

双氢氯噻嗪和氨酰心安的临床降压协同作用

沈家麒 王罗得 (上海市高血压研究所, 上海 200025)

提要 42例中、轻度原发性高血压患者随机分成三组, 第1组首先服用HCT, 而后改用atenolol, 最后联合应用这二种药物; 第2组则先atenolol后HCT, 最后也联用这二种药物; 第3组两药一直合并应用。结果在有效率、血压下降率等方面atenolol的作用均显著优于HCT, 联合用药又优于atenolol。联合用药的有效率和以概率论原则计算出的理论有效率几乎相等, 其降压作用与其组合顺序无关。此外, 联合用药对心率、血、尿Na⁺和K⁺的临床影响也较单独用药更为满意。

关键词 双氢氯噻嗪; 氨酰心安; 降压剂; 综合药物疗法

国外推崇利尿剂和β受体阻滞剂二种药物作为高血压的基本治疗, 但其优劣尚难简单论断。国内临床经验认为前者疗效较低, 后者有心脏阻滞作用, 因而都未广泛使用。前瞻性个体化治疗与大规模高血压人群对治疗的要求并不适应, 在一般病人中不如进行这两类药物的联合治疗⁽¹⁾。为探讨利尿剂和β阻滞剂的降压协同作用和对电解质及心率的影响, 我们用平行比较、自身对照、交叉用药方法比较了双氢氯噻嗪(HCT)和氨酰心安(atenolol)单独及联合使用的效果。

方 法

病人选择 男性≤60岁; 舒张压≥95 mm Hg, 按WHO标准属I或II期原发性高血压; 诊断由病史、体检、常规化验、静脉尿路造影等检查剔除有继发性高血压之可能而确立; 无严重哮喘、肺气肿、痛风、糖尿病及临床上有明确依据的冠心病(心绞痛、心肌梗塞); 窦性正常心律, 共42人随机分为三组: 第1组用HCT, 后改用atenolol, 最后合并应用这二种药物; 第2组先用atenolol, 后用HCT, 最后也联合用药; 第3组自始至终联合用药, 三组病

人的年龄、体重、病程、治疗前心率、血压、血Cl⁻, Na⁺, K⁺, 24 h尿Na⁺, K⁺排量(经3天平衡饮食)、内生肌酐清除值、BUN、PSP试验、莫氏试验、胸透、心电图等项均无显著差别。

治疗计划 病人入院后均停药2周。以后第1组和第2组在第1、第2阶段分别单独交互用药, 第3阶段联合用药, 每阶段历时3周, 第3组始终联合用药以资对比。剂量: HCT 25 mg bid, atenolol 0.2 g qd (若血压降至130/80 mm Hg以下, 则改为0.1 g 甚或0.05 g qd)

观察指标 血压和心率: 每天上午8-9时, 患者在安静状态下由值班护士用水银血压计测坐位血压及心率, 以消失音作为舒张压标准, 平均动脉压以舒张压加1/3脉压计。停药2周末的最后3次非同d血压、心率的均值作为治疗前对照值, 以后每一用药阶段的最后3d服平衡饮食(Na⁺ 160 mmol, K⁺ 60 mmol/d)留最后24 h尿测Na⁺, K⁺ 排量, 并于d4晨空腹采血测Cl⁻, Na⁺, K⁺。

结 果

不同用药方式和降压的关系 第1组病人按HCT→atenolol→HCT+atenolol的顺序用药, 平均收缩压和舒张压都逐步下降, 至联合用药阶段降至最低点, 且各阶段血压的差异非常显著。第2组病人按atenolol→HCT→HCT+atenolol顺序用药, 平均收缩压和舒张压都表现为下降→回升→下降, 至联合用药阶段再降至最低点, 各阶段血压之间也都有显著差异。第3组病人治疗开始即联合用药, 临床观察到2周后达最大降压效果, 再继续用药血压变化不大(表1)。

不同组别中HCT的血压下降率是相近的(9%和10%, p<0.05), atenolol的血压下降率也是相近的(15.2%和15.4%, p<0.05),

Tab 1. Blood pressure in 3 groups of patients. SBP, DBP & MBP = systolic, diastolic & mean arterial blood pressure, respectively (mm Hg). ($\bar{x} \pm SD$)

Group		Pre-treatment	HCT	Atenolol	HCT	Combination
1	SBP	160 ± 13	143 ± 13***	135 ± 13***		129 ± 12***
	DBP	107 ± 8	99 ± 9***	91 ± 7***		88 ± 7***
	MBP	125 ± 8	114 ± 9***	106 ± 8***		101 ± 8***
2	SBP	172 ± 18		144 ± 18***	149 ± 8**	134 ± 10***
	DBP	109 ± 7		94 ± 8***	101 ± 7**	89 ± 7***
	MBP	130 ± 10		110 ± 11***	117 ± 7**	104 ± 8***
3	SBP	174 ± 20				135 ± 13***
	DBP	109 ± 10				88 ± 4***
	MBP	131 ± 12				104 ± 6***

p < 0.05, *p < 0.01 in comparison with the last phase

三组各联合用药后, 血压下降率也没有显著差别(19, 20 和 21%, $p > 0.05$ 来自 variance analysis)(图 1)提示 HCT 和 atenolol 的降压强度都比较稳定, 它们各自的降压强度和协同降压强度不会因用药前后顺序的不同或组合顺序的不同而发生明显变化。

以平均动脉压下降 > 10% 为有效之标准, 单用 HCT 的有效率是 39%, 单用 atenolol 是 79%, 较 HCT 有非常显著的增高. 联合用药的有效率是 86%, 虽然比 atenolol 的单独疗效没有显著的提高, 但根据合并用药中的相加原则⁽²⁾, 该结果和理论计算出的预期联合用药有效率却是吻合的。(表 2)假如 A 药和 B 药各自独立发挥作用, 则 $P_{A+B} = P_A + P_B - P_A \times P_B$, 其中 P_{A+B} 为两药联合疗效, P_A 和 P_B 为各自单独疗效. 按本研究所得的 HCT 和 atenolol 的单独疗效进行计算, 预期联合用药疗效 $P_{A+B} = 0.39 + 0.79 - 0.39 \times 0.79 = 0.87$, 此理论值和本研究的实际疗效 86% 几乎相等。

Tab 2. Comparison of efficacies under monotherapy and in combination

	HCT			Atenolol			Combination			
	G.1	G.2	sum	G.1	G.2	sum	G.1	G.2	G.3	sum
Total patients	14	14	28	14	14	28	14	14	14	42
Effective pts	4	7	11	11	11	22	12	12	12	36
Efficacious rate			39%			79%				86%
	p < 0.01						p > 0.05			

G₁ = group 1; G₂ = group 2; G₃ = group 3

此外, HCT, atenolol 及联合用药这三种用药方式的降压幅度也是依次递增, 分别为 20/8, 26/15, 36/20 (SBP/DBP; mm Hg) 且每两者之间差别非常显著。

不同用药方式的心率变化 凡单用 HCT 者心率都比用药前上升, 而单用 atenolol 者心率都比用药前下降. 不论应用该二药物的先后次序如何, HCT 致心率的上升率几乎相同, atenolol 致心率的下降率亦无显著差别, (图 1) 这可能是因为 HCT 反射性引起心脏交感系统兴奋及 atenolol 对心脏交感系的阻断在相对固定的剂量条件下都有着比较稳定的作用强度. 联合用药后三组病人的心率均比停药时有非常显著下降, 且三组之间的心率无显著差异, 都稳定在 60-65 次/min. (图 1) 提示在稳定心率方面, 联合用药远比单独用药为优。

不同用药方式的血、尿电解质变化 第 1, 2 两组病人虽然使用 HCT 的顺序不同, 但用药后血 Cl^- , Na^+ 和 K^+ 浓度较治疗前均有所下降,

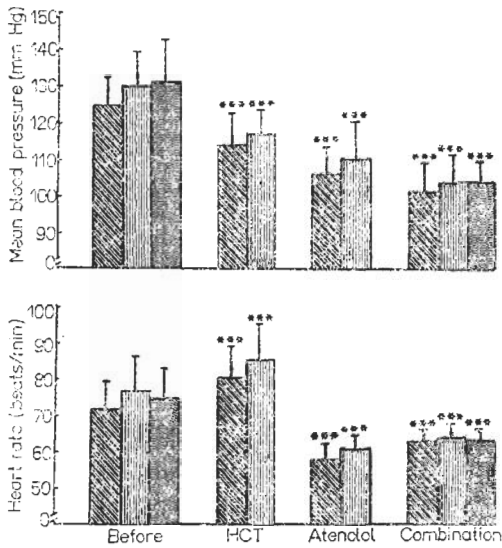


Fig 1. Effects of 3 regimens of therapy on arterial pressure and heart rate in 3 groups of patients

*** $p < 0.01$ in comparison with the before

差异显著。而单独应用 atenolol 后血 Cl^- , Na^+ 和 K^+ 浓度与治疗前基本无差异。三组各联合用药后则血 Cl^- , Na^+ 和 K^+ 的变化均趋向于治疗前水平。(表 3)提示联合用药可避免水电解质浓度的剧烈变化。

表 3 中第 1 组病人在单用 HCT 后尿 Na^+ 和 K^+ 排量有显著增加, 在单用 atenolol 后尿 K^+ 排量也比治疗前显著增加, 但联合用药后其 Na^+ 和 K^+ 排量与治疗前相比无显著差异。第 2 和第 3 组在联合用药后 Na^+ 和 K^+ 排量与治疗前亦无显著差异, 这些结果提示单独用药可能影响尿中电解质排量而联合用药对尿电解质排量基本没有影响。

讨 论

HCT 的临床药理效应和实际使用价值

Cannon 认为凡轻度原发性高血压(舒张压 < 110 mm Hg) 只要坚持长期服用氯噻嗪, 极大部分病人血压能降到正常, 罕有耐药性。本文对象系中、轻度原发性高血压病人, 单独应用 HCT 三周, 按使用惯例只能算短期治疗, 剂量亦较小, 故本文单独疗效 39% 比一般报道⁽³⁾ 略低。

HCT 最常见的副作用是低血 K^+ , 虽然有作者认为大多数病人并不是进行性低 K^+ , 12 周后会恢复到治前水平⁽⁴⁾, 但在大规模门诊病人中使用 HCT, 低血 K^+ 仍是医生最为关切和值得防范的。本文也显示单用 HCT 可能出现血 K^+ 降低和尿 Na^+ , K^+ 排量的变化。本文单用 HCT 还见第 1 周体重减轻、疲倦、软弱等副作用, 但都会因生理性代偿而自动消失。总之 HCT 降压慢、疗效低, 加之其对心率和血、尿电解质的影响, 单独用药的实际临床意义不大。

Atenolol 的临床药理效应在降压治疗中的应用 Atenolol 属具心脏选择性而无内源性拟交感作用的 β_1 受体阻滞剂, 亲水, 难于透过血脑屏障, 中枢神经系统内浓度低⁽⁵⁾, 故研究中没有出现如心得安可能产生的梦魇、幻觉、抑郁和失眠等症。因其对代谢及周围作用少, 故也没出现心得安偶可引起的低血糖症、肢冷症及支气管哮喘的发作或恶化, 尽管本研究中有病人有轻度哮喘史。

服用 atenolol 一次剂量 100 mg 后其对血压、心率、血浆肾素活性、心血管对运动的反应等药理作用已证明至少可延长到 24 h⁽⁶⁾。本研究中凡 atenolol 有效者, 对 24 h 内血压的控制以 q.d 和 bid 给药没有差别。atenolol 的剂量一效应曲线平缓, 剂量极易掌握, 每 d 量 50-200 mg 一次口服即已足够, 无效病人即使剂量增加也往往徒劳, 不象心得安剂量范围极大, 难于掌握。我们的经验服 atenolol 有效者往往首剂后血压即下降, 很少有 3 天后才下降的, 故是否有效能很快作出判断。

欧洲广泛使用心得安的经验, 在应用高剂量时可有 80% 的疗效⁽⁷⁾, 本文 atenolol 的单独有效率是 79%, 与之相似。

Atenolol 由肾脏排泄, 不论用药多久, 停药后 72 h 已测不到血浆浓度⁽⁸⁾, 无蓄积中毒危险, 可长期使用。本文未见文献所提 atenolol 致高 K^+ 血症, 但有普遍心动过缓 ($< 60/\text{min}$), 另有 3 例出现稀便, 停药或换用 HCT 后即止。总之 atenolol 的药代动力学特点及临床优点似

Tab 3. Electrolytes (mmol/l) of blood and 24 h-urine in 3 groups of therapies, 14 pts/group. ($\bar{x} \pm SD$)

Group	Pre-treatment	HCT	Atenolol	HCT	Combination	
Blood						
1	Cl	103 ± 4	98 ± 6**	108 ± 4**	99 ± 4**	
	Na	139 ± 4	136 ± 5*	141 ± 3*	137 ± 5*	
	K	4.4 ± 0.5	4.0 ± 0.7**	4.4 ± 0.6*	4.0 ± 0.4**	
Urine						
1	Na	129 ± 45	173 ± 67**	164 ± 49*	163 ± 46*	
	K	19 ± 6	24 ± 7**	24 ± 7**	23 ± 9*	
Blood						
2	Cl	103 ± 4		103 ± 6*	98 ± 5**	101 ± 3*
	Na	140 ± 5		137 ± 5*	135 ± 4**	136 ± 4*
	K	4.3 ± 0.4		4.4 ± 0.6*	3.9 ± 0.5**	4.1 ± 0.5*
Urine						
2	Na	141 ± 63		154 ± 74*	149 ± 56*	167 ± 80*
	K	21 ± 6		22 ± 8*	25 ± 5*	22 ± 10*
Blood						
3	Cl	102 ± 3				101 ± 3*
	Na	137 ± 4				136 ± 4*
	K	4.3 ± 0.3				4.1 ± 0.5*
Urine						
3	Na	129 ± 50				145 ± 46*
	K	19 ± 7				23 ± 7*

*p > 0.05, **p < 0.05 in comparison with the pre-treatment

乎更适于高血压的治疗, 鉴于国内对心得安的顾虑, 新型β阻滞剂atenolol更值得推荐。

联合用药的临床价值 HCT和atenolol是二种作用方式不同的降压药, 前者弱酸性, 后者弱硷性, 它们的体内过程如吸收、分布、代谢和排泄各不相关, 故并不出现药物的相互作用或干扰。但它们的降压作用相互协同, 表现为联合用药的有效率、血压下降率和降压幅度均优于单独用药。本文联合用药的剂量基本稳定在HCT 25 mg bid; atenolol 0.05-0.1 g qd, 比通常单独用量为小, 并被证明足够有效。

结果中联合用药有对抗HCT的低血K⁺倾向, 本文已否定atenolol的升血K⁺作用, 故联合用药后血K⁺的回升可能是随时间增长体内

自动调节之结果。但联合用药使心率稳定在60-65次/min水平, 病人对药物能长期耐受, 这些临床效应也都明显优于单独用药。所以本文推荐这种最简单的联合用药作为大多数中、轻度高血压病人的基本治疗方案, 并作为进一步较为复杂的联合用药的基础。

参 考 文 献

- 1 Koch-Weser J. *Am J Cardiol* 1973 Oct; 32(4): 499
- 2 金正均. 中国药理学报 1980年12月, 1(2):70
- 3 Conway J, Lauwers P. *Circulation* 1960 Jun; 21(1):21
- 4 Morgan T, Carney S, Myers J. *Pharmacol Ther* 1980 Jun; 9(3):395
- 5 Cruickshank JM. *Am Heart J* 1980 Aug; 100

(2):160

6 Leonetti G. *Eur J Clin Pharmacol* 1980 Nov; 18

(5):201

7 Nies A S. Cardiovascular disorders. In: Melmon
K L. *Clinical pharmacology*. NY: Macmillan,
1978:155-301*Acta Pharmacologica Sinica* 1983 Dec; 4 (4) : 254-258**COMBINED EFFECT OF HYDROCHLOROTHIAZIDE AND ATENO-
LOL IN ANTIHYPERTENSIVE THERAPY ON 42 PATIENTS**SHEN Jia-qi, WANG Luo-de (*Shanghai Hypertension Research Institute, Shanghai 200025*)

ABSTRACT Forty-two patients with mild to moderate essential hypertension were randomly divided into 3 groups. Group A was treated orally with hydrochlorothiazide (HCT) 25 mg bid in the 1st phase of 3 wks and atenolol 100 mg qd in the 2nd phase of 3 wks. In the 3rd phase of 3 wks a combination of HCT and atenolol was given. Group B was treated with drugs in the sequence of atenolol, HCT, and combination of the 2 drugs, respectively for same courses. Group C was given the combination throughout the 3 phases.

Results: Atenolol was superior to HCT in lowering blood pressure with a higher response rate(79%), and the combination of atenolol and HCT showed still higher efficacy (86%) than HCT. The % of efficacy of the combined

therapy was quite close to the additive effect. The hypotensive action of the combined therapy was independent of the sequence of these drugs.

The effects of the combined therapy on heart rate, sodium and potassium in blood and urine were more favorable than that given by any of the monotherapy used in this trial. We concluded that the combination of HCT and atenolol would be recommended as a basic regime in the treatment of mild to moderate hypertension.

KEY WORDS hydrochlorothiazide; atenolol; antihypertensive agents; combination drug therapy