

可乐定治疗原发性顽固性高血压的疗效观察

徐云根, 张 宁, 何 义(台州市立医院心内科, 浙江 台州 318000)

[摘要] 目的 观察可乐定治疗原发性顽固性高血压的疗效及安全性。方法 选择原发性顽固性高血压患者为研究对象, 入选患者加服可乐定片(75 μg /次, 1次/8 h, 1周后未达标, 改为150 μg /次, 1次/8 h), 观察治疗前及治疗后每周诊室坐位血压、心率, 检测治疗前后动态血压(ABPM)、血常规、肝肾功能、电解质、血脂及尿常规。结果 治疗后4周, 诊室血压、ABPM的收缩压和舒张压均显著低于治疗前, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 根据诊室坐位血压, 总有效率89.4%; 根据ABPM, 总有效率为80.8%。治疗后可出现心率下降、口干、乏力、嗜睡、便秘等不良反应, 但无需停药。结论 可乐定对原发性顽固性高血压降压疗效确切, 副反应可接受。同时不影响代谢, 安全性好。

[关键词] 可乐定; 原发性顽固性高血压; 诊室血压; 动态血压

[中图分类号] R972+.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2013)02-0210-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2013.02.014

Observation on clonidine on refractory essential hypertension

XU Yun-gen, ZHANG Ning, HE Yi (Internal Medicine-cardiovascular Department, The Municipal Hospital of Taizhou, Taizhou 318000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effect of clonidine on refractory essential hypertension. **Methods** A total of 47 patients suffered refractory essential hypertension were included in the study, which were accepted treatment of clonidine (75 $\mu\text{g}/8\text{ h}$ for 1 week, if did not reach the standard, changed to 150 $\mu\text{g}/8\text{ h}$). The difference of the clinic blood pressure, ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) and adverse reaction were compared before and after treatment. **Results** After treatment for four weeks, the clinic blood pressure and ABPM were significantly lower than that before treatment ($P < 0.05$); the efficiency was 89.4% and 80.8% respectively, according to the clinic blood pressure and ABPM. **Methods** The clonidine had a good effect on refractory essential hypertension.

[Key words] clonidine; primary hypertension; ambulatory blood pressure; clinic blood pressure

顽固性高血压在高血压患者中的发生率约为3.0%~32.5%, 血压不能有效控制会引起严重的心、脑、肾等重要脏器的功能损害, 极大危害患者的身体健康, 降低其生活质量。本研究探讨可乐定治疗原发性顽固性高血压的疗效及安全性, 为指导临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2009年10月~2011年10月在本院就诊顽固性高血压患者为研究对象。本研究通过我院伦理委员会审批, 所有患者均签署知情同意书。顽固性高血压的诊断参照2008美国心脏病协会提出顽固性高血压诊断标准^[1]。排除继发性高血压患者。患者均联用足量的钙离子拮抗(氨氯地平片剂量20 mg/d)、利尿剂(氢氯噻嗪片50 mg/d)、 β 受体阻滞剂(美托洛尔缓释片95 mg/d)、血管

紧张素转换酶抑制剂(贝那普利片40 mg/d)或血管紧张素受体阻滞剂(缬沙坦片320 mg/d), 血压仍不能降至140/90 mmHg以下。47例纳入本研究, 其中男性28例, 女性19例, 年龄38~78岁, 平均(61.2 \pm 9.3)岁, 高血压病程1~9年, 平均(4.3 \pm 2.1)年。13例并发高血压性心脏病, 6例并发高血压肾损害, 7例并发脑血管疾病。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 入选患者加服可乐定片(常州制药厂有限公司生产, 批号:H32021681), 用法: 75 μg /次, 1次/8 h, 1周后未达标, 改为150 μg /次, 1次/8 h。

1.2.2 观察指标 观察治疗前及治疗后每周(周二)诊室坐位血压、心率, 检测治疗前后动态血压(ambulatory blood pressure monitoring, ABPM)、血常规、肝肾功能、电解质、血脂及尿常规。诊室坐位血压测量: 治疗前后血压由同一人测定, 时间为上午9~11时, 使用标准水银柱血压计, 以Korotkoff第I相音和第V消失音作为收缩压和舒张压值, 重复测

量3次,取3次的平均值。ABPM检测方法:采用无锡中健科仪有限公司的无创性便携式全自动动态血压监测仪(CB-S-2138),日间(8:01~22:00)每20 min自动充气测量,夜间(22:01~次日晨8:00)每40 min自动充气测量,计算日间(8:00~22:00)平均收缩压(dSBP)与舒张压(dDBP)及夜间(22:00~8:00)平均收缩压与舒张压。记录达到应测次数的80%,以上为监测合格。不合格者继续同前服药,3 d内重复ABPM。24 h平均心率测定:采用无锡中健科仪有限公司的三导动态心电记录仪(CB-1305-C),记录治疗前一天和最后一天的24 h平均心率(DHR)。

1.3 疗效评定标准 诊室血压疗效评定按卫生部制定的心血管系统药物临床研究指导原则。显效:舒张压下降 ≥ 10 mmHg并降至正常或下降 ≥ 20 mmHg;有效:舒张压下降 < 10 mmHg,但降至正常,或下降 $10 \sim 19$ mmHg;无效:未达到上述水平者。ABPM疗效评定采用White等^[2]的标准:治疗后血压非正常值的次数降至正常 $> 90\%$ 为显效,下降至正常的 $50\% \sim 90\%$ 为有效,达不到上述标准为无效。

1.4 统计学处理 采用SPSS13.0软件进行数据处

理,计量资料用均数 $\bar{x} \pm s$ 标准差表示,组间比较采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后诊室坐位血压的比较 治疗后1周,诊室坐位收缩压和舒张压均显著低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.01$);6例因血压未达标而增加剂量,治疗后4周,诊室坐位血压显效20例(42.6%),有效果22例(46.8%),无效5例(10.6%),总有效率89.4%。见表1。

表1 47例患者可乐定治疗前后血压变化的比较(mmHg, $\bar{x} \pm s$)

	治疗前	治疗后		
		1周	2周	4周
收缩压	167.9 \pm 14.3	140.2 \pm 14.1 ¹⁾	136.7 \pm 14.4 ¹⁾	135.2 \pm 13.4 ¹⁾
舒张压	101.2 \pm 5.8	87.1 \pm 5.6 ¹⁾	85.6 \pm 5.1 ¹⁾	85.1 \pm 4.7 ¹⁾

注:¹⁾ $P < 0.05$,与治疗前比较。

2.2 治疗前后ABPM的比较 治疗4周后24 h、白昼和夜间的平均收缩压和舒张压均较治疗前显著下降,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。ABPM显效者15例,占31.9%;有效者23例,占48.9%;无效者9例,占19.2%;总有效率为80.8%。见表2。

表2 47例患者可乐定治疗前后动态血压变化的比较(mmHg, $\bar{x} \pm s$)

	24 h		白昼		夜间	
	平均收缩压	平均舒张压	平均收缩压	平均舒张压	平均收缩压	平均舒张压
治疗前	153.6 \pm 12.5	93.4 \pm 4.6	161.5 \pm 12.7	97.6 \pm 5.5	141.6 \pm 12.3	88.4 \pm 5.7
治疗后	130.6 \pm 13.2	81.6 \pm 5.3	133.7 \pm 11.5	84.2 \pm 5.6	126.6 \pm 12.5	77.3 \pm 5.4
t	8.674	11.527	11.124	11.704	5.864	9.692
P	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

2.3 治疗前后心率的比较 治疗后4周心率(73.0 \pm 5.1)/min显著低于治疗前(77.2 \pm 5.5)/min,差异有统计学意义($P < 0.01$);治疗后4周,24 h平均心率(70.2 \pm 5.1)/min显著低于治疗前(74.6 \pm 5.6)/min,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表3。

表3 47例患者可乐定治疗前后心率变化的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	心率(次/min)	24 h平均心率(次/min)
治疗前	77.2 \pm 5.5	74.6 \pm 5.6
治疗后	73.0 \pm 5.1	70.2 \pm 5.1
t	3.839	3.983
P	< 0.001	< 0.001

2.4 药物不良反应 口干10例、乏力6例、嗜睡3例、便秘3例、性功能下降2例,因忘服药反射性心动过速2例、头痛1例,治疗期间无一例因严重不良事件发生而需停药治疗的。口干、乏力、嗜睡,随

着持续用药后作用越弱。用药期间心率虽减慢,但未发现明显心动过缓。血、尿常规及肝肾功能无明显变化。

3 讨论

顽固性高血压在高血压患者中的发生率约为3.0%~32.5%,原发性约占90%。近年来在经常就诊心血管高风险的高血压患者中完成的盎格鲁-斯堪的那维亚心脏终点研究(Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial, ASCOT)和联合治疗预防高血压患者心血管事件的研究(Avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension, ACCOMPLISH)试验中试验结束时血压未达标率分别为47%和26%,可见原发性顽固性高血压发病率相对较高,长期血压不能

(下转第214页)

为肛缘皮下突发青紫色肿块,局部皮肤水肿,肿块初起尚软,疼痛剧烈,渐变硬,可活动,触痛明显。其发病机理是局部血液循环障碍,导致肛门局部组织淤肿。血栓剥离术的手术方法,对单个的、较小的血栓疗效较好,但对较大的或是多个血栓聚集而成的血栓外痔,其术后大多存在一定程度的水肿、出血与疼痛的情况。复方角菜酸酯栓是独具双重作用的肛肠黏膜保护剂和润滑剂^[12],其主要成分角菜酸脂可黏附在黏膜表面,起保护和润滑作用;二氧化钛、氧化锌可促进创面愈合;同时有止血、止痒、收敛、减少分泌物作用,在治疗痔病出血和疼痛方面具有显著的疗效。

中药透皮促进剂能够加快复方角菜酸酯的渗透与吸收,快速有效改善血栓性外痔剥离术后出血与疼痛的症状,对伤口痊愈有促进作用,在中药透皮剂的帮助下,患者能够更快的从术后的症状中解脱出来。本研究表明,中药透皮促进剂具有更好的止血和止痛效果,且安全性高,无毒副作用、用药方便、易于操作、价格低廉、减轻患者负担等优点,值得在临床进行推广。

【参考文献】

[1] 吴阶平,裘法祖,黄家驷.外科学[M].第六版.北京:人民卫生出版社,2000,1182.

[2] 周映林. 血栓外痔剥离术后外科护理的疗效比较[J]. 中国医药指南,2010, 8(35):142.
 [3] 刘 森. 痔切术后联合应用白敬宇痔疮膏及太宁栓 40 例分析[J]. 现代中西医结合杂志,2011,20(28):3580.
 [4] 徐 敏. 中药透皮吸收制剂的研究概况[J]. 中国中医药科技, 2008, 15(2):159.
 [5] 马 卓,沈 雄,陈前锋,等. 中药透皮吸收制剂的研究进展[J]. 中药材,2005, 28(12):1136.
 [6] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社,1994:131.
 [7] 国家中医药管理局. 中华人民共和国中医药行业标准·中医肛肠科病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社, 1995,1.
 [8] Walter RB. Pharmaceutical skin penetration enhancement[M]. New York: Marcel Dekker Inc, 1993: 113.
 [9] Kunta JR, Goskonda VR, Brotherton HO, et al. Effect of menthol and related terpenes on the percutaneous absorption of propranolol across ex-cised hairless mouse skin[J]. J Pharm Sci, 1997, 86(12):1369.
 [10] 朱健平, 王宗锐, 吴宋夏, 等. 龙脑促进药物经皮渗透作用研究[J]. 中国药学杂志, 1999, 34(2):104.
 [11] 难波恒雄. 生药浴刺的研究(1):生药提取物的透皮吸收及透皮促进作用[J]. 国外医学:中医中药分册, 1993, 15(10):41.
 [12] 杨新庆. 复方角菜酸酯治疗痔全国多中心临床疗效分析[J]. 中国实用外科杂志, 2002, 22(11):685.

[收稿日期]2012-03-01

[修回日期]2013-04-15

(上接第 211 页)

有效控制,对患者健康危害极大,近年来除研发药物降压外,射频消融肾脏交感神经和植入压力反射装置抑制交感神经治疗原发性顽固性高血压取得了一定的效果^[3,4]。可乐定为中枢性 α_2 受体激动剂,通过激活中枢抑制神经元,降低血管运动中枢的紧张性,使外周交感神经的活性降低,血压下降;可乐定也可激动脑干红核区的咪唑啉受体,抑制去甲肾上腺素释放而产生降压作用;此外,可乐定可激动外周交感神经突触前膜 α_2 受体,通过负反馈机制抑制去甲肾上腺素释放;可乐定亦可降低血浆肾素和醛固酮水平^[5,6]。可乐定虽然不作为一线降压药,但对顽固性高血压患者特别伴交感活性高者,通过以上中枢和外周共同作用而起到有效的降压效果,相对介入治疗抑制交感神经治疗原发性顽固性高血压费用低、治疗简单、易于接受和推行,本研究证明加服可乐定对原发性顽固性高血压降压效果确切,副反应可接受,同时不影响代谢,安全性好。可乐定对 α_2 受体的影响与其引起的嗜睡等副作用有关,虽有降低心率的风险,但本组中未发现明显心动过缓,其长期疗效和副作用待进一步观察。

【参考文献】

[1] Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research[J]. Hypertension, 2008, 51: 1403.
 [2] White WB, Morganroth J. Usefulness of ambulatory monitoring of blood pressure in assessing antihypertensive therapy[J]. Am J Cardiol, 1989, 63: 94.
 [3] Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomized controlled trial[J]. Lancet, 2010, 376(9756): 1903.
 [4] Scheffers IJ, Kroon AA, Schmidli J, et al. Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of European multi-center feasibility study[J]. J Am coll cardiol, 2010, 56(15):1254.
 [5] 中国药典.二部[S]. 附录,2005: 181.
 [6] 陈文生,史月生,王伟忠,等. 尾端延髓腹外侧区咪唑啉受体在可乐定中枢降压中的作用[J]. 第二军医大学学报,2004, 25(8):835.

[收稿日期]2012-04-30

[修回日期]2012-11-28