

贝那普利单用或与伊贝沙坦联用治疗高血压的临床比较

楼正家 郑文龙 欧阳侃 诸葛丽敏(杭州 310007 浙江省杭州市中医院)

摘要 目的:评价单用常规剂量贝那普利与小剂量贝那普利和小剂量伊贝沙坦联用治疗轻、中度高血压病人的降压幅度、血管活性物质的变化及不良反应。方法:采用随机对照研究方法,治疗组贝那普利 5 mg / 日加伊贝沙坦 75 mg / 日 × 8 wk, 对照组贝那普利 10 mg / 日 × 8 wk。两组均于治疗前及治疗后 1、4、8 wk 各测血压一次,并与治疗前血压相比较求出血压下降幅度。治疗前及治疗后 4、8 wk 各测定一次血浆肾上腺素(E)、去甲肾上腺素(NE)、醛固酮(ALD)、血管紧张素 II(Ang II)和肾素(Renin)。结果:与治疗前相比较,治疗组第 8 wk 收缩压下降幅度为 24.53 ± 4.26 mmHg,舒张压的下降幅度为 13.12 ± 2.74 mmHg;对照组第 8 wk 收缩压下降幅度为 13.91 ± 2.69 mmHg,舒张压的下降幅度为 11.82 ± 2.31 mmHg ($P < 0.05$)。治疗后,E、NE、ALD 水平两组无差异,Renin、Ang II 治疗组较对照组增高。不良反应发生率治疗组 2%,对照组 14% ($P < 0.01$)。结论:初步观察小剂量贝那普利和小剂量伊贝沙坦合用较常规剂量贝那普利能提高疗效,减少不良反应。

关键词 高血压;血管紧张素转换酶抑制剂;血管紧张素 II 受体拮抗剂;贝那普利;伊贝沙坦

Comparison of the clinic effects of benazepril and irbesartan when combined or separated to use in patients with hypertension

Lou Zhengjia, Zheng Wenlong, Ouyang Kan, Zhuge Limin

ABSTRACT **OBJECTIVE:** The aim of this study was to evaluate the curative effects and side effects and plasma active substance variation of benazepril (a kind of angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI) and benazepril plus irbesartan (a kind of Angiotensin II receptor antagonist) at lower dosage in treating patients with slight or moderate hypertension. **METHOD:** 100 cases of patients with slight or moderate hypertension were randomized into 2 groups of 50 patients, each: benazepril (10 mg per day for 8 wk) group (BEN) and benazepril (5 mg per day for 8 wk) plus irbesartan (75 mg per day for 8 wk) group (BIR) respectively. The efficiency of lowering blood pressure and side effects were observed after 1 week, 4 weeks and 8 weeks of treatment. The plasma epinephrine (E), noradrenalin (NE), aldosterone (ALD), angiotensin II (Ang II) and renin were also detected before and after 4 weeks and 8 weeks of therapy. **RESULTS:** The results described as following: ① Compared with the BEN, the declined level of systolic blood pressure (24.53 ± 4.26 mmHg vs 13.91 ± 2.69 mmHg) and diastolic blood pressure (13.12 ± 2.74 mmHg vs 11.82 ± 2.31 mmHg) were very significantly in BIR after 8 weeks of therapy ($P < 0.05$). ② The E, NE and ALD level were similar before and after therapy in both two groups ($P > 0.05$). But the renin and Ang II level (3.78 ± 1.21 ng/ml, 165.43 ± 51.82 pg/ml, respectively) in BIR were significantly higher than that in BEN (2.13 ± 1.01 ng/ml, 131.67 ± 67.40 pg/ml, respectively). ③ The side effects ratio was significantly lower in BIR (2%) than that in BEN (14%). **CONCLUSION:** According to our study we conclude that: combined use of benazepril and irbesartan at lower dosage showed a therapeutic effect better and less side-effects than that of benazepril used at regular dosage.

KEY WORDS Hypertension Angiotensin converting enzyme inhibitor Angiotensin II receptor antagonist Benazepril Irbesartan

肾素血管紧张素系统(RAS)在高血压的发病中起着极为重要的作用,因而阻断RAS的任一环节,对治疗高血压都是有益的,所以人们已广泛使用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素II受体(Ang II-AT)拮抗剂(ARB)治疗高血压。但是,ACEI仅能够抑制血管紧张素转换酶途径,并不能抑制促胰酶途径等产生的血管紧张素II(Ang II)。ARB虽可拮抗Ang II-AT,但不能抑制Ang II的生成。我们采用单用ACEI类药贝那普利片(商品名洛汀新,北京诺华制药有限公司生产)及与ARB类药物伊贝沙坦片(商品名安博维,杭州赛诺菲圣德拉堡民生制药有限公司生产)合用治疗了高血压病人各50例,观察了临床的不同疗效及血管活性物质的变化,现报导如下:

1 资料与方法

1.1 病例选择:

7 表 1 治疗前两组血压及血管活性物质水平的变化

组 别	N	血压(mmHg)	NE(pg/ml)	E(pg/ml)	ALD(pg/ml)	Renin(ng/ml)	Ang II(pg/ml)
治疗组	50	S 158±12.6 D 108±9.87	327.8±139.7	251.8±76.4	407.62±113.30	2.89±1.13	125.30±52.38
治疗组	50	S 156±11.2 D 105±7.20	332.6±143.5	272.5±177.6	411.5±115.27	2.78±1.09	127.10±53.82

与对照组相比较, P均>0.05; S=收缩压; D=舒张压。

1.3 治疗方法:

治疗组服贝那普利片 5mg 加伊贝沙坦片 75mg, 每日一次; 对照组服贝那普利片 10mg, 每日一次。每天早晨 8:00 服药, 疗程均为 8 周。

1.4 观察方法:

1.4.1 血压观察:

治疗前测 3 次坐位肱动脉血压(测血压前静坐休息 10 分钟, 每两次测压至少间隔 1 分钟, 若有两次收缩压或舒张压相差大 8 mmHg, 则需加测两次血压), 取其平均值作为治前血压; 服药第 1、4、8 周各随访一次, 每次随访均在服药后 6-8 小时, 采用同样方法测 3 次(或 5 次)坐位肱动脉血压, 取其平均值作为当时治后血压。并与治前血压比较, 求出血压下降幅度。

1.4.2 血管活性物质测定:

两组病人均于治疗前及治疗后第 4、8 周抽取血标本, 用放免法测定肾上腺素(E)、去甲肾上腺素(NE)、肾素(Renin)、醛固酮(ALD)、血管紧张素II(Ang II)的含量。以上试剂均由北京北方生物技术研究所提供。

1.4.3 不良反应观察:

根据病人主述及医生观察记录不良反应, 并于治疗前后各查一次肝、肾功能及电解质。

1.5 统计处理方法:

检验水准 $\alpha=0.05$, 采用样本均数比较的 t_2 检验与方差分析方法, 比较各组间、组内各治疗阶段和治疗前后的血压下降幅度以及血管活性物质水平的差异; χ^2 检验比较两组病人不良反应发生率。

年龄 30-70 岁的轻、中度原发性高血压病患者; 临床排除其它严重疾病; 如合并有冠心病或高血压性心脏病者, 心功能在 I、II 级; 新发现的高血压, 或原有高血压经非 ACEI 类或 ARB 类药物治疗, 且血压仍未达正常者。

1.2 一般资料及分组:

100 例病人均为本院门诊及住院病人。随机数表法分为治疗组和对照组各 50 例。治疗组男性 26 例, 女性 24 例, 平均年龄 56 ± 8 岁, 合并糖尿病者 6 例, 合并冠心病者 5 例; 对照组男性 27 例, 女性 23 例, 平均年龄 57 ± 3 岁, 合并糖尿病者 4 例, 合并冠心病者 7 例, 经 F 检验, 两组性别、年龄与合并症的差异无显著性意义 ($P>0.05$); 两组病人治疗前血压及血管活性物质水平, 经统计学检验, 其差异无显著性意义 ($P>0.05$)。参见表 1。

2 结果

2.1 治疗前后血压变化, 见表 2:

表 2 治疗后两组血压下降幅度比较(mmHg)

组 别	N	第 1 周	第 4 周	第 8 周
治疗组	SBP 50	11.60±3.76 [△]	23.21±4.62 ^{△*}	24.53±4.26 ^{△*}
	DBP 50	8.42±2.68 [△]	12.50±3.78 [*]	13.12±2.74 [*]
对照组	SBP 50	12.10±2.71	13.10±2.74	13.91±2.69
	DBP 50	9.22±1.12	11.21±2.37	11.82±2.31

与对照组相比较, [△]: $P>0.05$; ^{*}: $P<0.05$; ^{**}: $P<0.01$ 。

治疗前两组血压水平相似, 经统计学处理, 差异不显著 ($P>0.05$); 治疗后第 1 周两组坐位舒张压(DBP)和收缩压(SBP)与治疗前相比较, 其下降幅度无显著性差异 ($P>0.05$), 第 4 周始治疗组血压下降幅度明显, 与对照组相比较其差异有显著性意义 (DBP: $P<0.05$, SBP: $P<0.01$)。

第 1 周时治疗组血压降至正常 18 例(即血压降至 $<140/90$ mmHg)占 36%, 对照组为 20 例, 占 40%, 第 4 周分别为 38 例, 占 76% 和 33 例, 占 67%, 第 8 周为 43 例, 占 86% 和 36 例, 占 72%。第 4 周始治疗组血压降至正常的比率高于对照组, 但经统计学检验, 两者差异不显著 ($P<0.1$, $\chi^2=2.95$)。

2.2 血管活性物质变化, 见表 3:

两组病人治疗前血管活性物质水平无显著性差异 ($P>0.05$); 经治疗后血浆 E、NE、ALD 与治疗前相比较其差异均不显著 ($P>0.05$)。治疗组 Ang II 高于对照组, 两者差异具有统计学意义 ($P<0.05$); Renin 水平明显高于 S 对照组, 两者差异非常显著 ($P<0.01$)。

表 3 治疗后二组血管活性物质水平的变化

组 别	N	NE(pg/ ml)	E(pg/ ml)	ALD(pg/ ml)	Renin(ng/ ml)	Ang II(pg/ ml)
治疗组	50	317.80±138.52 [△]	245.61±181.60 [△]	376.4±110.20 [△]	3.78±1.21 ^{△*}	165.43±51.82 [*]
对照组	50	326.40±141.30	261.31±174.81	367.60±100.70	2.13±1.01	131.67±67.40

与对照组相比较, [△]: $P>0.05$; ^{*}: $P<0.05$; ^{**}: $P<0.01$ 。

2.3 不良反应：

对照组共有 7 例(14%)病人出现不良反应,其中干咳 4 例,头晕 2 例,颜面潮红 1 例,1 例病人因明显干咳而中途停药。治疗组仅有 1 例(2%)出现不良反应,为颜面潮红。两组病人不良反应的发生率经 χ^2 检验,差异非常显著($P<0.01$)。两组病人治疗前后肝、肾功能和电介质均无明显异常变化。

3 讨论

贝那普利和伊贝沙坦都作用于 RAS,但作用环节不同。本研究采用随机、对照方法,在为期 8 周的观察中比较了常规剂量贝那普利(10 mg/日)、小剂量贝那普利(5 mg/日)加小剂量伊贝沙坦(75 mg/日)的降压幅度、血管活性物质变化及不良反应。

研究表明,在第 1 周两组降压幅度相似,第 4 周始治疗组降压幅度已明显大于对照组,而且直至第 8 周观察结束,两组血压虽均稳定,但治疗组明显稳定在较对照组低的水平(SBP: $P<0.01$; DBP: $P<0.05$)。至于两组血压降至正常的比率差异不显著,可能与本研究样本量较小有关。

众所周知,ACEI 通过抑制血管紧张素转换酶阻断血管紧张素 I 转化为 Ang II,同时也抑制了缓激肽的降解和肾上腺皮质激素的释放等作用机制实现降压作用。但 Ang II 的生成并非只有血管紧张素转换酶途径,还有胰酶途径和其它途径^[1],醛固酮的释放亦不仅仅由 RAS 单一途径调节。因而目前尚没有一种 ACEI 能够完全阻断 RAS,而且总伴有后期的 Ang II 水平反应性增高,导致部分病人疗效不理想^[2]。ARB 选择性作用于 AT₁ 受体,阻断 Ang II 和 AT₁ 受体的结合,从而达到降压作用。ACEI 和 ARB 分别作用于 RAS 的不同环节,联合应用可使两者作用互补,用药剂量减少,且可更大限度阻断 RAS^[3,4]。可明显提高降压效果。

从实验室资料观察到,两组 E、NE、ALD 治疗前后均无明显差异($P>0.05$),可见 ACEI 和 ARB 对交感胺的代谢无明显影响;也说明 ALD 并非单一 RAS 调节,两药合用亦未能增强对 ALD 代谢的影响,若再加上醛固酮拮抗剂可能会更

进一步提高疗效。Renin 治疗前两组无差异,治疗后治疗组明显高于对照组($P<0.01$)。随着血压下降, Renin 水平反应性增高程度常反映了对 RAS 的阻滞程度^[1]。本研究显示两药合用可明显增强对 RAS 的阻滞。治疗组治疗后 Ang II 显著高于对照组($P<0.05$),可能是由于两药合用后由 ARB 阻断 AT₁ 受体后所引起的 Ang II 反应性增高部分被 ACEI 所抑制,同时由于 AT₁ 受体被阻滞后,可激活 AT₂ 受体的表达与上调,增强了降压作用^[5]。

经 8 周观察,对照组不良反应明显高于治疗组($P<0.01$),对照组 4 例出现咳嗽反应,其中 1 例因严重咳嗽而停药,治疗组无一例出现咳嗽。两组肝肾功能及电解质均无变化。可见两药小剂量合用不仅能提高疗效,且可明显减少不良反应。

总之,小剂量贝那普利和小剂量伊贝沙坦合用,由于用药剂量小而副作用亦明显减少,疗效却明显较单用贝那普利常规剂量高。

参考文献

- 1 杜新平. 肾素 - 血管紧张素系统与高血压研究进展. 心血管病学进展 2001;2:104.
- 2 Juiblerat L. Nussberger J. Menard J. *et al.* Determinants of angiotensin II generation during converting enzyme inhibition. J. Hypertension. 1990;16:564.
- 3 Azizi M. Chatellier G. Guyene TT. *et al.* Additive effects of combined angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin II on blood pressure and renin release in sodium-depleted normotensives. J. Circulation. 1995;92:825.
- 4 Azizi M. Chatellier G. Guyene TT. *et al.* Additive effects of losartan and enalapril on blood pressure and plasma active renin. J. Hypertension. 1997;29:634.
- 5 Unger T. The angiotensin type 2 receptor: Variation on an enigmatic theme. J Hypertension 1999; 17(12): 1775.

收稿日期:2002 - 04 - 01