

联合降压治疗选择自由联合还是单片复方制剂？

刘蔚

北京医院心内科, 国家老年医学中心, 北京 100730

流行病学研究发现, 高血压在全球有较高的发病率和患病率。根据中国高血压调查最新数据显示^[1], 我国年龄 ≥ 18 岁人口高血压的患病粗率为 27.9%, 全国约有 2.7 亿的高血压人口。高血压是心脑血管病重要的危险因素, 以往的研究表明, 积极控制血压可以减少心血管事件的发生。但目前我国高血压的知晓率、治疗率和控制率还很低, 如何提高“三率”, 降低我国心脑血管病的发生是降压治疗的核心内容和基本策略。

可以通过生活方式干预、药物治疗和介入治疗而达到降压的目的。生活方式干预的方法有戒烟限酒、限制钠盐摄入、控制体质量和适当运动等, 但这种非药物治疗的降压幅度是有限的, 尤其是对 2 级及以上的高血压患者难以使血压达标。介入治疗如肾动脉外膜去交感神经治疗、髂动静脉吻合术等方法还需要技术上的改进, 还缺乏更多长期有效和安全性的数据, 目前仍在进一步探索和研究中^[2-5]。因此, 药物治疗是目前降低血压最有效和安全的方法。如何合理地选择降压药和降压治疗策略是临床医生需面临的重要问题。

1 联合应用降压药是降压治疗的重要策略和基本原则

目前, 研究认为高血压的发生机制非常复杂, 不同的个体血压升高的机制不同, 某一个体可能有多种机制参与血压的升高, 并且在高血压的发生发展和疾病的终末期血压升高的机制会有不同。因此, 联合应用降压药不仅可以增强降压疗效, 还可减少药物的不良反应。如血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)与噻嗪类利尿剂联合, 二者降压疗效互补, 钾代谢紊乱的不良反应相互抵消。临床研究显示, 大多数高血压患者需要联合用药, 单药治疗仅能使少数患者血压达标^[6]。对于初始治疗时血压水平在 2 级及以上者, 可以联合应用两种药物作为初始治疗。早期的国际维拉帕米缓释

片/群多普利研究(international verapamil SR/trandolapril study, INVEST)提示^[7], 高血压合并冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)患者 22 576 例中, 联合降压治疗采用两种方案, 即维拉帕米缓释片必要时加群多普利和阿替洛尔必要时加氢氯噻嗪, 两种联合方案均可使 70% 以上的患者血压达标。收缩期高血压患者联合治疗避免心血管事件(avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension, ACCOMPLISH)研究也证明^[8], 在高危的高血压患者 11 462 例中, 起始采用固定的单片复方制剂(single pill combination, SPC), 即贝那普利+氨氯地平或贝那普利+利尿剂, 两种联合治疗方案可使血压达标率由基线的 30% 左右提高到接近 80%。尽管 INVEST 和 ACCOMPLISH 研究分别选用了不同的联合治疗方式, 即自由联合和 SPC, 但均可显著提高高血压患者的血压达标率。

《中国高血压防治指南(2018 年修订版)》提出^[9], 对于 2 级及以上的高血压、高于目标血压 20/10 (即 160/100) mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 和 (或) 伴有多种危险因素、靶器官损害或临床并发症的高危患者, 或者单药治疗未达标者应进行联合治疗, 包括自由联合或 SPC。2018 年欧洲高血压指南^[10] 推荐大多数高血压患者起始就可以选择联合治疗, 且优先推荐 SPC。初始联合降压治疗比单药治疗更有效, 即使是小剂量联合治疗通常也比大剂量单药治疗更有效。研究证实, 与起始单药治疗相比, 起始两药联合治疗有更高的血压达标率, 并可以降低停药率和减少心血管事件的发生。联合两种药物治疗时, 两种药物均可从小剂量开始, 如血压不能达标, 可将其中一种药物增至足量, 如仍不能达标, 可将两种药物均增至足量或加用小剂量第 3 种降压药, 必要时可联合使用 4 种或 4 种以上的降压药。SPC 虽不能调整单个药物的剂量, 但服用方便, 可以提高患者的依从性。

2 如何选择有效合理的联合治疗方案？

如何选择有效合理的联合治疗方案, 可根据各种

通信作者: 刘蔚, E-mail: liuweibjyy@163.com

降压药物的药理学特点,选择的方案应本着具有降压作用互相增强、不良反应互相抵消的原则,且该方案具有充分的循证医学证据,不仅可以保护靶器官,还可以减少心脑血管事件,也称为优化的联合治疗方案。《中国高血压防治指南(2018 年修订版)》推荐的优化联合治疗方案有^[9]:①二氢吡啶类钙拮抗剂+ARB 或 ACEI;②ARB 或 ACEI+噻嗪类利尿剂;③二氢吡啶类钙拮抗剂+噻嗪类利尿剂;④二氢吡啶类钙拮抗剂+ β 受体阻滞剂。其中二氢吡啶类钙拮抗剂和其他四类降压药任意一种联合均为优选的联合治疗方案。同时也推荐了次要的联合治疗方案:①噻嗪类利尿剂+ β 受体阻滞剂;② α 受体阻滞剂+ β 受体阻滞剂;③二氢吡啶类钙拮抗剂+保钾利尿剂;④噻嗪类利尿剂+保钾利尿剂。不常规推荐但必要时可使用的联合治疗方案有:①ACEI+ β 受体阻滞剂;②ARB+ β 受体阻滞剂;③ACEI+ARB;④中枢作用的降压药+ β 受体阻滞剂。2019 年日本高血压指南推荐了优选的联合治疗方案^[11],即:①ACEI 或 ARB+钙拮抗剂;②ACEI 或 ARB+利尿剂;③钙拮抗剂+利尿剂。

在临床工作中我们除了可根据循证医学证据和指南的推荐来选择合理的联合治疗方案外,还应根据患者的性别、年龄、血压升高的程度、所伴随的危险因素和靶器官损害的情况及临床伴随疾病选择合理的抗高血压药物。对于高血压合并冠心病患者,可以选择 ACEI 或 ARB+ β 受体阻滞剂或钙拮抗剂;高血压合并糖尿病、代谢综合征、外周动脉硬化和高尿酸血症患者,可以选择 ACEI(ARB)+钙拮抗剂,糖尿病患者也可加用小剂量的噻嗪类利尿剂;对于高盐摄入和高血压合并心力衰竭、外周水肿的患者可以选择 ACEI(ARB)+利尿剂;高血压合并慢性肾脏病患者可以选择 ACEI(ARB)+钙拮抗剂+袢利尿剂;单纯收缩期高血压和老年人可以选择钙拮抗剂+利尿剂。当然患者的临床情况可能错综复杂,选择治疗方案时还要根据每个人的具体表现进行个体化治疗,不能完全照搬指南和教科书。在选择具体的药物时,还要了解患者既往的用药情况、危险分层及临床靶器官损害情况及药物的价格等,综合考虑患者的治疗方案。

3 选择自由联合还是 SPC?

首先,可以肯定的是临床上无论自由联合还是 SPC 都是可以选择的联合治疗方案。近期国内外高血压指南^[9-10]均推荐了 SPC 可以作为高血压患者的优先选择,毋庸置疑的是 SPC 不仅服药方便且在提高降压治疗的依从性和降低治疗成本方面也具有一定的优势^[12-14],但这并不意味着所有的高血压患者都适合选择 SPC,它也有一定的局限性,如不能根据患者的具

体情况调整服药时间、剂量和药物的组成。自由联合虽然看似患者服用了更多的降压药,影响了患者服药的依从性,但更符合个体化治疗的理念。中国台湾地区的学者研究发现,从自由联合改为 SPC 对依从性的影响是双向的而不是均匀的,对于自由组合依从性不佳的患者,转换为 SPC 可以显著改善药物的依从性,而对于已经具有良好依从性的患者可以自由组合,转换为 SPC 后可能使依从性更差,并认为 SPC 在改善依从性方面的益处与伴随的抗高血压药物的数量呈反比,但该研究支持 SPC 应在高血压管理中早期使用^[15]。临床上,心血管病较少的患者更适合选择 SPC。

另有一些研究表明^[16-17],增加服用药物的数量可能不会导致依从性降低,有时甚至有更好的依从性,这是因为接受更多药物治疗的患者通常有更严重的临床症状和伴随疾病,并且他们更愿意接受多种药物治疗的方案。而服用药物种类较少的患者,改用 SPC 可以减轻患者服药的心理负担,所以 SPC 的益处在于服用较少药物的患者中更明显,而不是通常认为的用药种类更多的患者。高血压患者早期使用 SPC 可以更好地控制血压,减少心血管事件的发生,其中 SPC 可改善依从性可能是机制之一^[18-19]。

高血压患者往往在血压升高的同时合并了多种危险因素、靶器官损害和临床伴随疾病,临床情况错综复杂,所以没有哪一种降压治疗方案适合于所有的高血压患者,为每一例高血压患者“量体裁衣”,制定个体化的治疗方案是非常重要的治疗原则。自由联合对于个体化治疗更有优势,表现为①方便调整服药时间:血压异常波动是高血压患者的常见表现,尤其在合并严重靶器官损害的高危人群和老年人。因此,对此类高血压患者应根据血压波动的情况选择合理的服药时间,以控制异常升高的血压。自由联合可以将 2 种或 2 种以上的降压药根据血压波动的情况,于不同的时间给予患者,更好地调整血压波动的曲线、控制清晨高血压、恢复杓型血压,更符合高血压时间治疗学的理论。②方便调整药物剂量:当高血压患者治疗中根据病情的变化需要调整联合治疗中的某一种药物的剂量(增加或减少)时,自由联合有更多的便利性。如当高血压合并糖尿病肾病伴有大量蛋白尿时,此时的降压治疗应以 RAS 阻断剂为主(或使用足剂量),再联合钙拮抗剂或利尿剂,而 SPC 显然不能满足此类患者的药物选择。③可选择更多的联合治疗方案:已上市的 SPC 种类有限,目前主要以 ACEI 或 ARB+钙拮抗剂或利尿剂为主,而临床上高血压患者根据病情、对不同药物治疗的有效性和不良反应,需要更多种类的联合治疗方案,自由联合可以提供更多的选择方案。

4 自由联合和 SPC 在临床研究中的比较

目前尚缺乏自由联合和 SPC 随机对照的大型前瞻性临床试验,一些回顾性研究比较了两种不同的联合治疗方法对降压治疗依从性、降压疗效和心血管终点事件的影响。

一项对医疗保险数据的回顾性分析^[20],纳入 2007 年 1 月到 2008 年 8 月处方 ARB/钙拮抗剂的 SPC 或 ARB/钙拮抗剂自由联合的患者,自入组之日起随访 13 个月,结果显示,ARB/钙拮抗剂 SPC 较 ARB+钙拮抗剂自由联合显著提高依从性 46.5%。上述研究证明了 SPC 较自由联合有更好的依从性和坚持服药率。韩国一项纳入 19 620 例高血压患者的回顾性队列研究发现^[21],随访 1 年后 SPC 组的坚持服药率高于自由联合组(56.3%比 54.8%),但对于合并脑血管和肾脏疾病的高危患者,SPC 和自由联合治疗的依从性差异无统计学意义。另一项来自德国健康保险提供的数据显示^[22],对在 2007—2008 年开始接受新的抗高血压药物治疗的患者 8 032 例进行 4 年随访后发现,开始使用两种药物自由联合的坚持服药率明显高于 SPC 组(56.4%比 39.8%),自由组合与固定组合的 OR 值为 2.00(95% CI 1.6~2.5, $P<0.01$),并在所有年龄组、男性和女性都观察到这种趋势。该研究结论是虽然 SPC 更容易一次性服用不同种类的药物,但这些药物一次性停用的风险也很高,而开始服用自由联合的患者坚持服药率更好。有荟萃分析^[12]比较了 SPC 和自由联合对降压治疗依从性、持久性和医疗费用的影响,结果提示 SPC 优于自由联合。通过改善服药的依从性和持久性,也有助于降低 SPC 组的成本。

DARTNet (distributed ambulatory research in therapeutics network) 研究^[23]是一项大型、多中心的观察性研究,8 676 例血压未达标的高血压患者,服用 SPC 组血压降低的幅度高于自由联合组(收缩压 -17.3 比 -12.0 ;舒张压 -10.1 比 -6.0 mm Hg)。服用 SPC 的血压达标率高于自由联合组(57.2%比 42.5%)。另一项旨在评估抗高血压药的固定剂量组合的依从性、安全性和有效性的荟萃分析^[24],共纳入了 15 项研究($n=32\ 331$),在 3 项队列研究和 2 项报告药物依从性的试验中($n=17\ 999$),SPC 有更好的依从性,但治疗的持续性没有显著改善。在有血压数据的 9 项试验($n=1\ 671$)中,使用 SPC 与自由联合相比收缩压和舒张压无显著变化,不良反应发生率也无明显差异。如果两种联合治疗策略血压降低水平和安全性没有差异,则很难转化为心血管事件降低的差异。

积极降压治疗可以减少心血管事件的发生,SPC 可提高降压治疗的依从性已被证明与较低的心血管事件有关^[25-27]。最近在加拿大安大略省进行的一项针对

老年高血压患者(年龄 >66 岁)13 350 例的大型人群回顾性队列研究,比较了 SPC 与多药联合治疗对心肌梗死死亡、心力衰竭、脑卒中或住院治疗的复合事件的影响,结果显示 SPC 治疗与复合终点事件风险显著降低相关,这可能与更好的药物依从性有关^[27]。

总之,联合治疗是降压治疗的基本原则,大多数高血压患者为使血压尽早达标需要联合治疗。但目前尚未看到自由联合和 SPC 的随机对照试验去评估两种组合策略之间的疗效差异。自由联合和 SPC 各有优势和不足,应个体化选择不同的治疗方案。自由联合更方便患者调整服药时间和剂量,有更多的选择方案,SPC 良好的依从性可能与降压达标及心血管事件减少有关。

参考文献

- [1] Wang Z, Chen Z, Zhang L, et al. Status of hypertension in China: results from the China hypertension survey, 2012—2015 [J]. *Circulation*, 2018, 137(22): 2344-2356.
- [2] Krakoff LR, Sartori S. Is renal denervation an effective treatment for hypertension? Comparison of recent meta-analysis and a multi-national registry [J]. *Blood Press Monit*, 2016, 21(2): 128-130.
- [3] Hameed MA, Dasgupta I. Renal denervation [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 956: 261-277.
- [4] Esler M, Guo L. The future of renal denervation [J]. *Auton Neurosci*, 2017, 204: 131-138.
- [5] Bertog SC, Sobotka NA, Sobotka PA, et al. Percutaneous creation of a central iliac arteriovenous anastomosis for the treatment of arterial hypertension [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20(3): 18.
- [6] Mensah GA, Bakris G. Treatment and control of high blood pressure in adults [J]. *Cardiol Clin*, 2010, 28(4): 609-622.
- [7] Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The international verapamil-trandolapril study (INVEST): a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2003, 290(21): 2805-2816.
- [8] Jamerson KA, Bakris GL, Wun CC, et al. Rationale and design of the avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension (ACCOMPLISH) trial: the first randomized controlled trial to compare the clinical outcome effects of first-line combination therapies in hypertension [J]. *Am J Hypertens*, 2004, 17(9): 793-801.
- [9] Joint Committee for Guideline Revision. 2018 Chinese guidelines for prevention and treatment of hypertension—a report of the revision committee of Chinese guidelines for prevention and treatment of hypertension [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2019, 16(3): 182-241.
- [10] Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(33): 3021-3104.
- [11] Umemura S, Arima H, Arima S, et al. The Japanese Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH2019) [J]. *Hypertens Res*, 2019, 42(9): 1235-1481.
- [12] Sherrill B, Halpern M, Khan S, et al. Single-pill vs free-equiva-

lent combination therapies for hypertension: a meta-analysis of health care costs and adherence[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2011, 13(12):898-909.

- [13] Huo Y, Gu Y, Ma G, et al. China study of valsartan/amlodipine fixed-dose combination-based long-term blood pressure management in hypertensive patients: a one-year registry (CHINA STATUS III)[J]. Curr Med Res Opin, 2019, 35(8):1441-1449.
- [14] Bramlage P, Schmidt S, Sims H. Fixed-dose vs free-dose combinations for the management of hypertension-an analysis of 81 958 patients[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2018, 20(4):705-715.
- [15] Wang TD, Chen YH, Huang CH, et al. Bidirectional adherence changes and associated factors in patients switched from free combinations to equivalent single-pill combinations of antihypertensive drugs[J]. Hypertension, 2014, 63(5):958-967.
- [16] Shalansky SJ, Levy AR. Effect of number of medications on cardiovascular therapy adherence[J]. Ann Pharmacother, 2002, 36(10):1532-1539.
- [17] Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients[J]. Circulation, 2009, 120(16):1598-1605.
- [18] Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year[J]. Hypertension, 2012, 59(6):1124-1131.
- [19] Feldman RD, Zou GY, Vandervoort MK, et al. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized, controlled trial[J]. Hypertension, 2009, 53(4):646-653.
- [20] Zeng F, Patel BV, Andrews L, et al. Adherence and persistence of single-pill ARB/CCB combination therapy compared to multi-

ple-pill ARB/CCB regimens[J]. Curr Med Res Opin, 2010, 26(12):2877-2887.

- [21] Min JY, Min KB, Hong JM, et al. Compliance and persistence of free-combination antihypertensive therapy versus single-pill combination in Korean hypertensive patients[J]. Int J Cardiol, 2013, 168(4):4576-4577.
- [22] Grimmshann T, Himmel W. Comparison of therapy persistence for fixed versus free combination antihypertensives: a retrospective cohort study[J]. BMJ Open, 2016, 6(11):e011650.
- [23] Bronsert MR, Henderson WG, Valuck R, et al. Comparative effectiveness of antihypertensive therapeutic classes and treatment strategies in the initiation of therapy in primary care patients: a distributed ambulatory research in therapeutics network (DARTNet) study[J]. J Am Board Fam Med, 2013, 26(5):529-538.
- [24] Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis[J]. Hypertension, 2010, 55(2):399-407.
- [25] Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients[J]. Circulation, 2009, 120(16):1598-1605.
- [26] Lee HJ, Jang SI, Park EC. Effect of adherence to antihypertensive medication on stroke incidence in patients with hypertension: a population-based retrospective cohort study[J]. BMJ Open, 2017, 7(6):e014486.
- [27] Verma AA, Khuu W, Tadrous M, et al. Fixed-dose combination antihypertensive medications, adherence, and clinical outcomes: a population-based retrospective cohort study[J]. PLoS Med, 2018, 15(6):e1002584.

收稿日期:2019-04-24 责任编辑:刘莉

DOI:10.16439/j.cnki.1673-7245.2019.11.002

• 简 讯 •

循环 DNA(中性粒细胞胞外诱捕网标志物)与癌症相关脑卒中的关系

刘青(译),叶鹏(摘、审校)

循环中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)在癌症相关脑卒中中的作用尚不清楚。为此,研究者进行了一项前瞻性队列研究,以测试 NETs 是否增加癌症相关脑卒中以及 NETs 水平升高是否与凝血功能障碍相关。研究使用 D-二聚体水平(≥ 2 mg/L)进行评估。血浆 DNA 和核小体作为 NETs 特异性生物标志物。研究总共招募 138 例患者,其中 38 例患者患有癌症相关性脑卒中(活动性癌症和急性隐源性栓塞性脑卒中),33 例患者为健康对照,27 例患者为癌症对照(活动性癌症但无脑卒中),40 例患者为脑卒中对照组(急性缺血性脑卒中但没有癌症)。结果显示,癌症相关脑卒中患者的血浆 DNA 和核小体水平显著高于健康对照组($P < 0.05$),这些

水平与 D-二聚体水平相关($P < 0.01$)。校正了可能的混杂因素后,多元回归分析结果显示血浆 DNA 水平升高与癌症相关的脑卒中(最高四分位数的 $OR = 11.65$; 95% CI 3.20 ~ 42.46)和 D-二聚体水平 ≥ 2 mg/L(最高四分位数的 $OR = 19.09$; 95% CI 4.14 ~ 87.95)均相关。结论:循环中 DNA 水平的增加与癌症相关的脑卒中有关,这表明 NETs 是癌症相关脑卒中的分子机制之一。需要在更大的队列中进行进一步的长期随访研究,以确认 NETs 特异性生物标志物的作用。[Bang OY, Chung JW, Cho YH, Oh MJ, Seo WK, Kim GM, Ahn MJ. Circulating DNAs, a marker of neutrophil extracellular traposis and cancer-related stroke. *Stroke*, 2019(Epub ahead of print)]