

· 临床论著 ·

伊贝沙坦对原发性高血压伴左室肥厚的疗效观察

孙 旻 陈 椅 王泽恩 胡庆中

【摘要】目的 观察伊贝沙坦对原发性高血压伴左室肥厚(LVH)的降压与逆转LVH的疗效。方法 将68例原发性轻、中度高血压患者随机分为伊贝沙坦组(34例)与阿替洛尔组(34例),比较治疗前与治疗后血压与超声心动图的变化。结果 两组于治疗8周后血压均显著降低,12周后两组LVH逆转显著,左室质量指数(LVMI)与左室射血分数(LVEF)组间比较,差异有统计学意义。结论 两组均有较好的降压作用,逆转LVH伊贝沙坦优于阿替洛尔。

【关键词】伊贝沙坦; 原发性高血压; 左室肥厚

高血压是人类的常见病、多发病,易导致心、脑等靶器官损害,严重者可丧失其功能而导致死亡。因此,能够稳妥、安全地将血压降至一个理想的水平,对减少人体重要器官的损害及降低心脑血管疾病的病死率是非常有意义的。我们对原发性高血压伴左室肥厚(LVH)患者,采用伊贝沙坦治疗并与阿替洛尔治疗进行对照比较,现将结果报道如下。

对象与方法

1. 研究对象:选择2001年6月~2005年10月我院门诊或住院的68例轻、中度高血压合并LVH患者,男39例,女29例,年龄38~72岁,平均年龄(53 ± 4)岁。均符合1999年世界卫生组织和国际高血压协会(WHO/ISH)诊断标准:坐位收缩压(SBP)为140~179 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)、舒张压(DBP)为90~109 mmHg。LVH诊断标准为:左室质量指数(LVMI)男 $> 125 \text{ g/m}^2$,女 $> 120 \text{ g/m}^2$ 。除外继发性高血压、心肌病、风湿性心脏瓣膜病、糖尿病等疾患。随机分为两组:伊贝沙坦组34例,男20例,女14例;阿替洛尔组34例,男19例,女15例。两组一般资料与血压差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2. 方法:治疗前停用所有降压药2周,治疗组口服伊贝沙坦(杭州赛诺菲民生制药有限公司生产),150 mg/d;对照组口服阿替洛尔25 mg/次,每日

2次;连用2周后血压控制不满意者坐位舒张压90 mmHg,伊贝沙坦增至300 mg/d,阿替洛尔增至50 mg/次,每日2次。连续服药12周,每周随访1次,主要观测血压、心率、不良反应并行心脏超声心动图检查。

血压测量方法:根据抗高血压药临床试验评价方法的建议^[1],具体操作:每次在同一时间采用立式水银柱血压计测量右肱动脉坐位血压,测量3次,每次测量间隔2 min以上,取舒张压相差不超过4 mmHg的2次平均值作为血压记录。应用美国产Accuson128型超声心动仪进行治疗前与治疗12周后检测室间隔厚度(IVST)、左室后壁厚度(LVPW)、左室舒张末期内径(LVEDD)、左室收缩末期内径(LVESD)、计算左室舒张末期容量(LVEDV)、左室射血分数(LVEF)、LVMI。

3. 疗效判定标准:显效:舒张压下降10 mmHg,并达到正常范围,或舒张压下降20 mmHg,未达到正常范围;有效:舒张压下降 < 10 mmHg且达到正常范围,或舒张压下降10~19 mmHg,未达到正常范围;无效:未达到上述两项标准者。总有效率=显效率+有效率。

4. 统计学方法:采用SPSS 10.0软件处理,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用t检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组治疗前后血压及心率的比较:见表1。治

作者单位:116034 大连市第三人民医院心内科(孙旻);厦门大学医学院基础医学部(陈椅、王泽恩、胡庆中)

疗组与对照组在服药 8 周后平均坐位收缩压与舒张压均有显著的下降,与治疗前比较,差异有统计学意义 ($P < 0.01$),心率先与治疗前比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2. 两组疗效比较: 两组治疗 8 周后, 伊贝沙坦组显效 20 例, 有效 11 例, 无效 3 例, 总有效率为 91.2%; 阿替洛尔组显效 18 例, 有效 11 例, 无效 5

例, 总有效率为 85.3%, 两组总有效率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3. 两组治疗 12 周后超声心动图的比较: 两组 LVH 均有逆转, LVEF 均有提高, 但伊贝沙坦对 LVH 逆转效果及 LVEF 的作用均优于阿替洛尔, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 2。

表 1 两组治疗前及治疗 8 周后血压和心率比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	男/女(例)	平均年龄(岁)	LVM(g/m^2)	收缩压 mmHg		舒张压 mmHg		心率 次/min	
				治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
伊贝沙坦组	20/14	53 \pm 4	162.2 \pm 9.4	166.0 \pm 14.6	135.3 \pm 11.7	101.6 \pm 12.8	80.7 \pm 7.9	76.9 \pm 8.7	75.8 \pm 8.6
阿替洛尔组	19/15	54 \pm 3	160.7 \pm 8.8	168.2 \pm 13.8	138.6 \pm 10.9	102.7 \pm 9.1	81.2 \pm 8.5	75.6 \pm 8.1	74.9 \pm 7.9

注:与本组治疗前比较, $P < 0.01$

表 2 两组治疗前及治疗 12 周后超声心动图结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	IVST(mm)	LVPW(mm)	LVEDD(mm)	LVESD(mm)	LVEDV(ml/m ²)	LVEF(%)	LVM(g/m^2)
伊贝沙坦组							
治疗前	13.6 \pm 1.8	14.1 \pm 1.0	46.2 \pm 3.6	32.2 \pm 8.4	104.4 \pm 25.0	42.7 \pm 6.6	162.2 \pm 9.4
治疗后	12.4 \pm 1.2	12.3 \pm 1.1	45.5 \pm 3.0	31.1 \pm 7.2	103.8 \pm 24.0	60.7 \pm 4.4	146.4 \pm 7.6
阿替洛尔组							
治疗前	14.0 \pm 1.7	13.8 \pm 1.2	45.7 \pm 4.1	33.4 \pm 8.0	104.0 \pm 27.0	43.0 \pm 7.6	160.7 \pm 8.8
治疗后	12.9 \pm 1.1	12.4 \pm 2.8	45.2 \pm 3.7	32.3 \pm 7.0	104.0 \pm 26.4	54.4 \pm 5.2	152.6 \pm 5.4

注:与本组治疗前比较, $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

4. 不良反应: 伊贝沙坦组出现头痛、头晕 2 例, 阿替洛尔组出现头晕 1 例, 轻微乏力 1 例, 均未影响服药继续治疗。

讨 论

肾素 - 血管紧张素醛固酮系统 RAS 在血压调节中起着非常重要的作用, 其中血管紧张素 (Ang) 的作用更为重要, Ang 的产生除传统的血管紧张素转换酶 (ACE) 途径外, 还可通过不依赖肾素和 ACE 作用的另外径路而产生, 血管紧张肽原及血管紧张肽 即可通过一些“侧路”转化为 Ang, 因此血管紧张素酶抑制剂 (ACEI) 不能完全阻断 Ang 的产生, 同时 Ang 的生成仍在进行^[2]。Ang 受体含有 AT₁ 与 AT₂ 两种亚型, 高血压的产生主要通过 AT₁ 受体使血管收缩、交感神经兴奋性增加, 致使血压升高, 伊贝沙坦是用于临床的新型非肽类 AT₁ 受体高选择性的拮抗剂, 与 AT₁ 受体结合后, 使其作用丧失, 即可阻断血管平滑肌的收缩、交感神经的兴奋及醛固酮释放的作用, 其具有亲和力强、特异性高、可降低缓激肽聚集等特点。该药为脂溶性, 主要在肝脏代谢, 其生物利用度为 60% ~

80%, 半衰期为 11 ~ 15 h^[3]。抑制心肌肥厚效果明显, 同时具有较好的依从性与耐受性、不良反应少等特点。

Ang 可引起心肌细胞胞浆增多, 促进心肌细胞生长, 导致心肌肥厚; 醛固酮增高可导致心肌细胞外基质增多, 胶原蛋白增生, 导致心肌纤维化。

高血压伴 LVH 的发生机制除高血压导致的压力负荷过重为主要机械因素外, 一些神经体液因素如肾上腺素能活性与 LVH 发生有密切关系, 儿茶酚胺能促进蛋白合成, 胶原沉着, 心肌纤维化, 肾素 - 血管紧张素系统等在 LVH 形成过程中均起着一定的作用。

本研究结果表明, 两组药物均有较好的降压效果, 伊贝沙坦组总有效率为 91.2%, 阿替洛尔组总有效率为 85.3%, 两组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 12 周后超声心动图显示 IVST、LVPW、LVMI 有明显的下降 ($P < 0.01$), 说明 LVH 减轻, 心肌收缩力有所改善, 而 LVEF 有明显提高 ($P < 0.01$)。逆转 LVH 两组均有作用, 但伊贝沙坦明显优于阿替洛尔, 治疗高血压伴有 LVH, 伊贝沙坦可作为首选药物。 (下转第 43 页)

岁后 GFR 每 10 年约下降 10% 一致^[1]。(2) SBP、DBP、PP 是影响肾功能的因素。本组肾功能损害组平均年龄 (53.8 ± 10.3) 岁, 高于肾功能正常组 (50.7 ± 10.1) 岁, 已进入老年前期。此时患者都存在着一定程度的动脉硬化, 主动脉僵硬, 弹性减退, 当左心室收缩的压力传至大动脉系统, 无缓冲余地, 致使 SBP 升高, 舒张时血管又无弹性回缩, 因此 DBP 相对下降, PP 增大。杨文和汪丽芳^[2]认为 PP 增大后, 由于血压在收缩期及舒张期波动较大, 肾脏的血供和肾小球囊内压不能维持一个相对稳定的水平, PP 增大参与动脉粥样硬化的形成, PP 增高者, 肾脏动脉粥样硬化也比较严重。尽管本组肾功能损害者 DBP 也较肾功能正常者高, 但升高的幅度不及 SBP 明显。(3) 肾功能损害者 BMI 显著高于肾功能正常者。肥胖者 SBP、DBP、TG、ApoB、FBS 较对照组高, ApoA1、GFR、HDL-C 较对照组低。提示肥胖者容易合并高血压、高脂血症、高血糖, 上述因素均是动脉硬化的危险因素, 也是导致肾功能损害的因素。邓爱玲等^[3]报道 BMI 28 kg/m² 的肥胖组 SBP 及 DBP 明显高于 BMI 为 24 ~ 27 kg/m² 的超重组和 BMI 为 20 ~ 23 kg/m² 的体重正常组。Smith 等^[4]报道给 3 周龄斯普拉 - 道来雄鼠高脂肪 (35%) 喂养 10 周, 血压和血糖都显著升高。均支持肥胖者容易并发血压升高、血糖升高, Hall 等^[5]认为肾内脂肪和细胞外基质积聚使肾脏受到压迫激活肾素 - 血管紧张素和交感神经系统引起肥胖症患者尿钠重吸收增加和尿钠排泄力改变, 这是肥胖致血压升高的重要原因。肥胖刺激交感神经和肾素 - 血管紧张素系统, 产生胰岛素抵抗和高胰岛素血症, 使肾小管重吸收增加和血压升高^[6]。肾小球过度滤过有助于在肥胖症早期代偿肾小管重吸收的增加, 这些改变增加了肾小球毛细血管壁压力, 随着激活神经系统和增加脂肪、糖的不耐受, 引起肾小球细胞增殖、基质积聚和肾小球硬化, 肾单位功能丧失^[5]。(4) 肾功能

损害者 FBS 较肾功能正常者低。与肾功能减退时胰岛素清除率下降有关。

通过 Logistic 回归分析, 对肾功能损害有影响的指标是 BMI、年龄, 年龄大且超重者肾功能越易受到损害, 需及早予以处理。除去 MS 的诊断标准所列的 5 项指标, 对 MS 影响最大的 2 项因素是 UA、GFR, 提示 MS 患者容易出现肾功能损害。Mazzali 等^[7]报道在鼠的动物实验中血压与 UA 直接相关, UA 每升高 0.03 mmol/L, 则血压上升 10 mm Hg。间接反映了 UA 与肾功能的相关关系。总之, 肾功能损害与 MS 的主要诊断指标血压升高、体重超重、保护动脉硬化的因子——HDL-C 降低密切相关, 上述因素既是 MS 代谢紊乱的因素, 也是导致肾功能损害的因素, 故我们认为 MS 者容易合并肾功能损害, 应引起高度重视, 对高血压、高血脂、高血糖、肥胖者需早期干预。

参 考 文 献

- 1 张晓英, 牟善初. 现代老年肾脏病学. 北京: 人民军医出版社, 2002: 8-14.
- 2 杨文, 汪丽芳. 老年高血压患者脉压与肾功能的关系. 中华老年心脑血管病杂志, 2004, 6(6): 386.
- 3 邓爱玲, 马济顺, 杨帆, 等. 高血压患者体重指数与脂肪肝相关性探讨. 中国心血管杂志, 2003, 8(1): 42-46.
- 4 Smith AD, Brands MW, Wang MH, et al. Obesity-induced hypertension develops in young rats independently of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Exp Biol Med*, 2006, 231(3): 282-287.
- 5 Hall JE, Brands MW, Henegar JR. Mechanisms of hypertension and kidney disease in obesity. *Ann NY Acad Sci*, 1999, 892: 91-107.
- 6 Hall JE. Mechanisms of abnormal renal sodium handling in obesity hypertension. *Am J Hypertens*, 1997, 10(5): 49-55.
- 7 Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension*, 2001, 38(5): 1101-1106.

(收稿日期: 2006-05-12)

(上接第 40 页)

参 考 文 献

- 1 中华心血管杂志编委会心血管药物对策专题组. 心血管药物临床试验评价方法的建议. 中华心血管病杂志, 1998, 26(7): 5-11.

- 2 黄震华, 徐济民. 新型血管紧张素受体阻断剂伊贝沙坦. 中国新药与临床杂志, 2000, 19(2): 135-137.
- 3 Marino MR, Langenbacher KM, Ford NF, et al. Safety, tolerability, pharmacodynamics of irbesartan after single and multiple doses in healthy male subjects. *Clin Pharmacol Ther*, 1997, 61(2): 207-211.

(收稿日期: 2006-05-26)