

氢氯噻嗪联合缬沙坦治疗老年高血压的临床研究

方根强¹, 王彦²

1. 上海交通大学医学院附属新华医院 老年医学科, 上海 200092

2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院 心血管内科, 上海 200025

摘要: **目的** 探讨氢氯噻嗪联合缬沙坦治疗老年高血压的临床疗效。**方法** 2011年7月—2014年6月上海交通大学医学院附属新华医院收治的老年原发性高血压患者96例, 随机分为对照组(48例)和治疗组(48例), 对照组口服缬沙坦胶囊80 mg/d。治疗组口服氢氯噻嗪片12.5 mg/d, 其他同对照组。两组均持续治疗2个月。治疗后, 评价两组的临床疗效, 同时比较两组治疗前后收缩压(SBP)、收缩压变异度(SBPV)、舒张压(DBP)、舒张压变异度(DBPV)、血压晨峰(MBPS)的控制率、一氧化氮、内皮素的变化。**结果** 治疗组和对照组的总有效率分别为97.92%、83.33%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者平均SBP、SBPV、DBP、DBPV、内皮素均较治疗前显著降低, 一氧化氮水平显著升高, 同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$), 且治疗后治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组MBPS控制率为93.75%, 对照组为81.25%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 氢氯噻嗪联合缬沙坦治疗老年高血压具有较好的临床疗效, 可显著降低患者血压和血压昼夜变异度, 可能与调节内皮一氧化氮和内皮素水平有关。

关键词: 氢氯噻嗪片; 缬沙坦胶囊; 老年高血压; 血压变异度; 一氧化氮; 内皮素

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2014)10-1121-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2014.10.011

Clinical study on hydrochlorothiazide combined with valsartan in treatment of elderly hypertension

FANG Gen-qiang¹, WANG Yan²

1. Department of Geriatrics, Xinhua Hospital Affiliated to School of Medicine of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200092, China

2. Department of Cardiovascular Internal Medicine, Ruijin Hospital Affiliated to School of Medicine of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China

Abstract: Objective To investigate the effect of hydrochlorothiazide combined with valsartan in the treatment of elderly hypertension. **Methods** Collecting 96 cases suffered from elderly hypertension from July 2011 to June 2014 in Xinhua Hospital Affiliated to School of Medicine of Shanghai Jiaotong University, which were randomly divided into treatment (48 cases) and control (48 cases) groups. The patients in the control group were *po* administered with Valsartan Capsule, 80 mg/d, while the patients in the treatment group were *po* administered with Hydrochlorothiazide Tablets, 12.5 mg/d, and other treatment was the same as the control group. The patients in the two groups were treated for 2 months. After the treatment, the treatment efficacy was evaluated, while SBP, SBPV, DBP, DBPV, control rate of MBPS, NO, and endothelin were compared between the two groups. **Results** The efficacies in the control and treatment groups were 97.92% and 83.33%, respectively, and there were differences between the two groups ($P < 0.05$). After the treatment, SBP, SBPV, DBP, DBPV, and endothelin in the two groups were significantly reduced, while NO were significantly increased, and the difference was statistically significant before and after the treatment in the same group ($P < 0.05$). And after the treatment, those observational indexes were improved better than those in the control group, and there was significant difference between the two groups ($P < 0.05$). The control rate of MBPS in the treatment group was 93.75%, and in the control group was 81.25%, and there was significant difference between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Hydrochlorothiazide combine

收稿日期: 2014-07-25

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81000037)

作者简介: 方根强(1964—), 男, 副主任医师, 研究方向是老年心血管疾病的治疗。Tel: 13641868135 E-mail: fanggenqiang1006@126.com

with valsartan has a good clinical effect in the treatment of elderly hypertension, and can significantly reduce the blood pressure and circadian variation of blood pressure, which may be associated with regulating the level of NO and endothelin.

Key words: Hydrochlorothiazide Tablets; Valsartan Capsule; elderly hypertension; circadian variation of blood pressure; NO; endothelin

高血压是一种以血压持续升高为特征, 常导致患者靶器官损害的临床常见疾病。机体为更好适应内、外界环境的变化, 血压水平不断波动, 机体血压存在明显的昼夜节律, 一般呈现昼高夜低的规律, 并具有一定的节律, 其波动程度称为血压变异度^[1]。但血压昼夜节奏消失或昼夜波动较大, 会增加高血压患者心脑血管事件的发生率。

高血压的治疗不仅是将血压控制在理想水平, 还应降低患者血压昼夜的变异性。缬沙坦是一种血管紧张素 II 受体拮抗剂, 氢氯噻嗪为利尿药, 两者在临床上均常用于控制高血压^[2]。本研究旨在探讨氢氯噻嗪联合缬沙坦治疗老年高血压患者的临床疗效, 为临床提供客观依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2011 年 7 月—2014 年 6 月上海交通大学医学院附属新华医院收治的老年原发性高血压患者 96 例, 年龄 ≥ 60 岁, 纳入病例均符合中国高血压防治指南高血压诊断及分级标准^[3], 并具有高血压晨峰现象 (MBPS)。排除继发性高血压患者及氢氯噻嗪、缬沙坦过敏史患者。所有患者均知情同意, 并经医院伦理委员会批准。

1.2 药物

缬沙坦胶囊由北京诺华制药有限公司生产, 规格 80 mg/粒, 产品批号 20101207; 氢氯噻嗪片由山西云鹏制药有限公司生产, 规格 25 mg/片, 产品批号 20101124。

1.3 分组和治疗方法

所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 48 例, 对照组男 25 例, 女 23 例, 年龄 60~78 岁, 平均年龄 (67.28 ± 3.68) 岁, 高血压 II 级 21 例, III 级 27 例。治疗组男 24 例, 女 24 例, 年龄 60~79 岁, 平均年龄 (67.30 ± 3.44) 岁, II 级 22 例, III 级 26 例。两组患者在性别、年龄、血压分级等方面比较差异均无统计学意义, 具有可比性。

所有患者均进行常规治疗和护理, 对照组患者口服缬沙坦胶囊 80 mg/d。治疗组患者口服氢氯噻嗪片 12.5 mg/d, 其他同对照组。两组均治疗 2 个月后进行疗效评估。

1.4 临床疗效判定标准^[4]

显效: 患者收缩压 (SBP) 或舒张压 (DBP) 降至正常范围; 有效: SBP 下降 > 20 mmHg (1 mmHg=133 Pa), 或 DBP 降低 ≥ 10 mmHg; 无效: 血压降低未达到有效标准。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 主要观察指标

治疗前、后, 应用无创便携式动态血压检测仪 24 h 动态监测记录患者每日血压, 日间为 6:00—22:00、夜间为 22:00—6:00, 每小时记录 2 次, 计算 24 h 平均血压状况, SBP 和收缩压变异度 (SBPV)、DBP 和舒张压变异度 (DBPV)。

起床后 2 h 内收缩压的均值与夜间睡眠时最低平均收缩压的差值 ≥ 35 mmHg 为 MBPS 现象。

于治疗前后抽取患者空腹静脉血 5 mL, 分别测量两组血浆内皮素 1 和血清一氧化氮水平变化。

$SBPV (DBPV) = [昼 SBP (DBP) - 夜 SBP (DBP)] / 昼 SBP (DBP)$

MBPS 控制率 = MBPS 控制例数 / 总例数

1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无头晕、恶心、咳嗽、浮肿等不良反应。

1.7 统计学方法

用 SPSS 13.0 统计软件对数据进行分析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 行 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 31 例, 有效 9 例, 总有效率 83.33%; 治疗组显效 36 例, 有效 11 例, 总有效率 97.92%; 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组观察指标比较

治疗后, 两组患者平均 SBP、SBPV、DBP、DBPV、内皮素均较治疗前显著降低, 一氧化氮水平显著升高, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组 MBPS 控制率为 93.75%, 对照组为 81.25%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表1 两组患者治疗效果比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效	有效	无效	总有效率/%
对照	48	31	9	8	83.33
治疗	48	36	11	1	97.92*

与对照组比较: *P<0.05

*P<0.05 vs control group

表2 两组观察指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	SBP/mmHg		SBPV/%		DBP/mmHg		MBPS 控制率/%
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
对照	48	159.84±13.28	139.62±9.13*	21.94±4.92	17.51±2.06*	104.50±9.25	91.76±3.14*	81.25
治疗	48	160.21±14.32	130.17±8.20* [▲]	21.08±3.84	11.13±1.45* [▲]	103.86±9.37	86.94±3.28* [▲]	93.75* [▲]

组别	n/例	DBPV/%		一氧化氮/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)		内皮素/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	48	18.27±3.63	14.12±1.08*	31.73±4.11	43.68±3.92*	71.34±5.36	44.32±2.94*
治疗	48	18.16±3.50	7.83±2.04* [▲]	31.56±3.80	56.22±4.16* [▲]	71.58±4.39	39.21±2.67* [▲]

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

2.3 两组不良反应比较

对照组在治疗过程中出现 1 例低血压、3 例头晕、2 例恶心、2 例咳嗽、1 例浮肿; 治疗组出现 2 例低血压、3 例头晕、1 例恶心、2 例咳嗽、2 例浮肿, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

高血压是一类临床常见的心脑血管疾病, 老年患者更为常见。老年高血压患者常合并其他疾病, 机体功能衰退, 持续的高血压和生理性波动可使患者血管系统处于高水平血压负荷, 与颈动脉斑块的形成有关, 更易加重动脉粥样硬化, 同时, 血压昼夜波动较大, 加重靶器官的损害。治疗高血压不仅要使血压降到目标水平, 同时应该控制患者血压昼夜的波动幅度^[5-6]。

缬沙坦是一类血管紧张素 II 受体拮抗剂, 能够通过阻断血管紧张素 II 与其受体结合, 达到扩张血管、抑制醛固酮分泌、排钠储钾、进而能够降低外周血管阻力的目的。氢氯噻嗪具有利尿、排钠作用, 可降低患者血容量, 还可参与肾外作用机制参与降压作用^[7]。本次研究结果显示, 两组治疗后收缩压和舒张压均较治疗前明显降低, 且治疗组效果优于对照组, 提示, 氢氯噻嗪联合缬沙坦可安全、有效地控制老年高血压患者的血压。治疗组 MBPS 控制

率明显高于对照组, 两组比较差异有统计学意义, 提示两药联用治疗老年高血压患者, 可较好的减轻血压波动, 更加有效平稳地控制患者血压, 使血压昼夜变异度明显降低, 更利于维持冠脉等全身器官血供的稳定性。两者是具有较合理的降压药物配伍, 可发挥明显的协同作用, 具有较高的有效性。缬沙坦通过抑制血管紧张素 II 受体产生平稳并持久的降压效应, 且能够有效抑制氢氯噻嗪降低血容量导致的肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统的活性, 减少醛固酮的分泌, 增强氢氯噻嗪降压作用^[8]。因此, 氢氯噻嗪联合缬沙坦治疗高血压, 不仅发挥各自的药物功效, 还能够相互协同、作用机制互补增强, 使降压效果明显且稳定性更好, 有效的保护机体脏器功能。

一氧化氮具有高度活性, 可抑制体内白细胞的聚集黏附、舒张血管平滑肌、调节血管张力。内皮素具有增加心肌收缩力、促进神经内分泌等作用。内皮的损伤可影响一氧化氮和内皮素的生成, 因此, 这两个指标也能反映机体内皮功能的变化^[9-10]。研究结果显示, 治疗后两组一氧化氮均高于治疗前, 内皮素均低于治疗前, 提示两组对患者血管内皮功能均具有改善作用, 可更好的缓解组织的缺血缺氧状态, 有利于血压的平稳。

综上所述, 氢氯噻嗪联合缬沙坦治疗老年高血压具有较好的临床疗效, 可显著降低患者血压和血压昼夜变异度, 可能与调节内皮一氧化氮和内皮素水平有关。

参考文献

- [1] 方根强, 李浩云, 黄震浩, 等. 1 461 名老年患者血压波动与颈动脉斑块形成关系的研究 [J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(27): 5275-5278.
- [2] 郑海娟, 王维亭, 赵专友, 等. 氯噻酮和氢氯噻嗪应用比较的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(2): 211-216.
- [3] 中国高血压防治指南起草委员会. 中国高血压防治指南 [J]. 高血压杂志, 2000, 8(2): 103-112.
- [4] Aiexander M, Tekana I, Hunkeler E, *et al.* Evaluating hypertension control in a managed caresetting [J]. *Arch Int Med*, 1999, 159: 2673-2677.
- [5] Giles T D, Weber M A, Basile J, *et al.* Efficacy and safety of nebivolol and valsartan as fixed-dose combination in hypertension: a randomised, multicentre study [J]. *Lancet*, 2014, 383(9932): 1889-1898.
- [6] 戴 彤, 张抒扬. 缬沙坦/氢氯地平单片复方制剂在高血压治疗中的应用 [J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(9): 813-815.
- [7] Kızılırmak P, Ar I, Ilerigelen B. Efficacy and safety of valsartan/amlodipine single-pill combination in patients with essential hypertension (PEAK LOW) [J]. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2014, 42(4): 339-348.
- [8] 康玉华, 王瑞英, 冯 品, 等. 高血压患者血压晨峰与早期肾功能损害的相关性 [J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(2): 182-185.
- [9] 金玉洁, 肖桂芝, 王文倩, 等. 新型内皮素受体拮抗剂马西替坦 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(3): 405-408.
- [10] 王 平. 蛛网膜下腔出血后患者脑血管痉挛与血浆内皮素血管紧张素及一氧化氮变化的相关性分析 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 8(16): 24-25.