

文章编号 1672-3384(2004)-04-0058-04

新型固定剂量复方抗高血压药物 安博诺的临床应用

【作者】 孙宁玲

北京大学人民医院 (北京 100044)

【中图分类号】 R972.4

【文献标识码】 B

在我国,高血压患病人数已逾1亿。根据2001年中国心血管健康多中心的资料显示:在35~74岁的人群中高血压患病率27.2%,高血压的知晓率44.7%,高血压患者的服药率28.2%,而高血压患者的控制率仅为8.1%。另有卫生部及中国预防医学科学院的统计报告^[1],在门诊就诊的患者中,>65岁的老年患者高血压的知晓率可达80%,但血压控制率也仅为28%。因此,提高高血压患者的血压控制率应受到高度关注。

1 联合用药方案是高血压患者血压达标治疗的关键

血压达标治疗,最重要的是要关注与血压并存的其他危险因素及疾病。美国JNC VII^[2]的高血压防治指南提出:普通高血压人群血压应降至140/90mmHg以下,高血压的高危人群(糖尿病或伴有肾病)血压应控制在130/80mmHg以下。上述的血压目标值是在大量的循证医学的试验中确立的,尽管合并有危险因素及相关疾病的高血压患者血压控制较为困难,然而一旦能够将这些高血压患者的血压控制到目标水平,他们的获益将是最大的。

2003年在Lancet杂志发表的ALLHAT^[3](Anti-hypertensive and lipid lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial)临床试验,是迄今为止最大规模、双盲的以高危的高血压患者作为研究对象的降压临床试验,其目的是以利尿剂氯噻酮为对照药比较新的降压药物(氨氯地平、赖诺普利、多沙唑嗪)在降低主要终点及次级终点上的差异性。此临床试验入选了42 418例轻、中度高血压患者,其中

氯噻酮组15 255例,而其他3组各有9 000例患者,目标血压为收缩压低于140mmHg,舒张压低于90mmHg。若单药治疗(从小剂量起逐渐上调至较大剂量)不能达到目标血压,可加用二线药物阿替洛尔、利血平或可乐定及三线药物肼曲嗪。试验观察4~8年。试验结束时3组血压均符合WHO确定的达标标准,在这种达标状态时,在主要终点(冠心病死亡和非致死性心肌梗死)及次要终点的总死亡率上3种降压药物均无显著性。但在长达6年的高血压治疗中有近63%的患者接受了联合用药的方案。所以此试验提示,联合药物治疗是达标及减少心脑血管事件的关键。

WHO/ISH高血压治疗指南提出^[4]:收缩压下降10mmHg、舒张压下降5mmHg,在10年内可使极高危的高血压患者心脑血管事件的绝对风险下降10%;如果使血压再下降20/10mmHg,绝对风险可下降17%。积极降低和控制高血压患者的血压,可降低心脑血管事件的发生。然而单药治疗的有效率在不同高血压的控制人群(老年高血压人群、高危高血压人群)中有明显不同,其有效率波动于30%~70%之间。例如:在UKPDS^[5]试验中对高血压伴有糖尿病的患者使用卡托普利(每日25~50mg)治疗,其单药有效率仅25%;在HOT^[6]试验中对高血压伴糖尿病的患者采用非洛地平5~10mg治疗,将舒张压降至<90mmHg,其单药有效率为67%,如把舒张压降至<80mmHg,其单药有效率仅为30%。所以单药有效率的高低取决于不同的人群、不同的危险因素以及是否合并有不同的疾病,同时取决于靶目标的值。危险因素越多、越重

的高血压患者，越难于用单药控制血压。由此提出联合用药的方案。联合用药包括两种形式，一种是处方的临时联合（2种或2种以上药物）应用，另一种为固定复方制剂（2种或3种药物在同一药片中）的应用。

2 固定复方抗高血压制剂在中国的应用

由于高血压是由多种机制所致，而每种降压药物仅能满足单一的降压机制，因此高血压患者的单药治疗的有效性在不同高血压的患者是不同的。固定复方制剂结合不同的降压机制的特点将2种或2种以上低剂量的药物溶在一起，以满足多种原因引起的高血压患者的血压控制。我国已应用了30余年的复方降压片及北京降压0号就是这样一种固定复方制剂，在我国高血压患者的治疗中起到了重要的作用，但由于每片中含有较多的药物成分及药物本身存在的不可分性，对于有多种危险因素并存的高血压患者存在长期应用中的安全问题。因此，一种新型的固定复方制剂已开始在中国应用。

在欧洲高血压指南^[7]中提出最佳联合用药的组方有血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）加利利尿剂、ACEI加钙离子拮抗剂（CCB）、血管紧张素II受体拮抗剂（ARB）加利利尿剂，以上的组方在美洲及欧洲已经应用多年，并在降压及靶器官保护上起到重要作用。由于ARB具有与ACEI相同的降压效果及靶器官保护作用，而咳嗽的副作用更少，因此，ARB与利尿剂的固定组方在临床应用最为广泛。我国目前已有2种ARB加利利尿剂的固定复方制剂（海捷亚，安博诺）上市并用于临床高血压的治疗。

3 新型固定复方制剂安博诺的临床应用

安博诺是厄贝沙坦、氢氯噻嗪的复方制剂，每片含厄贝沙坦150mg及氢氯噻嗪12.5mg，是ARB加利利尿剂的组方，由法国赛诺菲圣德拉堡民生制药有限公司生产，目前已在我国上市，并应用于临床高血压患者的治疗。

3.1 安博诺的降压机制

在高血压的形成机制上有两个重要的环节，其一是水钠过度潴留使血浆容量增加，血压升高，这

类高血压患者为容量负荷型高血压；其二是肾素-血管紧张素-醛固酮激活机制，循环及组织中的RAS系统激活是血压增高及器官损害的重要原因，这类高血压患者多为肾素激活型高血压。一些高血压患者是2种以上的机制所导致的血压增高，因此，单独使用其中任何一种机制的药物，不能完全阻断高血压的形成过程。而安博诺这种含有ARB及利尿剂的复合降压药物既从降低肾素-血管紧张素-醛固酮激活的角度改善血压，又从减少容量负荷的角度协同降压，因此显示出较好的降压效果。

3.2 安博诺在高血压治疗中的作用

3.2.1 对轻中度高血压患者短期治疗的效果 美国有一项由46个研究中心进行的随机、双盲、安慰剂对照、4×4阶乘研究^[8]。在4周单盲安慰剂导入后坐位血压（SeDBP）为95~105mmHg的病人随机使用16种不同剂量的厄贝沙坦（37.5mg、100mg、300mg或匹配的安慰剂）和氢氯噻嗪（6.25mg、12.5mg、25mg或匹配的安慰剂）复方制剂中的一种。双盲治疗为期8周。被随机分组的687例高血压患者平均SeDBP为100.3mmHg，通过8周的治疗，研究人员发现，在厄贝沙坦和氢氯噻嗪之间存在一种额外的关系：当厄贝沙坦剂量递增至300mg时，SeDBP的预期下降作用随氢氯噻嗪剂量增加呈线性增强。至少有一种复方制剂可产生比单用其中任何一种药物更强的降低SeDBP谷值的作用（ $P < 0.001$ ）（见图1）。

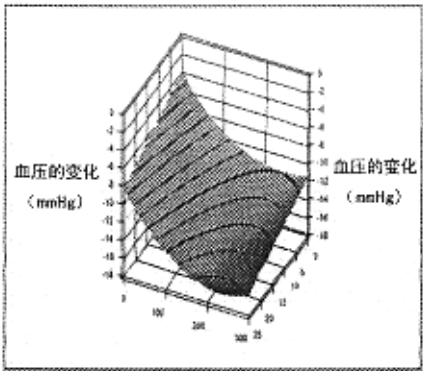


图1 根据反应曲面(response surface)模型 SeDBP 谷值的预期变化

由此得出这样的结论 :厄贝沙坦 37. 5mg、100mg、300mg 加氢氯噻嗪 6. 25mg、12. 5mg 和 25mg 的复方制剂每天服用一次可使 SeDBP 产生额外的下降。

另一项的美国研究^[9]是在 815 例轻中度高血压患者中进行的,按照研究方案将符合入选标准的原发性高血压患者随机分配到安慰剂组 (n = 135)、单用氢氯噻嗪 12. 5mg (n = 131) 组、厄贝沙坦 75mg (n = 138) 组、厄贝沙坦 150mg (n = 136) 组和厄贝沙坦 75mg/氢氯噻嗪 12. 5mg (n = 134) 组及厄贝沙坦 150mg/氢氯噻嗪 12. 5mg (n = 135) 组。治疗 12 周。结果显示,与安慰剂或单药制剂相比,两种不同剂量组方的复方制剂均能使 SeDBP 显著下降。见图 2。

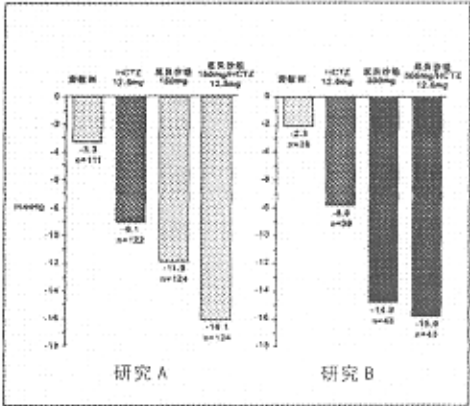


图 2 研究终点时 SeDBP 谷值从基线的变化幅度

因不良事件中断治疗率,安慰剂组为 7.4%、氢氯噻嗪组为 5.8%、单用厄贝沙坦组为 4.4%,各种厄贝沙坦/氢氯噻嗪复方制剂组为 3.3%。结论:每天应用一次厄贝沙坦 75mg 或 150mg 与氢氯噻嗪 12. 5mg 的合并治疗方案,在降压作用方面显著优于厄贝沙坦和氢氯噻嗪的单药治疗,使用复方制剂治疗的病人获得正常血压的人数明显多于用单药制剂人数,同时副作用的发生率相等。

安博诺在我国的轻、中度高血压患者中也经过为期 8 周的临床试验观察,该试验入选 307 例轻、中度原发性高血压患者,安慰剂清洗后随机分为 2 组,一组为单用厄贝沙坦 150mg (n = 124)、另一组

为厄贝沙坦 150mg/氢氯噻嗪 12. 5mg 固定复方制剂 (n = 124),治疗 4 周如果血压没有达标,各组均需再增加厄贝沙坦 150mg 直至试验结束。结果发现:经过 8 周的双盲治疗,复方厄贝沙坦组较单用厄贝沙坦组 SeDBP 进一步降低 2. 4mmHg (复方厄贝沙坦组血压下降幅度 12. 4mmHg;厄贝沙坦组血压下降幅度 10. 0mmHg, P = 0. 0118)。复方厄贝沙坦组患者降压总有效率为 76. 46%,高于厄贝沙坦组的降压总有效率 (61. 16%),有统计学意义 ($\chi^2 = 6. 549, P = 0. 010$)。而两组不良事件发生率无明显差异。理想的降压药物除具备降压效果显著,安全、耐受性良好外,同样应该具有一天服用一次平稳控制 24h 血压的疗效。因而,美国食品与药品管理局 (FDA) 提出谷/峰比值的观点,计算谷/峰比值可以作为判断降压药物剂量及给药间隔是否适宜的有效途径。适合一天服用一次的降压药物的谷/峰比值应 $\geq 50\%$ 。通过 24h 动态血压监测评估降压药物的谷/峰比值,是评价降压药物降压作用持续性的有效方法。本试验结果显示,厄贝沙坦 150mg/氢氯噻嗪 12. 5mg 一天一次口服,收缩压和舒张压的谷/峰比值分别为 56. 1% 和 55. 3%,均大于 50%,表明厄贝沙坦 150mg/氢氯噻嗪 12. 5mg 一天一次口服,其降压作用具有持续性,适宜一天一次服用。

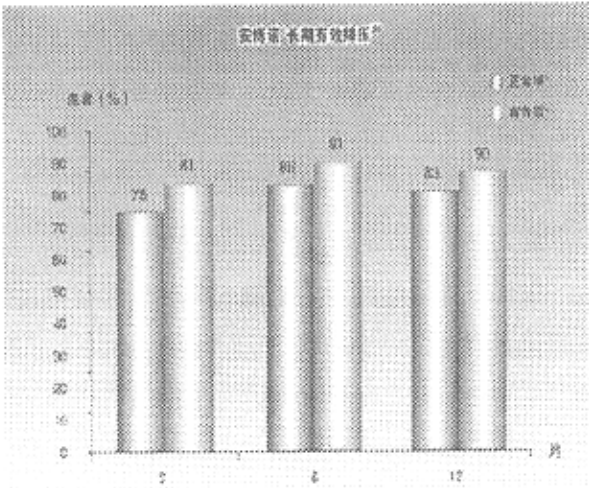


图 3 安博诺对轻、中度高血压患者的长期治疗效果

3.2.2 安博诺对轻、中度高血压患者的长期治疗效果。

为了评估原发性高血压患者长期使用固定复方制剂厄贝沙坦/氢氯噻嗪的有效性及安全性，在1 098例高血压患者中使用厄贝沙坦 150mg/氢氯噻嗪 12.5mg 治疗 12 个月^[10]。结果显示，在整个试验中，血压正常化的比率（SeDBP≤90mmHg）为 75% ~ 85%，总有效率（血压降至正常或 SeDBP 谷峰比值从基线的下降幅度≥10mmHg）为 81% ~ 91%。治疗 2 个月时 65% 的病人达到目标血压，并在此后一直保持。从治疗 2 个月 ~ 12 月个月，87% 以上的病人仅需要单一固定复方制剂，低于 12% 的病人在治疗 12 个月时需要辅助药物治疗，低于 1% 的病人因血压控制不良而中断治疗，见图 3。结论：在长期的高血压治疗中，固定复方制剂安博诺有较好的降压疗效及安全性。

综上所述，在联合降压药物治疗高血压的达标

过程中，固定复方制剂是一种可以选择的药物。安博诺这种新型的固定复方制剂有降压平稳、有效、副作用小的优点，在高血压的治疗及血压达标控制中将发挥出重要作用。

【参考文献】

[1] 蒋雄京, 李卫, 马林茂, 等. 医院门诊人群高血压的患病、知晓、治疗及控制状况：1999 年医院门诊人群高血压抽样调查报告. 高血压杂志, 2003, 11 (1) : 73 ~ 76

[2] 美国 JNC VII 高血压指南. Jama, 2003, 289 : 2560 ~ 2572

[3] ALLHAT 试验. Jama, 2002, 288 : 2981 ~ 2997RT

[4] WHO/ISH 高血压指南. J Hypertens, 1999, 17 : 151 ~ 183

[5] UKPDS 试验. BMJ, 1999 Jan 2, 318 (7175) : 29

[6] HOT 试验. Lancet, 1998, 351 : 1755 ~ 1762

[7] 欧洲高血压指南. Journal of Hypertension, 2003 June, 21 (6)

[8] Am J Hypertension, August 1999, 12 : No 8 part

[9] Weber M, et al. J Hypertension, 1998, 16 (suppl 2) : S129

[10] Raskin P, et al. J Hypertension 1998 ; 16 (suppl 2) : S239

· 加油站 ·

依托泊苷商品名及别名

商品名	生产厂家	商品名	生产厂家
拉司太特(胶囊)	日本化药制药	凡毕复(注射剂)	美国百时美施贵宝药厂
依托泊甙(注射剂)	美国百时美施贵宝药厂	依托泊甙(胶囊)	江苏恒瑞制药
足叶乙甙(注射剂)	山东齐鲁制药厂	足叶乙甙(注射剂)	江苏恒瑞制药
泛必治(胶囊)	美国百时美施贵宝药厂	邦欣(注射剂)	贵州汉方制药
凡毕士(胶囊)	美国百时美施贵宝药厂	足叶乙甙(注射剂)	北京双鹤现代医药
威克(胶囊)	江苏恒瑞制药	依托泊甙(注射剂)	上海现代浦东药厂
泊瑞(软胶囊)	山东青岛海尔药业	依托泊甙(注射剂)	国药集团国瑞药业

[别名]
鬼臼乙叉甙、表鬼臼毒吡喃葡萄糖甙、依托扑沙、鬼臼叉甙、足叶草乙甙、VP - 16、VP 16