

## 从两项日本临床试验看氨氯地平在降压治疗中的地位

【作者】 王继光

上海交通大学医学院附属瑞金医院高血压科,上海市高血压研究所 (上海 200025)

【摘要】 日本两项降压治疗临床试验提示,钙通道阻滞药(CCB)没有绝对禁忌症,脚踝部水肿、面部潮红、牙龈增生等不良反应均很容易发现,氨氯地平分子长效制剂每日 1 次使用具有 24h 的降压作用,而且十分安全。我国高血压患病率高,而控制率极低,是脑卒中、心肌梗死等心脑血管并发症持续上升的主要原因之一。从控制血压入手,是降低心脑血管并发症风险的最有效方法。

【关键词】 高血压;钙通道阻滞药;氨氯地平

【中图分类号】 R544.1;R9

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-05-0004-04

2011 年 4 月 2~5 日,美国心脏病学院第 60 届年会(ACC 2011)在美丽的美国南部海滨城市新奥尔良举行。本人参加了此次大会,现场聆听了日本的两项降压治疗临床试验的大会发言,并在第一次举行的中国会议(ACC China Chapter)上介绍了最近发表的“亚洲钙通道阻滞药(CCB)治疗高血压临床应用专家建议”。

### 1 OSCAR 与 Nagoya 心脏研究

在此次 ACC 会议上报告的 OSCAR 研究<sup>[1]</sup>与 Nagoya 心脏研究<sup>[2]</sup>均为随机对照的开放试验,采用不同的试验设计对比了 CCB 与血管紧张素受体阻滞药(ARB)。在 OSCAR 研究中,选择患有心血管疾病或糖尿病,而且目前正在接受 20mg 奥美沙坦单药

治疗的高血压患者( $n=1164$ ),随机接受氨氯地平(每日 5mg)或阿折地平(每日 5mg)与奥美沙坦(每日 20mg)联合治疗( $n=586$ ),或奥美沙坦大剂量(每日 40mg)单药治疗( $n=578$ )。在平均 3 年左右的治疗随访期间,CCB/奥美沙坦联合治疗组与大剂量奥美沙坦相比,更有效降低了血压,复合心血管终点事件(包括脑血管病、冠心病、心力衰竭、其他动脉粥样硬化性疾病、糖尿病并发症、肾功能不全以及非心血管死亡)的数量较少( $48:58, P=0.17$ ),脑卒中( $15:24, P=0.08$ )与心肌梗死( $37:49, P=0.09$ )的数量也较少。而在除外单纯患有糖尿病的高血压患者后,选择患有心血管疾病的高血压患者( $n=812$ )进行亚组分析显示,CCB/奥美沙坦联合治疗组心

(上接第 3 页)

### 【参考文献】

- [1] Galis N, Hooper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension; The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) [J]. Eur Heart J, 2009, 30: 2493-2537.
- [2] Simonneau G, Galis N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension [J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 43: 5S-12S.
- [3] Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension [J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54: S43-S54.
- [4] McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension [J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53: 1573-1619.
- [5] Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment [J]. J Am Coll Cardiol, 1998, 32: 297-304.
- [6] Kurzyna M, Dabrowski M, Bielecki D, et al. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension [J]. Chest, 2007, 131: 977-983.
- [7] Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult lung and heart-lung transplantation report-2006 [J]. J Heart Lung Transplant, 2006, 25: 880-892.

脑血管并发症的风险显著低于大剂量奥美沙坦组(事件数 34: 51, 风险下降 - 63%,  $P = 0. 03$ );但在单纯糖尿病亚组,与 CCB/奥美沙坦联合治疗组相比,大剂量奥美沙坦组心脑血管并发症的数量则较少(14: 7,  $P = 0. 14$ )。

在 Nagoya 心脏研究中,选择合并糖尿病或糖耐量异常的高血压患者( $n = 1150$ ),将氨氯地平(每日 5 ~ 10mg,  $n = 575$ )与缬沙坦(每日 80 ~ 160mg,  $n = 575$ )进行对比,这和此前发表的 Jikei<sup>[3]</sup>与 Kyoto<sup>[4]</sup>两项缬沙坦心脏研究非常不同的是,在开放试验中选择了明确的药物对照,而不再是“非 ARB”对照,试验设计更趋合理。研究结果与 Jikei 与 Kyoto 心脏研究差别很大。在平均 3. 2 年的治疗随访期间,氨氯地平组血压略低,糖化血红蛋白的水平相似,两组复合心血管终点事件(包括心肌梗死、脑卒中、冠状动脉重建、心力衰竭住院、猝死)的数量相似(氨氯地平比缬沙坦为 56: 54,  $P = 0. 85$ ),氨氯地平组心力衰竭住院的数量高于缬沙坦(15: 3,  $P = 0. 01$ ),但心肌梗死(3: 7)与总死亡(16: 22)的数量则明显低于缬沙坦组。如果把在日本进行的 CASE-J<sup>[5]</sup>、OSCAR 与 Nagoya 心脏研究等 3 个氨氯地平与 ARB 对比的临床试验放在一起看,则进一步证实了氨氯地平在东亚人群中预防脑卒中与心肌梗死的明显优势(表 1)。

2 亚洲 CCB 治疗高血压临床应用专家建议

尽管 OSCAR 与 Nagoya 心脏研究规模较小,但还是为最近发表的“亚洲 CCB 治疗高血压临床应用专家建议”提供了强大支持<sup>[6]</sup>。

制定“亚洲 CCB 治疗高血压临床应用专家建议”的根本目的是为了进一步提高东亚地区高血压的控制率,而建议文件本身也是东亚地区高血压防

治实践过程中的一个环节。2007 年,本人曾在 Hypertension 杂志发表文章<sup>[7]</sup>,系统地分析了全球范围内所有氨氯地平降压治疗临床试验。结果显示,氨氯地平为基础的降压治疗方案,与利尿药、受体阻滞药、血管紧张素转化酶抑制药以及 ARB 等 4 大类药物相比,均有明显优势,尤其在预防脑卒中方面更加明显,这显然对以脑卒中为高血压主要并发症的东亚人群而言具有重要意义。正因此,2008 年,我国两岸三地的部分专业人员,共同讨论制定了《苯磺酸氨氯地平治疗高血压临床应用专家建议》,以中文文献的形式系统阐述了苯磺酸氨氯地平的药理学特点、降压作用、保护靶器官以及预防心脑血管并发症的临床试验证据,同时也提出了具体的临床应用建议<sup>[8]</sup>。在此基础上,2009 年,在日本京都举行亚太心脏大会期间,亚太心脏协会(Asian Pacific Heart Association)召集东亚地区的韩国、日本、新加坡以及我国的部分专业人员,共同讨论制定了《亚洲 CCB 治疗高血压临床应用专家建议》,这一英文文献不仅在地理疆域上扩大了讨论范围,也希望在东亚地区更加合理地使用 CCB,从而进一步提升本地区的高血压管理水平。

《亚洲 CCB 治疗高血压临床应用专家建议》主要分析了 3 个方面的对比 CCB 与其他种类降压药物的临床试验证据<sup>[6]</sup>。首先,综合分析了在东亚人群中进行的 24h 动态血压监测的降压治疗临床试验,CCB 与其他种类的降压药物相比可更有效降低 24h 平均血压,24h 收缩压/舒张压的平均差别为 5/3mmHg;第二部分,主要分析了在东亚人群中进行的所有心血管中间检测指标的临床试验,如左心室肥厚、动脉内中膜厚度、脉搏波传导速度、蛋白尿等。这部分试验的样本量通常较小,研究结果大多

表 1 CASE-J、OSCAR、Nagoya 心脏研究 3 项试验中脑卒中、心肌梗死的发生情况( $n$ )

试验	ARB				CCB			
	药物	患者	脑卒中	心肌梗死	药物	患者	脑卒中	心肌梗死
CASE-J <sup>[5]</sup>	坎地沙坦	2354	60	17	氨氯地平	2349	47	18
OSCAR <sup>[1]</sup>	奥美沙坦	578	24	6	氨氯地平/阿折地平	586	15	7
Nagoya 心脏研究 <sup>[2]</sup>	缬沙坦	575	13	7	氨氯地平	575	16	3
合计	3507	97	30	/	3510	78	28	/

相互矛盾;第三部分,主要分析了在日本进行的 4 个以心脑血管并发症为主要研究目标的临床试验。尽管这些试验的统计量有限,但结果与欧美国家的一些较大样本的临床试验相似,也进一步证明了较早在我国完成的几个安慰剂对照的临床试验,如中国老年收缩期高血压降压治疗临床试验(Syst-China)<sup>[9-10]</sup>、非洛地平降压治疗临床试验<sup>[11]</sup>等。CCB 可更有效预防脑卒中,而氨氯地平也可以有效预防冠心病事件发生。加上 OSCAR 与 Nagoya 心脏研究,第三部分的证据更加充分。

### 3 CCB 特别是氨氯地平在东亚人群中更有效预防心脑血管并发症的病理生理学机制

在东亚人群中,CCB 更有效控制血压、预防心脑血管并发症的事实和东亚人群特点有密切关系。首先,包括我国在内的东亚人群中钠盐的摄入量高,而钾盐的摄入量则严重不足<sup>[12]</sup>,因此,高血压发病与容量扩张有更密切关系。CCB 直接作用于外周动脉血管,影响容量,降低外周血管阻力,可有效降低这种类型的高血压患者的血压,而对血钾没有明显影响。第二,脑卒中是东亚地区高血压患者最常见的并发症,在我国尤为显著。我国进行的 Syst-China<sup>[9-10]</sup>、STONE<sup>[13]</sup> 和 FEVER<sup>[11]</sup> 等研究均采用了以 CCB 为基础的积极降压治疗方案。这些研究一致显示,CCB 为基础的积极降压治疗方案可有效降低我国高血压患者脑卒中的发病率,下降幅度分别为 38%、58% 和 27%。即便与较新的降压药物如 ARB 相比,长效 CCB 氨氯地平也可更有效降低致死性和非致死性脑卒中的风险,平均差别达 16%。第三,亚洲人群中冠状动脉痉挛的发生率较高。亚洲的日本人与欧洲的意大利人进行的对比研究发现,心肌梗死后患者与梗死血管相关的冠状动脉的痉挛发生率高达 66.7%,而与梗死血管无关的冠状动脉的痉挛发生率也高达 39.3%,均显著高于意大利患者<sup>[14]</sup>。冠状动脉痉挛是猝死与心肌梗死等冠心病事件的原因之一。日本学者近期研究发现,近年来冠状动脉痉挛所导致的严重冠心病事件在日本呈下降趋势,认为和普遍使用长效

CCB 管理高血压与高心血管风险患者可能有直接关系<sup>[15]</sup>。

### 4 结语

我国高血压患病率高,而控制率极低,是脑卒中、心肌梗死等心脑血管并发症持续上升的主要原因之一。控制血压是降低心脑血管并发症风险的最有效方法。CCB 没有绝对禁忌证,脚踝部水肿、面部潮红、牙龈增生等不良反应均很容易发现,氨氯地平等效分子长效制剂每日 1 次使用具有 24h 的降压作用,而且十分安全。因此,如果能够在没有其他降压药物强适应证的高血压患者中普遍使用,将可大幅度提高我国高血压控制率,最大程度地减少脑卒中与心肌梗死的发生。

(王继光简介:博士,教授,博士生导师。现任上海交通大学医学院附属瑞金医院临床试验与流行病学研究中心主任、上海市高血压研究所副所长。主要从事高血压及心血管疾病的临床试验与人群研究、血管结构与功能研究以及群体遗传学研究)

### 【参考文献】

- [1] Ogawa H, Kim-Mitsuyama S, Jinnouchi T, et al. Rationale, design and patient baseline characteristics of Olmesartan and calcium antagonists randomized (OSCAR) study: a study comparing the incidence of cardiovascular events between high-dose angiotensin II receptor blocker (ARB) monotherapy and combination therapy of ARB with calcium channel blocker in Japanese elderly high-risk hypertensive patients (ClinicalTrials.gov no. NCT00134160) [J]. Hypertens Res, 2009, 32: 575-580.
- [2] Matsushita K, Muramatsu T, Kondo T, et al. Rationale and design of the NAGOYA HEART Study: comparison between valsartan and amlodipine regarding morbidity and mortality in patients with hypertension and glucose intolerance [J]. J Cardiol, 2010, 56: 111-117.
- [3] Mochizuki S, Dahlöf B, Shimizu M, et al. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study [J]. Lancet, 2007, 369: 1431-1439.
- [4] Sawada T, Yamada H, Dahlöf B, et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study [J]. Eur Heart J, 2009, 30: 2461-2469.

## 慢性乙型肝炎抗病毒药物的合理应用

【作者】 郑建铭 施光峰

复旦大学附属华山医院感染病科 (上海 200040)

【摘要】 我国有大量 HBV 感染者,因此在合适的时机下合理地选择抗病毒药物,以及在抗病毒治疗无效或耐药时选择合理的优化治疗方案,具有重大意义。慢性乙型肝炎抗病毒药物的合理应用应根据循证医学证据制定的治疗指南来指导。

【关键词】 慢性乙型肝炎; 抗病毒药物; 耐药性; 核苷(酸)类似物; 干扰素

【中图分类号】 R512.62; R978.7

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-05-0007-05

根据我国新版慢性乙型肝炎防治指南(2010版)资料,我国 1~59 岁普通人群乙肝表面抗原(HBsAg)携带率为 7.18%。据此推算,我国现有的慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染者约 9300 万人,合理应用抗病毒药物意义重大<sup>[1]</sup>。近 10 多年来,抗 HBV 药物的研究也有了很大的进展,涌现出不少新药。总体而言,分为两类:干扰素和核苷(酸)类似物。干扰素品种有普通干扰素  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) 和聚乙二醇干扰素  $\alpha$  (pegIFN- $\alpha$ ),后者只需要每周皮下注射 1 次,使用方便。已应用于临床的抗 HBV 核苷(酸)类似物有 5 种,拉米夫定(lamivudine, LAM),

恩替卡韦(entecavir, ETV)和替比夫定(telbivudine, LDT)属核苷类似物;阿德福韦(adeфовir, ADV)和替诺福韦(tenоfovir, TDF)属核苷酸类似物,其中替诺福韦尚未在我国批准上市用于抗 HBV 治疗。与目前细菌出现严重耐药情况类似,随着抗病毒药物的广泛应用,HBV 对抗病毒药物的耐药问题也日趋严重。临床应重视 HBV 抗病毒药物的合理应用。

### 1 合理选择抗病毒治疗时机

虽然 3% 的使用 pegIFN- $\alpha$  治疗患者会出现 HBsAg 的血清转换<sup>[2]</sup>,但是目前仍没有较好的根治 HBV 感染的方法。有研究表明,在血清丙氨酸转

[5] Oghara T, Nakao K, Fukui T, et al. Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks; candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial [J]. Hypertension, 2008, 51: 393-398.

[6] Wang JG, Kario K, Lau T, et al. Use of dihydropyridine calcium channel blockers in the management of hypertension in Eastern Asians; A scientific statement from the Asian Pacific Heart Association [J]. Hypertens Res, 2011, 34: 423-430.

[7] Wang JG, Li Y, Franklin SS, et al. Prevention of stroke and myocardial infarction by amlodipine and Angiotensin receptor blockers: a quantitative overview [J]. Hypertension, 2007, 50: 181-188.

[8] 苯磺酸氨氯地平临床应用中国专家组. 苯磺酸氨氯地平临床应用中国专家建议 [J]. 中华内科杂志, 2009, 48: 974-979.

[9] Liu L, Wang JG, Gong L, et al. Comparison of active treatment and placebo for older Chinese patients with isolated systolic hypertension [J]. J Hypertens, 1998, 16: 1823-1829.

[10] Wang JG, Staessen JA, Gong L, et al. Chinese trial on isolated systolic

hypertension in the elderly [J]. Arch Intern Med, 2000, 160: 211-220.

[11] Liu L, Zhang Y, Liu G, et al. The Felo-dipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients [J]. J Hypertens, 2005, 23: 2157-2172.

[12] Zhou BF, Stamler J, Dennis B, et al. Nutrient intakes of middle-aged men and women in China, Japan, United Kingdom, and United States in the late 1990s; the INTERMAP study [J]. J Hum Hypertens, 2003, 17: 623-630.

[13] Gong L, Zhang W, Zhu Y, et al. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE) [J]. J Hypertens, 1996, 14: 1237-1245.

[14] Pristipino C, Beltrame JF, Finocchiarо ML, et al. Major racial differences in coronary constrictor response between Japanese and Caucasians with recent myocardial infarction [J]. Circulation, 2000, 101: 1102-1108.

[15] Sueda S, Kohno H, Fukuda H, et al. Did the widespread use of long-acting calcium antagonists decrease the occurrence of variant angina? [J]. Chest, 2003, 124: 2074-2078.