

超药品说明书剂量使用苯磺酸氨氯地平治疗难治性高血压有效性和安全性分析

张淑, 王华*

郑州大学第一附属医院 药学部, 河南 郑州 450052

摘要: **目的** 评价临床上苯磺酸氨氯地平超药品说明书剂量用药的有效性和安全性, 促进临床合理用药。**方法** 从郑州大学第一附属医院2021年1月1日—12月31日苯磺酸氨氯地平所有超说明书用药的2 438名患者中, 筛选出日剂量>10 mg的难治性高血压(RH)患者, 统计患者基本信息、超剂量用药情况等, 统计患者超剂量用药前及超剂量用药后第7天的血压值, 统计苯磺酸氨氯地平超剂量用药前后心率及肾功能参数变化, 进而对超剂量用药有效性及安全性进行评价分析。**结果** 统计得到郑州大学第一附属医院2021年苯磺酸氨氯地平超剂量用药的RH患者共193例, 其中118例来自肾脏内科, 且72%为慢性肾病(CKD)5期患者。超剂量用药后患者血压明显降低, 且以日剂量为20~30 mg时血压降幅最大, 血压达标率最高。不同年龄组患者超剂量用药后降压有效率及血压达标率无明显差异, 但40岁以上的患者不良反应发生率增加, 整体不良反应发生率为24%。**结论** 郑州大学第一附属医院苯磺酸氨氯地平超剂量用药人群多为CKD患者, 大部分患者超剂量用药后血压控制有明显改善, 且以苯磺酸氨氯地平日剂量在20~30 mg者降压效果最优, 安全性较好。

关键词: 苯磺酸氨氯地平; 难治性高血压; 超药品说明书用药; 有效性; 安全性

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2024) 01-0138-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.01.017

Analyses of efficacy and safety of off-label use of amlodipine besylate in resistant hypertension patients

ZHANG Shu, WANG Hua

The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy and safety of amlodipine besylate at doses exceeding the drug instructions in clinical practice, and to promote rational drug use in clinical practice. **Method** From January 1, 2021 to December 31, 2021, a total of 2 438 patients who exceeded the prescribed dosage of amlodipine besylate were selected from the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University. Patients with refractory hypertension (RH) with a daily dose greater than 10 mg were screened, and their basic information and overdose usage were collected. The blood pressure values of the patients before and on the 7th day after the overdose were recorded, as well as the changes in heart rate and renal function parameters before and after the overdose of amlodipine besylate. Further evaluate and analyze the effectiveness and safety of high-dose medication. **Results** The results showed that in 2021, a total of 193 patients with refractory hypertension were treated with high-dose amlodipine besylate in the hospital, of which 118 were from the nephrology department, and 72% were patients with chronic kidney disease (CKD) stage five. After high-dose medication, the patient's blood pressure significantly decreased, and the maximum blood pressure drop and blood pressure compliance rate were observed at a daily dose of 20—30 mg. There was no significant difference in the effective rate and blood pressure compliance rate of patients in different age groups after high-dose medication, but the incidence of adverse reactions increased in patients over 40 years old, with an overall adverse reaction rate of 24%. **Conclusion** The majority of patients receiving high-dose amlodipine besylate in this hospital are CKD patients, and the majority of patients show significant improvement in blood pressure control after high-dose use. Among them, amlodipine besylate with a daily dose of 20—30 mg has the best antihypertensive effect and good safety.

Key words: amlodipine besylate; resistant hypertension; off-label drug use; efficacy; safety

收稿日期: 2023-07-11

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(81803823); 河南省科技厅科技攻关项目(182102310540)

第一作者: 张淑(1998—), 女, 硕士在读, 研究方向为临床药学、药理学。E-mail: zhangshu2023@163.com

*通信作者: 王华(1982—), 女, 博士, 副主任药师, 研究方向为临床药学、中药泌尿系统药理。E-mail: wangh805@163.com

难治性高血压(RH)是指患者同时使用3种抗高血压药物后血压仍未达标^[1],所有降压药应以最大或最大耐受日剂量给药。RH也包括同时使用≥4种抗高血压药物后血压才能达到目标值的患者^[2]。RH由于血压难以控制而导致诸多继发或并发症,是困扰临床的一大难题。《2014美国成人高血压管理指南》指出当单一药物不能控制血压时,不建议增加单一药物的剂量,而是建议加用不同药理作用的降压药物联合使用^[3]。

超药品说明书用药是指使用药品的适应证、剂量、疗程、给药途径或用药人群等在国家药品监督管理部门批准的药品说明书范围以外的用药行为。苯磺酸氨氯地平为第3代钙通道阻滞剂(CCBs),具有起效平缓、作用平稳、持续时间久、抗高血压谷峰比值高的特点,患者血压波动小,临床上使用广泛^[4-5]。根据国家药品监督管理部门批准的、具有法律效应的苯磺酸氨氯地平片药品说明书,通常口服起始剂量为5 mg,1日1次,最大日剂量≤10 mg。然而,临床药师医嘱审核时经常遇到苯磺酸氨氯地平日剂量>10 mg的情况,与医生沟通,经验性认为对于RH患者,考虑到持续性高血压的危害,增加剂量可提高其降压效果和血压达标率。这种超药品说明书用药情况与目前已有的相关临床指南或专家共识推荐意见不一致,因此对其实际临床有效性及安全性进行调查和分析具有重要意义。故本研究对郑州大学第一附属医院2021年实际临床使用中的苯磺酸氨氯地平超药品说明书用药情况进行统计分析,以期对苯磺酸氨氯地平超药品说明书用药的合理性评价提供依据,为其超说明书用药提供有效性和安全性依据,促进临床合理用药。

1 资料与方法

1.1 研究设计

利用医院信息系统,导出2021年1月1日—12月31日郑州大学第一附属医院住院患者苯磺酸氨氯地平不合理用药的病例信息,共纳入2 438名患者,从中筛选出超药品说明书剂量(以下简称“超剂量”),即日剂量超过10 mg的RH患者共193例。统计患者的基本信息、苯磺酸氨氯地平片日剂量、患者超剂量前和超剂量后第7天的血压、心率、血肌酐(Scr)等指标,进一步分析苯磺酸氨氯地平超剂量的使用情况。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《ESC/ESH动脉高血压管理指南》^[1]中RH的诊断标准;(2)苯磺酸氨氯地平日剂

量>10 mg。排除标准:(1)苯磺酸氨氯地平超频次用药,但日剂量<10 mg;(2)超剂量用药后第7天无法获得血压数值;(3)超剂量用药后无法获得Scr等肾功能参数。

1.3 评估

1.3.1 患者基线特征 收集患者入院数据,包括年龄、性别、诊断、超说明书剂量医嘱科室,以及血压值、心率、Scr、肾小球滤过率(GFR)、并发症和合并用药等临床特征。患者超剂量前的血压为自入院起到苯磺酸氨氯地平超剂量起始这段时间的平均血压,该部分患者血压波动较大,统计出的超剂量前平均血压可能处于正常范围,甚至出现低血压。苯磺酸氨氯地平超剂量用药的193例患者中,17例患者联合使用了血管紧张素II受体拮抗剂(ARB),9例患者联合使用了血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI),19例患者联合使用了CCBs,13例患者联合使用了利尿剂,33例患者联合使用了β受体阻断剂,26例患者联合使用了α受体阻断剂(表1)。74例患者为在既往降压治疗的基础上增加了苯磺酸氨氯地平的剂量,10例患者为在既往降压治疗的基础上增加了一种抗高血压药物,同时增加了苯磺酸氨氯地平的剂量,3例患者为在既往降压治疗的基础上减少了一种抗高血压药物,但增加了苯磺酸氨氯地平的剂量。

表1 抗高血压药联合用药情况

Table 1 Combination use of antihypertensive drugs

联合抗高血压药类型	用药患者例数	占所有超剂量患者的百分比/%
ARB	17	8.8
ACEI	9	4.7
CCBs	19	9.8
利尿剂	13	6.7
β受体阻断剂	33	17.1
α受体阻断剂	26	13.5

1.3.2 苯磺酸氨氯地平超剂量有效性评价 为评估超剂量使用苯磺酸氨氯地平的有效性,统计患者超剂量用药前及超剂量用药后第7天的血压值,比较血压变化,并作进一步分析以判定其有效性。

1.3.3 苯磺酸氨氯地平超剂量耐受性评价 对于超剂量使用苯磺酸氨氯地平安全性的评估,主要评价患者心率及肾脏耐受性,统计苯磺酸氨氯地平超剂量用药前后心率及肾功能参数变化,包括Scr、GFR,并作进一步分析。

1.4 统计学方法

采用Excel软件统计超剂量用药患者的上述信息,分析苯磺酸氨氯地平超剂量用药的发生率,超剂量前的平均血压及日剂量增至10 mg以上第7天的平均血压。使用SPSS 26.0软件,采用配对资料的Wilcoxon符号秩检验比较超剂量前后患者收缩压及舒张压有无差异, $P<0.05$ 为有统计学差异。采用Pearson χ^2 检验评价超剂量用药后血压达标率及降压有效率有无差异, $P<0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 苯磺酸氨氯地平超剂量用药情况

2.1.1 苯磺酸氨氯地平超剂量发生率 郑州大学第一附属医院2021年超药品说明书使用苯磺酸氨氯地平住院患者共2 438例,来自肾脏内科患者1 542例,占超药品说明书用药患者的63.2%。超剂量用药RH患者共193例,其中肾脏内科的患者118例,占超剂量用药患者的61.1%,且78.0%的患者为慢性肾脏病(CKD)5期。苯磺酸氨氯地平超剂量用药占超药品说明书用药的7.9%,主要医嘱科室为肾脏内科。

2.1.2 苯磺酸氨氯地平超剂量用法用量 将超剂量用药的类型分为超频次和超单次剂量2种。超频次用药是指患者使用苯磺酸氨氯地平的单次剂量 ≤ 10 mg,使用频率超过每日1次,每日累计用药量 >10 mg。超单次剂量用药是指患者每次使用苯磺酸氨氯地平 >10 mg。在193例超剂量用药的患者中,超频次者123例,占有超剂量用药患者的63.7%,其中1日2次的患者最多,共89例(72.4%)(表2)。超单次剂量用药的患者共70例,单次用药剂量在12.5~100.0 mg,占有超剂量用药患者的36.3%,其中苯磺酸氨氯地平单次用药剂量为12.5 mg的患者最多,共39例(55.7%),见表3。

表2 苯磺酸氨氯地平超频次用药情况					
Table 2 Overfrequency use of amlodipine besylate					
单次剂量/mg	n/例			合计	占比/%
	bid	tid	qid		
5.00	0	32	1	33	26.8
7.25	1	0	0	1	0.8
7.50	13	0	0	13	10.6
10.00	75	1	0	76	61.8
合计	89	33	1	123	
占比/%	72.4	26.8	0.8		100.0

bid-1日2次;tid-1日3次;qid-1日4次。
bid-both in die; tid-third in die; qid-quarter in die.

表3 苯磺酸氨氯地平超单次剂量用药情况					
Table 3 Use of amlodipine besylate at a single dose exceeding its limit					
单次剂量/mg	n/例			合计	占比/%
	st	qd	bid		
12.5	0	0	39	39	55.7
15.0	0	0	1	1	1.4
20.0	0	1	0	1	1.4
35.0	7	2	0	9	12.9
70.0	5	5	0	10	14.3
100.0	0	8	2	10	14.3
合计	12	16	42	70	
占比/%	17.1	22.9	60.0		100.0

st-立即用;qd-1日1次;bid-1日2次。
st-statim; qd-quaque die; bid-both in die.

2.2 苯磺酸氨氯地平超剂量用药有效性分析

苯磺酸氨氯地平片起效平缓,作用时间长,半衰期在50 h左右,用药1~2周后发挥最大降压疗效,故选择苯磺酸氨氯地平超剂量用药后患者第7天的血压与超剂量前的血压作比较,评估其超剂量用药的降压有效性。在193例超剂量用药的患者中,106例患者因无法查阅超剂量用药后第7天的血压,在有效性分析中剔除,剩余87例患者纳入研究。

2.2.1 不同年龄患者苯磺酸氨氯地平超剂量用药降压效果评价 对87例患者超剂量用药前后血压值进行统计分析发现,在苯磺酸氨氯地平日剂量10 mg的基础上增加剂量后能进一步降低患者收缩压和舒张压($P<0.01$,Wilcoxon符号秩和检验),见表4。将患者按照年龄分为4个亚组进一步评价超剂量用药的降压效果发现,不同年龄段的患者超剂量用药后收缩压及舒张压均明显降低($P<0.01$,Wilcoxon符号秩和检验),且以年龄在40~<60岁的患者血压降幅最大,见表5。

参照《中药新药临床研究指导原则》血压疗效判定标准:舒张压下降不及10 mmHg(1 mmHg=133 Pa),但已经达到正常范围,或舒张压较治疗前下降10~19 mmHg,但未达到正常范围,或收缩压较治疗前下降30 mmHg视为降压具有一定有效性^[6]。观察不同年龄组患者发现,<25岁的患者苯磺酸氨氯地平超剂量用药后降压有效率为81.8%;25~<40岁的患者超剂量用药后降压有效率为76.9%;40~<60岁的患者超剂量用药后降压有效率为87.1%; ≥ 60 岁的患者超剂量用药后降压有效率为87.5%,各年龄组间降压有效率无明显差异($P>0.05$,Pearson χ^2 检验)。超剂量用药后总体降压有效率为85%,见表6。

表 4 苯磺酸氨氯地平超剂量用药前后降压效果比较

Table 4 Comparison of antihypertensive effects of amlodipine besylate before and after overdosage

血压	血压范围/mmHg		血压平均值/mmHg		平均降压幅度/mmHg	
	收缩压	舒张压	收缩压	舒张压	收缩压	舒张压
超剂量前	92.0~211.0	52.5~128.0	145.5±18.4	84.9±14.0		
超剂量后	91.0~177.0**	55.0~114.0**	132.8±16.7**	78.5±12.5**	12.7	6.4

与超剂量前比较:** $P<0.01$, 1 mmHg=133 Pa。

** $P<0.01$ vs before overdosage, 1 mmHg = 133 Pa.

表 5 不同年龄患者苯磺酸氨氯地平超剂量用药降压效果评价

Table 5 Evaluation on antihypertensive effect of overdose of amlodipine besylate in patients of different ages

年龄/岁	n/例	时间	血压范围/mmHg		血压平均值/mmHg		平均降压幅度/mmHg	
			收缩压	舒张压	收缩压	舒张压	收缩压	舒张压
<25	11	超剂量前	117.3~187.0	74.8~121.0	137.7±19.5	89.5±11.2		
		超剂量后	112.0~155.0**	65.0~105.0**	127.8±13.9**	81.2±11.3**	9.9	8.3
25~<40	13	超剂量前	92.0~170.5	68.6~109.0	141.2±20.4	91.7±16.4		
		超剂量后	105.0~165.0**	60.0~114.0**	136.3±11.9**	86.5±13.6**	5.0	5.3
40~<60	31	超剂量前	119.5~211.0	73.8~128.0	152.7±18.7	89.4±17.1		
		超剂量后	101.0~177.0**	66.0~110.0**	136.7±12.3**	81.1±9.7**	15.9	8.3
≥60	32	超剂量前	119.8~177.0	52.5~100.0	142.9±13.9	76.1±16.8		
		超剂量后	91.0~171.0**	55.0~99.0**	129.3±11.7**	71.6±11.7**	13.5	4.4

与超剂量前比较:** $P<0.01$, 1 mmHg=133 Pa。

** $P<0.01$ vs before overdosage, 1 mmHg = 133 Pa.

表 6 不同年龄段患者苯磺酸氨氯地平超剂量用药降压有效性比较

Table 6 Comparison of antihypertensive efficacy of overdose amlodipine besylate in patients of different age groups

年龄/岁	n/例	有效/例	无效/例	有效率/%
<25	11	9	2	81.8
25~<40	13	10	3	76.9
40~<60	31	27	4	87.1
≥60	32	28	4	87.5
总体	87	74	13	85.1

2021 世界卫生组织《成人高血压药物治疗指南》规定,正常成年人血压为 90 mmHg≤收缩压值<140 mmHg,60 mmHg≤舒张压值<90 mmHg^[7]。据此标准统计了患者苯磺酸氨氯地平超剂量前后的血压达标情况,从年龄分层上看,<25 岁的患者超剂量前后血压达标率分别为 54.5%、81.8%;25~<40 岁的患者超剂量前后血压达标率分别为 46.2%、53.8%,40~<60 岁的患者超剂量前后血压达标率分别为 25.8%、54.8%;≥60 岁的患者超剂量前后血压达标率分别为 50.0%、71.9%,各年龄组血压达标率无明显差异($P>0.05$, Pearson χ^2 检验)。总体上,苯磺酸

氨氯地平超剂量前血压达标患者为 36 例,达标率为 41.4%;超剂量后血压达标患者为 56 例,达标率为 64.4%,超剂量用药后患者整体血压达标率明显升高($P<0.01$, Pearson χ^2 检验),见表 7。

2.2.2 不同剂量苯磺酸氨氯地平超剂量用药降压效果比较 纳入有效性分析的 87 例患者中,超剂量使用苯磺酸氨氯地平的日剂量在 14.5~200 mg,按照日剂量将其分为 10~≤20 mg、>20~≤30 mg、>30 mg 亚组。各亚组患者超剂量用药后平均收缩压/舒张压均有明显下降($P<0.01$, Wilcoxon 符号秩和检验),且以日剂量为 >20~≤30 mg 亚组血压降幅最大。对各亚组患者超剂量使用苯磺酸氨氯地平的降压效果进行比较,结果见表 8。

评价各日剂量亚组患者超剂量使用苯磺酸氨氯地平后降压有效情况发现,10~≤20 mg 剂量组超剂量用药后降压有效率为 90.1%;>20~≤30 mg 剂量组超剂量用药后降压有效率为 66.7%;>30 mg 剂量组超剂量用药后降压有效率为 85.7%,不同日剂量亚组降压有效率比较,差异显著($P<0.05$, Pearson χ^2 检验),见表 9。

评价苯磺酸氨氯地平超剂量用药前后不同日剂量亚组患者血压达标率发现,10~≤20 mg 剂量

表 7 不同年龄段患者血压达标情况

Table 7 Blood pressure achievement rate in patients of different ages

年龄/岁	n/例	时间	达标/例	未达标/例	达标率/%	达标率提升百分比/%
<25	11	超剂量前	6	5	54.5	
		超剂量后	9	2	81.8	50.1
25~<40	13	超剂量前	6	7	46.2	
		超剂量后	7	6	53.8	16.4
40~<60	31	超剂量前	8	23	25.8	
		超剂量后	17	14	54.8	112.4
≥60	32	超剂量前	16	16	50.0	
		超剂量后	23	9	71.9	43.8
总体	87	超剂量前	36	51	41.4	
		超剂量后	56	31	64.4	55.6

表 8 不同日剂量亚组超剂量用药前后血压变化情况

Table 8 Changes in blood pressure before and after overdose medication in subgroups with different daily doses

日剂量/mg	n/例	时间	血压范围/mmHg		血压平均值/mmHg		平均降压幅度/mmHg	
			收缩压	舒张压	收缩压	舒张压	收缩压	舒张压
10~≤20	55	超剂量前	117.3~188	103.0~177.0	145.3±17.0	84.8±14.7		
		超剂量后	52.5~128.0**	60.0~110.0**	133.4±15.9**	77.8±11.4**	11.9	7.0
>20~≤30	18	超剂量前	92.0~211.0	101.0~165.0	151.4±23.5	90.3±11.1		
		超剂量后	74.5~111.0**	60.0~114.0**	133.5±14.8**	83.2±13.6**	17.9	7.1
>30	14	超剂量前	119.5~166.0	91.0~171.0	138.6±12.1	78.0±10.9		
		超剂量后	55.2~93.5**	55.0~105.0**	128.9±21.1**	75.4±13.6**	9.7	2.6

与超剂量前比较:** $P<0.01$;1 mmHg=133 Pa。

** $P<0.01$ vs before overdosage, 1 mmHg = 133 Pa.

表 9 不同日剂量亚组超剂量用药后降压有效性

Table 9 Antihypertensive efficacy of different daily dose subgroups after overdose medication

日剂量/mg	n/例	有效/例	无效/例	有效率/%
10~≤20	55	50	5	90.1
>20~≤30	18	12	6	66.7
>30	14	12	2	85.7

亚组超剂量用药前血压达标率为 45.5%,超剂量后血压达标率为 65.5%;>20~≤30 mg 剂量组超剂量前血压达标率为 16.7%,超剂量后血压达标率为 61.1%;>30 mg 剂量组超剂量前血压达标率为 57.1%,超剂量后血压达标率为 64.3%,不同日剂量亚组血压达标率不全相同($P<0.05$, Pearson χ^2 检验),见表 10。

表 10 不同日剂量亚组超剂量用药前后血压达标情况

Table 10 Blood pressure compliance before and after overdose medication in subgroups with different daily doses

日剂量/mg	n/例	时间	达标/例	未达标/例	达标率/%	达标率提升百分比/%
10~≤20	55	超剂量前	25	30	45.5	
		超剂量后	36	19	65.5	44.0
>20~≤30	18	超剂量前	3	15	16.7	
		超剂量后	11	7	61.1	265.9
>30	14	超剂量前	8	6	57.1	
		超剂量后	9	5	64.3	12.6

2.2.3 苯磺酸氨氯地平超剂量单次给药与多次给药降压效果比较 在纳入有效性分析的 87 例患者

中,苯磺酸氨氯地平每日用药频次为单次给药者 14 例,多次给药者 73 例。超剂量用药后,多次给药的

患者收缩压及舒张压均明显降低 ($P<0.01$, Wilcoxon 符号秩和检验), 单次给药的患者收缩压明显降低 ($P<0.01$, Wilcoxon 符号秩和检验), 舒张压无明显统计学差异 ($P>0.05$, Wilcoxon 符号秩和检验)。结果见表 11。

2.3 苯磺酸氨氯地平超剂量用药安全性分析

从心率及肾功能 2 个方面来评估苯磺酸氨氯地平超剂量用药的安全性, 在纳入有效性分析的 87 例超剂量的患者中, 11 例患者无法查阅超剂量后 Scr 的数据, 在安全性的分析中剔除。苯磺酸氨氯地平

超剂量用药后 8 例患者心率加快, 8 例患者 Scr 明显升高, GFR 下降, 整体不良反应的发生率为 21.1% (16/76), 且患者年龄在 40 岁以上, 苯磺酸氨氯地平日剂量超过 30 mg 的人群不良反应发生率最高 (表 12、13)。除此之外, 患者无其他明显不良反应发生, 如水肿、头痛等。另外, 在 76 例患者中, 苯磺酸氨氯地平每日用药频次为单次给药者有 13 例, 多次给药者有 63 例, 超剂量用药后, 不良反应占比分别为, 单次给药 15.4% (2/13), 多次给药 22.2% (14/63)。

表 11 苯磺酸氨氯地平超剂量单次给药与多次给药降压效果比较

Table 11 Comparison of antihypertensive effects of amlodipine besylate after single and multiple overdose administration								
给药频次	n/例	时间	血压范围/mmHg		血压平均值/mmHg		平均降压幅度/mmHg	
			收缩压	舒张压	收缩压	舒张压	收缩压	舒张压
1	14	超剂量前	119.5~176.0	55.2~89.3	138.4±13.9	75.9±9.4		
		超剂量后	91.0~171.0**	55.0~96.0	127.6±20.3**	72.6±10.9	10.8	3.3
>1	73	超剂量前	92.0~211.0	52.5~128.0	146.8±18.8	86.6±14.0		
		超剂量后	101.0~177.0**	60.0~114.0**	133.8±15.7**	79.6±12.5**	13.0	7.0

与超剂量前比较: ** $P<0.01$, 1 mmHg=133 Pa。
** $P<0.01$ vs before overdosage, 1 mmHg=133 Pa.

表 12 不同年龄患者苯磺酸氨氯地平超剂量用药不良反应发生情况

Table 12 Adverse reactions of overdose amlodipine besylate in patients of different ages							
年龄/岁	n/例	时间	不良反应/例	不良反应发生率/%	心率/(次·min ⁻¹)	Scr/(μmol·L ⁻¹)	GFR/(mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)
<25	10	超剂量前			80~86	400~792	7.5~9.1
		超剂量后	2	20.0	112~124	429~832	7.1~8.4
25~<40	13	超剂量前			79~84	59~280.3	7.8~114.4
		超剂量后	2	15.4	85~97	105~405	11.8~98.3
40~<60	27	超剂量前			63~105	80~1 280	3.5~101.4
		超剂量后	6	22.2	77~114	93~1 144	4.2~84.5
≥60	26	超剂量前			75~80	223~712	6.4~24.7
		超剂量后	6	23.1	97~112	260~876	4.7~19.6

表 13 不同日剂量亚组苯磺酸氨氯地平超剂量用药不良反应发生情况

Table 13 Adverse reaction occurrence of amlodipine besylate overdose in subgroups with different daily doses							
剂量/mg	n/例	时间	不良反应/例	不良反应发生率/%	心率/(次·min ⁻¹)	Scr/(μmol·L ⁻¹)	GFR/(mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)
10~≤20	49	超剂量前			63~105	59~1 280	3.5~114.4
		超剂量后	12	24.5	77~124	93~1 144	4.2~98.3
>20~≤30	14	超剂量前			63~120	77~1 185	4.0~136.3
		超剂量后	0	0	64~114	62~980	5.1~358
>30	13	超剂量前			75~79	80~280	7.8~101.4
		超剂量后	4	30.8	97~98	93~405	7.3~84.5

3 讨论

超药品说明书用药现象普遍存在^[8-10],由于医学实践的快速发展,药品说明书更新具有一定滞后性,但超药品说明书用药并不完全等同于不合理用药,对于某些特殊人群及难治性疾病,超药品说明书用药具有一定合理性与必要性。

RH患者往往存在多种并发症,血压达标率较低。在多种药物联合用药后血压仍未控制的情况下,临床上经常存在超药品说明书使用降压药情况,以期增强降压效果^[11]。CCBs类药物是临床最常用的降压药物之一,其中苯磺酸氨氯地平使用较为广泛,也是郑州大学第一附属医院最常见的超说明书使用降压药。2021年郑州大学第一附属医院苯磺酸氨氯地平超剂量用药的RH患者共193例,其中大多为肾脏内科患者,这与已有的报道一致^[12]。2016年一项全国性调查显示,CKD患者的高血压患病率达到71.2%,但控制率仅为15%^[13]。高血压与CKD互为病因和加重因素。高血压加剧肾脏病变引起肾功能减退,形成恶性循环,从而导致肾脏病患者的高致残率和死亡率^[14]。此外,研究表明,CKD患者高血压患病率及严重程度与CKD分期呈负相关^[15]。在本研究中,发现郑州大学第一附属医院在多药联合且足量使用仍不能使血压达标而超剂量使用苯磺酸氨氯地平的CKD患者共118例,其中72%为CKD 5期患者,6%为CKD 4期患者,4%为CKD 3期患者,其余为肾病综合征及肾炎等患者。

由于超药品说明书用药并没有严格的临床试验验证,存在未知诊疗风险,因此,评价其有效性及安全性对明确超药品说明书用药实际临床价值具有重要意义。最近1项调查显示,苯磺酸氨氯地平超剂量用药后可降低大多数患者的收缩压和舒张压,且日剂量为20 mg左右时,降压效果更优且不良反应发生率较低^[16]。在本研究中,发现在CKD人群中,苯磺酸氨氯地平超剂量用药后患者血压明显降低,且收缩压降低更为显著。苯磺酸氨氯地平日剂量为20~30 mg时血压值降幅最大,同时血压达标率最高且患者耐受性较好。临床上合并糖尿病、蛋白尿或其他需要强化降压的并发症可考虑使用。当日剂量超过30 mg时,患者血压达标率没有明显提高,同时心率加快、Scr升高不良反应发生率增加。此外,根据治疗过程中的用药频次,进一步评估了单次给药与多次给药的有效性,结果表明,苯磺酸氨氯地平每日多次给药的患者在超剂

量用药后,收缩压及舒张压均有显著下降,而单次给药的患者收缩压显著降低,但舒张压无明显统计学差异。进一步观察了这两组患者超剂量用药后的不良反应发生情况,单次给药的患者发生不良反应的占比为20%,多次给药占比为24%。因此,认为日剂量低于30 mg的苯磺酸氨氯地平超剂量用药对血压达标有一定临床应用价值,且每日多次给药收缩压和舒张压均有明显下降,但发生不良反应风险也在增加,临床用药中,需综合考虑,权衡患者受益和风险2个方面,实现个体化用药。

对于不同年龄组的患者,超剂量用药后血压均明显降低,且以40~<60岁的患者血压降幅最大,血压达标率最高,但同时不良反应事件增加,主要包括心率加快及肾功能下降。为进一步明确年龄与苯磺酸氨氯地平超剂量用药降压疗效的关系,对各年龄组患者降压有效率及血压达标率进行了统计学分析,结果显示各组患者降压有效率及血压达标率无明显统计学差异。其他苯磺酸氨氯地平年龄相关性降压作用评价的报道同样显示,无论年龄大小,苯磺酸氨氯地平增量后均具有良好的降压疗效^[17-18],但年龄较大的患者更易发生头痛、水肿、心率加快等不良反应^[19]。这些结果表明苯磺酸氨氯地平降压疗效可能不受年龄影响,但随着年龄的增加,患者不良反应的发生率增加。

综上所述,发现郑州大学第一附属医院苯磺酸氨氯地平超剂量用药的RH患者多为CKD患者,大部分患者超剂量使用苯磺酸氨氯地平后血压控制有明显改善,且以日剂量为20~30 mg血压降幅最大,血压达标率最高,且安全性较好。因此,认为不超过30 mg的超剂量使用苯磺酸氨氯地平对RH具有一定临床应用价值,但对于40岁以上的患者,需警惕心率加快,肾功能下降等用药风险。

本研究的样本量相对较小、大多患者基础疾病多、联合用药多,分析存在着一定的局限性,因此,不能完全证实血压的改善仅仅是由于研究药物的使用引起的,需要样本量更大的前瞻性临床试验来证实本研究的发现。此外,超药品说明书用药存在患者的安全隐患与医方的法律责任风险,故临床医师应严格谨慎用药。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension:

- The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension [J]. J Hypertens, 2018, 36(10): 1953-2041.
- [2] Carey R M, Calhoun D A, Bakris G L, et al. Resistant hypertension: Detection, evaluation, and management: A scientific statement from the American Heart Association [J]. Hypertension, 2018, 72(5): e53-e90.
- [3] 王鸿懿, 孙宁玲. 2014美国成人高血压管理指南介绍 [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2014, 6(1): 74-82.
Wang H Y, Sun N L. Introduction of 2014 American adult hypertension management guidelines [J]. Chin J Front Med Sci Electron Version, 2014, 6(1): 74-82.
- [4] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国医师协会高血压专业委员会. 高血压合理用药指南(第2版) [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2017, 9(7): 28-126.
Committee of Experts on Rational Drug Use of the National Health and Family Planning Commission of the P. R. CHINA, Chinese Medical Doctor Association Hypertension Committee. Guidelines for rational drug use in hypertension (2nd edition) [J]. Chin J Front Med Sci: Electron Version, 2017, 9(7): 28-126.
- [5] 李珍, 计一平, 闻俊, 等. 苯磺酸氨氯地平片人体药动力学和相对生物利用度研究 [J]. 第二军医大学学报, 2008, 29(11): 1407-1409.
Li Z, Ji Y P, Wen J, et al. Pharmacokinetics and relative bioavailability of amlodipine besylate tablet in healthy volunteers [J]. Acad J Second Mil Med Univ, 2008, 29(11): 1407-1409.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
Zheng X Y. Guiding Principles for Clinical Research of New Traditional Chinese Medicine [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2002.
- [7] 张建玲, 李刚. 2021世界卫生组织《成人高血压药物治疗指南》解读 [J]. 中华高血压杂志, 2023, 31(1): 18-20.
Zhang J L, Li G. Interpretation of the 2021 World Health Organization's «Guidelines for Drug Treatment of Adult Hypertension» [J]. Chin J Hypert, 2023, 31 (1): 18-20.
- [8] 李天姿, 金彦, 唐淑含. 某儿童医院门诊超说明书用药情况调查分析 [J]. 中国药理学杂志, 2022, 57(23): 2030-2034.
Li T Z, Jin Y, Tang S H. A survey of off-label drug use in outpatient of a children's hospital [J]. Chin Pharm J, 2022, 57(23): 2030-2034.
- [9] 杜朝阳, 史强, 邵魏, 等. 基于前置处方审核系统的儿童专科医院内科门诊急诊超说明书用药合理性分析 [J]. 中国现代应用药理学, 2022, 39(12): 1551-1557.
Du Z Y, Shi Q, Shao W, et al. Rationality analysis of off-label use in outpatient and emergency department of cardiology in children's specialized hospital based on pre-prescription review system [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2022, 39(12): 1551-1557.
- [10] 崔学艳, 时银萍, 时海燕, 等. 超说明书用药管理及药学服务模式探讨 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(9): 751-754.
Cui X Y, Shi Y P, Shi H Y, et al. Investigation on modes of management and pharmaceutical service of off-label drug use [J]. Chin J Hosp Pharm, 2016, 36(9): 751-754.
- [11] 刘贺萍, 梁琼枝, 李晋, 等. 主动脉夹层并发高血压口服超常剂量降压药的疗效和安全性分析 [J]. 今日药学, 2015, 25(12): 846-849.
Liu H P, Liang Q Z, Li J, et al. Efficacy and safety analysis of oral extraordinary amounts of antihypertensive drugs for treatment of aortic dissection complicated with hypertension [J]. Pharm Today, 2015, 25(12): 846-849.
- [12] 王惠霞, 欧阳玉龙, 张谊, 等. 我院肾内科超说明书用药情况分析 [J]. 中南药学, 2020, 18(2): 310-313.
Wang H X, Ouyang Y L, Zhang Y, et al. Off-label use of drugs in the Department of Nephrology in our hospital [J]. Cent South Pharm, 2020, 18(2): 310-313.
- [13] Zhang W, Shi W, Liu Z S, et al. A nationwide cross-sectional survey on prevalence, management and pharmacoepidemiology patterns on hypertension in Chinese patients with chronic kidney disease [J]. Sci Rep, 2016, 6: 38768.
- [14] 邵凤民. 中国CKD合并高血压患者血压管理中国专家共识 [A]/中国中西医结合学会肾脏疾病专业委员会2018年学术年会专题讲座汇编 [C]. 重庆: 河南省人民医院, 中国中西医结合学会, 2018.
- [15] Zheng Y, Cai G Y, Chen X M. Prevalence, Awareness, and Treatment Rates in Chronic Kidney Disease Patients with Hypertension in China (PATRIOTIC) Collaborative Group. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the non-dialysis chronic kidney disease patients [J]. Chin Med J, 2013, 126(12): 2276-2280.
- [16] 梁珊珊, 陈旺, 唐崑. 105例住院患者超药品说明书剂量使用苯磺酸氨氯地平片调查与分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(8): 993-995, 1000.

- Liang S S, Chen W, Tang K. Investigation and analysis on overdose using of amlodipine besylate tablets on 105 inpatients [J]. *Eval Anal Drug Use Hosp China*, 2020, 20 (8): 993-995, 1000.
- [17] Schmieder R E, Böhm M. Efficacy and safety of olmesartan medoxomil plus amlodipine in age, gender and hypertension severity defined subgroups of hypertensive patients [J]. *J Hum Hypertens*, 2011, 25(6): 354-363.
- [18] Kreutz R, Ammentorp B, Laeis P, et al. Efficacy and tolerability of triple-combination therapy with olmesartan, amlodipine, and hydrochlorothiazide: A subgroup analysis of patients stratified by hypertension severity, age, sex, and obesity [J]. *J Clin Hypertens*, 2014, 16(10): 729-740.
- [19] Lewin A J, Izzo J L, Melino M, et al. Combined olmesartan, amlodipine, and hydrochlorothiazide therapy in randomized patients with hypertension: A subgroup analysis of the TRINITY study by age [J]. *Drugs Aging*, 2013, 30(7): 549-560.

[责任编辑 刘东博]