱动脉非内皮依赖的舒张功能 (NMD), 具体方法为用二维超声成像法测定右肘关节上 10 cm 的肱动脉内径, 设置 4 cm 探查深度, 于心室舒张末期测定血管前后内膜间宽度, 取 3 个心动周期平均值, 先测静息状态下右肱动脉内径 (D_0), 然后测量患者右前臂肘关节下 2~3 cm 处肱动脉内径 (D_1), 需将袖带充气至 250 mmHg 并维持 4 min, 然后迅速放气 60~90 s 并测定 D_1 , 患者测定 D_1 后休息 10 min, 给予患者 0.5 mg 硝酸甘油含服, 3~4 min 后再次测量肱动脉内径 (D_2)。

$$\text{肱动脉 EDD} = (D_1 - D_0) / D_0$$

$$\text{硝酸甘油介导的肱动脉 NMD} = (D_2 - D_0) / D_0$$

1.5.6 血清细胞因子指标 分别于治疗前后采集两组患者清晨空腹静脉血 3 mL, 室温静置后离心、分离血清, 采用 ELISA 法测定 C 反应蛋白 (CRP, 北京晶美生物工程有限公司)、同型半胱氨酸 (Hcy, 上海基免实业有限公司)、内皮素-1 (ET-1, 上海基免生物科技有限公司)、血管性血友病因子 (vWF, 北京方程生物科技有限公司)、血管紧张素 II (Ang II, 上海蜜骏生物科技有限公司) 水平, 所有操作均严格按照说明书进行。

1.6 不良反应观察

对可能发生的低血压、血管性水肿、头晕、肝肾功能损伤、横纹肌溶解、过敏、消化系统不适等药物相关不良反应进行对比。

1.7 统计学分析

统计分析软件为 SPSS 19.0, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用 t 检验, 有效率比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组患者显效 23 例, 有效 11 例, 无效 9 例, 总有效率为 79.07%; 治疗组患者显效 32 例, 有效 9 例, 无效 2 例, 总有效率为 95.35%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者血压比较

治疗后, 两组患者 SBP、DBP 均明显下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者 SBP、DBP 明显低于对照组患者, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组相关评分比较

治疗后, 两组 HAMA、HAMD 和 SPIEGEL 评分明显降低, SF-36 评分明显升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者相关评分明显优于对照组患者, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血管内皮功能比较

治疗后, 两组患者 EDD、NMD 均明显升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组血管内皮功能明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组血清细胞因子指标比较

治疗后, 两组患者血清 CRP、Hcy、ET-1、vWF、Ang II 均明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者上述血清细胞因子明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	43	23	11	9	79.07
治疗	43	32	9	2	95.35*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组血压比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on blood pressure between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	SBP/mmHg		DBP/mmHg	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	43	186.81 $\pm$ 1.52	158.95 $\pm$ 1.34*	98.42 $\pm$ 1.43	88.64 $\pm$ 1.28*
治疗	43	186.72 $\pm$ 1.48	143.25 $\pm$ 1.16* [▲]	98.35 $\pm$ 1.36	82.13 $\pm$ 1.14* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$ (1 mmHg=133 Pa)

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment (1 mmHg=133 Pa)

表3 两组相关评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparisons on related scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	HAMA 评分	HAMD 评分	SF-36 评分	SPIEGEL 评分
对照	43	治疗前	25.71 ± 2.39	22.52 ± 2.31	71.86 ± 13.74	31.76 ± 2.47
		治疗后	22.43 ± 1.62*	18.47 ± 1.52*	85.74 ± 13.86*	24.93 ± 1.42*
治疗	43	治疗前	25.68 ± 2.37	22.57 ± 2.36	71.84 ± 13.72	31.73 ± 2.44
		治疗后	18.23 ± 1.54* [▲]	15.76 ± 1.43* [▲]	92.28 ± 13.92* [▲]	18.65 ± 1.38* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组血管内皮功能比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on vascular endothelial function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	EDD/%		NMD/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	43	5.15 ± 0.26	5.93 ± 0.42*	15.18 ± 1.17	16.32 ± 1.28*
治疗	43	5.13 ± 0.24	6.92 ± 0.46* [▲]	15.16 ± 1.14	17.98 ± 1.32* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表5 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CRP/(mg·L ⁻¹)	Hcy/(μmol·L ⁻¹)	ET-1/(ng·L ⁻¹)	vWF/(U·L ⁻¹)	Ang II/(pg·mL ⁻¹)
对照	43	治疗前	3.88 ± 0.45	16.55 ± 1.59	87.52 ± 12.42	167.49 ± 12.58	43.42 ± 5.26
		治疗后	2.35 ± 0.29*	13.63 ± 1.28*	75.46 ± 11.72*	154.28 ± 9.85*	35.46 ± 4.84*
治疗	43	治疗前	3.86 ± 0.43	16.58 ± 1.62	87.46 ± 12.37	167.47 ± 12.56	43.47 ± 5.23
		治疗后	1.51 ± 0.27* [▲]	11.36 ± 1.22* [▲]	58.57 ± 9.64* [▲]	132.62 ± 9.73* [▲]	30.25 ± 4.72* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.6 两组不良反应比较

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

3 讨论

与一般高血压患者相比, 难治性高血压患者靶器官损伤风险增加、预后更差, 因此需要更加重视。难治性高血压的病因和病理生理学机制是复杂的, 多方面的, 高盐摄入、肥胖、颈动脉压力反射功能减退等是高血压难以控制的基本原因。在此基础上, 循环和组织中 RAAS 系统激活以及中枢或外周交感神经活性亢进会启动炎症因子、氧化应激过程并促发动脉粥样硬化进程, 加重血管结构重构及功能异常, 使血压难以控制。长期处于高血压状态下, 会对心、脑、肾等重要脏器有着严重损害, 使得血管老化及动脉硬化进程加速, 并产生一系列并发症发生。临床对其治疗主要给予多种降压药物联合治疗。

缬沙坦氢氯噻嗪片包含缬沙坦和氢氯噻嗪两组

成分, 缬沙坦为 ARB 药物, 能够阻断 Ang II 和 AT1 受体结合, 进而抑制血管收缩, 使得血管外周阻力降低和减少醛固酮分泌, 发挥降压作用。氢氯噻嗪属于利尿剂, 主要作用在远曲小管近端, 能够促进水钠排泄, 改善机体水肿症状, 促进心功能恢复, 这两种成分共同用药可发挥协同作用, 增强疗效, 减轻不良反应发生^[3]。卡维地洛兼有 α_1 和非选择性 β 受体阻滞作用, 无内在拟交感活性, 该药可阻滞突触后膜 α_1 受体, 从而扩张血管、降低外周血管阻力, 阻滞 β 受体, 抑制肾脏分泌肾素, 阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统, 产生降压作用, 其降压迅速, 维持时间长^[4]。

CRP 为急性时相蛋白, 是反映机体炎症水平的重要指标^[10]。Hcy 是一种反应性血管损伤氨基酸, 临床可用于预测心血管疾病及中风的发病风险^[11]。ET-1 是反应血管内皮功能的因子, 具有持久性缩血

管作用,高血压患者机体该因子水平增高,可反应血管内皮损伤程度^[12]。vWF是内皮细胞合成的细胞因子,其可特异性反应血小板活化状态和血管壁损伤程度^[13]。Ang II可同AT1受体结合,促使血管收缩,致使血压升高^[14]。本研究中,经治疗两组血清CRP、Hcy、ET-1、vWF、Ang II均明显降低,且降低程度以治疗组最为显著,说明顽固性高血压患者采用卡维地洛片联合缬沙坦氢氯噻嗪片治疗可有效改善机体细胞因子水平。此外,经治疗,对照组有效率为79.07%,显著低于治疗组的95.35%。经治疗,两组SBP、DBP都下降,且以治疗组下降的最明显。经治疗,两组HAMA、HAMD、SF-36、SPIEGEL评分均改善,且以治疗组改善的最明显。经治疗,两组EDD、NMD均明显改善,且改善程度以治疗组最为显著,说明卡维地洛片联合缬沙坦氢氯噻嗪片治疗顽固性高血压效果显著。

综上所述,卡维地洛片联合缬沙坦氢氯噻嗪片治疗顽固性高血压可有效降低患者血压,促进血管内皮功能改善,降低机体CRP、Hcy、ET-1、vWF、Ang II水平,改善患者焦虑、抑郁情绪,促进患者睡眠及生活质量提高,具有良好临床应用价值。

参考文献

- [1] 陈灏珠,林果为,王吉耀.实用内科学[M].第14版.2013:1496-1497.
- [2] 葛均波,徐永健.内科学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2013:257.
- [3] 朱庆.缬沙坦氢氯噻嗪片治疗老年原发性高血压临床效果及不良反应探讨[J].中国实用医药,2018,13(34):124-125.
- [4] 李荣双.卡维地洛在心血管内科应用的临床评价[J].中西医结合心血管病电子杂志,2017,5(35):102.
- [5] 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].中国介入心脏病学杂志,2013,5(2):69-74.
- [6] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:77.
- [7] 中华医学会精神科分会.中国精神障碍分类与诊断标准[M].第3版.济南:山东科学技术出版社,2001.
- [8] 李鲁,王红妹,沈毅.SF-36健康调查量表中文版的研制及其性能测试[J].中华预防医学杂志,2002,36(2):109-113.
- [9] 严晓丽.改进型SPIEGEL量表的效度分析[J].成都医学院学报,2012,7(3z):524-525.
- [10] 朱德才,王申,王彩芝,等.超敏C-反应蛋白与心脑血管疾病的研究进展[J].临床急诊杂志,2013,14(10):503-506.
- [11] 何广彦.原发性高血压患者血浆同型半胱氨酸与血管内皮功能的关系[J].山西医药杂志,2013,42(5):252-254.
- [12] 毛文星,李冰,王志梅,等.氧化应激、血管内皮功能障碍与高血压[J].现代生物医学进展,2014,14(19):3770-3774.
- [13] Chen D, Coffman T M. AT1 angiotensin receptors—vascular and renal epithelial pathways for blood pressure regulation[J]. Curr Opin Pharmacol, 2015, 21: 122-126.