

第三代二氢吡啶钙拮抗剂乐卡地平治疗高血压病若干进展

宋阿苗 彭崇俊 刘勇

【摘要】较多临床研究证实,第三代二氢吡啶类亲脂性钙拮抗剂乐卡地平对轻中度高血压患者有良好的降压疗效,不良反应少,患者耐受性好,同时具有靶器官保护作用。可以满足绝大多数高血压患者治疗的需要,本文综述乐卡地平治疗高血压病的相关新进展。

【关键词】乐卡地平; 高血压

中图分类号 R54

文献标识码 A

文章编号 1674-6805(2015)10-0161-03

doi:10.14033/j.cnki.cfmr.2015.10.080

钙通道阻滞剂(钙拮抗剂),根据药物核心分子结构和作用于L型钙通道不同的亚单位,可分为二氢吡啶类和非二氢吡啶类,前者以硝苯地平为代表,后者有维拉帕米和地尔硫卓。二氢吡啶类钙拮抗剂是上世纪80年代以来心血管治疗学继受体阻滞剂后的又一个里程碑。但是,短、中效的第一、二代钙拮抗剂具有反射性交感活性增强,引起心率增快、面部潮红、头痛、下肢水肿等副作用,而长效的第三代这些副反应发生明显减少。尤其是1997年首先在荷兰上市、2003年第18届美国高血压年会(ASH)上推荐的长效钙拮抗剂-乐卡地平,其降压疗效肯定,同时具有肾脏保护作用,对血脂也有利。本文综述乐卡地平治疗高血压病的相关新进展。

1 乐卡地平的药理、代谢和作用特点

乐卡地平为第三代二氢吡啶类钙通道阻滞剂,其作用机制与同类药物相似,即可逆地阻滞血管平滑肌细胞膜L型钙通道的钙离子内流,扩张外周血管而降低血压。乐卡地平亲脂性较高,起效时间较慢,作用时间较长,血浆达峰时间为2~3h,具有首过代谢的饱和性,食物可增加其吸收,吸收后迅速分布、积聚在细胞膜脂质双层,蛋白结合率高于98%^[1]。乐卡地平主要由CYP3A4代谢,具有广泛的首过效应,无活性代谢产物。50%由粪便排出,44%由尿液排出。就药物代谢及P-糖蛋白介导的药物参数来看,乐卡地平与其他药物发生相互作用的可能性比较小,如与西咪替丁、P-糖蛋白的底物-甲基地高辛合用时,没有性能改变;与细胞内物质CYP2DA和CYP3A4合用时,这些酶的作用也并没有被抑制。乐卡地平与CYP3A4的抑制剂有一定的相互影响。如酮康唑、环孢素可使乐卡地平的生物利用度分别升高15、3倍,而乐卡地平使环孢素生物利用度升高21%;氟西汀和CYP2D6对乐卡地平的药代动力学代谢无影响;与美托洛尔合用,其血浆水平不会改变,但乐卡地平的生物利

用度减少一半。西柚汁可使乐卡地平的生物利用度增加,同时降压作用也增加,但是,当乐卡地平与西柚汁的服用时间间隔10~12h以上,这种情况就能避免^[2]。其生物利用度不受年龄和肝硬化的影响,但严重肝、肾功能不全者禁用。

2 乐卡地平的降压效果研究

2.1 乐卡地平自身降压性能与特点

乐卡地平一般推荐剂量为10mg,1次/d,必要时2周后增至20mg,1次/d。Chia等^[3]对亚洲不同民族的27例轻、中度高血压患者给予口服乐卡地平10mg/d,4周后未达到治疗要求者,加量至20mg/d,共治疗8周,结果显示血压由治疗前(159±12.2/96.6±7.7)mmHg降至(139±14.3/88±9.8)mmHg,差异有统计学意义(P<0.0001),SBP和DBP分别下降20.5mmHg(95%CI 16.5~24.5, P<0.0001)和9.3mmHg(95%CI 6.2~12.5, P<0.0001)。治疗过程中除部分患者心悸以外,不良反应少见。

章宏祥等^[4]对130例轻中度高血压患者用乐卡地平10mg/d,4周后未达到治疗要求者,加量至20mg/d,再服用4周,结果显示服用乐卡地平至第4周和第8周时,与基线相比,平均收缩压和舒张压由(156.4±11.2)/(98.6±7.6)mmHg分别下降到(142.8±12.4)/(85.4±8.2)和(140.64±10.8)/(83.24±9.1)mmHg,差异有统计学意义(P<0.05)。其中6例(4.61%)患者出现不同程度的不良反应,如轻度踝部水肿、头疼及面部潮红、心悸,无衰弱、眩晕及性功能障碍的发生。

李武军^[5]对96例老年收缩期高血压患者予乐卡地平10mg/d,进行临床观察研究,治疗8周后,患者收缩压、舒张压降幅分别为36、5mmHg,与服药前相比,收缩压的降低差异有统计学意义(P<0.05),降压总有效率为91.67%,共有18例(18.75%)出现不良反应,主要为头晕、双下肢浮肿、面色潮红、心悸等。

总之,较多临床研究表明乐卡地平对轻中度高血压、

成都中医药大学 四川 成都 610072
自贡市第三人民医院

老年单纯收缩期高血压的降压疗效肯定,不良反应少,有良好的耐受性。

2.2 乐卡地平与其他钙拮抗剂降压作用比较

王晓艳等^[6]对89例轻中度原发性高血压患者随机分组研究,用动态血压评估乐卡地平与氨氯地平的疗效与安全性。二者降压有效率分别为72.0%、77.1%,达标率分别为21.0%、23.0%,收缩压和舒张压谷峰比值分别为69.0%、61.0%。结果显示两者均明显降低患者的24h血压,且降压疗效相当。

Makarounas-Kirchmann等^[7]进行的乐卡地平与其他二氢吡啶类钙离子拮抗剂的Meta分析研究,比较了乐卡地平与老一代CCB类(一代:氨氯地平、非洛地平、硝苯地平)及亲脂性CCB类(二代:拉西地平、马尼地平)对轻中度高血压患者的降压疗效及不良反应,结果显示乐卡地平的降压疗效与其他药物无显著的差异,与第一代相比乐卡地平外周水肿的发生率较低,颜面潮红和头疼的发生率无明显差异;与二代相比,外周水肿、颜面潮红、头疼等不良反应的发生率均无明显差异。且患者对乐卡地平与二代CCB类的耐受无明显差异,均较一代耐受性好。

总之,乐卡地平与拉西地平等二代CCB降压效果及耐受性相当,其外周水肿发生率较氨氯地平、硝苯地平等一代CCB低,患者耐受性良好。

3 乐卡地平降压以外的作用

Acanfora等^[8]的随机、双盲研究证实,伴有稳定型心绞痛的高血压患者服用乐卡地平不但不会引起反射性交感活性增加,反而能有效地减轻这些患者的心肌缺血。研究表明乐卡地平对伴有心绞痛的高血压患者,不仅可以有效降压,还可以使心肌缺血得到改善。

周连家^[9]将124例高血压早期肾损害患者随机分为观察组给予依那普利20mg/d、乐卡地平10mg/d和对照组单独给予依那普利治疗2个月,观察两组患者的肾功能、血压变化情况,包括血尿素氮、血肌酐、尿微量球蛋白以及血压等指标变化情况。结果显示,观察组患者的各指标均明显优于对照组患者,其中包括尿微量球蛋白排除率及内生肌酐清除率,以及血尿素氮指标及尿微量球蛋白指标等;观察组患者的血压较对照组明显下降。此研究表明依那普利联合乐卡地平治疗高血压早期肾损害的临床治疗效果明显,具有一定的降压疗效及肾功能恢复作用,可以有效改善患者的靶器官损害,安全性高。

章宏祥等^[4]进行的乐卡地平降压疗效和安全性研究,乐卡地平用量10mg/d,4周后未达到治疗要求者,加量至20mg/d,再服用4周,结果显示治疗前后,患者血红蛋白、血小板、总胆红素、谷丙转氨酶、血肌酐、空腹及餐后2h血糖、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、血钾和血钠等指标变化差异均无统计学

意义($P>0.05$)。这说明乐卡地平作用于血管系统的同时,不影响其他系统和器官的正常代谢,不干扰电解质的平衡。此外,乐卡地平对伴糖尿病的高血压患者降压的同时,还可以改善糖耐量^[10]。

可见,乐卡地平在降压以外还具有靶器官保护作用,及改善患者的糖耐量,且干扰脂质代谢及电解质平衡。

4 乐卡地平的不良反应与耐受性

与其他二氢吡啶类钙通道阻滞剂一样,乐卡地平也会因为扩张血管而引起一些不良反应,主要有脚踝水肿、头痛、脸红、乏力、眩晕和心慌^[4-6,11]。对1800例高血压患者的多中心安慰剂对照研究发现,口服乐卡地平10mg/d或20mg/d,连续治疗12周,11.8%的患者发生不良反应,安慰剂组为7.0%,因为不耐受不良反应而放弃治疗者分别为5.0%和3.0%^[11]。大量研究表明,与其他二氢吡啶类钙通道阻滞剂相比,乐卡地平脚踝水肿的发生率较低,患者耐受性好。

5 乐卡地平的临床研究新趋势

乐卡地平的疗效及安全性已通过国内外大量的研究得到了肯定,现已广泛应用于临床。目前国内外主要临床研究新趋势是研究乐卡地平与ACEI药物的联用及其复方制剂。

周连家^[9]研究表明,依那普利联合乐卡地平治疗高血压早期肾损害的临床治疗效果明显,可以有效改善患者的疾病情况,安全性高。Mancia等^[12]对1039例2级高血压患者(诊所DBP100~109mmHg和家庭DBP85mmHg)进行的随机、双盲、安慰剂对照研究显示,乐卡地平20mg/d联合依那普利20mg/L治疗10周后,诊所和家庭SBP/DBP下降达-19.2/-15.2和-13.2/-7.5,结果表明乐卡地平联合依那普利组降压效果最显著,咳嗽、心悸、双下肢水肿等不良反应较单药组少,有良好的耐受性。Maldonado等^[13]对葡萄牙来自46个专家门诊的315例高血压患者给予乐卡地平-依那普利(10/20mg)复方制剂治疗,经过(2.88±1.75)个月的治疗,患者的SBP和DBP分别较治疗前下降(18.08±15.90)mmHg和(10.10±11.46)mmHg,血压控制率由10.2%提升至51.0%其中只有1例(0.3%)患者出现了干咳不良反应。说明乐卡地平-依那普利复方制剂降压疗效显著,血压控制率高,有良好的安全性。

综上所述,乐卡地平有良好、持久的降压疗效,有较好的耐受性和安全性,同时对靶器官如肾脏、心脏等有保护作用,且不干扰其他系统及器官代谢。与ACEI类药物联用及其复方制剂疗效更加,且患者依从性好,值得进一步研究。

参考文献

- [1] 孙忠实,朱珠.乐卡地平[J].中国新药杂志,2001,10(7):545-546.

- [2] 诸骏仁. 新型二氢吡啶钙拮抗剂 - 乐卡地平 [J]. 国外医学·心血管病分册, 2003, 30(3): 168-170.
- [3] Chia Y C, Yeoh E S, Ng C J, et al. Efficacy and tolerability of lercanidipine in mild to moderate hypertension among Asians of different ethnic groups[J]. Singapore Medical Journal, 2009, 50(5): 500-505.
- [4] 章宏祥, 侯发琴, 党红波, 等. 乐卡地平降压疗效和安全性的临床研究 [J]. 中华全科医学, 2009, 7(1): 47-48.
- [5] 李武军. 乐卡地平对老年收缩期高血压的降压疗效和耐受性观察 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(4): 465-466.
- [6] 王晓艳, 黄立霞, 袁星星, 等. 乐卡地平治疗轻中度原发性高血压的疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(4): 482-483.
- [7] Makarounas-Kirchmann K, Glover-Koudounas S, Ferrari P, et al. Results of a meta-analysis comparing the tolerability of lercanidipine and other dihydropyridine calcium channel blockers[J]. Clinical Therapeutics, 2009, 31(8): 1652-1663.
- [8] Acanfora D, Trojano L, Gheorghide M, et al. A randomized, double-blind comparison of 10 mg and 20 mg lercanidipine in patients with stable effort angina: Effects on myocardial ischemia and heart rate variability[J]. Am J Ther, 2002, 18(5): 444-453.
- [9] 周连家. 依那普利联合乐卡地平治疗高血压早期肾损害的临床疗效观察 [J]. 中国医药指南, 2014, 12(11): 250-251.
- [10] Viviani G L. Lercanidipine in type II diabetic patients with mild to moderate arterial hypertension[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2002, 40(1): 133-139.
- [11] Mc Clellan K J, Jarvis B. Lercanidipine: a review of its use in hypertension[J]. Drugs, 2000, 60(5): 1123-1140.
- [12] Mancia G, Coca A, Girerd X, et al. Effects on office and home blood pressure of the lercanidipine-enalapril combination in patients with Stage 2 hypertension: a European randomized, controlled clinical trial[J]. Journal of Hypertension, 2014, 32(8): 1700-1707.
- [13] Maldonado J, Pereira T, Tavares A. Efficacy and safety of a lercanidipine/enalapril fixed-dose combination in hypertensive patients in Portugal[J]. Drugs in R&D, 2014, 14(2): 147-154.

(收稿日期: 2014-12-11) (编辑: 金燕)

个案报道 Geanbaodao

1例特发性震颤临床遗传及影像特点

李卫红 伊红丽 张红梅

【摘要】 本文介绍了1例遗传性特发性震颤患者的临床遗传和影响特点。特发性震颤是临床常见的一种运动障碍性疾病，对患者进行了颅脑CT、MRI、MRA检查。该家族系谱分析表明该病属于常染色体显性遗传病，具有延迟显性的特征。该病治疗尚无特效药。一般预后良好。

【关键词】 特发性震颤；影像检查；遗传；系谱分析

中图分类号 R394.1

文献标识码 B

文章编号 1674-6805(2015)10-0163-02

doi :10.14033/j.cnki.cfmr.2015.10.081

特发性震颤 (essential tremor, ET) 是临床常见的一种运动障碍性疾病，姿势性震颤或运动性震颤是本病的唯一临床表现。所谓姿势性震颤，是指肢体维持一定姿势时引发的震颤，在肢体完全放松时震颤自然消失。本病的震颤常见于手，其次为头部震颤，极少的患者出现双下肢震颤。本病的震颤，在注意力集中、精神紧张、疲劳、饥饿时加重，多数病例在饮酒后暂时消失，次日加重，这也是特发性震颤的特征，其中高达50%~70%特发性震颤患者具有家族史，称为家族性特发性震颤 (familial essential tremor, FET)^[1]。笔者于2013年5月收集1例症状突出者进行颅脑CT、MRI、MRA检查及对该家族系谱

进行分析如下。

1 病例介绍

先证者 1(图1)，女，37岁，主因“头部、双上肢不自主震颤14年，加重1周”入院。患者自25岁分娩后1个月，开始出现头部不自主震颤。1年后双上肢开始不自主震颤，震颤时不能写字，在饥饿、疲劳、情绪激动时出现震颤，以头部和上肢明显，头部呈左右方向摆动，上肢呈不规则方向摆动，休息后震颤症状有所减轻、缓解。发作时伴有头晕，先后于北京市301医院、唐山市工人医院进行诊治，效果不佳，少量饮酒后症状缓解。

近1周来，患者在与家人闹矛盾后，再次出现上述症状，且较前加重。既往体健，无结核、肝炎及急慢性传染病史，无外伤及手术史。无烟酒及其他不良嗜好，

唐山市工人医院社区医疗部 河北 唐山 063000

河北联合大学附属医院

河北联合大学生命科学学院