

从循证医学看长效钙通道阻滞药在透析高血压患者中的应用

【作者】 叶鲜妩¹ 牛建英¹ 顾勇^{1,2}

1 复旦大学附属上海市第五人民医院肾病科 (上海 200240)

2 复旦大学附属华山医院肾病科 (上海 200040)

【摘要】 大多数终末期肾病透析患者合并高血压,这已成为透析患者 CVD 的首位死因。钙通道阻滞药(CCBs)起效迅速,降压效果显著,且不受钠负荷影响,尤其是近年来大量长效 CCBs 在心脑血管疾病方面的临床试验证实了其安全性及有效性,使得长效 CCBs 被广泛应用于临床,亦成为透析高血压患者的一线降压药物。但目前就长效 CCBs 在肾脏科领域尤其是透析患者这一特殊群体中的讨论远较 RAS 阻滞药类少,亦缺乏以长效 CCBs 为主大型临床试验。本文主要结合近年来有限的循证医学证据来探讨长效 CCBs 在透析高血压患者中应用的有效性、安全性及不确定性。

【关键词】 钙通道阻滞药; 长效; 透析; 高血压; 靶器官; 保护作用

【中图分类号】 R544.14; R459.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2012)-02-0055-05

Application of long-acting calcium channel blockades from the evidence-based medicine in dialysis patients with hypertension

【Writers】 Ye Xian-wu¹ Niu Jian-ying¹ Gu Yong^{1,2}

【Abstract】 Hypertension occurs in most patients with end-stage renal disease and likely contributes to the premature cardiovascular disease – the leading cause of death and disability for dialysis patients. The effect of antihypertension of calcium channel blockades (CCBs) is rapid and remarkable, and also can't be affected by the sodium load. Further more, as a large number of long-acting CCBs clinical trials in cardiovascular diseases confirm its safety and effectiveness, long-acting CCBs are widely used, and also become the first-line antihypertension agent in dialytic patients with hypertension. But the discussion of CCBs in the field of kidney disease especially in the dialytic patients is more less than RAS inhibition, and it is still a lack of large-scale clinical trials of long-acting CCBs. The aim of this review is to briefly discuss the efficacy, safety and controversy of long-acting CCBs based on recent clinical studies and evidence-based medicine.

大量的临床试验证明控制好血压尤其是控制好收缩压可以显著降低透析患者死亡率及心血管事件的发生率。因此,对血透高血压患者来说,降压治疗具有重大的临床意义。

随着长效 CCBs 在高血压患者中的广泛应用,其快速起效,降压平稳显著,疗效不受钠负荷影响,

对糖代谢、脂代谢影响小甚至没有,安全性好等优点日益凸显,长效 CCBs 被广泛应用于透析患者,已成为透析患者的一线降压药物。但目前就长效 CCBs 在肾脏科领域尤其是透析患者这一特殊群体中的讨论远较阻断肾素-血管紧张素系统(RAS)类少,亦缺乏针对透析患者的以长效 CCBs 为主的

大型临床试验,而且尚无明确的指南。

1 长效 CCBs 应用于透析患者的作用及优势

1.1 降压作用及其优势

1.1.1 降压平稳有效 近年来绝大多数比较长效 CCBs 与其他各类降压药疗效的临床试验中,CCBs 均表现出更强的降压效果,但其研究对象往往排除了透析患者这一特殊群体。如 2001 年 Morgan 等^[1]研究显示长效 CCBs 降低收缩压的效果显著优于血管紧张素转化酶抑制药(ACEIs)及 β 受体阻滞药。2011 年 Mukai 等^[2]的一篇评价 CCBs 和血管紧张素受体阻滞药(ARBs)治疗糖尿病及糖尿病前期患者的疗效的荟萃分析显示,CCBs 显著降低患者收缩压及舒张压,而且优于 ARBs。尽管以长效 CCBs 为主治疗透析患者合并高血压的临床试验很少,但目前有限的试验结果均显示 CCBs 降压平稳有效。如 Tepel 等^[3]的研究显示氨氯地平组患者血压控制显著优于对照组,而且以收缩压为主。2005 年的一项关于腹膜透析患者合并难治性高血压的治疗策略的研究提示,清晨加用 CCBs 可显著控制透析患者血压^[4]。

1.1.2 CCBs 可以纠正促红细胞生成素(EPO)所致的高血压 EPO 能有效改善患者的贫血,故其在透析患者中的使用极其广泛。高血压是 EPO 最常见的不良反应,发生机制包括增加血黏度、增加血管平滑肌细胞内及血小板内的游离钙、减少 NO 的产生、增加内皮素的产生等^[5]。近年来不少文献报道 CCBs 可以产生与上述 EPO 致高血压机制相拮抗的作用。亦有研究报道使用氨氯地平的患者血黏度较对照组下降,红细胞变形能力增加^[6],非洛地平可以使 eNOS 表达上调,从而增加 NO 的合成^[7]。另外 Yano 等^[8]的研究显示使用 EPO 的透析高血压患者 CCB 的使用率最高,达 97%,显示 CCBs 已经成为抗 EPO 导致的高血压的一线用药。

1.1.3 影响因素较其他降压药物相对少 长效 CCBs 的降压效果受患者年龄、性别、种族等自身因素的影响小,而且主要是通过直接扩张血管发挥降压作用,疗效亦不受钠负荷影响,对容量负荷控制

不理想的患者有效,这也是其之所以在透析高血压患者中得到普遍使用的优势之一。

1.2 降压之外的作用

1.2.1 减轻血管钙化,抗动脉粥样硬化 近年来,大量临床试验已经证实长效 CCBs 具有独立降压之外的心脑肾等靶器官保护作用,其主要原因是 CCBs 具有减少血管钙化及强大的抗动脉粥样硬化作用。例如 PREVENT 研究^[9]、INTACT 研究^[10]显示 CCBs 可显著抑制动脉粥样硬化的进程。INSIGHT 研究^[11]、CAMELOT 研究及亚研究 NORMALISE 研究^[12-13]均证实了 CCBs 的抗动脉粥样硬化是独立于降压作用的。但目前国内外对于长效 CCBs 的抗动脉粥样硬化作用是否优于 RAS 阻滞药仍存在分歧。ELVERA 试验^[14]显示 CCBs 抗动脉粥样硬化作用与 ACEIs 相当,但在降低颈动脉内膜中层厚度上 CCBs 优于 ACEIs。JMIC - B 研究^[15]、NORMALISE 亚研究^[13]均证明氨氯地平抗动脉粥样硬化作用优于 ACEIs。究其分歧的原因可能是观察指标及其检测方法的不同。总之,这些研究均证实了长效 CCBs 具有强大的抗动脉粥样硬化作用。

1.2.2 内皮细胞保护作用 研究证实长效 CCBs 具有确切的内皮细胞保护作用,其主要通过对抗氧自由基及其代谢产物、提高内皮依赖性血管舒张作用等。如 ENCORE 研究结果显示随访 6 个月,硝苯地平控释片组患者治疗后内皮依赖性血管舒张能力较前显著升高,血管直径扩张了 88%,表明硝苯地平控释片具有显著的改善冠状动脉内皮功能的能力^[16];Aslam 等^[17]的试验证实 CCBs 可降低透析患者氧化代谢产物如 8-羟基-2-脱氧尿苷、二甲基精氨酸等,从而减少对血管内皮细胞的损伤。另外内皮细胞功能与其祖细胞水平密切相关,目前已有初步研究证实 CCBs 可以提高循环中内皮祖细胞的水平从而改善内皮细胞功能^[18-19],但其机制尚待进一步研究。

1.2.3 其他如抗氧化作用、减少蛋白尿、保护神经、抑制 RAS 等 近年来,亦有不少研究证实 CCBs 还具众多降压以外的作用。如 Aslam 等^[17]

的试验显示氨氯地平可降低透析患者氧化代谢产物;研究亦发现肾脏足细胞上存在钙通道,使用 CCBs 阻断该处钙通道,能减轻蛋白尿,延缓肾小球纤维化,可能亦与其抗氧化作用相关。Wafar 等^[20]的一篇文章显示使用 CCBs 降压的老年高血压患者认知功能优于对照组,原因考虑 CCBs 可能具有保护神经作用;另外, Nakano 等^[21]的研究显示依福地平组患者血醛固酮的水平较对照组显著下降,提示新 T/L 型 CCBs 可能具有抑制 RAS 的作用,其机制可能与 T 型钙通道参与醛固酮合成相关。所有这些说明 CCBs 除降压以外,还可通过众多作用发挥其阻止脏器结构过度重塑的作用。

2 CCBs 治疗透析高血压患者的安全性

2.1 对透析高血压患者死亡率及 CVD 的影响

目前大量研究已经证实长效 CCBs 并不增加高血压患者心肌梗死、心力衰竭、心律失常、心绞痛、出血等不良事件的风险,具有良好的心、脑、肾等靶器官保护作用。同样,长效 CCBs 亦可明显减少透析高血压患者的死亡率及 CVD 的发生率,而且不增加既往有心血管不良事件病史患者的死亡率及 CVD 再发率,具有良好的安全性。USRDS DMMS II 中数据显示:美国 3176 例血透和腹透患者中,CCBs 的使用率最高,为 51%,使用 CCBs 的透析患者心血管死亡风险较未使用 CCBs 的患者总死亡率及心血管事件死亡率分别低 21% 和 26% ($P < 0.01$)^[22]。Tepe 等^[23]的关于 CCBs 与透析患者死亡相关性的回顾性调查研究显示:使用 CCBs 的患者死亡风险更低,RR 为 0.33 (95% CI: 0.17 ~ 0.67, $P < 0.001$),6 年后 Tepe 等^[3]为了进一步证明长效 CCBs 是否对透析患者心血管事件具有保护作用,设计了一个随机双盲对照试验,结果显示苯磺酸氨氯地平显著降低血透患者心血管事件发生风险 47% ($P = 0.03$),再一次证实了 CCBs 有效的心血管保护作用。James 等^[24]的系统综述中纳入了 4 个以冠状动脉疾病(CAD)和充血性心力衰竭(CHF)发作为疗效观察指标的临床试验,结果均显示 CCBs 并不增加既往有心血管事件的患者的 CAD、CHF 复发的风险。

2.2 不良反应相对少

多数长效 CCBs 与其他药物之间无相互作用,不加重钾、尿酸、脂质及糖代谢异常,不影响 EPO 的疗效,可与其他各类降压药联用,无绝对禁忌证,在 ACEIs 或 ARBs 禁忌时仍可应用。另外长效 CCBs 主要经肝脏代谢,不被透析所清除,透析后无需追加药物,而且透析过程中不产生反跳性高血压,透析中低血压发生率低。

3 长效 CCBs 治疗透析患者中存在的不确定性及争议

3.1 长效 CCBs 是否增加透析患者肿瘤的风险

1995 年及 1998 年美国两次掀起的 CCBs 风波,提出了高剂量及短效的 CCBs 可能增加高血压患者癌症发生率,其机制可能与 CCBs 阻止细胞凋亡相关。但后来众多的临床试验结果证实了长效 CCBs 长期治疗高血压的安全性,尤其是 ALLHAT 试验^[25]结果表明长效 CCBs 诱发肿瘤的风险并不多于其他降压药物。2008 年 Craig 等^[26]发表的荟萃分析纳入了 27 个临床试验,分成 5 组(CCBs 组、ACEIs 组、ARBs 组、 β 受体阻滞药组、利尿药组),最后统计结果显示 CCB 组 OR 略 < 1.0 ,没有统计学意义,各组间亦没有统计学差异。2011 年发表在《柳叶刀》杂志上的一篇荟萃分析亦显示 CCBs 与安慰剂组、ACEIs 组、ARBs 组、利尿药组、 β 受体阻滞药组相比,其肿瘤发病率及肿瘤相关死亡率无显著性差异^[27]。虽然上述临床研究均证实长效 CCBs 没有增加高血压患者肿瘤发病率的风险,但上述试验均未纳入透析患者这一特殊群体,而且透析患者存在一定程度的免疫功能紊乱,肿瘤发生率比普通人群高,故长效 CCBs 是否增加了透析患者肿瘤发生率仍不明确。

3.2 CCBs 对 ESRD 患者钙磷代谢影响的不确定性

CCBs 主要是通过阻断细胞膜上的钙离子通道,降低细胞内钙离子浓度发挥作用的,但其对 ESRD 患者普遍存在的钙磷代谢紊乱是否有影响目前尚无明确的证据。以往有不少研究表明 CCBs 对体内甲状旁腺激素(PTH)的分泌和作用、钙磷代谢、骨代谢及转移性钙化等方面均有影响,尤其是以二氢吡啶类 CCBs(硝苯地平除外)抑制 PTH 分

泌的作用较为明确。但近年来有研究提示 CCBs 并不影响 ESRD 透析患者钙磷代谢、骨代谢等。如 2009 年国内的一篇文献报道长期服用治疗剂量 CCBs(硝苯地平、非洛地平及苯磺酸氨氯地平) 的老年原发性高血压患者的骨质疏松及骨折发病率并没有明显增加,血清钙代谢亦未受到影响^[28]。因此,CCBs 对透析患者钙磷代谢的影响仍存在争议,有待大量长期的临床试验来明确。

3.3 慢性交感神经兴奋作用,是否抵消其长期使用带来的益处

慢性交感神经激活贯穿 ESRD 患者高血压发病和进展,与心、脑、肾等靶器官损害有着密切的关联,并且是心血管死亡的重要预测因素。短效 CCBs 会反射性激活交感神经,增加患者的心血管死亡率。据此有人质疑,透析高血压患者本身已经是 CVD 的高危人群,CCBs 的长期的慢性交感神经兴奋作用是否会抵消其长期使用带来的益处并加剧 CVD 的发生及死亡。长效 CCBs 由于显著改善了药动学和药效学特性,平稳和持久的降压作用,对交感神经的影响较短效 CCBs 显著降低甚至没有。目前大多数临床研究观察期在 3 月至 2 年不等,最长达 6 年,研究对象不管是高血压患者还是 ESRD 透析患者,结果均显示长效 CCBs 并不增加患者的死亡风险。亦有人提出目前临床试验结果是否与观察期不够长相关,这就需要更长时间的验证。当然,不同的 CCBs 对交感神经平衡的影响存在差异,临床上还应该根据对交感神经平衡的影响来选择长效 CCBs,以达到最优治疗效果。

总之,长效 CCBs 目前已经成为透析高血压患者的一线降压药物。但其仍存在一定的不确定性如是否增加肿瘤的发生、钙磷代谢的影响等,仍有待于大量的临床试验验证。临床医师应根据透析高血压患者高血压发病的主要机制、患者的实际情况、CCBs 对交感平衡的影响等综合考虑选择合适的 CCBs,以达到最优治疗效果。

(作者简介:顾勇:主任医师,教授,博士生导师。

国家 211 工程上医大肾脏科负责人、中华肾脏病学会

常务委员;上海肾脏病学会副主委,青年学组组长;中华肾脏病杂志常务编委;肾脏病与透析肾移植杂志编委;中国中西医结合肾脏病杂志编委;中国血液净化杂志编委;临床肾脏病杂志编委;国家医学考试中心命题专家委员会委员)

【参考文献】

- [1]Morgan TO,Anderson AI,MacInnis RJ,et al. Ace inhibitors, beta - blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension[J]. Am J Hypertens,2001,14:241- 247.
- [2]Mukai J,Tada H,Miura M,et al. Meta-Analysis-based Examination regarding the Efficacy of Angiotensin II Receptor Blockers and Calcium Channel Blockers in Borderline Diabetes and Diabetes Patients [J]. Yakugaku Zasshi,2011,131:1213- 1223.
- [3]Tepel M,Hopfenmueller W,Scholze A,et al. Effect of amlodipine on cardiovascular events in hypertensive haemodialysis patients[J]. Nephrol Dial Transplant,2008,23:3605- 3612.
- [4]Kuriyama S,Otsuka Y,Iida R,et al. Antihypertensive therapy for refractory morning hypertension in patients on peritoneal dialysis[J]. Nihon Jinzo Gakkai Shi,2005,47:38- 45.
- [5]Muirhead N,Bargman J,BurgessE,et al. Evidence-based recommendations for the clinical use of recombinant human erythropoietin[J]. Am J Kidney Dis,1995,26:S1- S24.
- [6]Linde T,Sandhagen B,Hagg A,et al. Decreased blood viscosity and serum levels of erythropoietin after antihypertensive treatment with amlodipine or metoprolol: results of a cross-over study[J]. J Hum Hypertens,1996,10: 199- 205.
- [7]Ding Y,Varziri ND. Nifedipine and diltiazem but not verapamil up-regulate endothelial nitric-oxide synthase expression[J]. J Pharmacol Exp Ther,2000,292: 606- 609.
- [8]Yano S,Suzuki K,Iwamoto M,et al. Association between Erythropoietin Requirements and Antihypertensive Agents[J]. Nephron Clin Pract,2008,109:c33- c39.
- [9]Mancini GB,Pitt B. Coronary angiographic changes in patients with cardiac events in the Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT) [J]. Am J Cardiol, 2002,90:776- 778.
- [10]Lichtlen PR,Hughenohz PG,Rafflenbeul W,et al. Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine- results of the International Nifedipine Trial On Antiatherosclerotic Therapy(INTACT) [J]. Lancet,1990,335:1109 - 1113.
- [11]Brown MJ,Palmer CR,Castaigne A,et al. Morbidity and mortality in patients randomised to doubleblind treatment with a long-acting

- calcium channel-blocker or diuretic in the international Nifedipine GITS study: Interventoin as a goal of hypertension treatment (INSIGHT) [J]. Lancet, 2000, 56: 366- 372.
- [12] Weber MA. Clinical trials report. Vascular effects beyond blood pressure: the CAMELOT study [J]. Curr Hypertens Rep, 2005, 7: 235- 237.
- [13] Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of Anti-hypertensive Agents on Cardiovascular Even ts in Patients W ith Coronary Disease and Normal Blood Pressure The CAMELOT Study: A Randomized Controlled trial [J]. JAMA, 2004, 292: 2217- 2225.
- [14] Terpstra WF, May JF, Smit AJ, et al. Effects of amlodipine and lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patients (the ELVERA trial) [J]. J Hypertens, 2004, 22: 1309- 1316.
- [15] Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K, et al. Comparison of nifedipine retard with angiotensin converting enzyme inhibitors in Japanese hypertensive patients with coronary artery disease: the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIC-B) randomized trial [J]. Hypertens Res, 2004, 27: 181- 191.
- [16] ENCORE Investigators. Effect of nifedipine and cerivastatin on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease: the ENCORE I Study (Evaluation of Nifedipine and Cerivastatin On Recovery of coronary Endothelial function) [J]. Circulation, 2003, 107: 422- 428.
- [17] Aslam S, Santha T, Leone A, et al. Effects of amlodipine and valsartan on oxidative stress and plasma methylarginines in end-stage renal disease patients on hemodialysis [J]. Kidney Int, 2006, 70: 2109- 2115.
- [18] Sugiura T, Kondo T, Kureishi-Bando Y, et al. Nifedipine improves endothelial function: role of endothelial progenitor cells [J]. Hypertension, 2008, 52: 491- 498.
- [19] Ciuceis C, Pilu A, Rizzoni D, et al. Effect of antihypertensive treatment on circulating endothelial progenitor cells in patients with mild essential hypertension [J]. Blood Press, 2011, 20: 77- 83.
- [20] Watfa G, Rossignol P, Kearney-Schwartz A, et al. Use of calcium channel blockers is associated with better cognitive performance in older hypertensive patients with subjective memory complaints [J]. J Hypertens, 2010, 28: 2485- 2493.
- [21] Nakano N, Ishimitsu T, Takahashi T, et al. Effects of efonidipine, an L- and T-type calcium channel blocker, on the renin-angiotensin-aldosterone system in chronic hemodialysis patients [J]. Int Heart J, 2010, 51: 188- 192.
- [22] Kestenbaum B, Gillen DL, Sherrard DJ, et al. Calcium channel blocker use and mortality among patients with end-stage renal disease [J]. Kidney Int, 2002, 61: 2157- 2164.
- [23] Tepel M, Van Der Giet M, Park A, et al. Association of calcium channel blockers and mortality in haemodialysis patients [J]. Clin Sci (Lond), 2002, 103: 511- 515.
- [24] James B, Wetmore MD, Theresa I, et al. The ABCs of Cardioprotection in Dialysis Patients: A Systematic Review [J]. American Journal of Kidney Diseases, 2009, 53: 457- 466.
- [25] ALLHAT Investigators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin - converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid - Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) [J]. JAMA, 2002, 288: 2981- 2997.
- [26] Coleman CI, Baker WL, Kluger J, et al. Antihypertensive medication and their impact on cancer incidence: a mixed treatment comparison meta-analysis of randomized controlled trials [J]. J Hypertens, 2008, 26: 622- 629.
- [27] Bangalore S, Kumar S, Kjeldsen SE, et al. Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324, 168 participants from randomised trials [J]. Lancet Oncol, 2011, 12: 65- 82.
- [28] 和渝斌, 郭晓东, 刘立新, 等. 不同钙拮抗剂对老年原发性高血压患者骨代谢的影响 [J]. 中华高血压杂志, 2009, 17: 360- 362.

(上接第 45 页)

- stroke: Results from a randomized placebo - controlled trial [J]. Clin Psychiatry, 2006, 67: 1104- 1109.
- [44] Chen Y, Patel NC, Guo JJ, et al. Antidepressant prophylaxis for post-stroke depression: a meta-analysis [J]. Int Clin Psychopharmacol, 2007, 22: 159- 166.
- [45] Mitchell PB. Selective serotonin reuptake inhibitors: adverse effects, toxicity and interactions [J]. Adverse Drug React Toxicol Rev, 1994, 13: 121- 144.
- [46] Skop BP, Brown TM. Potential vascular and bleeding complications of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors [J]. Psychosomatics, 1996, 37: 12- 16.
- [47] Gustafson Y, Nilsson I, Mattsson M, et al. Epidemiology and treatment of post-stroke depression [J]. Drugs Aging, 1995, 7: 298- 309.
- [48] Maree L, Hackett, Craig S, et al. Management of Depression After Stroke: A Systematic Review of Pharmacological Therapies [J]. Stroke, 2005, 36: 1092- 1097.