

不同降压药物对原发性高血压患者血压变异的影响

傅雪芹, 教学容

(重庆市长寿区人民医院心血管内科, 重庆长寿 401220)

摘要:目的 探讨氨氯地平片、依那普利、替米沙坦、美托洛尔对原发性高血压患者血压变异性(BPV)的影响。方法 将 120 例原发性高血压患者分为氨氯地平片、依那普利、替米沙坦、美托洛尔组, 每组 30 例。采用动态血压监测(ABPM)并分析患者治疗前与治疗 8 周 BPV。结果 氨氯地平、替米沙坦降压作用较为显著, 美托洛尔对舒张压的降压效果明显, 依那普利降压作用不明显。氨氯地平片和替米沙坦能在大多时间段降低 BPV, 氨氯地平片主要降低日间舒张压变异, 而替米沙坦夜间降低 BPV 明显; 美托洛尔和依那普利 24 h 血压变异中日间收缩压变异升高, 夜间血压变异减小。结论 氨氯地平片、依那普利、替米沙坦、美托洛尔均可降低原发性高血压患者的血压, 但对患者 BPV 的影响在不同时间段存在差别, 降压药物对 BPV 的作用与降压效应不一致。

关键词: 降压, 控制性; 降压药; 高血压; 血压变异性; 动态血压监测

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.12.016

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)12-1454-03

Research on impact of different anti-hypertensive agents on blood pressure variability in patients with primary hypertension

Fu Xueqin, Ao Xuerong

(Department of Cardiology, Changshou District People's Hospital, Changshou, Chongqing 401220, China)

Abstract: Objective To explore the impact of amlodipine, enalapril, telmisartan and metoprolol on the blood pressure variability (BPV) in the patients with essential hypertension(EH). **Methods** 120 patients with EH were divided into the amlodipine, enalapril, telmisartan and metoprolol groups with 30 cases in each group. The ambulatory blood pressure monitoring(ABPM) was adopted and BPV before treatment and after 8-week treatment was observed. **Results** The anti-hypertensive effect of amlodipine and telmisartan was more obvious, and the anti-hypertensive effect of metoprolol on the diastolic blood pressure was significant, but the anti-hypertensive effect of enalapril was unobvious. Amlodipine and telmisartan lowered BPV at most time. Amlodipine mainly reduced the daytime diastolic BPV, while telmisartan reduced the night BPV significantly; metoprolol and enalapril increased the daytime systolic BPV and decreased the nighttime BPV in 24 h BPV. **Conclusion** Amlodipine, enalapril, telmisartan and metoprolol can reduce the blood pressure in the patients with EH, but their influences on BPV have difference. The impact of different anti-hypertensive drugs on BPV is inconsistent with the anti-hypertensive effect.

Key words: hypotension, controlled; antihypertensive drugs; hypertension; blood pressure variability; ambulatory blood pressure monitoring

原发性高血压是严重危害人类健康的常见的心血管疾病, 其患病率随着年龄的增长而增加, 有调查显示, 中国成人人群中原发性高血压的患病率已达 18.8%^[1]。长期的高血压可能导致机体发生脑卒中、高血压性心脏病、肾衰竭等严重靶器官的损伤。近年研究认为, 血压对人体危害的观察指标除了血压水平外, 还有血压变异性(blood pressure variability, BPV), 且认为 BPV 可能是心脑血管病和高血压靶器官损伤发生的独立性观察指标。通过研究不同降压药作用血压变异效果, 指导临床针对不同患者 24 h 血压变异, 合理选择用药以降低血压变异, 减轻靶器官的损伤, 降低心脑血管病风险。本研究运用动态血压监测(ambulatory blood pressure monitoring, ABPM)仪检测患者 24 h 血压, 比较服用降压药物治疗后对机体 BPV 的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 1~12 月在本院诊断的住院或者门诊轻、中度原发性高血压患者 120 例, 其中男 66 例, 女 54 例; 年龄 45~76 岁, 平均(56.9±12.2)岁; 病程 4~20 年, 平均(12.7±6.1)年。所有患者符合 2010 年中国高血压防治指南

诊断标准。有心、脑、肝、肾等器官严重疾患如恶性高血压、急性肾小球肾炎、心绞痛、未控制的糖尿病患者等; 继发性高血压、肿瘤、妊娠、哺乳者, 精神疾病者均不纳入本研究。

1.2 方法

1.2.1 患者分组 入选患者按序编号, 采用随机数字法分为氨氯地平组、依那普利组、替米沙坦组和美托洛尔组, 每组 30 例, 各组患者年龄、性别、体质量指数(BMI)、高脂血症、高血压分级和病程等比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 见表 1。

1.2.2 服药方法 各组患者经过全面体检后, 停止对 BPV 有影响的药物(如各类抗高血压药物等)2 周, 进行为期 8 周的抗高血压治疗。服药方法为: 氨氯地平 5 mg/d(商品名为络活喜, 辉瑞制药有限公司生产, 规格 5 mg/片); 依那普利 10 mg/d(商品名为灵广俐, 河南灵广制药有限公司生产, 规格 10 mg/片); 替米沙坦 80 mg/d(商品名为天易, 河南天方药业股份有限公司生产, 规格 40 mg/片); 美托洛尔 100 mg/d(商品名为酒石酸美托洛尔片剂, 上海信谊百路达药业有限公司生产, 规格 25 mg/片); 各组根据血压情况调整药物使用剂量, 将血压控制在 140/90mm Hg 以下。

表 1 4 组患者一般资料比较

项目	氨氯地平	依那普利	替米沙坦	美托洛尔	F/χ^2	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	58.7±11.2	56.4±11.8	53.8±9.8	60.2±10.6	1.981	0.121
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	24.5±2.0	25.2±2.3	24.9±2.3	23.9±1.9	2.084	0.106
高血压病程($\bar{x}\pm s$,年)	11.8±6.3	13.1±7.5	13.6±7.9	12.9±7.4	0.325	0.807
性别[n(%)]						
男	16(53.3)	15(50.0)	18(60.0)	17(56.7)	0.673	0.879
女	14(46.7)	15(50.0)	12(40.0)	13(43.3)		
高脂血症[n(%)]					1.071	0.784
有	3(10.0)	2(6.7)	1(3.3)	2(6.7)		
无	27(90.0)	28(93.3)	29(96.7)	28(93.3)		
高血压分级[n(%)]					1.879	0.930
I 级	9(30.0)	8(26.7)	11(36.7)	10(33.3)		
II 级	12(40.0)	14(46.7)	9(30.0)	11(36.7)		
III 级	9(30.0)	8(26.7)	10(33.3)	9(30.0)		

1.2.3 ABPM 方法 采用美国伟伦 ABPM 6100 监测仪监测血压,设定 6:00~<22:00 为日间,每 20 分钟测量血压 1 次;22:00 至次日 6:00 前为夜间,每 30 分钟测量血压 1 次。血压测量结果要求 24 h 无中断,可读数据大于 85% 以上,否则在原来药物治疗剂量下重新测量。

1.2.4 观察指标 主要血压变化指标:24 h 平均收缩压(24 h SBP)、24 h 平均舒张压(24 h DBP)、日平均收缩压(dSBP)、日平均舒张压(dDBP)、夜间平均收缩压(nSBP)、夜间平均舒张压(nDBP);血压变异指标:采用收缩压、舒张压标准差表示 BPV,观察 24 h 平均收缩压变异(24 h SBPSTD)、24 h 平均舒张压变异(24 h DBPSTD)、日平均收缩压变异(dSBPSTD)、日平均舒张压变异(dDBPSTD)、夜间平均收缩压变异(nSBP-

STD)、夜间平均舒张压变异(nDBPSTD)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件对数据进行分析。计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 分析;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析(ANOVA),以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组患者血压变化情况比较 氨氯地平降压作用较为显著,服药后血压下降明显;替米沙坦降压作用明显,但 nDBP 未见明显差异;美托洛尔主要对 24 h DBP、dDBP、nDBP 等的降压效果比较明显;依那普利治疗后血压降低,但治疗前、后血压差值未见明显改变,各组患者服药前、后血压变化情况比较,见表 2。

表 2 各组患者服药前、后血压变化情况比较($\bar{x}\pm s$,mm Hg,n=30)

组别	24 hSBP	24 hDBP	dSBP	dDBP	nSBP	nDBP
氨氯地平组						
治疗前	142.0±12.0	91.0±8.0	146.0±13.0	96.0±8.0	134.0±16.0	87.0±9.0
治疗后	130.0±12.0 ^a	83.0±7.0 ^a	133.0±11.0 ^a	87.0±8.0 ^a	123.0±15.0 ^a	83.0±5.0 ^a
差值	-12.0±13.0	-8.0±8.0	-13.0±12.0	-9.0±9.0	-11.0±15.0	-4.0±8.0
替米沙坦组						
治疗前	143.0±14.0	94.0±7.0	147.0±12.0	97.0±8.0	137.0±15.0	87.0±12.0
治疗后	134.0±13.0 ^a	88.0±9.0 ^a	137.0±9.0 ^a	92.0±6.0 ^a	129.0±13.0 ^a	83.0±10.0
差值	-11.0±14.0	-8.0±9.0	-12.0±11.0	-5.0±8.0	-8.0±14.0	-4.0±12.0
美托洛尔组						
治疗前	135.0±13.0	90.0±9.0	140.0±10.0	93.0±9.0	128.0±12.0	85.0±9.0
治疗后	130.0±11.0	84.0±8.0 ^a	133.0±6.0	87.0±8.0 ^a	124.0±14.0	77.0±7.0 ^a
差值	-5.0±12.0	-6.0±9.0	-3.0±7.0	-6.0±8.0	-4.0±13.0	-8.0±9.0
依那普利组						
治疗前	140.0±11.0	90.0±6.0	143.0±13.0	95.0±7.0	137.0±18.0	87.0±13.0
治疗后	137.0±13.0	88.0±7.0	141.0±12.0	93.0±6.0	132.0±16.0	85.0±10.0
差值	-3.0±12.0	-2.0±8.0	-2.0±13.0	-2.0±6.0	-5.0±17.0	-2.0±12.0

^a: $P<0.05$,与治疗前比较。

表 3 各组患者服药前、后血压变异情况比较($\bar{x} \pm s$, mm Hg, $n=30$)

组别	24 hSBPV	24 hDBPV	dSBPSTD	dDBPSTD	nSBPSTD	nDBPSTD
氨氯地平组						
治疗前	14.60±2.81	10.96±1.97	13.59±2.91	11.24±2.56	11.23±3.52	8.34±2.35
治疗后	14.67±2.93	10.62±1.73	13.43±3.27	9.80±2.43 ^a	10.78±3.56	8.64±1.98
差值	1.07±3.02	-0.34±2.10	-0.16±3.15	-0.44±2.78	-0.45±3.57	0.30±2.40
替米沙坦组						
治疗前	14.31±4.21	11.02±2.24	13.10±4.03	9.43±2.01	13.26±9.45	9.45±3.75
治疗后	12.52±2.90	10.09±1.67 ^a	11.89±3.12	9.76±1.98	9.08±2.89 ^a	8.21±1.98
差值	-1.79±3.89	-0.93±2.32	-1.21±4.01	0.33±2.02	-2.89±8.12	-1.24±3.01
美托洛尔组						
治疗前	11.03±3.57	9.89±2.53	11.98±3.82	8.76±1.98	11.87±3.67	9.00±2.67
治疗后	12.22±4.21	10.67±2.56	13.01±4.05	9.67±2.24	11.21±3.06	8.32±1.97
差值	1.19±3.98	0.78±2.54	1.03±4.08	0.91±2.43	-0.66±3.56	-0.68±2.57
依那普利组						
治疗前	12.67±4.31	10.45±2.34	12.87±4.01	9.28±2.29	12.65±5.98	11.02±3.01
治疗后	13.90±4.02	11.35±2.56	14.23±4.78	10.43±3.41	11.78±4.97	9.54±2.98 ^a
差值	0.42±4.23	0.90±2.74	1.36±4.62	1.15±3.42	-0.87±5.51	-0.48±3.04

^a: $P < 0.05$, 与治疗前比较。

2.2 各组患者血压变异情况比较 氨氯地平能有效降低日(夜)收缩压和 dDBPSTD, 尤其是 dDBPSTD; 替米沙坦降低 24 h hDBPV、nSBPSTD 作用明显; 依那普利和美托洛尔 24 h 血压变异和 dSBPSTD 增高, 夜间血压变异减小, 依那普利可明显降低 nSBPSTD, 美托洛尔未见明显血压变异作用, 见表 3。

3 讨论

近年来随着对心血管疾病研究的深入, 对高血压的认识不仅仅局限于对血压的观察, BPV 在对血管性事件和靶器官的损害中起着重要的作用^[2-3]。BPV 即血压变异系数, 是一定时间内体内血管内血压波动的程度, 是人类进化过程中生理的需要和应对外界环境而逐步发展形成的, 具有生理和病理的双重特征, 反映了交感神经、迷走神经等自主神经对心血管系统的动态调节。随着对 BPV 的重视和研究的深入, 认为 BPV 与左心室肥厚、冠心病等心脑血管性疾病、高血压肾性损害有密切关系, 同时由于高血压压力反射受损导致 BPV 增高, BPV 对高血压靶器官的损伤和预后有关^[4-6]。国外 Rothwell 等^[7] 研究认为 BPV 降低与氨氯地平钙通道阻滞剂具有较好的改善预后终点有关, 国内学者报道认为多种降血压联合作用可以降低 BPV 和产生靶器官保护作用。当前对 BPV 的认识还不够深入, 受临床研究资料的影响, 其临床意义和应用尚未形成统一认识。

本研究显示, 降低 BPV 效果明显的主要药物有氨氯地平、替米沙坦, 可能与其药物动力学特点有关^[8]。氨氯地平药物半衰期最长, 平均约 35 h, 半衰期较长的药物, 往往谷峰比值较高, 谷峰比值大于 50% 时血压波动小、稳定性较好^[9-10], 对于需要翻倍药物治疗的患者, 可以更有效地降低 BPV^[11]; 而替米沙坦在体内半衰期约 24 h, 肝脏生物降解期慢, 作用维持时间较长, 其降低 BPV 与体内维持时间长有关。本文结果显示, 氨氯地平降低血压的效果最明显, 其次是替米沙坦, 与葛平^[12] 的研究报道一致, 而 BPV 降低最明显的是替米沙坦。依那普利和

美托洛尔有明显的降压作用, 但对 BPV 的作用影响却并不明显, 甚至出现 24 h 血压和日间血压变异增高的现象。这些发现与当前国内外有关报道相一致, 各种不同的降压药物对血压变异的作用与对血压的作用并不完全一致, 提示在临床上对高血压进行治疗时, 考虑降低血压的同时, 应同时考虑降低血压变异, 达到理想的治疗状态^[13]。对高血压患者的预后和对靶器官的保护预测时可以参考 BPV 的变化, BPV 的减小有利于靶器官的保护。

总之, 不同抗高血压药物的降压作用与降低 BPV 并不完全一致, BPV 是一个独立的观察指标, 表达心血管疾病的变化与预后。ABPM 作为 BPV 的测量方法也处于重要地位, 其预告心血管疾病危险测量准确性高于诊室^[14]。由于本研究中采用抗高血压药物常用的 4 类药物, 并且每个种类选择了一个典型药物, 对 BPV 研究结果的代表性可能存在不足; 加上受就诊患者的影响, 入选病例数量相对较少, 相应的研究还有待进一步扩大样本量和进行前瞻性研究。

参考文献:

- [1] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(8): 701-735.
- [2] 李珂, 葛正庆, 周传堃, 等. 阿托伐他汀钙对高血压病患者血压变异性影响研究[J]. 四川医学, 2012, 33(5): 754-757.
- [3] Metoki H, Ohkubo T, Imai Y. Diurnal blood pressure variation and cardiovascular prognosis in a community-based study of Ohasama, Japan[J]. Hypertens Res, 2010, 33(7): 652-656.
- [4] Ozawa M, Tamura K, Okano Y, et al. Blood pressure variability as well as blood pressure level is important for left ventricular hypertrophy and brachial-ankle(下转第 1459 页)

注入骨水泥的安全性,防止渗漏所带来的并发症具有重要的临床意义。

参考文献:

- [1] Galibert P, Deramond H, Rosat P, et al. Preliminary note on the treatment of vertebral angioma by acrylic vertebroplasty[J]. Neurochirurgie, 1987, 33(2):166-168.
- [2] Wardlaw D, Cummings SR, Van Meirhaeghe J, et al. Efficacy and safety of balloon kyphoplasty compared with non-surgical care for vertebral compression fracture (FREE): a randomized controlled trial[J]. Lancet, 2009, 373(9668):1016-1024.
- [3] Baroud G, Crookshank M, Bohner M. High-viscosity cement significantly enhances uniformity of cement filling in vertebroplasty: an experimental model and study on cement leakage[J]. Spine, 2006, 31(22):2562-2568.
- [4] Amar AP, Larsen DW, Esnaashari N, et al. Percutaneous transpedicular polymethylmethacrylate vertebroplasty for the treatment of spinal compression fractures[J]. Neurosurgery, 2001, 49(5):1105-1114.
- [5] 郝杰, 胡侦明, 孟纯阳. 经皮球囊扩张后凸成形术治疗严重骨质疏松性椎体压缩骨折[J]. 中国矫形外科杂志, 2009, 17(12):884-886.
- [6] Weinstein JN. Balancing science and informed choice in decisions about vertebroplasty[J]. N Engl J Med, 2009, 361(6):619-621.

- [7] Prokop A, Beffier U, Muszynski T, et al. Cost-benefit calculation of kyphoplasty in osteoporotic spine fractures[J]. Unfallchirurg, 2011, 114(3):248-250.
- [8] Li WS, Chen ZQ, Guo ZQ, et al. The impact of thoracic and thoracolumbar angular kyphosis on pelvic shape and sagittal alignment[J]. Zhong Hua Wai Ke Za Zhi, 2011, 49(2):135-139.
- [9] Sato T, Yamaguchi S, Ozawa S, et al. Is laparoscopic surgery a contraindication in patients with severe kyphosis[J]. Hepatogastrology, 2010, 57(102/103):1095-1098.
- [10] Legroux-Gerot I, Lormeau C, Boutry N, et al. Long-term follow-up of vertebral osteoporotic fractures treated by percutaneous vertebroplasty[J]. Clin Rheumatol, 2004, 23(4):310-317.
- [11] Singh AK, Pilgram TK, Gilula LA. Osteoporotic compression fractures: outcomes after single-versus multiple-level percutaneous vertebroplasty[J]. Radiology, 2006, 238(1):211-220.
- [12] Weill A, Chiras J, Simon J, et al. Spinal metastases: Indications for and results of percutaneous injection of acrylic surgical cement[J]. Radiology, 1996, 199(1):241-247.
- [13] 黄卫国, 易军飞, 白瑞飞. 椎体成形穿刺注射骨水泥防止灾难性并发症: 87 例 137 个椎体资料分析[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(30):5669-5674.

(收稿日期:2013-10-23 修回日期:2013-12-16)

(上接第 1456 页)

- pulse wave velocity in hypertensives[J]. Clin Exp Hypertens, 2009, 31(8):669-679.
- [5] Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke[J]. Lancet Neurol, 2010, 9(5):469-480.
 - [6] Manios E, Tsagalis G, Tsivgoulis G, et al. Time rate of blood pressure variation is associated with impaired renal function in hypertensive patients[J]. J Hypertens, 2009, 27(11):2244-2248.
 - [7] Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension[J]. Lancet, 2010, 375(9718):895-905.
 - [8] 李娜, 郭晓东, 刘润梅, 等. 苯磺酸氨氯地平与厄贝沙坦对老年高血压病患者血压及血压变异性的影响[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(12):2356-2358.
 - [9] 郑建良. 阿折地平与苯磺酸氨氯地平片对老年中度原发性高血压动态血压的影响[J]. 河北医药, 2011, 33

(20):3092-3094.

- [10] Huang J, Shi HL, Han L. Effect of amlodipine besylate tablets on variability of blood pressure in elder patients with essential hypertension[J]. J Clinical Experimental Medicine, 2010, 9(9):1444-1445.
- [11] Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, et al. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet, 2010, 375(9718):906-915.
- [12] 葛平. 替米沙坦治疗糖尿病合并高血压临床观察[J]. 重庆医学, 2009, 38(16):2072-2074.
- [13] Yang FX. Effect of levoamlodipine besylate on blood pressure and blood pressure variability in elderly patients with hypertension[J]. Inner Mongolia Med J, 2009, 41(3):318-320.
- [14] Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S, et al. Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease[J]. Arch Intern Med, 2011, 171(12):1090-1098.

(收稿日期:2013-10-18 修回日期:2013-11-25)