DOI: 10.16016/j.1000-5404.1997.06.020

国产塞利络尔对原发性高血压患者临床疗效观察

王红勇* 刘光耀 王旭开 杨成明 贺芝伦** 曾春雨 何多芬 (第三军医大学附属大坪医院心血管内科) 重庆,400042

提 要 目的:观察新型强效选择性β1受体阻断剂塞利络尔(Celiprolol, Celi)对原发性高血压的临床疗效。方法:以进口选择性β1受体阻断剂中作用时效最长的比索络尔(Bisoprolol, Biso)为对照,采取双盲、随机、平行对照的方法进行研究。68例轻~中度原发性高血压患者随机分入Celi组(n=34)和Biso组(n=34),总疗程为6周。结果:① Celi及Biso有明显的降压疗效,且疗效相似;② Celi减慢心率作用相对较轻;③二者均无明显而严重的副作用。结论:Celi在原发性高血压的治疗中是一种安全、有效的药物。

关键词 塞利络尔;比索络尔;原发性高血压
中图法分类号 R544.1

塞利络尔(Celiprolol, Celi)是一种新型强效选择性β1受体阻断剂[1],无膜稳定性作用,通过对心脏β1受体的阻断作用使血压下降,减少心肌耗氧量,治疗高血压与心绞痛。此药口服吸收生物利用度90%,消除半衰期长达10~12 h,故每日服一次即可维持降压作用至少24 h。

我国虽合成此药但尚未批量生产,亦无临床应用报道,我院接受卫生部药政局任务自1996年9~11月对原发性高血压患者进行了临床观察,旨在评价国产Celi的降压效应及安全性,现将结果报告如下。

1 材料与方法

1.1 药品来源

Celi由重庆西南合成制药厂提供,批号960802,每片含100 mg,对照药比索络尔(Bisoprolol, Biso),每片含5 mg,以及安慰剂也由此药厂提供,三者外形,色味一样。

1.2 病例选择

原发性高血压患者,年龄40~65岁,男女不限,共68例,观察对照按WHO/ISH高血压分级标准属轻~中度[2],不伴有严重靶器官损害,坐位舒张压11.63~15.30 kPa(95~115 mmHg)及坐位收缩压不超过26.6 kPa(200 mmHg)者。随机分为Celi组和Biso组。

1.3 研究方法

1.3.1 观察样本 选符合上述观察条件的患者,服用安慰剂观察两周,血压值仍保持在轻~中度水平者,随机分入Celi组或Biso组,采用双盲法进行观察。

1.3.2 观察指标

1.3.2.1 服药前对每例患者检查一次X线胸片(观察心脏大小)及眼底,以作为高血压分期的依据。

1.3.2.2 身高、体重、ECG在治疗开始及结束时各测一次。

1.3.2.3 血压:应由同一测压者测量坐位右臂血压至少3次,如果舒张压有两次相同,则取相同值,无相同值,取两次最高值平均,但这两次DBP相差不能超过0.266 kPa(2 mmHg),如果超过则取另外不超过0.266 kPa(2 mmHg)的值平均,如果3次所测血压DBP相差均大于0.266 kPa(2 mmHg),血压重新测量。所选取的两次DBP相对应的SBP值平均即为SBP值。治疗开始前和结束时(治疗后6周)各测量一次卧位和立位血压。

1.3.2.4 治疗开始前进行详细病史询问及体格检查,入组后按规定表格完成血压测定、病情询问并记录入表格。

1.4 服药方法

在两周观察期内全部病例服用安慰剂。Celi组:先用100 mg下午2点左右服一次,连续服用两周,如血压达到下列降压目标时,则继续保持这种服药方法,直至试验结束;若未达到下列降压目标时,改为200 mg口服两周,直至试验结束;若仍未达到降压目标,则改为300 mg服两周,直至试验结束,总计服药时间为6周。Biso组:服药剂量依次为5 7.5 10 mg,方法及疗程与Celi相同。降压目标:舒张压下降≥1.33 kPa(10 mmHg)并降至正常或下降2.66 kPa(20 mmHg)以上。

1.5 合并用药问题

在整个试验期间禁止服用任何可能影响血压的药物,原则上应避免服用镇静药等,不得已而服用时,在整个试验期间不得改变剂量和用法。试验期间合用任何药物都应随时记录。

1.6 疗效判定标准

显效:舒张压下降≥1.33 kPa(10 mmHg)并降至正常或下降2.66 kPa(20 mmHg)以上。

* 王红勇,男,32岁,主治医师,讲师,硕士
** 重庆青江机械厂职工医院,重庆,400000

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

有效: 舒张压下降虽未达 1.33 kPa(10 mmHg),但降至正常或下降 1.33~7.53 kPa(10~19 mmHg)以上。

无效: 未达上述水平者。

1.7 统计方法

数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,并进行组间配对 t 检验。

2 结果

2.1 两组基础情况

完成 6周观察期者共 68例,Biso组和 Celi组各 34例。两组基础情况均有可比性($P>0.05$),见表 1。

2.2 降压效果

2.2.1 有效率　Celi组 34例中显效 21例(61.8%),有效 5例(14.7%),总有效 26例(76.5%)。Biso组 34例中显效,有效及总有效分别为 26(76.5%),1(2.9%)及 27(79.4%)。两组总有效率差异不显著($P>0.05$)。

2.2.2 降压程度见表 2　两组服药后 2周血压已有明显下降。各时点血压与用药前比差异显著(Biso组服药后 2周的 SBP 例外),但组间比较差异不显著($P>0.05$)。Celi组服药 6周后平均收缩压(SBP)及舒张压(DBP)分别下降 2.43(18.3)及 1.62(12.2) kPa(mmHg),Biso组分别下降 2.61(19.62)及 1.91(14.4) kPa(mmHg)。立及卧位血压亦有下降。未见体位性低血压。

表 1　两组患者的基础情况

Tab 1　Basic data of two groups

		Biso Group	Celi Group
Age		53.74±6.39	53.65±5.97
Sex: male		16	14
female		18	20
Body weight(kg)		64.35±9.39	65.06±4.45
Duration(yr)		12.94±8.18	11.65±7.32
Bp(mmHg)	SBP	162.26±13.65	162.65±14.39
	DBP	99.82±5.02	102.56±5.58

表 2　服药后 Biso组与 Celi组的血压变化 (mmHg)

Tab 2　Changes of blood pressure in two groups before and after treatment(mmHg)

Group		Pre-treatment(0 W)	Post-treatment			Deviation(6W-0W)	%
			2 W	4 W	6 W		
Biso	SBP	163.62±14.76	155.79±17.68	149.03±15.58**	144±16.91**	19.62	11.99
(n=34)	DBP	101.00±5.51	94.50±7.84**	88.90±7.99**	86.60±6.26**	14.40	14.26
Celi	SBP	164.68±12.65	157.29±13.19*	154.97±14.59**	148.79±12.16**	18.30	11.60
(n=34)	DBP	103.00±6.44	96.00±10.5**	92.10±7.88**	90.80±6.45**	12.20	11.84

*: $P<0.05$,**: $P<0.01$ *vs* pre-treatment

表 3　两组服药后立、卧位血压变化 (mmHg)

Tab 3　Changes of upright and supine blood pressure in two groups before and after treatment (mmHg)

Group		Pre-treatment	Post-treatment	Deviation	%
Biso	SBP upright	163.21±16.05	144.68±26.95**	18.53	11.35
(n=34)	supine	162.52±14.61	146.91±14.13**	15.61	9.60
	DBP upright	102.18±11.43	87.35±6.21**	14.83	14.51
	supine	99.26±5.61	85.76±5.93**	13.5	13.6
Celi	SBP upright	163.26±12.70	149.97±13.04**	13.29	8.14
(n=34)	supine	163.26±13.52	148.26±11.48**	15.00	9.19
	DBP upright	100.79±5.54	90.53±8.92**	10.26	10.18
	supine	101.12±5.43	89.62±8.26**	11.5	11.37

*: $P<0.05$,**: $P<0.01$ *vs* pre-treatment

2.2.3 剂量与效应关系见表 4　Celi组每日服 100, 200, 300 mg至 6周末,分别占总有效率(100%)中的 27%,31%,42%。Biso组每日服 5, 7.5,及 10 mg至 6周末分别占总有效率(100%)中的 33%、45%及 22%。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

表 4 两组剂量与疗效的关系 (%)

Tab 4 Relationship between dose and curative effect (%)

Biso (n = 34)				Celi (n = 34)			
Dose (mg)	Excellent	Effective	Total effectiveity	Dose (mg)	Excellent	Effective	Total effectivity
5.0	9 (33%)		9 (33%)	100	6 (23%)	1 (4%)	7 (27%)
7.5	12 (45%)		12 (45%)	200	8 (31%)		8 (31%)
10.0	5 (18%)	1 (4%)	6 (22%)	300	7 (27%)	4 (15%)	11 (42%)
Total	26 (96%)	1 (4%)	27 (100%)	Total	21 (81%)	5 (19%)	26 (100%)

2.3 心率变化,见表 5

两组服药后 6周心率与用药前比较差异显著, Biso组与 Celi组服药后组间心率比较亦差异显著。两组中均未见严重心动过缓 (< 50次 /min)。

表 5 两组服药前后心率变化

Tab 5 Changes of heart rate in two groups before and after treatment (BPM)

		Pre-treatment	Post-treatment 6 W	Deviation	%
Biso	sitting	75.88± 5.94	69.50± 6.54**	6.38	8.41
(n = 34)	upright	76.59± 5.91	67.82± 13.72**	8.77	11.45
Celi	sitting	77.00± 6.03	73.29± 7.75**□	3.71	4.82
(n = 34)	upright	78.03± 5.69	74.21± 7.17**□	3.82	4.90

*: P < 0.05,**: P < 0.01 *vs* pre-treatment; □: P < 0.05 *vs* Biso

2.4 不良反应

两组均无严重不良反应,各有数例出现短期的轻度头晕,失眠,口干,腹胀,乏力等, Biso组有一例出现 I°-AV B,两组病人试验前后体重无改变,未见因不良反应需停药或减药者。

3 讨论

Celi为一长效选择性 β_1受体阻滞剂,本研究以进口选择性 β_1受体阻滞剂中作用时效最长 Biso为对照,对 Celi进行的临床验证结果显示: Celi有明显降压疗效, 27%的有效者服药量为 100 mg, 31%的有效者服药量为 200 mg, 42% 的有效者服药量为 300 mg,其降压机理有如下几方面[3~4]:① 强效选择性阻断心脏 β_1受体,抑制心肌收缩力,使心输出量下降;② 部分激动外周 β_2受体以及微弱的 α_2受体阻滞作用,使外周血管阻力降低;③ 直接扩血管作用;④ 使近肾小球细胞的 β_1受体阻滞,抑制肾素的释放,血管紧张素II 水平降低,因而减少突触前血管紧张素II 受体的刺激,降低神经元释放去甲肾上腺素的数量,减轻外周血管收缩程度;⑤ 压力感受体的再建 与 Biso相比较,二者的降压疗效相似,但 Celi降低心率作用较轻[3]。它们均无严重不良反应,未见因不良反应需停药或减药者。

综上所述, Celiprolol对国人轻~中度原发性高血压疗效确切[5,6],不良反应轻而少,每日服药量为 100~300 mg,可以一次服用,作用至少可维持 24 h。

参考文献

1 Klin M K. Celiprolol: beta-adrenolytic drugs of the new generation. Pol Tyg Lek, 1993, 48(50~52): 836

2 高玖鸣 (译). 1993年 WHO/ISH轻型高血压处理准则 (摘要). 中国高血压杂志, 1993, 1(2): 65

3 Dunu O J, Spencer C M. Celiprolol. An evaluation of its pharmacological properties and clinical efficacy in the management of hypertension and angina pectoris. Drugs Aging, 1995, 7(5): 394

4 余振球,马长生,赵连友等. 实用高血压学. 北京: 科学出版社, 1993. 319~328

5 Saner H, Seiler A, Mahler F. Different hemodynamic effects of celiprolol and atenolol in patients with mild to moderate hypertension. Arzneimittelforschung, 1995, 45(7): 790

6 Dujovne C A, Eff J, Ferraro L *et al*. Comparative effects of atenolol versus celiprolol on serum lipids and blood pressure in hyperlipidemic and hypertensive subjects. Am J Cardiol, 1993, 72(15): 1131

(收稿: 1997-03-12;修回: 1997-10-20)

(编辑 汪勤俭)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

Clinical observation on therapeutic effects of celiprolol on essential hypertension

Wang Hongyong, Liu Guangyao, Wang Xukai, Yang Chengming, He Zhilun, Zeng Chunyu, He Duofen (Department of Cardiology, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042)

Abstract Objective: To observe the therapeutic effects of celiprolol (Celi), a selective blocker for β_1 receptor, on essential hypertension. Methods: A double-blind random comparative study was conducted between Celi and bisoprolol (Biso) in 68 patients aged 40~ 65 years with mild to moderate essential hypertension (diastolic BP 95~ 115 mmHg). The patients were randomly assigned to receive either Celi (n = 34) or Biso (n = 34) for 6 weeks. Changes in blood pressure, heart rate and side effects were observed. Results: 1) Both Celi and Biso led to a similar and significant reduction of diastolic and systolic blood pressure. 2) Celi exerted less effects on heart rate than Biso. 3) Both Celi and Biso had no remarkable side effects. Conclusion: Celi is a safe and effective agent in treatment of essential hypertension.

Key words celiprolol; bisoprolol; essential hypertension

(上接 529页)

培养 121份阳性,阳性率 33.61%,分离鉴定出 142株细菌,主要有大肠杆菌、杰高维肠杆菌、肺炎克雷伯氏杆菌、粪链球菌、不动杆菌、金葡菌及绿脓杆菌,其中大肠杆菌居首位。从胆导管三个部位,不同时间,采取的胆汁经培养阳性结果,见表 1。

表 1　120例患者三个部不同时间胆汁培养阳性结果 (%)

取样	留置≤ 2 d		3~ 6 d		≥ 8 d	
部位	阳性例数	%	阳性例数	%	阳性例数	%
胆 导 管	12	41.4	32	64	27	65.9
导管内壁	2	7.1	12	23.1	10	25.0
中　　段	0	0	11	20.4	15	34.1

从表 1可见,胆导管口阳性率明显高于后两个部位,各部位阳性率均随留置时间延长而上升。0.1%醋酸洗必泰和 0.5% PVP-碘作用不同时间,对以下 6种细菌的杀灭情况,见表 2。

表 2　2种消毒液不同作用时间 (min)对细菌的杀灭率 (%)

菌种	0.1%醋酸洗必泰作用时间(min)			0.5% PVP-碘不同作用时间(min)		
	0.5	1	2	0.5	1	2
大肠杆菌	99.96	99.99	100	100	100	100
粪链球菌	99.99	99.99	100	100	100	100
不动杆菌	99.92	99.99	100	100	100	100
肺炎克雷氏杆菌	99.87	99.99	100	100	100	100
金葡菌	99.94	99.99	100	100	100	100
绿脓杆菌	99.98	99.99	100	100	100	100

从表 2可见,0.5% PVP-碘 0.5 min即能 100%杀死 6种细菌。

3　小结

本研究留置胆导管三个部位不同时间分别采集胆汁细菌培养,阳性率 33.61%,均随时间延长而上升,导管口明显高于后两个部位。分离出的细菌多为肠道正常菌群,应引起重视,因它们引起的医院感染具有多重耐药性。关于细菌的感染途径:目前认为主要是腔外途径,胆导管器具操作时的传染,细菌和能过导管与插口周围皮肤之间隙进入,但预防的主要环节是防止胆导管口的污染,故插导管时应严格按无菌操作技术,选 0.5% PVP-碘每日消毒胆道口,但实际效果尚有争议,原因是不能避免消毒后的再污染,因此,研究确切保护胆道口及周围免受细菌的传染是非常重要的课题。

关键词　细菌污染;外围消毒

中图法分类号　R187; R657.4

参考文献

1 王枢群,张邦燮.医院感染学.重庆:科学技术文献出版社重庆分社,1990.343~ 349

2 国家卫生部.消毒技术规范.北京:卫系列产品,1994.62~ 63

(收稿: 1997-04-30;修回: 1997-08-11)

(编辑　刘　鹏)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net