

阿罗洛尔联合缬沙坦氢氯噻嗪 治疗老年顽固性高血压临床疗效及安全性分析

陈跃武, 刘先霞, 陈磊, 陈家显, 张远生, 赵勇, 吴学正, 吴小燕, 陈卫卫
(海南医学院第二附属医院心血管内科 海南 海口 570000)

【摘要】 目的 探讨并分析阿罗洛尔与缬沙坦氢氯噻嗪联合应用治疗老年顽固性高血压的临床疗效与安全性。方法 入选海南医学院第二附属医院心内科2013年1月至2015年12月收治的老年顽固性高血压患者90例,依据入院顺序采用随机队列分配法分为A组(缬沙坦氢氯噻嗪组)、B组(阿罗洛尔组)、C组(阿罗洛尔+缬沙坦氢氯噻嗪组),每组30例。A组口服缬沙坦氢氯噻嗪片,B组口服盐酸阿罗洛尔,C组口服盐酸阿罗洛尔联合缬沙坦氢氯噻嗪片治疗;连续用药4周后,分别于治疗前及治疗第二周末、第4周末,检测收缩压(SBP)及舒张压(DBP)、心率,记录不良反应发生例数并评估疗效;同时在治疗前、治疗4周末各测定1次血生化指标,包括谷丙转氨酶、谷草转氨酶、肌酐、血糖、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇、尿酸、血钾(K⁺)、钠(Na⁺)、氯(Cl⁻)及心电图。结果 三组患者年龄、性别、病程、心率、体重指数等基线指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。在整个研究中有5例失访,2例退出试验,共有83例完成试验。在给药降压第四周末时,A组、B组、C组血压(SBP/DBP)分别降至(142.7±8.1) mmHg/(96.3±4.2) mmHg、(140.8±9.7) mmHg/(93.5±9.3) mmHg、(138.7±6.6) mmHg/(82.7±5.4) mmHg,其中C组(92.1%)降压总有效率明显高于A组(73.7%)和B组(78.9%),差异均有统计学意义($P<0.05$),B组及C组心率较治疗前基线血压水平均有下降,差异有统计学意义($P<0.05$);三组患者治疗后血糖、血脂、尿酸、血钾及肝肾功能等生化指标均无明显变化,差异均无统计学意义($P>0.05$);各组均无严重不良反应发生。结论 阿罗洛尔联合缬沙坦氢氯噻嗪治疗老年顽固性高血压降压疗效显著,是一种临床安全可靠的联合用药方案。

【关键词】 高血压;老年性;顽固性;盐酸阿罗洛尔;缬沙坦氢氯噻嗪

【中图分类号】 R544.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2017)24-3969-04

Curative effect and safety of Arotinolol Hydrochlorid combining Valsartan Hydrochlorothiazide Tablets on senile resistant hypertension. CHEN Yue-wu, LIU Xian-xia, CHEN Lei, CHEN Jia-xian, ZHANG Yuan-sheng, ZHAO Yong, WU Xue-zheng, WU Xiao-yan, CHEN Wei-wei. Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570000, Hainan, CHINA

【Abstract】 Objective To explore and analyze the clinical curative effect and safety of Arotinolol Hydrochlorid combined with Valsartan Hydrochlorothiazide Tablets in the treatment of senile resistant hypertension. **Methods** From January 2013 to December 2015, 90 elderly patients with resistant hypertension treated in Department of Cardiology in our hospital were selected, which were randomly divided into group A (given orally Valsartan Hydrochlorothiazide Tablets, $n=30$), group B (given orally Arotinolol Hydrochlorid Tablets, $n=30$) and group C (given orally Valsartan Hydrochlorothiazide Tablets and Arotinolol Hydrochlorid Tablets, $n=30$). After continuous treatment for 4 weeks, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), heart rate were detected respectively before treatment at the end of the second week and forth week after treatment. Reverse reactions were recorded and curative effect was reviewed. At the same time, blood biochemical indexes were detected, including alanine transaminase (Alt), aspartate aminotransferase (AST), creatinine, blood glucose, total cholesterol, three acylglycerin, high-density lipoprotein cholesterol, uric acid, potassium (K⁺), sodium (Na⁺), chloride (Cl⁻). Electrocardiogram (ECG) was also observed. **Results** There was no statistically significant difference in patients' age, gender, duration, heart rate and body indexes among the three groups (all $P>0.05$). Among the 90 patients, 83 completed the whole study, with 5 patients missed in the follow-up and 2 patients dropping out. At the end of the second week and forth week after treatment, the SBP/DBP was (142.7±8.1) mmHg/(96.3±4.2) mmHg in group A, (140.8±9.7) mmHg/(93.5±9.3) mmHg in group B, (138.7±6.6) mmHg/(82.7±5.4) mmHg in group C. The total effective rate was higher in group C (92.1%) than that in group A (73.7%) or group B (78.9%), all $P<0.05$. Heart rate in group B and group C were significantly decreased compared with baseline level before treatment ($P<0.05$). Three groups showed no statistically significant difference after treatment in blood sugar, blood lipid, uric acid, potassium, liver and kidney function ($P>0.05$). No serious adverse reactions were found in the three groups. **Conclusion** The therapy of Arotinolol Hydrochlorid combining Valsartan Hydrochlorothiazide Tablets has significant curative effect and is safe and reliable in treatment of senile resistant hypertension.

【Key words】 Hypertension; Senile; Resistant; Arotinolol Hydrochlorid; Valsartan Hydrochlorothiazide

近年在全球范围内高血压发病率呈逐年上升趋势,甚至致残、致死,严重威胁全球人类健康。最新数据显示目前我国城乡居民高血压发病率高达

18.8%,其中老年人,特别是60岁以后发病率更是高达60%~80%^[1]。2016年中国居民健康报告目前我国高血压人群数高达2.5亿之多;然而更为严峻的是目前临床上对高血压人群治疗仍不理想,特别是对顽固性高血压(resistant hypertension, RH)的控制率更是令人担忧,此类患者占高血压总数的20%~30%^[2],其临床主要表现为给予多种抗高血压药物联合用药后血压仍居高不下,后期容易造成心血管事件(主要是心梗、心衰)、脑血管意外及尿毒症等各种严重并发症,甚至危及患者生命,同时给患者家庭、社会带来巨大经济负担;因此临床学者们不断在探讨如何采取一种有效且简便的联合降压方案使此类患者血压能够达标,从而减少各类心脑血管事件的发生具有重要意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象 入选对象为2013年1月至2015年12月海南医学院第二附属医院心内科收治的老年顽固性高血压患者90例,男性48例,女性42例;年龄60~94岁,平均(76.3±5.2)岁;高血压病程2~23年,平均(12.3±6.1)年。入选标准:①临床确诊为顽固性高血压(亦称难治性高血压),根据2010年中国高血压防治指南定义为:明确诊断的高血压患者在医生指导下采用积极改善生活方式的基础上应用了包括

利尿剂在内的3种联合降压药物规范化治疗后,血压仍未达标,在140/90 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)之上,或至少需要4种药物才能使血压达标^[2];②年龄≥60岁;③无严重的其他系统疾病及肝、肾功能减退(谷丙转氨酶升高超过正常值上限的2倍,血清肌酐≥150 μmol/L)等;④排除各类继发性高血压、严重心力衰竭;⑤心率≥60次/min,无β受体阻滞剂应用禁忌。入选对象均由本人或家属同意并签署知情同意书。

1.2 分组及给药方法 按住院前后顺序采用随机队列方法分配,将患者分为A组、B组、C组,每组30例。三组患者在性别、年龄、病程长短、基础血压、心率及体重指数等基线数据方面差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1,具有可比性。拟入组患者在住院后根据个人血压及临床情况停用原口服降压药物3~5 d作为引入期,随后分组给予降压药物口服:A组:缬沙坦氢氯噻嗪片(北京诺华制药有限公司生产),80 mg+12.5 mg/次,1次/d;B组:盐酸阿罗洛尔(日本住友医药公司生产),5 mg/次,2次/d,分别于8:00和20:00服用,2~3 d后视患者有无副作用(如体位性低血压)逐渐加量至10 mg,2次/d;C组:盐酸阿罗洛尔联合缬沙坦氢氯噻嗪片治疗,两药剂量及服用方法同A、B组,连续用药4周;用药期间生活规律、清淡饮食、适量运动、避免情绪波动。

表1 各组患者基线资料比较

组别	例数	男性[例(%)]	年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	病程(年, $\bar{x}\pm s$)	体质量(kg, $\bar{x}\pm s$)	体重指数(kg/m ²)	糖尿病[例(%)]
A组	30	17 (56.7)	77.4±5.6	13.5±6.7	72.3±9.2	26.3±2.9	5 (16.7)
B组	30	16 (53.3)	76.5±5.3	12.2±6.0	74.8±10.3	25.1±2.8	7 (17.5)
C组	30	18 (60.0)	75.1±4.9	11.2±5.6	71.8±11.5	24.9±3.2	6 (20.0)
χ^2 值		0.271	1.449	1.066	0.720	1.948	0.417
P 值		0.873	0.241	0.349	0.490	0.149	0.812

1.3 观察指标

1.3.1 一般情况及检查指标 所有患者入组前详细记录病史并进行体格检查,检查血、尿常规及肝肾功能(包括谷丙转氨酶、谷草转氨酶、肌酐、尿酸)、空腹血糖、血脂(包括总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇)、电解质(包括血钾、钠、氯)及心电图并详细记录。用药期间观察有无副作用及特殊不适症状、治疗4周末再次测定以上指标。

1.3.2 血压及心率观察 分别在治疗前及治疗第二周末、第4周末,检测收缩压(SBP)及舒张压(DBP)。所有患者均使用台式水银柱血压计测量,测量时间为每日当天服药前(8:00~9:00),平静状态下每隔10 min测量一次右上肢血压及心率,取3次血压及心率测量值的平均值并记录。

1.4 用药疗效判定 参照《2010中国高血压防治指南》标准^[2]:①显效:研究对象经药物治疗后舒张压下降10 mmHg以上且达到正常水平,或者收缩压(SBP)下降20 mmHg以上;②有效:研究对象经药物治疗后舒张压(DBP)下降10 mmHg以内且降至正常水平,或者SBP下降10~18 mmHg且未达到正常水平;若患者为单纯性收缩期高血压,则SBP下降须达到30 mmHg以上;③无效:

经临床药物治疗后血压水平与治疗前无任何变化。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

1.5 统计学方法 所有基线数据及用药后数据输入SPSS18.0软件包处理。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 t 检验。计数资料以例数(构成比)表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访情况 至本试验结束时共计有合格病例83例,其中失访5例,1例高龄患者并发急性脑卒中退出试验,另1例患者并发急性心肌梗死而退出试验,最后获得A组27例、B组27例、C组29例。

2.2 各组治疗后降压疗效及心率变化 治疗第二周及第四周末时三组患者血压均有明显下降,给药降压至第四周末时,A组、B组、C组血压(SBP/DBP)分别降至(142.7±8.1) mmHg/(96.3±4.2) mmHg、(140.8±9.7) mmHg/(93.5±9.3) mmHg、(138.7±6.6) mmHg/(82.7±5.4) mmHg,其中C组(92.1%)降压总有效率明显高于A组(73.7%)和B组(78.9%),差异有统计学意义($P<0.05$),B组及C组心率较治疗前基线血压水平均有下降,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 各组患者治疗前后血压及心率变化($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	指标	基线	2周末	4周末	F值	P值
A组	27	SBP (mmHg)	162.7±1.3	153.4±0.1 ^a	142.7±8.1 ^a	27.474	<0.001
		DBP (mmHg)	108.3±6.1	102.4±4.9 ^a	96.3±4.2 ^a	36.98	<0.001
		心率(次/min)	78.0±7.0	80.0±6.0	76.0±4.0	3.208	0.046
B组	27	SBP (mmHg)	159.5±12.4	150.6±11.4 ^a	140.8±9.7 ^a	18.757	<0.001
		DBP (mmHg)	104.2±13.1	98.4±10.6 ^b	93.5±9.3 ^b	6.273	0.003
		心率(次/min)	79.0±6.0	72.0±4.0 ^c	62.0±5.0 ^{bc}	76.792	<0.001
C组	29	SBP (mmHg)	170.2±11	148.7±7.3 ^{bc}	138.7±6.6 ^{bc}	103.467	<0.001
		DBP (mmHg)	106.6±9.9	92.7±6.3 ^{bc}	82.7±5.4 ^{bc}	75.117	<0.001
		心率(次/min)	82.0±6.0	70.0±6.0 ^{bc}	65.0±3.0 ^{bc}	81.988	<0.001

注:与同组基线数据比较,^a $P<0.01$,^b $P<0.05$;与A组比较,^c $P<0.05$ 。

2.3 各组治疗前后生化指标检测情况 三组患者治疗4周后各项生化指标显示:与治疗前的基线资料相比,各项指标包括血糖、总胆固醇、

甘油三酯、低密度脂蛋白、尿酸、血钾、尿酸等指标均无明显变化,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表3。

表3 各组患者治疗前后生化指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	血糖(mmol/L)	甘油三酯(mmol/L)	总胆固醇(mmol/L)	低密度脂蛋白(mmol/L)	尿酸(μ mol/L)	血钾(mmol/L)	肌酐(μ mol/L)
A组	27	治疗前	5.8±0.5	1.7±0.5	5.8±1.8	2.6±0.6	286±38.3	4.3±1.4	78.6±5.8
		4周后	5.9±0.6	1.6±0.7	5.9±1.6	2.8±0.8	295±41.6	3.9±1.5	82.4±6.7
		t值	0.665	0.604	0.216	1.039	0.827	1.013	1.282
		P值	0.509	0.548	0.830	0.304	0.412	0.316	0.285
B组	27	治疗前	5.5±0.6	1.4±0.3	6.1±1.4	2.3±0.2	304±46.5	3.8±1.0	96.5±8.2
		4周后	5.4±0.9	1.5±0.8	6.0±0.7	2.4±0.5	322±37.5	3.9±0.3	92.8±8.8
		t值	0.480	0.608	0.332	0.965	1.566	0.498	1.598
		P值	0.633	0.546	0.741	0.339	0.123	0.621	0.116
C组	29	治疗前	5.3±0.4	1.7±0.3	5.6±1.2	2.1±0.5	298±42.1	4.0±1.2	88.3±3.8
		4周后	5.5±0.8	1.6±0.7	5.4±0.9	2.0±0.6	287±43.2	3.9±0.5	86.8±4.4
		t值	1.204	0.707	0.718	0.689	0.982	0.414	1.389
		P值	0.234	0.482	0.476	0.493	0.330	0.680	0.170

2.4 不良反应发生情况 所有完成试验患者均未出现严重不良反应。C组有1例患者出现轻度不良反应,表现为头晕及恶心症状,经及时对症处理后好转,A组及B组未见任何不良反应,三组不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

老年顽固性高血压发生机制可能与患者高龄、大动脉管壁的弹性较差及不良生活习惯、医生处方联合用药方案、继发性高血压等多种因素相关。在高血压的发生发展之中交感神经张力增高是重要机制之一,研究显示顽固性高血压患者有交感神经过度激活的现象,中枢性交感活性增加导致血液中儿茶酚胺类物质释放增加,连锁性引起外周肾素-血管紧张素系统张力增加,是此类患者血压难以控制的重要机制之一^[3]。此外,顽固性高血压患者往往病程多较长、血压居高不下,且已有一定的靶器官受累情况,特别是肾功能受损,更加增加了血压控制的难度^[4-5]。

现阶段国内外高血压诊治指南推荐的一线降压药物类型有利尿剂、钙离子拮抗剂(CCB)、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)和 β 受体阻滞剂共五类药物,而肾上腺素能受体(包括 α 和 β 受体)阻滞剂属于二线用药^[2]。长期临床研究表明,对于顽固性高血压,在临床上采取联合用药方案即可减少服用药物的剂量及次数,在拮抗药

物间的不良反应的同时协同增强发挥药物的降压作用,这样在一定程度上强化了患者临床依从性。临床上现阶段亦不乏出现多种复方制剂,常见的有ACEI与利尿剂复方制剂、ARB与利尿剂联合、ARB与CCB联合, α 受体阻滞剂与 β 受体阻滞剂联合等多种复方制剂;这些复方制剂在一定程度上给患者带来了便利性并减少了费用,减少了服药次数,使患者更易于接受^[5]。

缬沙坦氢氯噻嗪是目前临床上常用的ARB与利尿剂组合复方制剂,其阻断血管紧张素Ⅱ受体作用可扩张动脉,降低外周血管阻力,而其小剂量利尿剂又可减少血容量,从而减轻前负荷,两者联合具有协同作用,在降低血压的同时又减轻了高血压带来的靶器官损伤^[6]。盐酸阿罗洛尔是第三代肾上腺素能受体阻滞剂复方制剂,其药理作用是对 α 受体和 β 受体都具有一定的阻滞作用,两种受体的阻滞作用比为8:1,其降压机制作用主要依赖于体内 α 受体阻滞,表现为直接扩张外周中小动脉,降低外周血管阻力,发挥其强效的降压效果,且通过阻断 α 受体而给代谢带来有益作用,因此在一定程度上抵消了 β 受体阻滞剂可能对糖、脂代谢产生的不利影响^[7-8];此药物同时阻滞 β 受体作用,一方面表现为负性频率、负性肌力、负性传导,可使高血压患者心率在一定范围内减慢、心肌收缩力减弱、心排输出减少,从而降低患者血压;同时 β 受体阻

关节镜治疗膝关节骨关节炎的疗效及其影响因素研究

黄越¹, 王岩², 李伟²

(1. 丹东市人民医院骨科, 辽宁 丹东 118000;

2. 丹东解放军230医院骨科, 辽宁 丹东 118000)

【摘要】 目的 探讨关节镜治疗膝关节骨关节炎患者的临床疗效及相关影响因素, 为临床治疗提供理论依据。**方法** 回顾性分析2013年9月至2015年1月在丹东市人民医院骨科经临床和放射学诊断的150例膝关节骨性关节炎患者的临床资料, 所有患者采用关节镜进行检查, 并行关节清理术治疗。观察患者术前、术后1周、2周、1个月、3个月、6个月、1年、2年时的Lysholm、IKDC和VAS评分, 并对可疑影响因素进行Logistic回归分析。**结果** 患者的Lysholm、IKDC和VAS评分均在术后2周至3个月期间较好。术后2年随访时的Lysholm评分和IKDC评分分别为(67.37±9.25)分、(68.55±9.37)分, 均明显高于术前的(52.59±8.64)分、(55.06±8.90)分, VAS评分为(4.77±0.52)分, 明显低于术前的(7.10±0.88)分, 差异均具有统计学意义($P<0.05$); 不同临床分类的患者Lysholm和IKDC评分在术后2年随访时均明显高于术前, 而VAS评分均小于术前, 差异均具有统计学意义($P<0.05$); Logistic回归分析结果显示, 年龄>60岁、软骨损伤、韧带损伤、进行康复训练、就诊时疼痛时间>3个月和Ahlbäck III期等因素为膝关节骨关节炎的主要影响因素($P<0.05$)。**结论** 经关节镜治疗的膝关节骨关节炎患者在中短期随访时具有较好的疗效, 患者的预后与年龄、相关损伤、患病程度、康复训练等因素密切相关。

【关键词】 关节镜; 膝关节骨关节炎; 疗效; 影响因素

【中图分类号】 R684.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2017)24-3972-05

Curative effect of arthroscopic treatment on patients with knee osteoarthritis and its relevant influence factors.

HUANG Yue¹, WANG Yan², LI Wei². 1. Department of Orthopedics, Dandong People's Hospital, Dandong 118000, Liaoning,

通讯作者: 黄越. E-mail: huangyue_china@163.com

滞剂还可一定的抑制交感神经激素分泌和RAAS的激活而发挥降压作用, 因此可增强协同降压作用, 而减少副作用的发生^[9]。

本研究结果显示, 盐酸阿罗洛尔与缬沙坦氢氯噻嗪联用能有效地降低临床上顽固性高血压患者的血压水平, 同时可在一定程度内减慢心率, 从而发挥 β 受体阻滞剂的心脏保护作用; 临床观察对象治疗4周末时血压能有效降至目标值以下, 与国内报道的小规模研究结果大致相同^[10-11]。同时本研究进一步证实这一联合用药方案对患者肝功能、肾功能及血脂、血糖、电解质、尿酸等指标并无明显影响, 特别是对于已经有高血压肾病出现蛋白尿的患者可有效发挥ARB的肾脏保护作用。由于两种药均为复方制剂, 减少了患者服药量及服药次数, 从而在一定程度上提高了老年患者治疗依从性, 故不失为临床治疗老年顽固性高血压的一种良好、有效、安全的联合用药方案。

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心血管病预防指南[J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(1): 3-22.
- [2] 刘力生. 中国高血压防治指南2010[J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(8): 701-708.
- [3] Fisher JP, Fadel PJ. Therapeutic strategies for targeting excessive cen-

tral sympathetic activation in human hypertension [J]. Exp Physiol, 2010, 95(5): 572-580.

- [4] 黄雨晴, 冯颖青. 难治性高血压的临床研究进展[J]. 循证医学, 2014, 14(6): 323-332.
- [5] 高平进, 李华. 难治性高血压诊治对策[J]. 中国实用内科杂志, 2012, 32(1): 8-11.
- [6] 肖明生, 尚峰, 万永峰. 硝苯地平控释片联合氯沙坦钾氢氯噻嗪片或吲达帕胺治疗老年顽固性单纯收缩期高血压疗效比较及对肾功能的影响[J]. 中华高血压志, 2011, 19(7): 611-615.
- [7] Suzuki H, Nakamoto H, Nemoto H, et al. Control of blood pressure and prevention of end-organ damage in patients with accelerated hypertension by combination with arotinolo and extended release nifedipine [J]. Hypertens Res, 2000, 23(2): 159-166.
- [8] Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European society of hypertension task force document [J]. J Hypertens, 2009, 27(11): 2121-2158.
- [9] Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis [J]. Lancet, 2005, 366(9496): 1545-1553.
- [10] 张毅, 李路涛, 蒋若瑜. 硝苯地平联合吲达帕胺对老年顽固性单纯收缩期高血压的临床观察[J]. 牡丹江医学院学报, 2014, 35(2): 62-63.
- [11] 翟东利, 钟久昌. 硝苯地平联合卡托普利治疗原发性高血压效果观察[J]. 中国医药, 2014, 9(2): 153-155.

(收稿日期: 2017-05-25)