

佐芬普利合用氢氯噻嗪治疗轻中度高血压

赵尚清, 李瑞林

(武警北京总队医院, 北京 100027)

摘要: 多项临床试验表明, 佐芬普利/氢氯噻嗪联合用药的降压效果优于单一用药。而且与单一用药相比, 治疗相关的不良反应发生率、性质、严重程度并没有显著差异。总之, 与单一用药相比, 佐芬普利/氢氯噻嗪 $30/12.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 能使大多数病人的血压得到有效控制。临床功效及安全系数表明, 对单一用药不能有效控制的轻中度高血压病人和急需彻底控制血压的病人, 联合用药将成为现有治疗方法很好的补充。

关键词: 佐芬普利; 氢氯噻嗪; 联合用药; 高血压

中图分类号: R972⁺.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-0971(2007)02-0138-03

预计到 2025 年为止, 全世界高血压患者将达到 15 亿人, 随着人口老龄化的到来还将继续增加。据 2000 年统计, 发达国家约有 37% 的成年人患有高血压。心血管病(CVD)是西方国家致死的主要原因, 现在也正迅速地成为发展中国家发病及死亡的主要原因。高血压是 CVD 发病的最重要的危险因素, 尤其高收缩压(SBP)是 CVD 的首要指征。一项人群分析显示, 血压高于正常范围的人〔即 SBP 130 ~ 139 mmHg 和(或)舒张压(DBP)85 ~ 89 mmHg〕与血压正常人(SBP < 120 mmHg 和 DBP < 80 mmHg)相比, 更易患 CVD(女性危险率为 2.5 倍, 男性为 1.6 倍)。

有效治疗高血压与 CVD 降低有关。一项 >47 000 病人的荟萃分析表明, DBP 持续降低 5 ~ 6 mmHg 能使心衰发病率减少 50% 以上, 中风减少高达 40%, 冠心病减少 20% ~ 25%。在另一项小组分析中, 合并糖尿病的高血压病人 DBP ≤ 80 mmHg 时, 主要心血管疾病减少了 50%。

1 高血压病人的血压控制

欧洲高血压协会与欧洲心脏病学会(ESH/ESC)2003 年指导方针提倡, 对高血压病人的治疗除了依据他们的 SBP 和 DBP 大小外, 还要参考病人的心血管危险水平, 并且推荐了几组一线治疗轻度高血压的药物。所有高血压病人的血压应该控制在—

个目标水平, 即 ≤ 140/90 mmHg, 合并其他疾病如糖尿病或肾脏疾病的病人血压应 < 130/80 mmHg。然而, 美国及欧洲的调查结果显示, 高血压病人的治疗普遍不能达到最佳水平。全国健康及营养检查调查(NHANES)报道, 仅有 31% 的高血压病人得到控制, 而欧洲及亚洲 < 20%。

1.1 联合用药的原理

众所周知, 高血压病人要想达到最佳的 BP 控制, 至少需要服用两种抗高血压药物。ESH/ESC 指导方针建议, 使用低剂量单药, 或者低剂量两种药物联合应用, 例如一种 β-受体拮抗剂和一种利尿剂或者一种血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂和一种利尿剂。高血压最优治疗(HOT)试验指出, 联合使用抗高血压药物会使血压降低得更多, 同时获得较高的反应。通过第二步治疗, 即低剂量两种药物联合应用, 27% 的病人血压得到了较好的控制。

与逐步增加佐芬普利或氢氯噻嗪的单一用药剂量相比, 固定剂量的联合用药可能更有效地获得目标血压, 从而提高病人的依从性, 此外还会使与逐步增加单药剂量有关的不良反应降到最低。

1.2 一种 ACE 抑制剂和一种利尿剂固定剂量联合疗法

有效的、固定剂量合用的两种药物应该具有相互补充的作用机制, 所达到的效应至少等同于任何单一或相继给药, 更能保护终末器官, 并且不良反应降到最低(包括血流动力学和体液影响)。ACE 抑制剂与利尿剂联合用药有两个显著的优点。第一, 使用低剂量的利尿剂能减少高剂量才能产生的代谢方面的不良反应。此外, 一种药能部分抵消另外一

收稿日期: 2006-11-07

作者简介: 赵尚清, 男, 主管药师, 研究方向: 临床药学, Tel: 010-64161188 转 31629

种药的不良反应,例如,ACE 抑制剂能有效地对抗噻嗪类利尿剂降低的血清钾水平。第二,联合用药能更有效地阻止高血压导致的器官损伤。临床试验显示,ACE 抑制剂合用利尿剂能有效地减少左心室肥大,并且能够延缓高血压合并糖尿病病人的肾衰及其他肾病进程。

2 佐芬普利伍用氢氯噻嗪的临床功效

佐芬普利,一种亲脂性较高的 ACE 抑制剂,具有长时间组织穿透性及持久的心脏 ACE 抑制作用。意大利、法国、瑞士和希腊证实了联合使用佐芬普利/氢氯噻嗪,固定剂量 30/12.5 mg · d⁻¹ 治疗轻中度高血压的有效性。临床研究表明,联合用药使 BP 降低所达到的效果优于任何单一用药,这项结果在对佐芬普利单一用药不敏感的人群尤其明显。

2.1 量-效研究

一项持续 12 周、多中心、353 名原发性高血压病人参加的量-效试验显示,与单一用药相比,佐芬普利伍用氢氯噻嗪(30/12.5 或 60/12.5 mg · d⁻¹) 更有效,能持续 24 h 控制血压。病人年龄 18 ~ 75 岁,双盲,随机分成 10 组,分别给予单药佐芬普利 15,30 或 60 mg,氢氯噻嗪 12.5 或 25 mg,或者佐芬普利 15 或 30mg 合用氢氯噻嗪 12.5 或 25 mg,或者佐芬普利 60 mg 合用氢氯噻嗪 12.5 mg。该项试验结果表明,与相同剂量单一用药相比,佐芬普利伍用氢氯噻嗪使更多人群的血压达到正常水平(中位 DBP < 90 mmHg),并且联合用药剂量 30/12.5,60/12.5 和 30/25 mg · d⁻¹ 均能够有效控制血压($P < 0.05$)。

试验表明,与单一用药相比,佐芬普利伍用氢氯噻嗪(30/25,60/12.5,30/25 mg · d⁻¹) 使 24 h 和每小时血压均明显降低。此外,ABPM 评价的修匀指数(SI)表明,上述三种联合用药在给药期间更能获得较佳的血压控制。总之,佐芬普利伍用氢氯噻嗪 30/12.5 mg 危险率最低,因此选择该剂量用于对比试验。

2.2 对比试验

两项国际性、多中心、随机、双盲和平行对照试验评价了佐芬普利/氢氯噻嗪 30/25 mg · d⁻¹,与单药佐芬普利 30 mg · d⁻¹ 治疗高血压病人的效果。

第一项试验,36 周,研究对象为 463 例轻中度高血压病人,年龄 18 ~ 75 岁,结果表明与单药佐芬普利相比,佐芬普利/氢氯噻嗪在降低血压方面有更

好的效果,即 DBP 和 SBP 的减少及血压反应率均有显著增加。第二项试验,包括 369 例对单药佐芬普利不敏感的轻中度高血压病人,年龄 18 ~ 70 岁,此项研究确证了上述联合用药的疗效。先给病人服用 4 周安慰剂,再选择合适的病人给予佐芬普利 4 周,单盲。对佐芬普利不敏感者[SBP ≥ 130 和 DBP ≥ 85 mmHg 和(或)SBP 减少 < 20 mmHg 和(或)DBP 减少 < 10 mmHg]随机分组,双盲,联合用药佐芬普利/氢氯噻嗪 30/12.5 mg · d⁻¹,或单药佐芬普利 30 mg · d⁻¹,8 周。结果显示,联合用药比单一用药能显著而平稳地降低血压,同时反应率也升高。病人单一用药 8 周后血压达到了一个平台,而联合用药 8 周后病人的血压持续降低。

3 佐芬普利伍用氢氯噻嗪的安全性和耐受性

一项包括约 600 例高血压病人的临床对照试验显示,佐芬普利/氢氯噻嗪联合用药产生的不良反应和两者单一用药一致,眩晕、头痛和咳嗽最为常见,这些不良反应是使用 ACE 抑制剂治疗所预期的,呈轻中度,与年龄和性别无关。

量-效试验表明,9.9% 的病人出现不良反应,其中轻度不良反应占 64.3%;治疗相关的不良反应占 61.9%,而且中断治疗后大部分均消失。与治疗相关的不良反应在治疗组间相似,咳嗽和多尿最为常见。与 60/12.5 mg · d⁻¹ 相比,30/12.5 mg · d⁻¹ 病人更易耐受,治疗过程中仅有 1.7% 病人停药。联合用药没有使病人的低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯、血糖和尿酸高于基线水平。

两项对比研究显示,佐芬普利/氢氯噻嗪 30/12.5 mg · d⁻¹ 与佐芬普利单一用药相比,至少具有同等的耐受性,并且对心率没有不良影响。在上述联合用药与单一用药的平行对照研究中,对药物无效者均占 2%;由于不良反应中断治疗的病人分别占 6% 和 11%。两项研究中的不良反应均为头痛、咳嗽和眩晕。在联合治疗组,一种不良反应导致中断治疗的病人不超过 1%。

4 ACE 抑制剂对保护终末器官的作用

众所周知,除了高血压和其他危险疾病(即高脂血症、糖尿病)外,肾素血管紧张素醛固酮系统(RAAS)对 CVD 相关疾病的发生及死亡起很大的作用。血管紧张素 II 直接影响包括内皮、血管和肾脏组织。有效抑制血管紧张素 II 形成的药物,如

ACE 抑制剂能够有效地保护终末器官,且优于对血压的影响。多项临床试验,如 HOPE 和 EUROPA 研究表明,ACE 抑制剂能够有效减少心血管疾病的死亡、心肌梗死(MI)及中风的发病率。SMILE 研究证实 ACE 抑制剂佐芬普利能够有效减少 MI 后的病死率。多项研究包括 SAVE, SOLVD 和 PREAMI,也证实 ACE 抑制剂可以减少 MI 后的发病率,致死率和(或)左心室的改变。

MICRO-HOPE 研究阐明了 ACE 抑制剂具有保护终末器官的作用。研究对象为 3 577 例具有糖尿病和一种心血管病史或至少有一种心血管疾病的病人,结果表明 ACE 抑制剂雷米普利极大地降低了心血管疾病死亡、中风、MI 和肾病恶化。

临床前的研究数据表明,与依那普利/氢氯噻嗪相比较,佐芬普利/氢氯噻嗪除了具有控制高动脉压进一步升高的作用外,对器官损伤也具有很好的保护作用。这一结果在一项高血压病大鼠实验中得到证实,即可以减少病死率,使肾形态及功能的改变正常化,分泌参数也得到了改善。

5 联合用药在高血压治疗中的地位

在治疗高血压病人的临床实践中,内科医生最主要的挑战是达到目标血压。最佳的抗高血压治疗是有效、及时地降低血压,耐受性好以提高病人的依从性。

ESH/ESC、JNC-7 和 WHO/国际高血压协会 2003 指导方针均提出了联合用药治疗高血压病人的方案。ESH/ESC 和 JNC-7 指导方针提出,大多数病人要想达到理想的血压,应该服用两种或两种以上抗高血压药物。此外,当病人血压高于正常值 > 20/10 mmHg 时,应该首先考虑联合用药,分开服用两种药或固定剂量的复合物。有并发症的高血压患者(即同时患有糖尿病、慢性肾炎),为了使血压获得迅速的降低,更需要联合用药。

随着高血压病人对达到目标血压的渴望增加,作为一线治疗高血压的联合用药也得到了迅猛发展,尤其对于那些处于高风险心血管并发症的病人。尽管多数指导方针提倡合用两种不同类型的药物可

以替换单一用药,但是许多内科医生认为,不能根据病人的反应随意改变每一种成分的用量。应该强调固定剂量的联合用药,每种成分的用药剂量基于能使大多数病人最大降低血压及最少的不良反应而定。

一项量-效研究对比了佐芬普利伍用氢氯噻嗪和任何单一用药的疗效,结果证明联合用药获得更好的降压效果,能使更多病人的 DBP 正常,另外,能使病人在 24 h 的用药间隔内保持稳定、持续的血压控制。基于以上研究结果,对于那些服用佐芬普利 30 mg · d⁻¹或氢氯噻嗪每天高达 25 mg 都不理想的病人,建议联合用佐芬普利/氢氯噻嗪。一项设计良好的试验证实了佐芬普利/氢氯噻嗪 30/12.5 mg · d⁻¹比单药佐芬普利 30 mg · d⁻¹对降低血压更加有效,尤其对单一用药没有反应的病人更加明显。

与单一用药相比,佐芬普利/氢氯噻嗪 30/12.5 mg · d⁻¹不良反应发生率、性质、严重程度并没有显著差异,头痛、眩晕、咳嗽和多尿最为常见。性别和年龄对联合用药的安全性无关。特别是与单一用药相比,联合用药的病人因为不良反应而中断治疗的要少一些。

固定剂量 30/12.5 mg · d⁻¹的佐芬普利/氢氯噻嗪预计具有心血管保护特性,因为 SMILE 研究显示,病人 MI 后单独服用佐芬普利能降低病死率及严重充血性心衰的发生。临床前数据可以证实其具有保护心血管和肾脏等终末器官的作用,并且需要设计良好的临床试验加以证实。

6 结语

总之,临床试验数据显示,与单一用药相比,联合使用佐芬普利/氢氯噻嗪 30/12.5 mg · d⁻¹能使大多数病人的血压得到更佳的控制,而耐受性没有显著差异,因此提高了病人的依从性。佐芬普利/氢氯噻嗪所达到的临床功效及安全性表明,对单一用药不能充分控制血压的轻中度高血压病人和急需彻底降低的高血压病人联合用药将成为现有治疗方法的很好的补充。但这种新型联合用药治疗方案所处的地位尚需长期试验来确证。