

• 临床研究 •

氟哌噻吨美利曲辛治疗顽固性高血压伴焦虑抑郁的疗效观察

吴红虎, 张继艳, 刘英姿

武邑县医院 内科, 河北 衡水 053400

摘要: **目的** 探讨氟哌噻吨美利曲辛治疗顽固性高血压伴焦虑抑郁的疗效观察。**方法** 105例顽固性高血压患者均为武邑县人民医院2012年1月—2014年12月门诊及住院患者,按照随机原则分为对照组和治疗组,其中对照组52例,治疗组53例。两组患者均采用常规治疗。对照组患者采用3种或以上不同作用机制的降压药,其中苯磺酸左旋氨氯地平片,5 mg/次,1次/d;氢氯噻嗪片,25 mg/次,1次/d;马来酸依那普利片,5 mg/次,1次/d。治疗组在对照组基础上加用氟哌噻吨美利曲辛片,10.5 mg/次,2次/d,早、午各1次口服。两组患者均连续治疗8周。观察两组患者治疗后的临床疗效,对血压的控制水平情况进行监测,同时对治疗前后的汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分进行比较。**结果** 两组患者治疗后对照组总有效率为78.84%,治疗组为94.33%,两组总有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组治疗后各时间段血压控制水平、HAMD、HAMA评分显著优于对照组($P < 0.05$)。**结论** 常规治疗基础上加用氟哌噻吨美利曲辛片后,血压参数明显改善,平均收缩压和舒张压明显降低,缓解长期高血压引起的抑郁焦虑症状,不良反应少,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 氟哌噻吨美利曲辛片; 顽固性高血压; HAMD评分; HAMA评分

中图分类号: R972; R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)09-1075-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.09.006

Clinical observation of flupentixol and melitracen in treatment of resistant hypertension with anxiety and depression

WU Hong-hu, ZHANG Ji-yan, LIU Ying-zi

Department of Medicine, Hospital of Wuyi County, Hengshui 053400, China

Abstract: **Objective** To investigate flupentixol and melitracen in treatment of resistant hypertension with anxiety and depression. **Methods** Outpatients and inpatients (105 cases) with resistant hypertension in Hospital of Wuyi County from January 2012 to December 2014 were randomly divided into control group (52 cases) and treatment group (53 cases). Patients in two groups were treated with conventional therapy. And patients in control groups were treated with three or more antihypertensive agents with various mechanisms, including Benzene Sulfonic Acid L-amlodipine Tablets, 5 mg/time, twice daily; Hydrochlorothiazide Tablets, 25 mg/time, once daily; Enalapril Maleate Tablets, 5 mg/time, once daily. The patients in the treatment group were *po* administered with Flupentixol and Melitracen Tablets at breakfast time and lunch time on the basis of control group, 10.5 mg/time, twice daily. Two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the efficacy was evaluated, blood pressure control levels were monitored, and Hamilton anxiety scale (HAMA) and Hamilton depression rating scale (HAMD) scores were compared. **Results** After treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 78.84% and 94.33%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, blood pressure control levels, HAMD score, and HAMA score improvement were significantly better than those of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Flupentixol and Melitracen Tablets added on conventional therapy in treatment of resistant hypertension with anxiety and depression has better improvement on blood pressure, decreases mean systolic blood pressure and diastolic blood pressure, and relieves the symptoms of depression and anxiety caused by long-term hypertension with low incidence of adverse reactions, which has a certain clinical application value.

Key words: Flupentixol and Melitracen Tablets; resistant hypertension; HAMD score; HAMA score

收稿日期: 2015-06-03

基金项目: 衡水市科技支撑计划项目(201444Z)

作者简介: 吴红虎(1962—), 主治医师, 研究方向为心血管病及高血压病治疗及预防。Tel: 15033183058 E-mail: wywhh0511@163.com

高血压是一种严重危害人类身心健康的疾病, 主要特征表现为动脉血压的持续升高, 有相当高的致死、致残率。目前我国高血压患者超过 1.6 亿, 而且新增患者呈逐年递增趋势^[1]。随着社会经济的发展, 高血压除了传统的易患因素外, 如遗传、生活方式、药物、继发性病因等, 精神因素的影响也不容忽视, 其中对于顽固性高血压更为明显。顽固性高血压是指规律服用 3 种足量的不同作用机制的降压药物, 其中之一必须为利尿剂, 但血压仍不能达标者^[2]。目前顽固性高血压的主要治疗方法为肾脏交感神经射频消融术, 但它只能改善药物的抵抗作用, 术后仍需要服用药物维持治疗, 所以在生活方式改善的基础上, 如何提高患者血压的达标率是要解决的重点, 其中对精神因素应更为重视。本研究在常规降压药物治疗基础上加用氟哌噻吨美利曲辛片治疗顽固性高血压, 疗效显著。

1 资料和方法

1.1 一般资料

105 例顽固性高血压患者均为武邑县医院 2012 年 1 月—2014 年 12 月门诊及住院患者, 其中男 65 例, 女 40 例, 年龄 50~69 岁, 平均 (60.14 ± 5.88) 岁, 病程 2~16 年, 平均 (9.0 ± 4.3) 年。

纳入标准 所有患者均符合《中国高血压防治指南》(2005 年修订版) 及中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版 (CCMD-3) 中的原发性顽固性高血压的诊断与分级标准及抑郁症与焦虑症诊断标准^[3-4]。其中原发性顽固性高血压患者均同时服用血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂、钙通道阻滞剂、 β 受体阻滞剂及利尿剂 4 种降压药物, 但血压控制仍不理想, 血压仍 $\geq 140/90$ mmHg (1 mmHg=133 Pa) 者^[5]; 抑郁与焦虑患者汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 评分 ≥ 18 分^[4], 汉密尔顿焦虑量表 (HAMA) 评分 ≥ 14 分^[4]。所有患者均为自愿参加本研究, 并签署知情同意书。

排除标准^[5] 继发性高血压, 糖尿病, 严重呼吸、肝、肾功能不全, 恶性肿瘤, 其他严重躯体疾病及有自杀倾向者不予纳入。

1.2 药物

苯磺酸左旋氨氯地平片由施慧达药业集团 (吉林) 有限公司生产, 规格 2.5 mg/片 (以左旋氨氯地平计), 产品批号 110309-2; 氢氯噻嗪片由天津力生制药股份有限公司生产, 规格 25 mg/片, 产品批号 1005016; 马来酸依那普利片由扬子江药业集团

江苏制药股份有限公司生产, 规格 5 mg/片, 产品批号 10101702; 氟哌噻吨美利曲辛片由丹麦 H. Lundbeck A/S 公司生产, 规格氟哌噻吨 0.5 mg 和美利曲辛 10 mg/片, 产品批号 2413308。

1.3 分组和治疗方法

将 105 例患者按照随机原则分为对照组和治疗组, 其中对照组 52 例, 治疗组 53 例。对照组中男 29 例, 女 23 例, 年龄 50~67 岁, 平均 (59.19 ± 5.08) 岁, 病程 2~15 年, 平均 (8.1 ± 4.0) 年。治疗组中男 27 例, 女 26 例, 年龄 52~69 岁, 平均 (60.34 ± 5.15) 岁, 病程 3~16 年, 平均 (9.6 ± 4.2) 年。两组患者一般情况比较差异无统计学意义, 具有可比性。

两组患者均采用常规治疗, 包括低盐低脂饮食。对照组患者采用 3 种或以上不同作用机制的降压药, 其中苯磺酸左旋氨氯地平片, 5 mg/次, 1 次/d; 氢氯噻嗪片, 25 mg/次, 1 次/d; 马来酸依那普利片, 5 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组基础上加用氟哌噻吨美利曲辛片, 10.5 mg/次, 2 次/d, 早、午各 1 次口服。两组患者均连续治疗 8 周。

1.4 临床疗效的判定标准

按照原卫生部颁布的《药物临床研究指导原则》中“心血管系统药物临床研究指导原则”进行临床疗效评定, 分为显效、有效、无效 3 级^[6]。显效: 舒张压下降 >20 mmHg 以上但未达到正常水平, 或下降 ≥ 10 mmHg 而达到正常水平者; 有效: 舒张压下降 $10 \sim 20$ mmHg 未达正常者, 或下降 <10 mmHg 但水平达到正常, 又或收缩压下降 ≥ 30 mmHg 者; 无效: 舒张压或收缩压未达到上述水平者。

1.5 降压情况的监测

对收缩压和舒张压的控制水平情况进行监测。

1.6 HAMA、HAMD 评分的比较

HAMA 量表包括焦虑、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, 其中无症状计 0 分, 轻度计 1 分, 中度计 2 分, 重度计 3 分, 极重计 4 分^[4]。HAMD 量表有 17 项、21 项、24 项 3 种版本, 本研究采用 24 项版本, 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^[4]。

1.7 不良反应

观察记录两组患者治疗过程血脂、血糖、肝肾

功能、心电图及不良反应发生。

1.8 统计学方法

所有数据均应用 SPSS 16.0 统计学软件分析处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料采用 χ^2 检验, 治疗前后自身及两组间比较采用配对 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

两组患者治疗后对照组总有效率为 78.84%, 治疗组为 94.33%, 两组总有效率比较差异具有统计学

意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者治疗前后降压情况比较

两组患者治疗前收缩压和舒张压控制情况比较差异无统计学意义, 用药 8 周后治疗组各时间段血压控制水平均优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者治疗前后 HAMD、HAMA 评分比较

两组患者治疗前 HAMD、HAMA 评分比较差异无统计学意义, 用药 8 周后治疗组 HAMD、HAMA 评分显著优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组患者治疗后临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups after treatment

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	52	31	10	11	78.84
治疗	53	37	13	3	94.33*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者治疗前后血压情况比较

Table 2 Comparison on blood pressure between two groups before and after treatment

组别	观察时间	收缩压/mmHg	舒张压/mmHg
对照	治疗前	181.15 ± 0.90	97.23 ± 3.08
	治疗 2 周	170.74 ± 2.48*	95.64 ± 3.47*
	治疗 4 周	164.36 ± 2.16*	93.57 ± 3.62*
	治疗 6 周	155.81 ± 3.65*	90.26 ± 2.70*
	治疗 8 周	146.43 ± 2.82*	88.85 ± 2.45*
治疗	治疗前	181.28 ± 0.27	96.85 ± 4.06
	治疗 2 周	163.52 ± 2.25*▲	92.32 ± 3.16*▲
	治疗 4 周	155.75 ± 1.83*▲	89.28 ± 3.74*▲
	治疗 6 周	147.68 ± 3.36*▲	85.35 ± 2.50*▲
	治疗 8 周	133.83 ± 2.42*▲	81.52 ± 2.37*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后同期比较: ▲ $P < 0.05$

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

表 3 两组患者治疗前后 HAMD、HAMA 评分的比较

Table 3 Comparison on HAMD and HAMA scores between two groups before and after treatment

组别	观察时间	HAMD 评分	HAMA 评分
对照	治疗前	26.06 ± 2.14	22.28 ± 2.06
	治疗 4 周	23.43 ± 2.52*	20.37 ± 1.41*
	治疗 8 周	20.06 ± 1.43*	18.52 ± 2.05*
治疗	治疗前	25.94 ± 2.36	21.87 ± 2.25
	治疗 4 周	20.54 ± 1.83*▲	17.46 ± 1.72*▲
	治疗 8 周	16.43 ± 2.04*▲	14.37 ± 1.81*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后同期比较: ▲ $P < 0.05$

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

after treatment

2.4 不良反应

两组患者治疗前后血脂、血糖、肝肾功能、心电图等方面无明显异常。所有患者用药后依从性好, 不良反应少, 其中治疗组 2 例用药早期出现心悸, 氟哌噻吨美利曲辛片改为早 10.5 mg, 午 5.25 mg, 症状消失, 3 例出现轻度口干, 均未予处理。

3 讨论

高血压发病率近年呈上升趋势, 并且发病年龄越来越年轻化。如果在发病早期血压没有得到有效控制, 将会严重影响患者的正常生活。近年对高血压药物治疗的研究很多, 药物联合的方式很多^[7-10]。虽经生活方式改善、积极合理的药物治疗, 仍有 10% 左右的患者不能达标而成为顽固性高血压, 长期高血压的困扰造成患者严重心理障碍, 出现抑郁、焦虑症状。抑郁焦虑长时间可使交感神经兴奋, 儿茶酚胺升高, 表现为血压昼夜节律改变^[11-12]。顽固性高血压患者由于夜间交感神经兴奋性较高, 神经的昼夜调节节律失调, 故而夜间血压较高, 血压下降幅度减小, 呈现非杓型节律。国外的一些研究提示^[13-14], 抑郁焦虑症作为一种与心理行为相互影响的社会适应不良性疾病, 影响着高血压病的发生、发展, 而高血压病也可以引起和加重抑郁焦虑症, 两者起相互作用^[15]。

氟哌噻吨美利曲辛片分别是由氟哌噻吨 0.5 mg 和美利曲辛 10 mg 组成。小剂量的氟哌噻吨对于中

枢系统突触前膜多巴胺自身调节受体(D₂受体)具有调节作用,能促进多巴胺的合成和释放,增加突触间隙多巴胺的含量,具有抗焦虑作用;而美利曲辛对突触前膜对去甲肾上腺素(NE)及5-羟色胺(5-HT)的再摄取具有抑制作用,从而使突触间隙的单胺类递质的含量提高,具有抗抑郁作用。氟哌噻吨美利曲辛片中的两种不同的药物成分具有协同作用,能调节突触间隙多巴胺、NE及等神经递质含量,而5-HT与人的抑郁状态密切相关,故其能抗抑郁;5-HT、多巴胺、NE均为重要的神经递质,与交感神经舒缩功能密切相关,高血压患者存在着上递质的含量改变^[16-17],氟哌噻吨美利曲辛片能通过调整中枢及外周神经系统的功能,有助于降低血压,提高常规降压药的疗效。恢复血压节律^[18]。氟哌噻吨和美利曲辛组成的复制剂可有效地治疗长期高血压引起的抑郁焦虑症状,从而起到良好的降压作用。

研究结果显示,加用氟哌噻吨美利曲辛片后,血压参数明显改善,平均收缩压和舒张压明显降低,血压达标率显著提高,可明显改善患者的生活质量,从而减少并发症的发生,氟哌噻吨美利曲辛片在临床应用中,不良反应少,安全有效,是顽固高血压患者在正规降压药物治疗基础上的首选辅助药物。

参考文献

- [1] 赵连友. 隐性高血压及其防治策略 [J]. 中国实用内科杂志, 2012, 32(1): 5-7.
- [2] The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure [J]. *Arch Intern Med*, 1997, 157(21): 2413-2446.
- [3] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南(2005年修订版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 12-18.
- [4] 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.
- [5] 吴霞, 张全新, 王学发. 卡维地洛联合芬那露治疗中年女性原发性顽固性高血压120例临床观察 [J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2014, 9(7): 663-664.
- [6] 中华人民共和国卫生部药政局. 新药(西药)临床研究指导原则汇编 [M]. 北京: 中华人民共和国卫生部药政局, 1993: 43-46.
- [7] 方根强, 王彦. 氢氯噻嗪联合缬沙坦治疗老年高血压的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(10): 1121-1124.
- [8] 唐晓兵, 朱松岩, 姜瑞华, 等. 替米沙坦联合吡嗪帕胺治疗老年原发性高血压疗效观察 [J]. 河北医学, 2014, 20(12): 2075-2077.
- [9] 胡伟, 杨明夏, 虞莺, 等. 应用动态血压监测评估氨氯地平、培哚普利治疗高血压效果分析 [J]. 贵州医药, 2013, 37(12): 1067-1069.
- [10] 丁娟, 许晶晶, 况锦. 拉西地平联合贝那普利对糖尿病合并高血压患者血压及血脂变化的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2014, 13(21): 1788-1791.
- [11] 杨丽萍. 社区老年高血压病患者的动态血压观察 [J]. 社区卫生保健, 2005, 4(3): 173-174.
- [12] 王湘娟, 商惠萍, 朱桂香, 等. 老年原发性高血压病患者动态血压变异性的临床研究 [J]. 临床内科杂志, 2006, 23(3): 201-203.
- [13] Jonas B S, Franks P, Ingram D D. Are symptoms of anxiety and depression risk factors for hypertension? Longitudinal evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study [J]. *Arch Fam Med*, 1997, 6(1): 43-49.
- [14] Thailer S A, Friedman R, Harshfield G A, et al. Psychologic differences between high-, normal-, and low-renin hypertensives [J]. *Psychosom Med*, 1985, 47(3): 294-297.
- [15] 韦铁民, 曾春来, 陈礼平, 等. 高血压合并焦虑抑郁 [J]. 高血压杂志, 2013, 11(6): 567-569.
- [16] 汪昌树, 杜克昌, 硕统元. 高血压病患者脑5-HT、NE含量变化的临床分析 [J]. 武警医学, 1996, 17(3): 160-161.
- [17] Kaplan NM. Anxiety-induced hypertension: A common cause of symptoms in patients with hypertension [J]. *Arch Intern Med*, 1997, 157(9): 945-948.
- [18] 杨菊贤, 陈启稚, 叶志荣, 等. 抗焦虑药物对洛丁新降高血压效果的影响 [J]. 国际心血管病杂志, 1999, 1(3): 188-190.