

“降压 0 号”治疗原发性高血压长期疗效和安全性评价

张奕 胡永华 曹卫华 秦雪英 任涛 陶秋山 吴涛 武轶群 詹思延 李立明

【摘要】 目的 系统评价长期服用“降压 0 号”治疗原发性高血压的降压效果和安全性。**方法** 采用以社区为基础的实验研究方法,将确诊的原发性高血压患者随机分至“降压 0 号”治疗组(0 号组)或常规治疗组(常规组)治疗 3 年,比较两组的降压效果和观察不良反应。**结果** 两组共计 1799 人完成 3 年随访。与治疗前相比,0 号组与常规组的收缩压分别下降 13 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)和 7 mm Hg,舒张压分别下降 8 mm Hg 和 4 mm Hg,0 号组的血压下降幅度大于常规组。治疗 3 年后,0 号组和常规组的血压达标率分别为 90.0% 和 79.5%,均较基线有显著提高。3 年间 0 号组共有 33 人报告出现不良反应,占随访人数的 2.6%。常见的不良反应有头晕、头痛、心悸、乏力等。服用“降压 0 号”1 年后出现 TG 升高、血钾升高、血钠升高,也出现 TC 下降、HDL-C 升高、LDL-C 下降等变化,且这些指标的变化均具有统计学意义。**结论** 社区人群的轻中度原发性高血压患者应用“降压 0 号”治疗与常规治疗相比,具有更方便、有效且安全的特点。

【关键词】 高血压,原发性; 降压 0 号; 长期疗效; 安全性

Study on the long-term efficacy and safety of medicine named 'Beijing Hypertensive No. 0' in patients with primary hypertension ZHANG Yi, HU Yong-hua, CAO Wei-hua, QIN Xue-ying, REN Tao, TAO Qiu-shan, WU Tao, WU Yi-qun, ZHAN Si-yan, LI Li-ming. Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University Health Science Center, Beijing 100083, China
Corresponding author: HU Yong-hua, Email: yhhu@bjmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To assess the antihypertensive effect and safety on medicine named 'Beijing Hypertensive No. 0' in a three-year treatment of primary hypertension. **Methods** A community-based intervention study was conducted. The antihypertensive effects and adverse events were observed. **Results** 4000 patients with primary hypertension were randomly divided into two groups with 1529 patients treated with 'Beijing Hypertensive No. 0' and 976 patients treated with other antihypertensive drugs, among which 946 and 853 patients in the two groups completed the three-year study. After treatment, the systolic blood pressure decreased 13 mm Hg and 7 mm Hg while diastolic blood pressure decreased 8 mm Hg and 4 mm Hg in the 'No. 0' group and controlled group respectively. After three years of treatment, 90.0% and 79.5% in the 'No. 0' group and in the control group had reached the BP 'fulfillment criteria', which were much higher than the baseline data. Side effects occurred in 33/1274 (2.6%) cases during three years' treatment with most commonly seen as dizziness, headache, palpitation and weakness. No serious adverse reactions occurred. There were some positive effects after treated by 'No. 0', including 0.13 mmol/L decrease of TC, 0.70 mmol/L decrease of LDL-C and an average 0.12 mmol/L increase of HDL-C. All of these changes were statistically significant. There were also opposite effects as 0.13 mmol/L increase of TG, 0.24 mmol/L increase of K⁺, and 0.88 mmol/L increase of Na⁺ on average, which were also statistically significant. **Conclusion** Compared with the conventional treatment, this treatment of 'Beijing Hypertensive No. 0' was more convenient, safe and effective in treating mild to moderate primary hypertension in the community.

【Key words】 Primary hypertension; Beijing Hypertensive No. 0; Long-term efficacy; Safety

高血压是导致心脑血管疾病的主要危险因素,

控制高血压对防治心脑血管疾病具有重要意义。目前国际上高血压治疗的指导原则是倡导联合用药,为提高治疗依从性可使用固定剂量的复方制剂。“降压 0 号”即为一种小剂量复方制剂,其规格为每片含利血平 0.1 mg、硫酸双胍苯哒嗪 12.5 mg、氢氯

基金项目:国家“十五”科技攻关资助项目(2001BAF03B02)

作者单位:100083 北京大学医学部公共卫生学院流行病与统计学系 教育部流行病学重点实验室

通讯作者:胡永华, Email: yhhu@bjmu.edu.cn

噻嗪 12.5 mg、氨苯喋啶 12.5 mg。“降压 0 号”在我国应用已有 30 年的历史,拥有着广泛的用药人群,但到目前为止,对其长期使用疗效及安全性的研究工作却很少。为此,本研究结合国家“十五”科技攻关项目,在对心脑血管疾病进行社区综合干预研究的同时,对使用“降压 0 号”的高血压患者进行为期 3 年的研究,观察长期服用“降压 0 号”的疗效及安全性。

对象与方法

1. 病例来源:2002 年 3 月 7 日至 12 月 31 日以《1999 年中国高血压防治指南》中血压水平的定义和分类作为诊断标准,选择上海市原南市区 2 个街道 2505 名确诊原发性高血压患者作为研究对象。由经培训的调查员对研究社区内 35 岁及以上者进行问卷调查与体格检查,问卷调查的内容主要有—般情况、高血压病史、家族史、其他疾病史及用药史等,体格检查的内容主要有身高、体重、血压水平等。凡血压异常者或有高血压病史者,确定为初筛阳性。初筛后,将研究对象按单纯随机的方法分为“降压 0 号”治疗组(0 号组)和常规治疗组(常规组),各 2000 人。2 周后对该 4000 人进行复测与确诊,由临床诊断组根据研究对象的人选排除标准确定研究对象。

研究对象的人选标准为原发性轻、中、重度高血压患者,年龄 35 岁及以上,自愿参加并能清楚回答问题,签署知情同意书,且 3 年内搬迁的可能性很小。排除标准为极重度高血压患者[血压 210/120 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)及以上,或同时服用 3 种及以上抗高血压药物,血压仍在 160/100 mm Hg 及以上者];6 个月内发生过心肌梗死、脑卒中或心衰患者;3 个月内不稳定心绞痛者;有严重器质性心脏病、严重肝肾功能损害及慢性阻塞性肺部疾病患者;孕期或哺乳期妇女;口服避孕药或糖皮质激素者;有已知对试验药物过敏或有其他禁忌者。

2. 给药方法:采用以社区为基础的实验研究设计。0 号组服用北京双鹤药业有限责任公司生产的“降压 0 号”(晨起服药,每日 1 片)。开始用药后每 2 周进行 1 次随访,血压控制无效者,进行剂量调整。若增至每日 2 片后仍未达有效标准的患者,可联合使用钙拮抗剂、ACEI 类、 β 受体阻滞剂类降压药物。联合治疗 2 周后如降压效果仍不好,则判定为治疗无效。常规组则由患者自主选择就医方式和

服药种类。研究人员只进行客观随访观察,不做任何干预。

3. 随访方法:基线调查的内容包括血压水平、—尿常规、血糖、血脂、肝肾功能、电解质等;在患者用药量稳定后,进行为期 3 年的随访,第 1 年每 2 个月随访一次,第 2、3 年每 3 个月随访一次。随访时,测量血压水平,记录不良反应。在每年年末进行—般体检和实验室检查。

4. 疗效和不良反应观察:观察治疗后血压下降的幅度和血压达标率。血压达标率参照《2005 年中国高血压防治指南》中高血压的定义,治疗后收缩压 < 140 mm Hg 及舒张压 < 90 mm Hg 者为达标。不良反应由社区医生参照不良反应与所服药物的关系诊断与处理。

5. 统计学分析:依据不同的资料类型与研究目的选择相适的统计学方法。列联表的资料—般选用 χ^2 分析,0 号组与常规组不同干预期的血压水平变化选用两个独立样本比较的 t 检验;血清学生化指标干预前后的比较选用配对比较的 t 检验。

结 果

1. 入组人群特征和随访情况:入选合格病例共 2505 人。其中 0 号组 1529 人[男性 550 人(36.0%),女性 979 人(64.0%)],平均年龄 65.7 岁,平均收缩压(146 \pm 10)mm Hg,平均舒张压(88 \pm 8)mm Hg;常规组 976 人[男性 389 人(39.9%),女性 587 人(60.1%)],平均年龄 66.5 岁,平均收缩压(141 \pm 10)mm Hg,平均舒张压(86 \pm 8)mm Hg。经 χ^2 检验两组的性别构成差异无统计学意义;经成组的 t 检验两组间的年龄构成差异亦无统计学意义,0 号组的收缩压及舒张压均高于常规组($P < 0.001$),见表 1。0 号组、常规组分别有 946 人和 853 人完成 3 年的随访,随访率分别为 61.9% 和 87.4%。

表 1 入组人群特征

项目	0 号组	常规组	P 值
性别			
男	550	389	0.050
女	979	587	
年龄(岁)	65.7	66.5	0.104
血压(mm Hg)			
收缩压	146 \pm 10	141 \pm 10	0.001
舒张压	88 \pm 8	86 \pm 8	0.001

2. 服药情况:3 年内 0 号组有 1274 人至少随访到—次,其中有约 1059 人(83.1%)—单一使用“降压 0 号”,实际用药剂量平均为每日 1 片;有 215 人

(16.9%)需要联合使用其他降压药物。合并使用的药物主要类型有 ACEI、钙拮抗剂和 β 受体阻滞剂类。常规组有 3.8% 的人采用了联合用药,该组所用药物种类的前三位是珍菊降压片、洛汀新和复方降压片。

3. 降压幅度和血压达标率比较:两组的基线与治疗 3 年后的平均血压水平见表 2。其中 0 号组平均收缩压 3 年的下降幅度大于常规组的下降幅度 ($t=10.87, P<0.001$);0 号组的平均舒张压下降幅度也大于常规组的下降幅度 ($t=9.05, P<0.001$)。因此,两组相比 0 号组的降压效果更为明显。两组的基线与治疗 3 年后的平均血压达标率见表 3。随访 3 年时 0 号组的血压达标率提高到 90.0%,大约是基线的 4.4 倍 ($P<0.001$);常规组的血压达标率提高到 79.5%,约是基线的 1.9 倍 ($P<0.001$)。

表2 0号组与常规组3年随访期内的降压幅度比较

分组	收缩压(mm Hg)		舒张压(mm Hg)		t 值	P 值
	3 年随访	降压幅度	3 年随访	降压幅度		
0号组	132±6	13±11	79±6	8±9	10.87	<0.001
常规组	133±7	7±11	80±6	4±8	9.05	<0.001

表3 0号组与常规组3年随访期内的血压达标率比较

分组	基线			3年随访			χ ² 值	P 值
	总人数	达标人数	达标率 (%)	总人数	达标人数	达标率 (%)		
0号组	1529	382	25.0	946	851	90.0	986	<0.001
常规组	976	411	42.1	853	678	79.5	98	<0.001

4. 服药依从性和不良反应:降压药物依从性是指患者能按医嘱服药,不随意换药或增减药量,对药物的副作用能耐受且血压控制理想。不依从是指患者由于某种原因(不良反应或血压控制不理想)需换降压药或增减药量。0号组的服药不依从率为 11.5% (147/1274)。不依从的主要原因为自行换药(80人),其次为出现严重不良反应(24人)、拒绝继续服药(19人)、自行停药 2 个月以上(13人)、无疗效退出(11人)。研究期间,0号组共报告不良反应 170 例次,主要涉及 33 人,不良反应率为 2.6% (33/1274)。主要不良反应的类型有乏力、头晕、头痛、腹部不适、胃痛、心悸、咳嗽、嗜睡等。3 年中有 8 人因非结局事件死亡,但没有出现与用药直接相关的致死性事件。

5. 服药对血生化指标的影响:0号组有 1162 人在服药前后检查血脂、血糖、肝肾功能和电解质等血

清生化指标。服用“降压 0 号”后,患者出现总胆固醇(TC)下降 0.13 mmol/L、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)升高 0.12 mmol/L、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)降低 0.70 mmol/L、尿酸(UA)下降 0.03 mmol/L,这些指标的变化均有统计学意义。与此同时,患者的总甘油三酯(TG)水平升高 0.13 mmol/L、血清钠升高 0.88 mmol/L、血清钾升高 0.24 mmol/L,这些变化也具有统计学意义。长期服用“降压 0 号”后,谷丙转氨酶(ALT)和肌酐(CRE)两项指标值下降,血糖(Glu)水平升高,但差异无统计学意义(表 4)。

表4 0号组10项血清生化指标在服药前后的配对t检验

检测指标	基线水平 ($\bar{x} \pm s$)	干预后水平 ($\bar{x} \pm s$)	配对比较的 t 检验		
			差值	t 值	P 值
TC(mmol/L)	5.26±0.93	5.14±0.91	-0.13	-4.28	0.000
TG(mmol/L)	1.72±0.89	1.84±0.82	0.13	4.43	0.000
HDL-C(mmol/L)	1.48±0.45	1.36±0.30	0.12	9.00	0.000
LDL-C(mmol/L)	3.53±0.76	2.85±0.78	-0.70	-25.37	0.000
ALT(U)	20.74±8.43	19.89±13.44	-0.85	-1.91	0.057
UA(mmol/L)	0.34±0.09	0.31±0.09	-0.03	-9.21	0.000
CR(mmol/L)	79.53±27.16	77.86±16.16	-1.67	-1.88	0.061
K(mmol/L)	3.85±1.09	4.08±0.36	0.24	7.35	0.000
Na(mmol/L)	140.08±2.96	140.95±2.94	0.88	7.23	0.000
Glu(mmol/L)	5.53±1.43	5.56±1.22	0.03	0.653	0.514

讨论

目前,治疗高血压的指导思想是倡导联合用药^[1,2],而复方制剂正是联合用药的形式之一。多种药物的小剂量复合制剂具有降压更有效、服用方便、代谢副作用小、剂量依赖副作用小、价格低等优势^[3]。已有人推荐将其作为高血压的一线用药^[4]。“降压 0 号”作为一种国产复方降压制剂,已有 30 余年的临床应用史,进行过多项研究。本研究是对“降压 0 号”进行大规模长时间的现场实验,研究不仅观察其降压效果,还结合对降压药的新要求,着力探索对肾功能、血糖、血脂等重要指标的影响。

本研究显示,服用“降压 0 号”3 年可使患者的平均收缩压下降(13±11)mm Hg,平均舒张压下降(8±9)mm Hg,血压达标率提高到 90%。降压效果优于常规治疗组。服用“降压 0 号”的不良反应发生率为 2.6%,这与以往的研究结果基本一致。服用“降压 0 号”3 年的服药依从率为 88.5%,高于其他类似报道(住院高血压患者的药物依从性为 63.4%,门诊随访高血压患者的药物依从性为 43.7%)^[5]。

关于“降压 0 号”对患者血清电解质、血脂、肝肾

功能、血糖等方面的影响,以往研究尚不多,而且由于以前进行的此类研究时间较短、样本量较小等原因,对上述指标未得到一致且可靠的结论。本研究发现,服用“降压 0 号”后血钾、血钠均升高,但两者仍在正常值范围内。这说明“降压 0 号”的成分中氨苯喋啶的储钾作用可以与氢氯噻嗪的排钾作用相互抵消,不会产生异常低钾或高钾等不良反应。其次,在对血脂的影响方面,长期服用“降压 0 号”使 TC 降低、HDL-C 升高、LDL-C 降低等影响,可能对高血压病的治疗有利。而使 TG 升高可能对高血压病的治疗不利。第三,在肝肾功能方面,吴彦等^[6]的研究中提到,服用“降压 0 号”2 个月时 UA 升高,6 个月后 UA 开始下降,1 年时 UA 水平与服药前的差异无统计学意义。本次研究发现服用“降压 0 号”1 年及以上,可以降低 ALT、UA、CRE 值,这与吴彦等的研究结果基本一致。说明“降压 0 号”对肝肾功能无明显影响,并可能对肝肾有相应的保护作用。最后,本次研究发现服用“降压 0 号”后不会对血糖产生不良影响。

综上所述,尽管使用“降压 0 号”存在一些副作用,但是社区中的轻中度原发性高血压患者使用“降压 0 号”治疗高血压与常规治疗组相比,具有降压效果更好,服用更方便,依从性更高的特点。而且长期使用“降压 0 号”治疗安全性好,对于肝肾功能和血糖无不良影响,适合在社区推广。

参 考 文 献

- [1] 胡春松,高润霖,刘力生. 高血压治疗的七大原则. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(4): 363-365.
- [2] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. The JNC7 Report. JAMA, 2003, 289(2): 560-572.
- [3] Neutel JM, Smith DH, Weber MA. Low-dose combination therapy: an important first-line treatment in the management of hypertension. Am J Hypertens, 2001, 14: 286-292.
- [4] Prisant LM. Fixed low-dose combination in first-line treatment of hypertension. J Hypertens, 2002, 20 Suppl 1: S11-19.
- [5] 郭航远,何红,蒋峻,等. 高血压病患者降压药物依从性研究. 中华流行病学杂志, 2001, 22(6): 418-420.
- [6] 吴彦,孙宇玲,洪昭光,等. 降压 0 号治疗轻中度高血压的疗效观察. 中华心血管病杂志, 2003, 31(6): 408-412.

(收稿日期: 2007-12-06)

(本文编辑: 张林东)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对统计学方法的要求

统计学符号:按 GB 3358-1982《统计学名词及符号》的有关规定一律采用斜体排印,常用:①样本的算术平均数用英文小写 \bar{x} (中位数用 M);②标准差用英文小写 s ;③标准误用英文小写 s_x ;④ t 检验用英文小写 t ;⑤ F 检验用英文大写 F ;⑥ 卡方检验用希文小写 χ^2 ;⑦ 相关系数用英文小写 r ;⑧ 自由度用希文小写 ν ;⑨ 概率用英文大写 P (P 值前应给出具体检验值,如 t 值、 χ^2 值、 q 值等), P 值应给出实际数值,不宜用大于或小于表示,而用等号表示,小数点后保留 3 位数。

研究设计:应告知研究设计的名称和主要方法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性还是横断面调查研究),实验设计(应告知具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等),临床试验设计(应告知属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等);主要做法应围绕 4 个基本原则(重复、随机、对照、均衡)概要说明,尤其要告知如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

资料的表达与描述:用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料,用 $M(Q_R)$ 表达呈偏态分布的定量资料,用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于 20,要注意区分百分率与百分比。

统计学分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料具备的条件和分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不应盲目套用直线回归分析;对具有重复实验数据检验回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。

统计结果的解释和表达:当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时,应说对比组之间的差异具有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)差异;应写明所用统计分析方法的具体名称(如:成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等),统计量的具体值(如: $t = 3.45$, $\chi^2 = 4.68$, $F = 6.79$ 等);在用不等式表示 P 值的情况下,一般情况下选用 $P > 0.05$, $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$ 三种表达方式即可满足需要,无须再细分为 $P < 0.001$ 或 $P < 0.0001$ 。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,再给出 95% 可信区间。