

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.35.020

## 厄贝沙坦氢氯噻嗪联合富马酸比索洛尔对青年高血压的实效性研究\*

王齐增,邵健智,范云操,叶晨希

(浙江省温岭市第一人民医院心血管内科 317500)

**[摘要]** **目的** 观察并探讨厄贝沙坦氢氯噻嗪(IH)联合富马酸比索洛尔(BIS)对青年高血压的治疗价值。**方法** 选择自 2012 年 9 月至 2015 年 2 月在该院治疗的青年高血压患者 96 例,按照随机分组法将 96 例患者分为观察组和对照组各 48 例。对照组在常规治疗的基础上给予 IH 治疗,观察组在对照组基础上加用 BIS 治疗。治疗前、后监测两组患者的收缩压(SBP)、舒张压(DBP)和心率(HR),左心室舒张末期径(LVEDD)、E 峰和左心室射血分数(LVEF),并在治疗后根据血压改善情况对综合疗效进行评价。**结果** 两组患者治疗前 SBP、DBP、HR、LVEDD、E 峰和 LVEF 比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后观察组 SBP、DBP 和 HR 分别为(116.4±11.8)mm Hg、(85.3±6.7)mm Hg 和(65.2±7.1)次/分,对照组为(132.8±14.6)mm Hg、(96.3±6.2)mm Hg 和(75.2±8.1)次/分,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后观察组患者 LVEDD 明显低于对照组,而 E 峰和 LVEF 明显高于对照组( $P<0.05$ );治疗后,观察组总有效率为 95.8%(46/48),对照组总有效率为 75.0%(36/48),两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** IH 联合 BIS 治疗能明显改善青年高血压患者的血压水平,疗效显著,是青年高血压安全有效的治疗方法。

**[关键词]** 高血压;厄贝沙坦氢氯噻嗪;富马酸比索洛尔**[中图分类号]** R544**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)35-4962-03

## Clinical efficacy of irbesartan hydrochlorothiazide combine with bisoprolol fumarate on juvenile hypertension\*

Wang Qizeng, Shao Jianzhi, Fan Yuncao, Ye Chenxi

(Department of Cardiovascular, the First People's Hospital, Wenling, Zhejiang 317500, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe and explore the effectiveness of irbesartan hydrochlorothiazide(IH) combine with Bisoprolol fumarate(BIS) on youth hypertension. **Methods** Randomly divided 96 patients in our hospital from September 2012 to February 2015 into observation group and control group(48 cases in each/group). the IH treatment was given to the control group based on regular drug, while the BIS was given to the observation group on the basis of the control group. systolic pressure(SBP), diastolic pressure(DBP) and heart rate(HR), left ventricular end diastolic diameter(LVEDD), E peak and left ventricular ejection fraction(LVEF) in the two groups before and after treatment were detected, and comprehensive efficacy were evaluated based on blood pressure improvement. **Results** Before treatment, the difference of SBP, DBP, HR, LVEDD, E peak and LVEF between the two groups was not statistically significant ( $P>0.05$ ); after treatment, SBP, DBP and HR were (116.4±11.8)mm Hg, (85.3±6.7)mm Hg and (65.2±7.1)times/min in the observation group, respectively, while in the control group, SBP, DBP and HR were (132.8±14.6)mm Hg, (96.3±6.2)mm Hg and (75.2±8.1)times/min, respectively, the difference was statistically significant( $P<0.05$ ); after treatment, LVEDD in observation group was significantly lower than the control group, while LVEF, E peak were significantly higher( $P<0.05$ ); the total effective rate in observation group was 95.8%(46/48), while total effective rate was 75.0%(36/48) in the control group, the difference was statistically significant( $P<0.05$ ). **Conclusion** IH combined with BIS can significantly improve blood pressure in patients with juvenile hypertension and has significant effect, thus it is a safe and effective therapy for juvenile hypertension.

**[Key words]** hypertension; irbesartan hydrochlorothiazide; bisoprolol fumarate

随着中国经济社会的发展和人们生活方式的改变,高血压病已经成为中国常见病、多发病,是心血管疾病的第一危险因素以及慢性肾脏疾病的危险因素。其不仅降低患者的生活质量,严重影响国民健康水平的提升,还给社会和家庭带来了沉重的负担。近年来受遗传、环境和饮食等因素的影响,高血压病的发病率有逐年上升的趋势,且出现年轻化倾向,越来越多青年人出现血压增高。由于诸多因素影响,青年高血压患者服药依从性不高,易引起脑血管病、肾小球病变和冠心病等,是心血管疾病专家研究的重点<sup>[1-2]</sup>。厄贝沙坦氢氯噻嗪(irbesartan hydrochlorothiazide)作为一种新近上市的血管紧张素 II 受体

拮抗剂不仅在降压效果上优于氯沙坦和缬沙坦,而且有心脏和肾脏保护作用。青年高血压患者使用选择性  $\beta_1$  受体阻滞剂并逐渐加量,可阻止症状恶化,从而改善患者症状、心功能和生活质量,而比索洛尔(bisoprolol fumarate)作为  $\beta$  受体阻滞剂是心力衰竭治疗的一线药物<sup>[3]</sup>。本院从 2012 年 12 月至 2015 年 2 月,对 48 例青年高血压患者给予 IH 联合 BIS 治疗,取得了理想的效果,现报道如下。

**1 资料与方法**

**1.1 一般资料** 选择自 2012 年 12 月至 2015 年 2 月在本院治疗的青年高血压患者 96 例。纳入标准:(1)年龄 18~45 岁,

符合 1~3 级高血压诊断标准,且收缩压(SBP)和舒张压(DBP)均高于正常者;(2)未合并免疫系统和内分泌系统并发症;(3)既往无长期服用镇痛药史,无慢性疼痛病史;(4)未接受影响免疫及呼吸功能治疗方案,且依从性好。排除标准:(1)排除严重脑外伤或严重中枢神经系统损伤者;(2)无肝肾功能异常和出血凝血功能障碍;(3)受试者及监护人知情同意并配合本研究。所有患者按照随机数字表法分为观察组和对照组,每组 48 例。观察组:男 26 例,女 22 例,年龄 24~45 岁,平均(34.6±11.0)岁,体质量 48~87 kg,平均(58.5±16.4)kg,高血压家族史 16 例,肥胖 8 例,酗酒 4 例,吸烟者 14 例。对照组:男 27 例,女 21 例,年龄 25~43 岁,平均(33.8±12.1)岁,体质量 49~84 kg,平均(59.2±16.1)kg,高血压家族史 14 例,肥胖 9 例,酗酒 5 例,吸烟者 12 例。两组患者性别、年龄、体质量等一般资料方面比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经过本医院伦理委员会批准,并在患者及其家属签字同意的情况下进行。

**1.2 方法** 两组患者在发现之初开始非药物治疗,包括减少盐、脂肪摄入,规律运动,控制体质量、戒烟、戒酒等,并持续进行治疗。对照组:给予厄贝沙坦氢氯噻嗪片(南京正大天晴制药有限公司;国药准字 H20057227;每片含厄贝沙坦 150 mg,氢氯噻嗪 12.5 mg)口服治疗,每日 0.5 片。观察组患者在对照组患者治疗的基础上给予富马酸比索洛尔(北京华素制药股份有限公司,国药准字 H10970082),口服,每日 5 mg。两组患者的疗程均为 4 周。

**1.3 观察指标及评价标准** 治疗前、后监测两组患者的 SBP、DBP、心率(HR)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、E 峰和左心室射血分数(LVEF),治疗 4 周后根据血压改变情况对综合疗效进行评价。疗效评价标准:显效:DBP/SBP 下降大于或等于 10 mm Hg 并降至正常范围,且下降大于或等于 20%;有效:DBP/SBP 下降虽未达 10 mm Hg,但已下降至正常范围或下降 10~19 mm Hg;无效:血压下降未达到上述标准。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS19.0 统计软件进行分析处理,计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,行  $t$  检验,计数资料以率表示,行  $\chi^2$  检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 两组患者治疗前、后血压和 HR 比较** 两组患者治疗前 SBP、DBP、HR 比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后观察组 SBP、DBP、HR 均明显低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 两组患者治疗前、后 SBP、DBP、HR 比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	时间	SBP(mm Hg)	DBP(mm Hg)	HR(次/分)
观察组	48	治疗前	158.2±16.6	115.3±12.4	98.3±10.2
		治疗后	116.4±11.8	85.3±6.7	65.2±7.1
对照组	48	治疗前	160.2±15.7	116.0±10.8	96.8±11.3
		治疗后	132.8±14.6*	96.3±6.2*	75.2±8.1
t			4.280	5.903	4.548
P			<0.001	<0.001	<0.001

\*:  $P<0.05$ ,与观察组比较。

**2.2 两组患者治疗前、后 LVEDD、E 峰和 LVEF 比较** 两组患者治疗前 LVEDD、E 峰和 LVEF 比较,差异无统计学意义

( $P>0.05$ );治疗后观察组 LVEDD 明显低于对照组,而 E 峰和 LVEF 明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 两组患者治疗前、后 LVEDD、E 峰和 LVEF 比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	时间	LVEDD(mm)	E 峰(cm/s)	LVEF(%)
观察组	48	治疗前	61.7±5.8	73.4±9.5	35.1±3.6
		治疗后	40.4±4.2	76.8±10.9	51.4±5.2
对照组	48	治疗前	62.2±5.5	74.2±9.8	34.6±3.9
		治疗后	51.7±5.2*	73.8±9.9*	41.8±4.7
t			8.209	4.269	6.701
P			<0.001	<0.05	<0.001

\*:  $P<0.05$ ,与观察组比较。

**2.3 两组患者总有效率比较** 治疗后,观察组总有效率为 95.8%(46/48),对照组总有效率为 75.0%(36/48),两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

表 3 两组患者总有效率比较

组别	n	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	48	24	22	2	95.8
对照组	48	18	18	12	75.0*
$\chi^2$					8.362
P					0.004

\*:  $P<0.05$ ,与对照组比较。

**3 讨 论**

近年来,受遗传、环境和饮食等因素的影响,高血压病的发病率有逐年上升的趋势,且出现年轻化倾向,越来越多青年人出现血压增高。由于诸多因素影响,青年高血压患者服药依从性不高,易引起脑血管病、肾小球病变和冠心病等,是心血管疾病专家研究的重点。厄贝沙坦氢氯噻嗪是一类复合制剂,由厄贝沙坦和氢氯噻嗪组成,氢氯噻嗪成分为利尿剂,可以通过排钠作用,降低血管平滑肌内  $Na^+$  浓度,再通过抑制  $Na^+-Ca^{2+}$  交换,使血管平滑肌细胞内  $Ca^{2+}$  减少,降低血管平滑肌对血管物质的敏感性<sup>[4-5]</sup>。

本研究对 48 例青年高血压患者采用厄贝沙坦氢氯噻嗪联合富马酸比索洛尔治疗,对另外 48 例患者仅采用厄贝沙坦氢氯噻嗪治疗。富马酸比索洛尔作为  $\beta$  受体阻滞剂具有对抗自主神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统的生物学效应,通过阻滞心脏的  $\beta$  受体从而降低机体对交感神经的反应,引起减慢心率、降低心肌收缩力<sup>[6]</sup>,从而使心肌耗氧量降低的效应,进而发挥其降低血压的作用<sup>[7]</sup>。然而,如果仅仅单独使用富马酸比索洛尔治疗,由于其对心肌收缩力的抑制,对心功能和血流动力学的直接影响<sup>[8-9]</sup>,仅使用一次就将出现心力衰竭症状的加重,因而需要配合其他药物进行治疗。而厄贝沙坦为血管紧张素 II(Ang II)受体抑制剂,能抑制心肌组织中的 RASS 系统,逆转心肌和血管壁增厚,降低心负荷,使心室重构得以逆转,心肌的基因表达得以恢复<sup>[10]</sup>。氢氯噻嗪广泛用于轻、中度高血压患者、老年单纯收缩期高血压患者及肥胖、合并心力衰竭的患者<sup>[11-12]</sup>,其可以通过与 Ang II 竞争血管平滑肌受体<sup>[13]</sup>,直接抑制 Ang II 所致的缩血管效应;通过拮抗 Ang II 的交感兴

奋作用,抑制交感神经系统,从而起到降压作用<sup>[14-15]</sup>。本研究发现,使用厄贝沙坦氢氯噻嗪联合富马酸比索洛尔治疗的患者,其血压和 HR 明显下降,表明联合用药对青年高血压患者的治疗具有明显优势。

厄贝沙坦氢氯噻嗪联合富马酸比索洛尔治疗青年高血压具有双重作用,既能阻断 Ang II 生成,又能逆转心肌和血管壁增厚,从而能够明显改善患者的高血压症状,并通过提升心功能预防高血压引起的后期心血管事件。本研究发现,厄贝沙坦氢氯噻嗪联合富马酸比索洛尔治疗的患者血压改善情况明显优于单独使用厄贝沙坦氢氯噻嗪治疗,且心功能及综合疗效更佳,与上述理论一致,且符合研究预期。

综上所述,厄贝沙坦氢氯噻嗪联合富马酸比索洛尔治疗能明显改善青年高血压患者的血压水平,疗效显著,是青年高血压患者安全有效的疗法。由于本研究病例数较少、观察时间相对较短,因此,对于厄贝沙坦氢氯噻嗪联合富马酸比索洛尔治疗青年高血压的确切疗效仍有待进一步的扩大样本量和增加观察时间来进行更为严谨的研究。

#### 参考文献

- [1] Hill KD, Chu PY, Li JS, et al. Pediatric trials of antihypertensive agents: impact of trial design and unique pediatric factors on efficacy end points [J]. *Clin Investig (Lond)*, 2014, 4(11): 1031-1041.
- [2] 王大英, 金惠根, 张良洁. 比索洛尔、苯磺酸氨氯地平 and 福辛普利治疗中青年舒张期高血压的疗效[J]. *实用医学杂志*, 2010, 26(19): 3616-3618.
- [3] Bobrie G, Frank M, Azizi M, et al. Sequential nephron blockade versus sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded endpoint study[J]. *J Hypertens*, 2012, 30(8): 1656-1664.
- [4] 黄晓晖, 黄继汉, 陈纭, 等. 厄贝沙坦与氢氯噻嗪联用在肾性高血压大鼠体内药动学-药效学关系研究[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2012, 17(3): 294-301.
- [5] 董天崑, 杨军, 王爽, 等. CYP3A4 \*1G 基因多态性对比索洛尔代谢及高血压患者左室重构的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 4(10): 2625-2626.
- [6] Wan XH, Ma PQ, Zhang XR. A promising choice in hy-

per-tension treatment: fixed-dose combinations[J]. *Asian J Pharmaceut Sci*, 2014, 9(1): 1-7.

- [7] 邹仁民, 刘国树, 徐福山, 等. 硝苯地平缓释片、马来酸依那普利片和富马酸比索洛尔片对 I 级高血压患者 24 h 血压的影响[J]. *中国药物应用与监测*, 2014, 11(3): 131-133, 179.
- [8] Hao K, Chen Y, Zhao X, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic model of the antihypertensive interaction between telmisartan and hydrochlorothiazide in spontaneously hypertensive rats[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2014, 66(8): 1112-1121.
- [9] Messerli FH, Makani H, Benjo A, et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: a meta-analysis of randomized trials[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(5): 590-600.
- [10] 孙虹, 李兆芝, 李鹤勋. 比索洛尔对充血性心力衰竭患者血浆脑钠肽水平的影响[J]. *中国基层医药*, 2011, 18(23): 3192-3193.
- [11] 冉瑞明, 陈平, 史光东, 等. 厄贝沙坦与比索洛尔对扩张型心肌病心功能及左室重构的影响[J]. *中国基层医药*, 2012, 19(1): 38-39.
- [12] Makani H, Bangalore S, Supariwala A, et al. Antihypertensive efficacy of angiotensin receptor blockers as monotherapy as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: a meta-analysis[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(26): 1732-1742.
- [13] 殷宇刚, 严斌. 比索洛尔干预高血压慢性心力衰竭左室重构的研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2012, 14(10): 1054-1056.
- [14] Coudoré F, Harvard L, Lefevre S, et al. HPLC-DAD analysis of hydrochlorothiazide and irbesartan in hypertensive patients on Fixed-Dose combination therapy [J]. *Chromatographia*, 2011, 74(7/8): 559-565.
- [15] 高凌俊, 陈金生. 联合用降压药对中青年高血压患者性功能的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2012, 10(2): 153-154.

(收稿日期: 2015-06-28 修回日期: 2015-08-20)

(上接第 4961 页)

- biomarkers in hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2010, 2(2): 571-577.
- [10] Mizejewski GJ. Alpha-fetoprotein(AFP)-derived peptides as epitopes for hepatoma immunotherapy: a commentary [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2009, 58(2): 159-170.
  - [11] Kittaka N, Takemasa I, Takeda Y, et al. Molecular mapping of human hepatocellular carcinoma provides deeper biological insight from genomic data[J]. *Eur J Cancer*, 2008, 44(6): 885-897.
  - [12] 杨雪琴, 仲召阳, 王东, 等. C-12 多肿瘤标志物蛋白芯片监测胃肠道肿瘤复发转移的临床评价[J]. *重庆医学*,

2010, 39(4): 427-429.

- [13] 卿毅, 仲召阳, 李增鹏, 等. 血清多肿瘤标志物判别方程建立及其对胃癌诊断与分类的意义[J]. *重庆医学*, 2007, 36(20): 2046-2048.
- [14] 仲召阳, 卿毅, 李梦侠, 等. Bayes 法建立卵巢癌多肿瘤标志物判别函数及临床意义[J]. *华南国防医学杂志*, 2009, 23(1): 24-27.
- [15] 关伟, 王东, 李增鹏, 等. 多肿瘤标志物蛋白芯片检测及判别函数在妇科肿瘤诊断中的应用[J]. *重庆医学*, 2009, 38(18): 2324-2325, 2328.

(收稿日期: 2015-06-21 修回日期: 2015-08-18)