

· 临床研究 ·

# 非杓型高血压合并良性前列腺增生患者 联合使用替米沙坦和非那雄胺的疗效

占达良, 王晟, 张耿

海口市第三人民医院老年病科, 海南 海口 571100

**摘要:** **目的** 观察非杓型高血压合并良性前列腺增生(BPH)患者使用替米沙坦联合非那雄胺治疗对高血压控制和 BPH 症状缓解的临床疗效。**方法** 采用回顾性研究方法选取海口市第三人民医院 2016 年 5 月至 2017 年 5 月收治的 190 例男性非杓型高血压合并 BPH 患者作为研究对象,根据治疗方案不同分组,其中 82 例使用替米沙坦(40 mg/次,1 次/d)治疗作为对照组;联合应用替米沙坦(方法同对照组)和非那雄胺(5 mg/次,1 次/d)治疗的 108 例作为实验组,均连续给药 12 个月。对比两组患者治疗前后 24 h 平均血压、晨峰血压、血压节律的变化;采用国际前列腺症状评分量表(IPSS)、夜尿症生活质量问卷(N-QOL)对治疗前后症状表现、生活状态进行评价;比较两组患者不良反应发生情况。**结果** 治疗 12 个月后,两组患者的 24 h 平均血压值、晨峰血压指标均明显降低,且实验组患者显著低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ );实验组患者转为杓型高血压 94.44%,而对照组患者转为杓型高血压仅为 43.90%,组间对比差异有统计学意义( $\chi^2 = 59.898$ ,  $P < 0.01$ );实验组 IPSS 评分、N-QOL 评分、前列腺体积和夜尿次数均低于对照组,组间对比差异有统计学意义( $P$  均  $< 0.01$ )。对照组心脑血管事件发生率为 3.66%,实验组为 7.40%,两组比较差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.610$ ,  $P > 0.05$ )。对照组尿酸升高 5 例,肌酐升高 4 例,不良反应发生率为 10.98%,实验组尿酸升高 3 例,肌酐升高 1 例,不良反应发生率为 3.70%,两组比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 3.867$ ,  $P < 0.05$ )。**结论** 联合使用替米沙坦和非那雄胺治疗非杓型高血压合并 BPH 能够显著降低患者的血压水平、缓解 BPH 症状、改善患者的生活质量。

**关键词:** 非杓型高血压; 良性前列腺增生; 替米沙坦; 非那雄胺

**中图分类号:** R 544.1 R 697<sup>+</sup>.32 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2019)07-0919-04

## Effect of telmisartan combined with finasteride in patients with non-dipper hypertension and benign prostatic hyperplasia

ZHAN Da-liang, WANG Sheng, ZHANG Geng

Department of Geriatric, The Third People's Hospital of Haikou City, Haikou, Hainan 571100, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of telmisartan combined with finasteride in patients with non-dipper hypertension and benign prostatic hyperplasia (BPH). **Methods** A total of 190 patients with non-dipper hypertension and BPH who received treatment at Third People's Hospital of Haikou City from May 2016 to May 2017 were selected as study objects, and all the patients were divided into control group ( $n = 82$ ) and experimental group ( $n = 108$ ) according to their treatment. The patients of control group was treated with telmisartan (40 mg/time, once a day) and the patients of experimental group was treated with telmisartan (40 mg/time, once a day) and finasteride (5 mg/time, once a day). All patients of two groups received continuous administration for 12 months. The changes of mean blood pressure, morning peak blood pressure and blood pressure rhythm before and after treatment were compared between the two groups. International Prostate Symptom Score (IPSS) and Nocturia Quality of Life (N-QOL) were used to evaluate the symptoms and living conditions before and after treatment. The occurrence of adverse reactions between the two groups were compared. **Results** After 12 months of treatment, the 24-hour mean blood pressure and morning peak blood pressure of the two groups were significantly decreased, and the two indexes of the experimental group was significantly lower than those of the control group ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). The proportion of converted to dipper hypertension in experimental group was significantly higher than that in control group (94.44% vs 43.90%,  $\chi^2 = 59.898$ ,  $P < 0.01$ ). The IPSS score and N-QOL score of the experimental group were lower than those of the control group, and the decrease of prostate volume and

nocturnal urine frequency were also better than those of the control group (all  $P < 0.01$ ). There was no significant difference between control group and experimental group in incidence of cardiovascular and cerebrovascular events (3.66% vs 7.40%,  $\chi^2 = 0.610, P > 0.05$ ). In the control group, uric acid increased in 5 cases, creatinine increased in 4 cases. In the experimental group, uric acid increased in 3 cases, creatinine increased in 1 case. There was significant difference between control group and experimental group in the incidence of adverse reactions (10.98% vs 3.70%,  $\chi^2 = 3.867, P < 0.05$ ). **Conclusion** Combination of telmisartan and finasteride in the treatment of non-dipper hypertension with BPH can significantly reduce blood pressure, relieve BPH symptoms and improve the quality of life of patients.

**Key words:** Non-dipper hypertension; Benign prostatic hyperplasia; Telmisartan; Finasteride

**Fund program:** Natural Science Foundation of Hainan Province (813291)

健康状态下人体血压值呈现白昼血压高、夜间血压低的节律性特点,白天在 9:00、19:00 有两个峰值,夜间 3:00 达到谷底,其 24 h 的血压变化图呈“双峰一谷”的形状,该种血压变化称为杓型血压<sup>[1-2]</sup>。非杓型血压指 24 h 血压值节律性变化减弱甚至消失的情况,资料显示原发性高血压(HBP)中约有 15%~20% 的患者伴有非杓型血压现象,非杓型高血压很容易诱发突发心脑血管事件,给患者的生命造成较大的威胁。替米沙坦是一种特异性血管紧张素 II 受体拮抗剂,作为新型降压药物广泛应用于 HBP 的临床治疗中<sup>[3]</sup>。良性前列腺增生(BPH)是由于男性性激素代谢障碍引起的前列腺腺体发生组织增生的生殖道疾病,多发生于老年群体<sup>[4]</sup>。非那雄胺是一种 4-氮杂甾体化合物,能够抑制睾酮向二氢睾酮的转化,抑制腺体增生、缩小腺体体积和改善泌尿功能的作用<sup>[5]</sup>。本研究回顾性分析替米沙坦联合非那雄胺治疗非杓型高血压合并 BPH 的临床疗效,对比治疗前后血压值、前列腺增生体积、生活质量的变化情况。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取海口市第三人民医院 2016 年 5 月至 2017 年 5 月收治的 190 例男性非杓型高血压合并 BPH 患者,根据治疗方案不同分为对照组和实验组。对照组 82 例,年龄 60~76(66.0±2.1)岁;HBP 病程 2~8(4.4±0.5)年;轻度 40 例(48.78%),中度 25 例(30.49%),重度 17 例(20.73%);BPH 病程 3~7(5.3±0.2)年,Ⅰ期 41 例(50.0%),Ⅱ期 26 例(31.71%),Ⅲ期 15(18.29%)。实验组 108 例,年龄 63~77(66.5±2.4)岁;HBP 病程 2~9(4.6±0.3)年;轻度 49 例(45.37%),中度 33 例(30.56%),重度 26 例(24.07%);BPH 病程 3~7(5.2±0.6)年,Ⅰ期 56 例(51.85%)、Ⅱ期 35 例(32.41%)、Ⅲ期 17 例(15.74%)。两组患者基本资料差异无统计学意义( $P$ 均>0.05)。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:(1)高血压诊断标准:参考 2010 版《中国高血压防治指南》<sup>[6]</sup>中诊断

标准,即舒张压(DBP)在 91~109 mm Hg,收缩压(SBP)在 141~180 mm Hg。(2)BPH 诊断标准:国际前列腺症状评分量表(IPSS)评分≥8 分,主要表现为排尿不尽、排尿等待、尿线变细、排尿费力、夜尿次数增多等;行直肠超声检测和指诊确诊前列腺体积增大,腺总体积≥20 ml 者;行 B 超检查膀胱内残余尿量≤150 ml。分期标准:Ⅰ期,患者排尿困难、排尿无力、夜尿次数增加;Ⅱ期,排尿困难、逼尿肌代偿不全,易伴发慢性细菌性膀胱炎;Ⅲ期,排尿难且费力,肾功能下降、尿潴留等<sup>[7-8]</sup>。同时满足上述 2 项诊断标准的患者,IPSS 评分≥8 分,QOL 评分≥3 分,夜尿次数≥2 次者,患者及家属对本研究知情且自愿签署研究授权书者。排除标准:(1)继发性高血压、杓型高血压患者;(2)合并基础性疾病,糖尿病、冠心病、心房颤动、心脏瓣膜病等;(3)有既往前列腺恶性肿瘤病史患者;(4)肺、肝、肾等脏器疾病或血液系统疾病者;(5)尿道疾病患者,急慢性尿路感染性疾病者,其他专科原因引起的尿道机械性狭窄。剔除标准:血压控制欠佳者,未能遵医嘱用药者,未能按研究要求定期随访者,治疗期间主动要求退出者<sup>[9-10]</sup>。

1.3 方法 对照组:患者仅口服替米沙坦(国药准字 H20040805;生产企业:宜昌长江药业;规格:80 mg×14 片/盒)治疗,40 mg/次,1 次/d。实验组:患者在对照组基础上加用非那雄胺(国药准字:015269H09;生产企业:广东逸舒制药;规格:5 mg×6 片)治疗,5 mg/次,1 次/d。两组均连续给药 12 个月,每隔 3 个月随访 1 次,使用 Welch Allyn ABPM6100 动态血压测定仪实时测定患者的血压,将袖带缚于患者非优势臂上臂,于白天 6:00~22:00 期间频繁测定血压情况(30 min/次);夜间 22:00~6:00 时每隔 1 h 测定 1 次,叮嘱患者在血压检测时保持情绪平和稳定。

1.4 观察指标 (1)测定两组患者治疗前以及治疗 12 个月后的 24 h 平均血压(24 hMBP、24 hDBP、24 hSBP)、晨峰血压和血压节律变化情况。血压晨峰(MBPS)判定:正常人的收缩压及舒张压呈明显的昼夜节律,人体由睡眠状态转为清醒并开始活动,血

压从相对较低水平迅速上升至较高水平,即患者起床后 24 hSBP 的平均值减去夜间睡眠状态下 SBP 平均值,差值  $\geq 23$  mm Hg 则表示有晨峰现象。血压节律判定标准:即夜间 SBP 和 DBP 下降率,血压下降率  $\geq 10\%$  即为杓型血压,0 ~ 10% 间即为非杓型血压。(2)使用 IPSS 量表在治疗前、治疗 12 个月对两组患者的前列腺症状进行评估,总分为 35 分,轻度即 0 ~ 7 分,中度即 8 ~ 19 分,重度即 20 ~ 35 分<sup>[11]</sup>。采用夜尿症生活质量(N-QOL)问卷对患者的生活质量进行评价,即高兴(0)、满意(1)、很糟(2)、较满意(3)、尚可(4)、苦恼(5)、很糟(6),满分为 6 分<sup>[12]</sup>。(3)记录两组患者治疗前后前列腺体积减少量、夜尿次数变化情况,统计心脑血管事件、不良反应发生情况。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计学软件处理数据。计数资料用率(%)表示,组间对比采用  $\chi^2$  检验和校正  $\chi^2$  检验;计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,组内比较采用配对  $t$  检验,组间对比采用成组  $t$  检验。 $P$  均  $< 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前、治疗后不同随访时段患者 24 hMBP 和 MBPS 变化 治疗前两组患者 24 hMBP 值、MBPS 指标差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ );治疗 12 个月,两组患者的 24 hMBP、MBPS 指标均明显降低,且实验组患者均显著低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05, P < 0.01$ )。见表 1。

2.2 治疗后两组患者血压节律变化情况 治疗前均为非杓型高血压患者,治疗 12 个月,实验组患者转为杓型高血压发生率为 94.44%,对照组患者仅为 43.90%,实验组明显高于对照组( $\chi^2 = 59.898, P < 0.01$ )。见表 2。

2.3 治疗前后两组患者 IPSS 评分、N-QOL 评分、前列腺体积、夜尿次数变化情况 治疗前两组患者的 IPSS 评分、N-QOL 评分、前列腺体积、夜尿次数等差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ )。连续治疗 12 个月实验组 IPSS 评分、N-QOL 评分、前列腺体积和夜尿次数均低于对照组,差异有统计学意义( $P$  均  $< 0.01$ )。见表 3。

2.4 两组患者治疗观察期间心脑血管事件、不良反应发生率 对照组心悸发生 1 例、心电图异常者 2 例,心脑血管事件发生率为 3.66% (3/82);实验组心悸 2 例、心电图异常者 3 例,心绞痛 3 例,心脑血管事件发生率为 7.40% (8/108),两组相当( $P > 0.05$ )。对照组尿酸升高 5 例,肌酐升高 4 例,不良反应发生率为 10.98% (9/82),实验组尿酸升高 3 例,肌酐升

高 1 例,不良反应发生率为 3.70% (4/108),两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 1 两组患者治疗前后 24 hMBP 和 MBPS 变化情况 (mm Hg,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	24 hMBP		MBPS
		24 hDBP	24 hSBP	
对照组 (n=82)	治疗前	95.7 ± 8.2	154.9 ± 15.3	36.9 ± 5.2
	治疗 12 个月	91.3 ± 9.0	142.7 ± 11.0	34.7 ± 5.8
$t$ 值		3.272	5.863	2.557
$P$ 值		$< 0.01$	$< 0.01$	$< 0.05$
实验组 (n=108)	治疗前	95.5 ± 8.8	154.2 ± 16.0	36.6 ± 5.4
	治疗 12 个月	87.4 ± 9.6 <sup>a</sup>	131.6 ± 11.5 <sup>a</sup>	23.8 ± 6.7 <sup>a</sup>
$t$ 值		6.464	11.920	15.458
$P$ 值		$< 0.01$	$< 0.01$	$< 0.01$

注:与对照组治疗 12 个月比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ 。

表 2 两组患者治疗后血压节律变化情况

组别	例数	治疗前(例)		治疗后[例(%)]	
		杓型	非杓型	杓型	非杓型
对照组	82	0	82	36(43.90)	46(56.10)
实验组	108	0	108	102(94.44)	6(5.56)
$\chi^2$ 值				59.898	
$P$ 值				$< 0.01$	

表 3 治疗前后两组患者前列腺症状改善情况 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	IPSS(分)	N-QOL(分)	前列腺体积(ml)	夜尿次数(次)
	治疗后	15.2 ± 6.5 <sup>a</sup>	3.5 ± 0.5 <sup>a</sup>	47.4 ± 16.2 <sup>a</sup>	3.3 ± 0.2 <sup>a</sup>
实验组 (n=108)	治疗前	22.0 ± 5.7	4.9 ± 0.2	63.7 ± 27.0	4.3 ± 0.4
	治疗后	7.6 ± 4.6 <sup>a</sup>	2.6 ± 0.7 <sup>a</sup>	38.0 ± 17.5 <sup>a</sup>	2.5 ± 0.8 <sup>a</sup>
$t^1$ 值		9.434	9.882	3.786	8.843
$P^1$ 值		$< 0.01$	$< 0.01$	$< 0.01$	$< 0.01$

注:与本组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;  $t^1, P^1$  为两组治疗后比较。

表 4 两组患者治疗安全性对比 (例)

组别	例数	心脑血管事件			不良反应	
		心悸	心电图异常	心绞痛	尿酸升高	肌酐升高
对照组	82	1	2	0	5	4
实验组	108	2	3	3	3	1
$\chi^2$ 值		0.610			3.867	
$P$ 值		$> 0.05$			$< 0.05$	

3 讨论

高血压依据其昼夜间血压值是否呈现节律性变化分为杓型和非杓型两种类型,最新研究显示,人体血压的昼夜节律性特征与心脏事件所导致的危险性密切相关<sup>[13]</sup>,欧洲收缩压研究中心有研究显示,当夜间/日间血压比值每下降 10% 则心血管事件提高 40%;同时,多数研究发现高血压患者心脑血管事件多发生在早晨,因此推断其与 MBPS 间关系密切,在之后的研究中证实 MBPS 与心血管事件发生情况呈正相关关系<sup>[14]</sup>,因此在非杓型高血压患者临床治疗中,必须尽快恢复血压变化的节律性、降低 MBPS 值

以提升治疗的安全性和有效性。前列腺增生是由上皮和间质细胞增殖和细胞凋亡间的动态平衡受到破坏,主要的症状为下尿道梗阻、尿急、尿频、尿滴沥等,对患者的生活质量造成严重影响。

替米沙坦是一种特异性血管紧张素 II (Ang II) 受体亚型(AT<sub>1</sub>)拮抗剂,在进入患者体内能够高度选择性阻断 Ang II 的生理作用,其直接代替 Ang II 与 AT<sub>1</sub> 高度亲密性结合,但是与 AT<sub>2</sub> 受体亲和性非常低,作用于血管平滑肌促使血管扩张从而降低血压水平<sup>[15]</sup>。但整个过程影响血浆肾素和抑制激酶 II 的转换,能够正常完成对体内激肽的降解,因此目前替米沙坦已经成为阻断肾素血管紧张素系统(RAS)的常规药物。药代动力学研究表明替米沙坦的绝对生物利用度基本接近一半,同时和食物进入体内后若剂量为 40 mg 则血药浓度-时间曲线下面积(AUC<sub>0-∞</sub>)减少幅度为 6%,而当剂量至 160 mg 时则 AUC<sub>0-∞</sub> 面积减少幅度最大可达 19%,其半衰期可达 24 h,尤其是对 MBP 的降低效果显著。本研究中实验组和对照组在使用替米沙坦后 24 h MBP 和 MBPS 较治疗前明显下降,差异有统计学意义;此外,连续治疗观察 12 个月,两组患者均出现非杓型血压变化纠正为杓型血压变化情况。非那雄胺是 5 $\alpha$  还原酶抑制剂,其主要作用是阻断睾酮向双氢睾酮转换的通道,加快前列腺上皮细胞的凋亡速度,逐渐缩小因组织增生导致的体积增大现象<sup>[16-17]</sup>。但前列腺解剖结构较为复杂,药物很难直达病灶,因此治疗周期相对较长,本研究中连续给药 12 个月后两组患者的前列腺体积明显缩小,治疗前后患者的 IPSS 评分、N-QOL 评分均明显改善。联合用药的实验组患者在血压水平降低、血压昼夜节律改善、前列腺症状改善以及治疗安全性等方面均优于对照组,其原因可能有以下几点,替米沙坦是一线降压药物能够纠正血压变化节律、降低血压水平的同时改善患者的下尿道症状;此外联合用药方式两病同治,患者疾病症状改善明显,治疗信心、良好的心态反作用于机体,增强药物治疗效果。本研究中未对两组患者治疗前后残余尿量、最大尿流量、白细胞计数等指标进行分析,未完全对泌尿系统、炎症症状改善进行研究,希望在之后的研究中完善研究指标,为以后非杓型高血压合并 BPH 的治疗提供参考。

综上所述,非杓型高血压合并 BPH 患者采用替米沙坦联合非那雄胺治疗能够显著降低血压水平、恢复昼夜血压节律性变化特征,缩小前列腺体积、改善生活质量,提升治疗的安全性。

## 参考文献

- [1] 高春燕,陈丽曼,姜满.非杓型高血压的研究进展[J].中国心血管病研究,2015,13(1):8-11.
- [2] 艾文伟,魏伟荣,张明,等.高血压病患者外周血淋巴细胞 ROS 水平变化与血压昼夜节律的关系[J].中国临床研究,2017,30(8):1026-1029.
- [3] 陈志锋,钟海峰.替米沙坦不同给药时间治疗非杓型社区高血压患者的疗效分析[J].海峡药学,2016,28(4):156-157.
- [4] Kuiper JG,Bezemer ID,Driessen MT,et al. Rates of prostate surgery and acute urinary retention for benign prostatic hyperplasia in men treated with dutasteride or finasteride[J]. BMC Urol,2016,16:53.
- [5] 张永军,黄翠梅,范金梅,等.益肾活血通络汤联合非那雄胺片治疗老年良性前列腺增生 58 例[J].河北中医,2014,36(9):1364-1365,1367.
- [6] 《中国高血压防治指南》修订委员会.中国高血压防治指南:2010 年[M].北京:人民卫生出版社,2012.
- [7] 李晓京,魏艳红,沈司京,等.非那雄胺治疗良性前列腺增生症的安全性及疗效评价[J].中国医院用药评价与分析,2016,16(1):58-62.
- [8] 马玉芳,马金莲,李燕萍.非那雄胺治疗良性前列腺增生症合并冠心病冠脉支架植入术后患者的效果观察[J].宁夏医学杂志,2015,37(7):626-628.
- [9] Erdoğ an D,İçli A,Aksoy F,et al. The effect of fixed-dose combination of valsartan and amlodipine on nighttime blood pressure in patients with non-dipper hypertension[J]. Turk Kardiyol Dern Ars,2016,44(5):404-413.
- [10] Surgit O,Erturk M,Akgul O,et al. Assessment of mean platelet volume and soluble CD40 ligand levels in patients with non-dipper hypertension, dippers and normotensives[J]. Clin Exp Hypertens,2015,37(1):70-74.
- [11] 聂海波,肖远松,曾青松,等.血清 DHT 和 bcl-2 水平与前列腺增生疗效的关系[J].热带医学杂志,2017,17(7):919-923.
- [12] 张亨瑞,李马静,张建.非那雄胺联合盐酸坦索罗辛治疗老年良性前列腺增生(BPH)的临床疗效及安全性观察[J].中国医药指南,2013,11(23):237-238.
- [13] Aksit E,Gursul E,Aydin F,et al. Non-dipper hypertension is associated with slow coronary flow among hypertensives with normal coronary angiogram[J]. Cardiovasc J Afr,2017,28(1):14-18.
- [14] 郭艺芳,姚丽霞,刘坤申.人体血压的昼夜节律:杓型与非杓型血压的临床意义[J].心血管病学进展,2005,26(1):11-13.
- [15] 姜盈华.替米沙坦药理学研究与临床应用[J].中国实用医药,2011,6(24):175-176.
- [16] 张涛静,谢培凤.前列倍喜胶囊联合非那雄胺治疗糖尿病合并良性前列腺增生症疗效观察[J].中国医师杂志,2015(3):431-433.
- [17] 杨雁君.替米沙坦联合非那雄胺治疗高龄非杓型高血压合并 BPH 对血压晨峰的改善效果以及安全性[J].齐齐哈尔医学院学报,2016,37(30):3743-3745.