

拉西地平联合厄贝沙坦对老年单纯收缩期高血压患者的药效分析

白海星¹, 郭晓萍²

(1. 山西医科大学汾阳学院药理教研室, 山西 汾阳 032200; 2. 山西省汾阳医院心内科)

摘要: **目的** 探讨拉西地平联合厄贝沙坦对老年单纯收缩期高血压(ISH)患者的脉压、尿 β_2 微球蛋白、尿酸及血浆同型半胱氨酸的影响。 **方法** 回顾性选择68例老年ISH患者,按所采用的治疗方法分为观察组及对照组,每组34例。观察组给予拉西地平4 mg/天,厄贝沙坦150 mg/天,均在早餐后服用;对照组给予苯磺酸氨氯地平片5 mg/天,早餐后服用,疗程12周。治疗期间均予低盐、低脂、低嘌呤饮食并戒烟酒。检测两组在治疗前后脉压、尿 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、尿酸(UA)、血浆同型半胱氨酸(Hcy)和空腹血糖(FBG)的水平。 **结果** 经12周治疗,观察组脉压、尿 β_2 -MG、UA及Hcy水平明显下降($P < 0.05$),FBG无明显变化($P > 0.05$);对照组脉压比治疗前降低($P < 0.05$),尿 β_2 -MG、UA及Hcy水平治疗前后比较差异无统计学意义($P > 0.05$),FBG无明显变($P > 0.05$);与对照组相比,观察组脉压、尿 β_2 -MG、UA、Hcy水平明显降低,两组比较差异明显($P < 0.05$),FBG组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组不良反应发生率为2/34(5.8%),对照组为3/34(8.8%)($P > 0.05$)。 **结论** 对于老年ISH患者,拉西地平联合厄贝沙坦可以平稳降低脉压,在一定程度上发挥保护肾脏的作用,是安全有效的药物。

关键词: 拉西地平; 厄贝沙坦; 单纯收缩期高血压; 老年患者

中图分类号: R544.1 **文献标识码:** A

Pharmacological Effect Analysis of Lacidipine Combined with Irbesartan in Elderly Patients with Isolated Systolic Hypertension

BAI Haixing, GUO Xiaoping

(Department of Pharmacology, Fenyang College of Shanxi Medical University, Fenyang, Shanxi 032200, China)

Abstract: **Objective** To investigate lacidipine combined with Irbesartan effect on the pulse pressure, urine β_2 -microglobulin, uric acid and serum Homocysteine Level of elderly patients with the isolated systolic hypertension. **Methods** 68 elderly patients with isolated systolic hypertension disease from Fenyang Hospital in Shanxi Province were selected and randomly divided into observation group ($n = 34$) and control group ($n = 34$). The observation group was administered the lacidipine tablet 4 mg qd and the irbesartan tablets 150 mg qd after breakfast, and the control group was administered the amlodipine besylate tablets 5 mg qd after breakfast. During treatment, the patients should receive low-salt, low-fat and low-purine diets, abstain from alcohol and smoking. After 12 weeks, the blood pressure, urine β_2 -microglobulin, uric acid, serum homocysteine level and fasting blood-glucose level were collected. **Results** After 12-week treatment, pulse pressure, urine β_2 -microglobulin, uric acid and serum homocysteine levels of observation group decreased obviously ($P < 0.05$), FBG levels had no statistical difference ($P > 0.05$). Before and after treatment, pulse pressure of the control group decreased obviously ($P < 0.05$), urine β_2 -microglobulin, uric acid, FBG and serum homocysteine levels had no statistical difference ($P > 0.05$). Compared with control group, pulse pressure, urine β_2 -microglobulin, uric acid and serum homocysteine levels of the observation group were obviously lower ($P < 0.05$), FBG levels had no statistical difference ($P > 0.05$). The Ad-

verse Reaction (ADR) incidence rate of the observation group was 5.8%, while that of the control group was 8.8%. The rate of ADR of these two groups was not different significantly ($P > 0.05$). **Conclusion** Combined therapy with lacidipine and irbesartan can smoothly decrease pulse pressure of elderly patients with isolated systolic hypertension and play a role of kidney protection to a certain extent. Both of the drugs are safe and effective.

Key words: lacidipine; irbesartan; isolated systolic hypertension; elderly patient

随着中国逐渐步入老龄社会,单纯收缩期高血压(isolated systolic hypertension, ISH)患病率逐年增加^[1], >60 岁人群 ISH 患病率为 10.2%^[2],已成为老年高血压的常见类型,表现为收缩压(systolic blood pressure, SBP)升高,脉压增大。在中国收缩期高血压研究中显示 >60 岁人群的基线脉压水平与全因死亡、心血管死亡、卒中和冠心病发病均呈显著正相关^[3]。老年人脉压已成为比收缩压和舒张压(diastolic blood pressure, DBP)更重要的危险因素^[4],成为心血管事件重要的预测因子。在中国高血压人群中,约 91% 男性和 63% 女性血浆同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)高于 10 $\mu\text{mol/L}$,平均水平为 15 $\mu\text{mol/L}$ ($\geq 16 \mu\text{mol/L}$ 为高 Hcy 血症)^[5], Hcy 升高与心血管疾病关系密切,尤其合并高 Hcy 时危害更大^[6]。此外尿酸(uric acid, UA)也会随年龄增加而升高,高尿酸血症作为独立预测心血管危险事件和肾脏疾病的因子已得到越来越多的认可^[7]。因此本研究对拉西地平联合厄贝沙坦治疗老年 ISH 患者临床资料进行了回顾性分析,以探讨其是否能降低脉压保护肾脏,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选择 2012 年 2 月~2013 年 1 月在本院门诊治疗首次诊断为老年 ISH 的病例 68 例。诊断标准采用《中国高血压防治指南(2010 年)》^[7]和《老年高血压的诊断与治疗中国专家共识(2011 年)》^[3]:年龄 ≥ 60 岁、血压持续或 3 次以上,非同日坐位收缩压 $\geq 140 \text{ mmHg}$,舒张压 $< 90 \text{ mmHg}$,则为老年单纯收缩期高血压。全部入选患者签署知情同意书,排除继发性高血压、心肺肝肾功能不全、双侧肾动脉狭窄、糖尿病、脑卒中、高 Hcy 血症、高尿酸血症、肿瘤及近期使用利尿剂的患者。按照治疗方法不同将 68 例患者分成两组,其中观察组 34 例,男性 23 例,平均年龄 65.5 ± 4.1 岁,女性 11 例,平均年龄 65.8 ± 5.4 岁。对照组 34 例,男性 21 例,平均

年龄 67.6 ± 7.5 岁,女性 13 例,平均年龄 69.5 ± 6.2 岁。两组患者在年龄、性别、病程、Hcy、UA、尿 $\beta_2\text{-MG}$ 、FBG 水平等方面具有可比性($P > 0.05$)。

1.2 方法

观察组给予拉西地平(哈药三精制药公司生产)4 mg/天,厄贝沙坦(赛诺菲公司生产)150 mg/天,均在早餐后服用;对照组给予苯磺酸氨氯地平片(辉瑞制药公司生产)5 mg/天,早餐后服用,疗程 12 周。治疗期间均予低盐、低脂、低嘌呤饮食并戒烟酒。按国际标准要求测右上臂肱动脉血压,测量 3 次取其平均值记录,并计算脉压。检测两组在治疗前后尿 $\beta_2\text{-MG}$ 、UA、Hcy 和空腹血糖(fasting blood-glucose, FBG)的水平。

1.3 统计学方法

采用 SPSS17.0 软件对收集数据进行分析,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$,组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 时认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组脉压变化情况的比较

经 12 周治疗后,观察组与对照组脉压均明显下降($P < 0.05$);两组治疗后结果比较差异有统计学意义($P < 0.05$)(表 1)。

2.2 两组尿 $\beta_2\text{-MG}$ 、UA、Hcy 水平的比较

经 12 周治疗后,观察组 $\beta_2\text{-MG}$ 、UA、Hcy 水平下降明显($P < 0.05$);对照组无明显下降($P > 0.05$);两组治疗后结果比较差异有统计学意义($P < 0.05$)(表 1)。

2.3 两组 FBG 水平的比较

经 12 周治疗后,两组治疗前后 FBG 均无明显变化($P > 0.05$);两组治疗后结果比较差异无统计学意义($P > 0.05$)(表 1)。

2.4 不良反应发生情况

在 12 周治疗期间,观察组出现踝部水肿 1 例、头痛 1 例可以耐受;对照组出现头晕 1 例、便秘 1 例、面部潮红 1 例。观察组不良反应发生率为 2/34

表1 两组治疗前后血压、脉压、尿 β₂-MG、UA、Hcy 和 FBG 水平的比较

指 标	观察组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
SBP (mmHg)	164.0 ± 12.6	134.0 ± 7.6	152.0 ± 14.3	130.0 ± 6.8
DBP (mmHg)	86.2 ± 3.5	80.6 ± 6.0	85.1 ± 6.2	79.3 ± 7.5
脉压 (mmHg)	76.8 ± 8.4	49.5 ± 3.6 ^{ab}	68.9 ± 7.8	62.7 ± 2.4 ^a
尿 β ₂ -MG (mg/L)	0.25 ± 0.02	0.09 ± 0.06 ^{ab}	0.23 ± 0.01	0.21 ± 0.03
UA (μmol/L)	375.2 ± 45.5	307 ± 67.5 ^{ab}	364.3 ± 65.2	358.9 ± 45.2
Hcy (μmol/L)	13.60 ± 2.30	12.20 ± 1.90 ^{ab}	12.43 ± 3.50	12.36 ± 2.70
FBG (mmol/L)	5.40 ± 1.30	5.58 ± 1.01	6.01 ± 1.21	5.90 ± 1.0

与同组治疗前比较,a:*P* < 0.05;与对照组治疗后比较,b:*P* < 0.05

(5.8%),对照组为3/34(8.8%),两组比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

3 讨 论

ISH已成为老年高血压的常见类型,严重威胁着老年人的身体健康。随着年龄增高,大动脉中层弹力纤维减少,胶原含量及钙质沉着增多,血管腔变窄、硬度增加、弹性下降。宽脉压增加了动脉的牵拉,增大血管壁所受压力,其弹性成分容易断裂,造成内膜损伤、大动脉弹性进一步减退,成为老年人ISH发病及引起靶器官功能损害的重要机制^[8]。大量临床研究也表明,脉压增大(>40 mmHg)是重要的心血管事件预测因子,是高血压肾脏损害的独立危险因素^[1]。部分ISH患者伴有血浆Hcy升高,进一步促进钙离子(Ca²⁺)在血管平滑肌细胞内聚集,内皮细胞合成内皮素,抑制一氧化氮(nitric oxide, NO)的合成与降解,促进心血管细胞增殖,同时促进血管壁弹力纤维溶解和胶原纤维合成,弹性减退,导致患者收缩压升高和脉压增大,促进动脉粥样硬化的发生,显著增加心脑血管病事件的风险、损害肾脏^[9]。

本次研究观察组选用的拉西地平稳态时终末半衰期(*t*_{1/2})12~15 h,脂溶性远高于其他钙离子拮抗剂,在细胞膜的脂质双层中沉积,并在清除阶段不断释放到结合部位^[10],对血管具有高度的选择性,通过阻滞电压依赖性L-型钙通道而减少跨膜Ca²⁺内流,具有抗内皮素作用,可能增加NO的释放,产生持久的降压作用和抗动脉粥样硬化作用^[11]。拉西地平还可降低血浆Hcy水平,稳定血管内皮功能,可能与其抗动脉粥样硬化有关。此药起效缓慢,大部分在肝脏代谢,可明显增加肾血流量,但不影响肾小球滤过率^[12],代谢产物主要通过胆道从粪便排

出,对肾脏具有一定的保护作用。
在高血压状态下肾脏出现微血管病变,缺氧引起的血乳酸水平增高使尿酸清除减少,增加了尿酸形成过程中的底物,出现尿酸潴留,促使血管平滑肌增殖,损伤内膜,使NO生成减少,肾素水平上调,激活肾素血管紧张素醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS),使血压进一步增高、损害肾脏^[13]。尿酸浓度增高时,尿酸微结晶析出,沉积于血管壁,引起局部炎症反应,直接损伤血管内膜,诱发和加重动脉粥样硬化^[14]。尿酸的升高与心血管疾病有显著相关性,已成为心血管死亡或不良心血管事件的独立危险因素^[15]。通过测定尿β₂-MG水平可以早期发现对肾脏的损害。

联用的厄贝沙坦是长效血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ, Ang Ⅱ)受体拮抗药(半衰期12~20 h)可通过选择性地阻断Ang Ⅱ与血管紧张素受体亚型1(angiotensin receptor, AT1)的结合,抑制血管收缩和醛固酮释放,激活激肽—一氧化氮—环磷酸鸟苷(激肽-nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate, 激肽-NO-CGMP)系统,舒张血管,改善血管内皮功能,抑制心血管细胞的增殖肥大。通过降低肾小球毛细血管内压,激活纤溶酶原激活物,促进细胞外基质降解,减少内皮素过度分泌,抑制其介导的促系膜细胞生长作用,有利于肾脏的保护^[16]。此外厄贝沙坦还可以缓解钙离子拮抗剂扩血管作用引起的外周水肿和RAS系统的激活,降低不良反应的发生。因此二者联用可以协同干预升压机制,增强降压效应,延长作用时间,改善血管内皮功能,抑制Ang Ⅱ、醛固酮和内皮素介导的促细胞生长作用,减少和促进尿酸的排泄,延缓心肾损害。

本次研究数据显示二者联用后在降低脉压、尿β₂-MG、UA、Hcy水平方面短期内优于苯磺酸氨氯地平(*P* < 0.05),用药期间两组均无严重不良反应发

生,舒张压平均高于 65 mmHg,对 FBG 无明显影响 ($P>0.05$),不良反应发生率两组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。二者联用可协同平稳地降低脉压,延缓肾脏损害,降低心脑血管事件的风险,对老年 ISH 患者是安全有效的。由于样本例数少,观察时间短,对于患者出现血浆 Hcy 水平下降的机制及脉压与远期预后的关系,还需进一步观察和研究。

在老年人群用药时要考虑药代动力学和药效动力学会随着年龄的增大出现改变,药物吸收速度减慢、时间延长,生物利用度无明显变化,药理作用增强^[17]。在用药期间要注意:①舒张压不宜 < 65 mmHg,避免低灌注对老年人造成损害;②情绪、季节和体位的变化出现明显的血压波动及餐后低血压、诊室高血压;③注意测量立位血压;④改善生活方式。因此在强调用药个体化、耐受降压治疗的前提下,应平稳降压达标,以减少药物相互作用带来的影响。

参考文献:

- [1] Franklin SS, Gustin W, Wong ND, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: The Framingham Heart Study [J]. *Circulation*, 1997, 96: 308-315.
- [2] 王薇,赵冬. 中国老年人高血压的流行病学[J]. *中华老年医学杂志*, 2005, 24: 246-247.
- [3] China experts consensus of diagnosis and treatment of hypertension in old people[J]. *Chinese Journal of Cardiovascular Research*, 2011, 9: 801-808 (in Chinese).
- [4] Franklin SS, Larson MG, Khan SA, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study [J]. *Circulation*, 2001, 103(9): 1245-1249.
- [5] 李建平,霍勇,刘平,等. 马来酸依那普利叶酸片降压、降同型半胱氨酸的疗效和安全性[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2007, 39: 614-618.
- [6] Bogdanski P, Ewa Miller-Kasprzak E, Pupek—Musialik D, et al. Homocysteine, atherosclerosis, and endothelial progenitor cells in hypertension[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2012, 50: 1107-1113.
- [7] 中国高血压防治指南修订委员会. 2010 版中国高血压防治指南 [M]. *中华高血压杂志*, 2011, 8(19): 701-743.
- [8] Steed MM, Tyagi SC. Mechanisms of cardiovascular remodeling in hyperhomocysteinemia [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 15: 1927-1943.
- [9] 张明望,罗俊. H 型高血压的病因及发病机制[J]. *心血管病学进展*, 2012 33(2): 253-256.
- [10] Sidorenko BA, Stetsenko TM, Preobrazhenskii DV, et al. Third generation of calcium antagonists: focus on lacidipine [J]. *Kardiologiia*, 2002, 42(12): 81-90.
- [11] Crespi F, Vecchiato E, Lazzarini C, et al. Electronchemical evidence that lacidipine stimulates release of nitrogen monoxide in rat aorta [J]. *Neurosci Lett*, 2008, 298(3): 171-174.
- [12] 孙宁玲,吴兆苏,王文,等. 二氢吡啶类钙通道阻滞剂在慢性稳定性冠心病中应用中国专家共识[J]. *中国心血管杂志*, 2012, 17(4): 241-244.
- [13] Watanabe S, Kang DH, Feng L, et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis salt-sensitivity [J]. *Hypertension*, 2002, 40(3): 355-360.
- [14] 叶祖峰,谢小武,张莲秀,等. 急性缺血性脑卒中患者尿酸和高敏 C 反应蛋白检测的临床意义[J]. *中南医学科学杂志*, 2012, 40(6): 591-593.
- [15] 张新娅,韩雅玲,荆全民,等. 老年冠心病患者心血管病危险因素与冠状动脉病变程度的相关性分析[J]. *解放军医学杂志*, 2011, 36(4): 340-343.
- [16] Singh VP, Le B, Bhat VB, et al. High glucose induced regulation of intracellular angiotensin II synthesis and nuclear redistribution in cardiac myocytes [J]. *J Heart Circphysiol*, 2007, 293(2): 939-948.
- [17] Filippatos TD, Mikhailidis DP. Lipid-lowering drugs acting at the level of the gastrointestinal tract [J]. *Curr Pharm Des*, 2009, 15(5): 490-516.

(此文编辑:朱雯霞)