

钙拮抗剂/血管紧张素转换酶抑制剂 单片复方制剂在高血压治疗中的 应用中国专家建议

中国医师协会高血压专业委员会

目前,全球高血压患者的血压控制率仍不满意,我国高血压控制率和治疗控制率则更低,分别为9.3%和27.4%^[1]。各国相继更新高血压防治指南,提出了强化血压管理,强调合理联合治疗的理念。

《中国高血压防治指南2010》^[2]建议,血压 $\geq 160/100$ mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)、高于目标血压20/10 mm Hg和(或)伴有多种危险因素、靶器官损害或临床疾患的高危人群,起始即可采用小剂量两种药物联合治疗。钙拮抗剂和血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)是众多高血压防治指南推荐的起始和维持药物。其中,二氢吡啶类钙拮抗剂是广泛应用于降压治疗的钙拮抗剂。

提高血压控制率的重要措施之一是改善患者的依从性。单片复方制剂服用简单方便,有利于提高治疗依从性^[3]。这一点已成为学界的共识。钙拮抗剂/ACEI单片复方制剂已在海外上市多年,累积了宝贵的临床经验,在我国亦开展了一些有关钙拮抗剂/ACEI单片复方制剂的临床研究。有鉴于此,国内众多专家高度关注钙拮抗剂/ACEI单片复方制剂在高血压治疗中的合理应用,通过广泛讨论达成了主要针对二氢吡啶类钙拮抗剂/ACEI的指导建议。

1 钙拮抗剂和ACEI的降压作用机制

1.1 钙拮抗剂作用机制 钙拮抗剂能选择性地阻滞电压依赖性钙通道,抑制跨膜 Ca^{2+} 内流,降低血管平滑肌细胞内游离 Ca^{2+} 水平,进而扩张动脉,降低外周血管阻力和血压。钙拮抗剂还能改善内皮功能、延缓动脉粥样硬化和改善心肌缺血,并显著降低脑卒中风险。钙拮抗剂无绝对禁忌证,与多种降压药物均可联合。

1.2 ACEI作用机制 ACEI减少血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)生成和缓激肽降解。其降压机制与以下环节有关:①抑制循环中肾素血管紧张素

醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS),降低血浆Ang II水平,使血管扩张,产生降压效果;②抑制组织(包括血管内皮细胞)的RAAS;③抑制激肽酶II,减慢缓激肽降解,并激活前列腺素系统;④增强血管紧张素转换酶2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)的活性,阻断Ang(1-7)降解。ACEI在长期降压治疗中,还具有改善胰岛素抵抗、防止和逆转心肌重构、减少蛋白尿并延缓肾功能损害进展等作用。

1.3 钙拮抗剂联合ACEI的协同作用 钙拮抗剂具有直接扩张动脉的作用,反射性激活RAAS,ACEI可抑制激活的RAAS。钙拮抗剂的利钠和轻度利尿作用能够增强ACEI的降压疗效,两者联合应用提高降压疗效。另外,钙拮抗剂兼有扩张肾入球和出球小动脉作用,而ACEI主要扩张肾小球出球小动脉,两者联用对肾小球内压有良好效应,协同保护肾脏。此外,钙拮抗剂使毛细血管阻力增加,导致踝部水肿,而ACEI同时扩张动脉和静脉,可减少钙拮抗剂所致水肿。因此,钙拮抗剂联合ACEI具有协同降压作用,能更好地保护靶器官,同时可减轻彼此的不良反应。

2 钙拮抗剂联合ACEI循证证据

2.1 短期降压疗效研究 研究显示:钙拮抗剂联合ACEI具有良好的降压效果,同时减少不良反应。

一项纳入7912例氨氯地平单药治疗未达标或不能耐受患者,换用氨氯地平/贝那普利单片复方制剂(5/10 mg或5/20 mg)治疗4周,收缩压从基线152.9降至137.3 mm Hg,舒张压从96.5降至84.9 mm Hg。踝部水肿发生率明显减少,治疗依从性也显著提高^[4],提示单药效果欠佳时,换用单片复方制剂可增强降压疗效。一项随机、双盲、安慰剂对照、平行临床研究结果显示,401例2级高血压患者起始分别使用氨氯地平(2.5 mg/d),贝那普利(10 mg/d)和氨氯地平与贝那普利联合(2.5 mg/10 mg)治疗,为期8周。联合治疗组的降压有效率(61.5%)明显高于单药治疗组(40.5%和37.7%)^[5],提示2级高血压患者起始钙拮抗剂联合ACEI降压治疗有利于提高早期血压达标率。

通信作者:赵连友(第四军医大学唐都医院),E-mail:zhaolyfmmu@126.com;

冯颖青(广东省人民医院),E-mail:fyq1819@163.com

联合治疗对严重收缩期高血压患者收缩压的影响 (systolic evaluation of Lotrel efficacy and comparative therapies, SELECT) 是一项在 2 级单纯收缩期高血压患者中进行的多中心、随机、双盲、平行、对照研究, 比较氨氯地平+贝那普利 (5 mg/20 mg) 治疗与氨氯地平或贝那普利单药治疗的降压疗效。研究入选 ≥ 55 岁高血压患者 443 例, 基线平均收缩压为 169 mm Hg。24 h 动态血压监测 (ambulatory blood pressure measurement, ABPM) 结果显示, 经过 8 周治疗, 联合治疗组平均收缩压下降 21.1 mm Hg, 而氨氯地平组和贝那普利组平均收缩压仅下降 12.4 和 10.8 mm Hg。联合治疗组平均舒张压降低幅度 (10.6 mm Hg) 也显著大于氨氯地平组和贝那普利组 (均为 5.7 mm Hg); 此外, 联合治疗组外周水肿发生率明显低于氨氯地平组 (3.8% 比 9.4%)^[6]。

一项有 18 个国家 194 个中心参与的多中心、随机、双盲、平行、对照研究显示^[7], 使用氨氯地平/培哚普利单片复方制剂治疗 3 个月的降压疗效优于氨氯地

平/缬沙坦单片复方制剂, 血压分别降至 (137.8 ± 12.4)/(83.3 ± 8.7) 和 (139.7 ± 13.3)/(84.8 ± 9.0) mm Hg, 提示钙拮抗剂与 ACEI 的联合是一种优化的联合。

一项随机开放性研究对比氨氯地平/贝那普利 (5 mg/10 mg) 联合降压效果稍优于非洛地平/依那普利 (5 mg/5 mg) 的降压效果, 结果显示, 24 h 平均血压的降幅分别为 17.2/9.7 和 14.2/8.2 mm Hg, 清晨血压下降幅度分别为 18.6/10.7 和 13.6/7.5 mm Hg, 但差异均无统计学意义^[8], 提示不同种类钙拮抗剂与 ACEI 构成的单片复方制剂降压疗效大致相似。

近 10 年来, 国内也进行了多项钙拮抗剂/ACEI 单片复方制剂的临床研究。主要采用国产氨氯地平/贝那普利单片复方制剂, 包括两种剂型: 2.5 mg/10 mg 和 5 mg/10 mg, 但多为小样本、单中心研究, 总体结果显示在中国高血压人群氨氯地平/贝那普利单片复方制剂的降压疗效优于其组分单药。中国人群中开展的钙拮抗剂/ACEI 单片复方制剂的降压研究见表 1。

表 1 中国人群中开展的钙拮抗剂/ACEI 单片复方制剂的降压研究 ($\bar{x} \pm s$)

研究者	例数	治疗时间 (周)	药物 (mg) 及用法	治疗前血压 (mm Hg)	治疗后血压 (mm Hg)	血压降幅 (mm Hg)
樊朝美, 等 ^[9]	220	8	贝那普利/氨氯地平 (10+5) 1~2 片/d	145.6 ± 12.8/96.1 ± 5.4	127.1 ± 11.9/81.4 ± 5.2	18.5 ± 12.1/14.7 ± 6.8
			贝那普利 (20) 1~2 片/d	145.8 ± 12.1/96.8 ± 5.4	131.9 ± 12.8/85.9 ± 7.2	13.9 ± 13.1/12.9 ± 7.9
樊朝美, 等 ^[10]	74	8	贝那普利/氨氯地平 (10+5) 1~2 片/d	142.3 ± 18.9/91.6 ± 11.8	123.4 ± 10.7/81.2 ± 7.1	18.8 ± 14.2/10.3 ± 8.3
			贝那普利 (20) 1~2 片/d	140.4 ± 10.0/91.4 ± 7.2	125.9 ± 11.7/82.9 ± 7.2	14.4 ± 12.8/8.4 ± 10.2
蓝海东, 等 ^[11]	130	8	贝那普利/氨氯地平 (10.0+2.5) 1 片/d	164.2 ± 5.7/104.3 ± 5.8	116.0 ± 8.7/81.6 ± 5.8	—
			氨氯地平 (10) 1 次/d	163.9 ± 5.4/103.9 ± 5.7	128.9 ± 8.5/86.4 ± 5.4	—
韦超科, 等 ^[12]	86	4	贝那普利/氨氯地平 (10.0+2.5) 1 片/d	159.2 ± 13.6/98.3 ± 5.4	129.2 ± 11.8/84.7 ± 4.2	28.1 ± 3.7/13.9 ± 2.2
			氨氯地平 (5) 1 次/d	158.5 ± 14.1/98.6 ± 6.3	136.5 ± 9.2/89.6 ± 7.1	12.4 ± 5.8/8.7 ± 1.4
李媛, 等 ^[13]	76	8	贝那普利/氨氯地平 (10+5) 1 片/d	151.0 ± 15.0/98.0 ± 5.0	123.0 ± 9.0/80.0 ± 5.0	—
			氨氯地平 (5) 1 次/d	149.0 ± 15.0/98.0 ± 5.0	136.0 ± 10.0/86.0 ± 7.0	—

注: ACEI: 血管紧张素转换酶抑制剂。

2.2 长期治疗对高血压患者预后影响的研究 已有多项大规模临床研究显示, 钙拮抗剂与 ACEI 联合治疗能够改善高血压患者的长期临床预后, 降低脑卒中、心力衰竭、冠状动脉事件和慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 的发生, 减少心血管病死亡。

盎格鲁-斯堪的纳维亚心脏终点试验—降压部分 (Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial—blood pressure lowering arm study, ASCOT-BPLA) 是一项多中心、随机、对照、前瞻性临床研究。研究入选 40~79 岁并伴有 3 项其他心血管病危险因素的高血压患者 19 257 例, 随机分为氨氯地平 (+ 培哚普利) 组和阿替洛尔 (+ 苜氟噻嗪) 组; 氨氯地平组 50% 患者联合培

哚普利, 阿替洛尔组 55% 患者联合苜氟噻嗪, 平均随访 5.5 年。结果显示, 整个研究期间氨氯地平组平均血压降幅大于阿替洛尔组 (2.7/1.9 mm Hg), 尤其是随访 3 个月时 (血压降幅差异 5.9/2.4 mm Hg)。与阿替洛尔 (+ 苜氟噻嗪) 组相比, 氨氯地平 (+ 培哚普利) 组全因死亡率减少 11%, 心血管病死亡率减少 24%, 主要心血管事件减少 16%, 新发糖尿病减少 30%^[14]。研究证实钙拮抗剂 + ACEI 在降压和靶器官保护方面显著优于 β 受体阻滞剂 + 利尿剂。

收缩期高血压患者联合治疗避免心血管事件研究 (avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension,

ACCOMPLISH)是首个比较联合治疗方案作为起始治疗对高危高血压患者心血管事件影响的研究。该研究入选高危高血压患者 11 506 例,随机分为贝那普利/氨氯地平(20 mg/5 mg)组和贝那普利/氢氯噻嗪(20 mg/12.5 mg)组,平均随访 3 年。结果显示,两组治疗期间平均血压分别为 131.6/73.3 和 132.5/74.4 mm Hg。与贝那普利/氢氯噻嗪组相比,贝那普利/氨氯地平组主要终点事件(心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性脑卒中、因不稳定型心绞痛入院、因猝死行复苏治疗和冠状动脉血运重建组成的复合终点)减少 19.6%^[15]。

ACCOMPLISH 研究中亚组分析结果显示,在合并糖尿病亚组,与贝那普利/氢氯噻嗪组相比,贝那普利/氨氯地平组的主要终点事件减少 21%^[16];在合并冠状动脉性心脏病(冠心病)亚组中,主要终点事件减

少 18%,心血管死亡、脑卒中和心肌梗死复合终点减少 25%^[17],而且两组间的预后差别并不能完全用血压降低的差异解释。另外,在合并 CKD 的亚组中,贝那普利/氨氯地平组的 CKD 进展发生率减少 48%,肌酐加倍发生率减少 49%,肾脏疾病进展和心血管死亡事件减少 37%^[17-18]。

钙拮抗剂联合 ACEI 与其他联合降压治疗的长期预后对照研究见表 2。

亦有其他研究证实,在合并糖尿病及 CKD 的高血压患者中,钙拮抗剂+ACEI 较其他联合治疗能更好地保护肾脏(研究终点包括尿蛋白排泄率、肌酐成倍增长发生率和需要透析比例)。一份纳入 122 项研究的荟萃分析结果显示,对于合并糖尿病或 CKD 的高血压患者,钙拮抗剂联合 ACEI 优于其他降压药物联合,更好地减少心血管事件的发生^[19]。

表 2 钙拮抗剂联合 ACEI 与其他联合降压治疗的长期预后对照研究

研究名称	入组例数	随访时间(年)	研究药物	终点事件					
				心血管事件和心血管病死亡	非致死性心肌梗死和致死性冠心病	心力衰竭	心血管病死亡	总死亡	致死和非致死性脑卒中
ASCOT-BPLA	16 257	5.5	氨氯地平/培多普利比 苄氟噻嗪/阿替洛尔	—	5%比5%	1%比2%	3%比4%	8%比9%	3%比4%
RR 值					0.90	0.84	0.76	1.09	0.77
95% CI					0.79~1.02	0.66~1.05	0.65~0.90	0.81~0.99	0.66~0.89
P 值					0.10	0.13	<0.01	0.02	<0.01
ACCOMPLISH	11 506	3.0	贝那普利/氨氯地平比 贝那普利/氢氯噻嗪	9.6%比11.8%	2.2%比2.8%	1.7%比1.7%	1.9%比2.3%	4.1%比4.5%	1.9%比2.3%
RR 值				0.80	0.78	1.04	0.80	0.90	0.84
95% CI				0.72~0.90	0.62~0.99	0.79~1.38	0.62~1.03	0.76~1.07	0.65~1.08
P 值				<0.01	0.04	0.77	0.08	0.24	0.17

注:ACEI:血管紧张素转换酶抑制剂;ASCOT-BPLA:盎格鲁-斯堪的纳维亚心脏终点试验-降压部分;ACCOMPLISH:收缩期高血压患者联合治疗避免心血管事件研究。

3 钙拮抗剂联合 ACEI 的安全性及不良反应

两类药物对于血糖、血脂和尿酸代谢均无不良影响,是较为理想的降压药物。

ACEI 主要不良反应是咳嗽,以干咳为主。可见于所有 ACEI 药物,机制与药物抑制内源性缓激肽降解有关,停药后可缓解并消失。另一严重的不良反应为血管神经性水肿,但较为少见。

钙拮抗剂常见不良反应为踝、足和小腿部水肿,既有剂量依赖现象(主要是外周水肿),又有非剂量依赖现象,前者更为常见。这是由于钙拮抗剂主要扩张动脉,而对静脉扩张能力不足所致。ACEI 兼有动脉和静脉扩张作用,可减少水肿发生^[20]。另外,钙拮抗剂可导致牙龈增生。

4 钙拮抗剂/ACEI 单片复方制剂的组分和组分剂量

钙拮抗剂/ACEI 单片复方制剂于 1995 年由美国

食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市,现已有多种组分和多种剂量配伍的钙拮抗剂/ACEI 单片复方制剂在国外广泛应用。我国目前已上市的钙拮抗剂/ACEI 为氨氯地平/贝那普利,主要有两种规格:2.5 mg/10 mg 和 5 mg/10 mg。

5 钙拮抗剂/ACEI 单片复方制剂治疗高血压的临床应用

5.1 适用人群

(1) 血压 \geq 160/100 mm Hg,或高于目标血压 20/10 mm Hg 的患者,如无禁忌证可作为起始和维持治疗药物。

(2) 正在接受降压药物治疗,包括单药治疗或非单片复方制剂联合治疗的患者,如血压未能达标,可以替换或加用钙拮抗剂/ACEI 单片复方制剂。

(3) 已服用 2 种降压药自由联合治疗且血压已达

标的高血压患者,为简化治疗,提高患者依从性,建议直接改用钙拮抗剂/ACEI单片复方制剂。

(4)尤其适用于高血压伴有多种危险因素、靶器官损害或临床疾患高危人群:冠心病、糖尿病、CKD、蛋白尿、左心室肥厚、老年高血压、脑卒中、肥胖、代谢综合征、外周血管病等。

5.2 慎用和禁用人群

(1)对钙拮抗剂或ACEI过敏者。

(2)服用钙拮抗剂或ACEI出现过不良反应者,尤其是ACEI引起明显的咳嗽或血管神经性水肿者。

(3)急性充血性心力衰竭。

(4)高血钾症。

(5)严重肾功能衰竭[估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) < 30 mL/(min · 1.73 m²)]。

(6)妊娠或哺乳期。

(7)双侧肾动脉狭窄。

5.3 注意事项

(1)常用剂量为1片/d,血压控制欠佳时可增加至2片。因病情需要可加用第3种降压药,但不建议加用血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blockers, ARB)。

(2)氨氯地平/贝那普利固定复方制剂的组分剂量不同,应根据患者病情选择服用。

(3)因老年人群服用降压药可引起症状性低血压,建议从较低剂量的单片复方开始;甚至从低剂量的单药开始,然后改用单片复方制剂,以防低血压发生。

(4)对于CKD患者,用药后应密切监测血肌酐和血钾水平,尤其联合使用保钾利尿剂、钾补充剂和(或)含有钾盐替代品的患者。服药后血肌酐和血钾升高一般都是可逆的。若血钾 ≥ 5.5 mmol/L或eGFR升高 $>30\%$,应及时调整药物剂量甚至停药。

(5)用药后血压迅速下降时,应警惕是否合并肾动脉狭窄。

(6)因病情需要调整其中一个组分剂量时,不适宜选择固定剂量单片复方制剂,应个体化治疗。

6 钙拮抗剂/ACEI单片复方制剂在特殊人群中的应用

6.1 高血压合并冠心病患者 钙拮抗剂能扩张冠状动脉,增加心肌血供,同时能抑制心肌收缩、降低耗氧量,因此能缓解心绞痛和减少心绞痛发作。氨氯地平血管作用前瞻性随机评估临床试验(prospective randomized evaluation of the vascular effects of Norvasc trial, PREVENT)^[21]和氨氯地平与依那普利减少血栓发生的比较研究(comparison of amlodipine vs enala-

pril to limit occurrences of thrombosis, CAMELOT)^[22]结果显示,氨氯地平可减少此类患者因心绞痛发作入院和进行冠状动脉血运重建术的比例。

既往研究显示ACEI显著降低心肌梗死患者的致残率和死亡率。心脏结局预防评估研究(the heart outcomes prevention evaluation study, HOPE)^[23]和培哚普利降低稳定型冠心病患者心脏事件欧洲试验(European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease, EUROPA)^[24]证实,ACEI能明显降低冠心病患者的主要终点事件和总死亡率。ACCOMPLISH研究的高血压合并冠心病亚组分析结果显示,与ACEI/氨氯噻嗪单片复方制剂比较,ACEI/钙拮抗剂单片复方制剂能更好地降低主要终点事件^[15]。

2013年欧洲稳定型冠状动脉疾病管理指南^[25]和2015年美国心脏协会/美国心脏病学会/美国高血压协会(American Heart Association/American College of Cardiology/American Society of Hypertension, AHA/ACC/ASH)冠心病患者高血压治疗联合声明^[26]指出:合并急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的高血压患者,当使用ACEI血压控制不佳时,可联合钙拮抗剂降压治疗或换用钙拮抗剂/ACEI单片复方制剂;合并稳定型冠心病的高血压患者,可起始或维持使用钙拮抗剂/ACEI单片复方制剂。

6.2 高血压合并糖尿病患者 ACEI和钙拮抗剂是众多糖尿病指南推荐的首选降压药物,因为两者均对糖、脂代谢无不利影响。高血压合并糖尿病患者肾脏局部RAAS激活和水钠潴留更为显著,对此类变化ACEI具有独到作用。另外,ACEI还能改善糖尿病患者的代谢。英国前瞻性糖尿病研究(United Kingdom prospective diabetes study, UKPDS)^[27]和强化降压和强化降糖治疗对2型糖尿病高危患者血管疾病预防作用的析因随机研究(the action in diabetes and vascular disease; preterax and diamicon MR controlled evaluation, ADVANCE)^[28]证实,ACEI可降低糖尿病患者的心血管事件,对糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)的影响小于其他降压药物。《中国高血压防治指南2010》^[2]指出,高血压合并糖尿病患者的降压治疗应强调血压严格达标,目标血压 $<130/80$ mm Hg。为实现降压达标,多数高血压合并糖尿病患者需联合用药。钙拮抗剂/ACEI或钙拮抗剂/ARB为优化联合降压方案。建议患者起始或维持使用钙拮抗剂/ACEI单片复方制剂。

6.3 高血压合并CKD患者 我国CKD患者人数超过1亿,其中 $>60\%$ 的CKD患者合并高血压^[29]。容

量负荷增加和 RAAS 激活是 CKD 合并高血压的重要发病机制。ACEI 可降低肾小球囊内压,改善高灌注和高滤过,减少尿蛋白,延缓肾功能损害,具有良好的肾脏保护作用。因此,ACEI 是 CKD 患者首选降压药物。

CKD 合并高血压的患者血压通常难以控制,需多种降压药物联合应用。2014 年美国成人高血压循证管理指南即美国高血压预防、检测、评估与治疗联合委员会(the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure, JNC)第 8 次专家组成员报告(JNC8)^[30]和 2012 年改善全球肾脏病预后组织(kidney disease: improving global outcomes, KDIGO)指南^[31-32]明确指出,ACEI 可联合钙拮抗剂或利尿剂使用。联用钙拮抗剂可更好地降低血压,进而减轻体循环压力,改善肾小球内高滤过、高灌注状态,保护肾脏功能。当 eGFR < 30 mL/(min · 1.73 m²)时氢氯噻嗪疗效显著下降,此时 ACEI 与钙拮抗剂联用可能更为合适。ACCOMPLISH 研究^[18]显示,对于合并 CKD 的高血压患者,ACEI/钙拮抗剂单片复方制剂作为起始治疗的效果优于 ACEI/氢氯噻嗪单片复方制剂,能够减少心血管事件,延缓肾功能衰竭。

6.4 高血压合并左心室肥厚患者 《中国高血压防治指南 2010》^[2]和 2013 年欧洲高血压学会/欧洲心脏病学会(European Society of Hypertension/European Society of Cardiology, ESH/ESC)高血压管理指南^[33]指出:钙拮抗剂、ACEI 和 ARB 对延缓和逆转左心室肥厚效果优于 β 受体阻滞剂与利尿剂。研究证实,相比于氨氯地平或贝那普利单药治疗,两者联合能更有效控制患者 24 h 血压,左心室质量指数降低的幅度也更为明显,动脉的扩张性能增加更多,甚至优于单药加倍剂量^[34]。也有研究表明,钙拮抗剂/ACEI 联合治疗,较之单药能更好地改善左心室舒张功能^[35]。因此,钙拮抗剂联合 ACEI 是该类患者的优化联合降压策略,能更好地逆转左心室肥厚。

6.5 高血压合并脑卒中患者 高血压患者容易发生脑卒中,有效治疗高血压可以预防和减少脑卒中的发生。对于已经发生过脑卒中高血压患者,5 年卒中复发率为 26.4%^[36],荟萃分析显示有效的降压治疗可明显降低卒中中再发危险,包括缺血性脑卒中和出血性脑卒中^[37]。但是,对于高血压伴脑卒中患者来说,启动降压治疗的时机和血压靶标具有其特殊性,应当依据缺血性还是出血性脑卒中、急性期还是稳定期而定。

虽然常用的利尿剂、钙拮抗剂、ACEI、ARB 及 β 受体阻滞剂均能通过降压而发挥预防脑卒中或短暂性脑

缺血发作(transient ischemic attack, TIA)作用,但是不同种类的降压药物的预防效果可能不同。最近一项纳入 251 853 例患者的荟萃分析比较了上述 5 类药物的脑卒中一级和二级预防的效果。结果表明,以相对风险(RR)值进行排队,依次为钙拮抗剂、ARB、利尿剂、ACEI 和 β 受体阻滞剂(0.83, 0.83, 0.90, 1.01 和 1.42)^[38]。这些数据显示钙拮抗剂能更有效地降低远期脑卒中的发生风险,而 β 受体阻滞剂的效果最差。高血压合并脑卒中患者多数需要联合降压药物以达到目标血压,因此,钙拮抗剂和 ACEI 或 ARB 的单片复方制剂适用于高血压伴脑卒中患者,并能带来更大的益处^[39]。

6.6 老年高血压患者 老年高血压患者的肾脏特点包括:肾小球数量逐渐减少, eGFR 降低;利钠物质生成减少以及钠排出减少;近端肾小管钠重吸收增加,导致容量负荷增高;肾动脉粥样硬化导致有效肾血浆流量减少,局部 RAAS 激活。老年人合并心血管病危险因素和疾病较多。钙拮抗剂、ACEI 和 ARB 可用于老年高血压患者的起始和维持治疗。

我国老年人群降压达标率低。大多数老年患者需要联合降压治疗,但是老年患者的记忆减退,容易漏服药物。服用多片药物会导致依从性降低。单片复方制剂的使用可以增加患者的依从性,值得推荐。

7 小结

我国高血压患者血压达标率低,优化的联合治疗可增加降压疗效,减少不良反应。钙拮抗剂与 ACEI 联合是指南推荐的优化联合治疗方案,可作为血压 ≥ 160/100 mm Hg,或高于目标血压 20/10 mm Hg 患者的起始或维持治疗。钙拮抗剂联合 ACEI 尤适用于高血压合并下列疾病患者:冠心病、糖尿病、CKD、蛋白尿、左心室肥厚、老年、脑卒中、肥胖、代谢综合征、外周血管病等。单片复方制剂可改善治疗依从性,提高血压达标率,实现早期达标。钙拮抗剂/ACEI 单片复方制剂降压疗效确切,对心脑肾保护作用明确,推荐为高血压患者合理选用。

专家委员会主席 赵连友

执行主席 王文,孙宁玲,李玉明,谢良地,冯颖青

执笔专家 冯颖青,苏海,李悦,卢新政

专家委员会委员(按姓氏拼音字母顺序排列)

陈明,戴秋艳,冯颖青,郭冀珍,郭子宏,韩清华,姜一农,李勇,李玉明,李悦,龙明智,陆克兴,卢新政,卢永昕,沈小梅,苏海,孙宁玲,孙忠实,孙刚,陶军,田刚,王文,王胜煌,吴海英,谢良地,徐新娟,杨德业,杨天伦,尹新华,余静,袁洪,张新军,赵季红,赵连友,赵洛沙,赵昕,郑泽琪

参考文献

- [1] 国家心脏病中心. 中国心血管病报告 2014[M]. 北京:中国大百科全书出版社,2014:2.
- [2] 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):701-743.
- [3] Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents; a meta-analysis[J]. *Hypertension*,2010,55(2):399-407.
- [4] Messerli FH, Weir MR, Neutel JM. Combination therapy of amlodipine/benazepril versus monotherapy of amlodipine in a practice-based setting[J]. *Am J Hypertens*,2002,15(6):550-556.
- [5] Frishman WH, RAM CV, McMahon FG, et al. Comparison of amlodipine and benazepril monotherapy to amlodipine plus benazepril in patients with systemic hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. The benazepril/amlodipine study group[J]. *J Clin Pharmacol*,1995,35(11):1060-1066.
- [6] Neutel JM, Smith DH, Weber MA, et al. Efficacy of combination therapy for systolic blood pressure in patients with severe systolic hypertension; the systolic evaluation of Lotrel efficacy and comparative therapies (SELECT) study[J]. *J Clin Hypertens*,2005,7(11):641-646;quiz 647-648.
- [7] Giuseppe Mancia G, Asmar R, Amodeo C, et al. Comparison of single-pill strategies first line in hypertension: perindopril/amlodipine versus valsartan/amlodipine[J]. *J Hypertens*,2015,33(2):401-411.
- [8] Neutel JM, Smith DH, Weber MA. Low dose combination therapy vs. high dose monotherapy in the management of hypertension[J]. *J Clin Hypertens*,1999,1(3):79-86.
- [9] 樊朝美,闫丽荣,陶永康,等. 贝那普利/氨氯地平复方制剂与贝那普利单药治疗轻中度高血压的多中心随机双盲平行对照研究[J]. *中华心血管病杂志*,2011,39(1):57-60.
- [10] 樊朝美,王莉,高明明,等. 贝那普利/氨氯地平复方制剂与贝那普利单药对高血压患者动态血压的影响[J]. *中国新药杂志*,2008,17(11):962-967.
- [11] 蓝海东. 贝那普利/氨氯地平复方制剂治疗轻中度高血压患者临床效果和安全性[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*,2013,11(3):270-271.
- [12] 韦超料,江波,武志峰. 贝那普利/氨氯地平复方制剂治疗原发性轻中度高血压的疗效及安全性[J]. *广西医学*,2014,36(3):388-389.
- [13] 李媛,林青. 贝那普利/氨氯地平复方制剂治疗轻中度高血压的疗效[J]. *中国医药指南*,2013,11(6):650-651.
- [14] Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial-blood pressure lowering arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet*,2005,366(9489):895-906.
- [15] Kjeldsen SE, Jamerson KA, Bakris GL, et al. Predictors of blood pressure response to intensified and fixed combination treatment of hypertension: the ACCOMPLISH study [J]. *Blood Press*,2008,17(1):7-17.
- [16] Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients[J]. *N Engl J Med*,2008,359(23):2417-2428.
- [17] Bakris G, Briasoulis A, Dahlof B, et al. Comparison of benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide in high-risk patients with hypertension and coronary artery disease[J]. *Am J Cardiol*,2013,112(2):255-259.
- [18] Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial [J]. *Lancet*,2010,375(9721):1173-1181.
- [19] Redon J, Trenkwalder PR, Barrios V. Efficacy of combination therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor and calcium channel blocker in hypertension[J]. *Expert Opin Pharmacother*,2013,14(2):155-164.
- [20] de la Sierra A. Mitigation of calcium channel blocker-related oedema in hypertension by antagonists of the renin-angiotensin system [J]. *J Hum Hypertens*,2009,23(8):503-511.
- [21] Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events[J]. *Circulation*,2000,102(13):1503-1510.
- [22] Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT study; a randomized controlled trial[J]. *JAMA*,2004,292(18):2217-2226.
- [23] Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The heart outcomes prevention evaluation study investigators[J]. *N Engl J Med*,2000,342(3):145-153.
- [24] Fox KM, European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease; randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study) [J]. *Lancet*,2003,362(9386):782-788.
- [25] Task force members, Montalescot G, Sechtem U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease; the task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology[J]. *Eur Heart J*,2013,34(38):2949-3003.
- [26] Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, et al. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension[J]. *J Am Soc Hypertens*,2015,9(6):453-498.
- [27] Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes; UKPDS 38. UK prospective diabetes study group [J]. *BMJ*,1998,317(7160):703-713.
- [28] Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*,2007,370(9590):829-840.
- [29] Snyder JJ, Collins AJ. KDOQI hypertension, dyslipidemia, and diabetes care guidelines and current care patterns in the United

- States CKD population: national health and nutrition examination survey 1999–2004[J]. *Am J Nephrol*, 2009, 30(1):44–54.
- [30] James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults report from the panel members appointed to the eighth Joint National Committee (JNC8)[J]. *JAMA*, 2014, 311(5):507–520.
- [31] Taler SJ, Agarwal R, Bakris GL, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for management of blood pressure in CKD[J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 62(2):201–213.
- [32] Verbeke F, Lindley E, Van Bortel L, et al. A European renal best practice (ERBP) position statement on the kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) clinical practice guideline for the management of blood pressure in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: an endorsement with some caveats for real-life application[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(3):490–496.
- [33] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension[J]. *Blood Press*, 2014, 23(1):3–16.
- [34] Neutel JM, Smith DH, Weber MA. Effect of antihypertensive monotherapy and combination therapy on arterial distensibility and left ventricular mass[J]. *Am J Hypertens*, 2004, 17(1):37–42.
- [35] Ajayi OE, Akintomide AO, Adigun AQ, et al. Left ventricular diastolic function in Nigerian patients with essential hypertension: a retrospective study to compare angiotensin converting enzyme inhibitors, calcium channel blockade or their combination[J]. *Arch Drug Inf*, 2008, 1(1):29–34.
- [36] Mohan KM, Wolfe CD, Rudd AG, et al. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis[J]. *Stroke*, 2011, 42(5):1489–1494.
- [37] Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review[J]. *Stroke*, 2003, 34(11):2741–2748.
- [38] Mukete BN, Cassidy M, Ferdinand KC, et al. Long-term anti-hypertensive therapy and stroke prevention: a meta-analysis[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2015, 15(4):243–257.
- [39] Talbert RL. Role of antihypertensive therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers in combination with calcium channel blockers for stroke prevention[J]. *J Am Pharm Assoc* (2003), 2010, 50(5):e116–125.

收稿日期:2015-12-28 责任编辑:陈小明

DOI:10.16439/j.cnki.1673-7245.2016.01.010

• 简 讯 •

羊毛甾醇合酶基因多态性和内源性哇巴因变化对低钠盐摄入的反应

刘莉(译),叶鹏(摘、审校)

钠缺乏时,循环中内源性哇巴因(endogenous ouabain, EO;一种肾上腺皮质来源的血管加压素)水平增加。此外,羊毛甾醇合酶(一种参与胆固醇生物合成的酶)的一种错义基因多态性突变(*rs2254524 V642L*)可影响肾上腺皮质细胞的EO生物合成。研究人员探索轻度高血压患者体内羊毛甾醇合酶*rs2254524*等位基因是否影响由低钠膳食(<100 mEq/d, 2周)诱发的血压和EO反应。结果:低钠膳食过程中,收缩压(-8.7 ± 1.7) mm Hg, $1 \text{ mm Hg} = 0.133 \text{ kPa}$ 和舒张压(-5.1 ± 1.0) mm Hg]下降,长期的压力—尿钠排泄关系斜率显著影响羊毛甾醇合酶*rs2254524 A*基因变异的发生[AA(0.71 ± 0.22), AC($0.09 \pm$

0.13), CC(0.04 ± 0.11) mEq/(mm Hg/24 h); $P = 0.028$]。此外,约25%的患者接受低钠膳食后血压升高,并与循环EO水平增加相关。羊毛甾醇合酶基因多态性可影响血压的盐敏感性和低钠膳食诱发的循环EO水平变化。血压和EO对低钠膳食的反应存在显著异质性。大约25%的患者受到不利的影响,即钠盐摄入减少后血压和EO水平增加,并可能会增加长期风险。低钠膳食后EO反应增强进一步说明了在某些原发性高血压患者中存在肾上腺皮质功能异常。[Lanzani C, Gatti G, Citterio L, Messaggio E, Delli Carpini S, Simonini M, Casamassima N, Zagato L, Brioni E, Hamlyn JM, Manunta P. *Hypertension*, 2016, 67(2):342–348.]

钙拮抗剂/血管紧张素转换酶抑制剂 单片复方制剂在高血压治疗中的 应用中国专家建议(中国医师协会 高血压专业委员会 p19)

联合药物治疗是近年高血压治疗的一个潮流。单片复方制剂是联合药物治疗中备受推崇的更有利于提高患者治疗依从性的剂型。在众多的药物组合中,钙拮抗剂与血管紧张素转换酶抑制剂的联合被认为是一个“黄金搭档”。目前东西方多个指南都不遗余力地推荐这种组合。中国医师协会高血压专业委员会在这种大背景下,结合近年我国自己开展的一些有关钙拮抗剂/血管紧张素转换酶抑制剂单片复方制剂的临床研究,制定了钙拮抗剂/血管紧张素转换酶抑制剂单片复方制剂在高血压治疗中的应用中国专家建议。该建议目的明确、逻辑清晰、行文流畅、简明易懂、应用指征突出,是一个值得推荐的共识。

长时和短时收缩压变异性指标与老年 人群大血管功能及结构的相关性 (吴云涛等 p36)

高血压是个复杂的心血管综合征。高血压患者是否发生心脑血管事件,不仅取决于血压升高的幅度,也与血管的结构与功能改变有关。就血压而言,评价其对血管壁的影响,有很多的指标。有我们熟悉常用的点收缩压、舒张压、平均动脉压、脉压,日平均收缩压、舒张压、平均动脉压,还有通过计算反映血压波动或平稳程度的大量血压变异性指标。这些指标在不同程度上反映压力因素对血管的影响及最终对事件的影响。吴云涛等医师通过对一组 2464 名老年人的不同血压指标与臂踝动脉脉搏波传导速度(brachial-ankle pulse wave velocity, baPWV)之间的回归分析发现,长时收缩压变异性与 baPWV 呈正相关,短时收缩压变异性与 baPWV 无关;而年度间的独立变异性、24 h 及日间

收缩压变异性与颈动脉内膜中层厚度呈正相关。可见血压与血管结构功能之间关系复杂。有时可以窥一点以见全面,而有时有的血压指标与血管结构之间可以视而不见。代表变化的指标更能说明问题。

老年人肥胖与慢性肾脏病的相关性 (陈国良等 p44)

高血压是一种老年相关性疾病,肾脏是高血压损害的重要靶器官之一,肾脏功能的变化也有年龄依赖性,老年高血压患者的肾功能是治疗高血压时更关注的问题。然而,临床上评价肾损害的指标与反映血压本身的指标一样,多而易变。陈国良等医师通过对 ≥ 65 岁的老年人 2076 人进行横断面观察研究发现,腰围和颈围这两个肥胖指标与慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)有关,男性颈围与 CKD 关系密切,颈围每增加一个标准差,CKD 风险增加 78%。看来,对老年男性患者不仅要测血压,还要量颈围。

单纯性肾囊肿与动脉血压的关系 (元艺等 p50)

肾脏是高血压损害的靶点,又是影响血压水平的因素。肾脏相关结构的变化可能是继发性高血压的原因,如肾动脉狭窄、多囊肾、肾小球肾炎、肾积水等。传统认为单纯性肾囊肿与高血压关系不大。肾囊肿要有一定体积才会影响肾功能。囊肿通过压迫周围肾脏组织致肾素、血管紧张素分泌增加。元艺等医师从 91 433 名体检对象中发现 2465 例单纯性肾囊肿,经 1:3 比例匹配入选 7395 名非囊肿者进行对比分析,认为单纯性肾囊肿是高血压的危险因素。看来,单纯性肾囊肿并不单纯,临床上或体检发现的单纯性肾囊肿者也应该随访,不能等闲视之。遗憾的是该文没有筛选出有害单纯性肾囊肿的临界大小值。