

· 药物与临床 ·

## 尼卡地平 and 乌拉地尔治疗慢性肾功能衰竭高血压急症的比较

吴蕊<sup>1</sup>,董自平<sup>2</sup>,王胜奇<sup>3</sup>,秦俭<sup>3</sup>(1.首都医科大学宣武医院风湿免疫科,北京100053;2.华北石油管理局总医院急诊科,河北任丘062552;3.首都医科大学宣武医院急诊科,北京100053)

**[摘要]** 目的 比较尼卡地平 and 乌拉地尔治疗肾功能衰竭患者高血压急症的治疗效果和不良反应。方法 59例慢性肾功能衰竭高血压急症患者,将其随机分为尼卡地平组30例和乌拉地尔组29例;尼卡地平组先给予尼卡地平1mg静推,随后以30~100 μg/min微量泵持续泵入,然后根据血压情况调整药物剂量;乌拉地尔组先给予乌拉地尔12.5mg静推,然后以150~500 μg/min微量泵持续泵入,根据血压情况调整药物剂量。记录用药前后心率、血压情况及不良反应。结果 两组治疗后的血压均较治疗前有明显下降( $P<0.05$ ),其中尼卡地平组在用药后1h内降低收缩压的效果比乌拉地尔组更好( $P<0.05$ ),但随着治疗时间的延长( $\geq 2$ h),两组收缩压之间的差异逐渐缩小( $P>0.05$ );而降低舒张压的效果两组之间的差异没有统计学意义( $P>0.05$ )。乌拉地尔组用药后出现明显的心率减慢( $P<0.05$ ),而尼卡地平组心率明显加快( $P<0.05$ )。两组不良反应率比较没有统计学意义( $P>0.05$ )。结论 尼卡地平 and 乌拉地尔对肾功能衰竭患者高血压急症均有良好的治疗效果,尼卡地平早期应用效果更佳。

**[关键词]** 尼卡地平;乌拉地尔;高血压急症;肾功能衰竭

**[中图分类号]** R972

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1006-0111(2016)03-0267-04

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.03.019

## Comparison of urapidil and nicardipine in the treatment of chronic renal failure patients with hypertensive emergencies

WU Rui<sup>1</sup>, DONG Ziping<sup>2</sup>, WANG Shengqi<sup>3</sup>, QIN Jian<sup>3</sup> (1. Department of Rheumatology and Immunology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China; 2. Department of Emergency, General Hospital of North China Petroleum Administration Bureau, Renqiu 062552, China; 3. Department of Emergency, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the efficacies and adverse reactions of urapidil and nicardipine in the treatment of the chronic renal failure patients with hypertensive emergencies. **Methods** 59 chronic renal failure patients with hypertensive emergencies were randomly divided into nicardipine treatment group and urapidil treatment group. The patients in the nicardipine group were given a 1 mg nicardipine intravenous injection, and 30-100 μg/min intravenous transfusion was given continuously. The patients in the urapidil group were given a 12.5 mg urapidil intravenous injection, and 150-500 μg/min intravenous transfusion was given continuously. The dosage were changed according to the patients' blood pressure in both of the groups. The patients' blood pressure, heart rate and adverse reactions were recorded. **Results** The patients' blood pressure in both of the groups were significantly lower after treatment ( $P<0.05$ ). The SBP in nicardipine treatment group was significant lower than SBP in urapidil treatment group in the first hour after treatment ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in SBP between the two groups 2 hours after treatment ( $P>0.05$ ). There was no significant difference in DBP between the two groups after treatment ( $P>0.05$ ). In the nicardipine group, the heart rate rose after the treatment, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). While in the urapidil group, the heart rate went down after the treatment, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in adverse reactions between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Both of nicardipine and urapidil were effective in the treatment of chronic renal failure patients with emergency hypertensive. Nicardipine was more effective in reducing the SBP in the first stage of treatment.

**[Key words]** nicardipine; urapidil; hypertension emergencies; chronic renal failure

**[作者简介]** 吴蕊,本科,护师,研究方向:内科学

**[通讯作者]** 王胜奇,硕士,主治医师,研究方向:急诊医学。

E-mail:wsq.cums@163.com

高血压急症指血压短时间内迅速升高(通常 $>180/120$  mmHg)并伴发进行性靶器官损害的表现<sup>[1]</sup>。慢性肾功能衰竭高血压的发生率高达80%

~90%,且发展迅速,血压不易控制,往往发病即表现为高血压急症,若不及时控制,容易加重肾脏负担,并诱发急性心脑血管疾病导致死亡。本研究观察尼卡地平与乌拉地尔两种临床常用静脉降压药物对慢性肾功能衰竭高血压急症的疗效,以期指导此类病人的临床用药。

## 1 对象与方法

**1.1 对象与分组** 选取2013年3月至2014年6月,在首都医科大学宣武医院急诊科就诊的慢性肾功能衰竭高血压急症的患者共59例,男35例,女24例。年龄42~78岁(平均67岁),其中慢性肾炎25例,糖尿病肾病18例,高血压肾病14例,多囊肾2例,将患者随机分为乌拉地尔组29例和尼卡地平组30例。2组在性别构成、年龄、肾功能不全病程、治疗前血压、心率比较,差异无统计学意义(见表1)。

表1 两组高血压急症患者一般资料

项目	乌拉地尔组	尼卡地平组
性别(男/女)	19/10	16/14
年龄(岁)	68.65±9.01	64.11±12.77
肾衰病史(年)	10.31±8.03	15.31±9.72
收缩压(mmHg)	195.60±10.44	195.15±10.24
舒张压(mmHg)	116.14±10.68	111.00±11.79
心率(/min)	78.57±11.26	82.71±13.87

**1.1.1 入选标准** ①血压标准:根据中国高血压指南(2005年修订版)高血压急症的标准,血压收缩压>180 mmHg或舒张压>120 mmHg,并伴发进行性靶器官功能不全的表现<sup>[1]</sup>;②慢性肾功能衰竭标准:2002K/DOQI慢性肾脏病临床实践指南,慢性肾脏疾病(CKD)G4~G5期,即肾小球滤过率(GFR)<30 ml/(min·1.73 m<sup>2</sup>),且病程≥3个月。

**1.1.2 排除标准** 以往对尼卡地平与乌拉地尔过敏或有使用禁忌证;孕妇或哺乳期妇女;并发急性脑卒中、急性心肌梗死、主动脉夹层;既往合并肿瘤病史者;就诊时已处于临终状态者。

## 1.2 方法

**1.2.1 研究用药** 尼卡地平组:采用日本安斯泰来制药(中国)有限公司生产的盐酸尼卡地平注射液(商品名:佩尔,规格2 ml:2 mg);乌拉地尔组:采用德国Nycomed Deutschland GmbH公司生产的盐酸乌拉地尔注射液(商品名:亚宁定,规格5 ml:25 mg)。

**1.2.2 治疗方法** 尼卡地平组先给予尼卡地平1 mg静推,然后以30~100 μg/min微量泵持续泵入,根据血压情况每10 min决定是否重新调整剂量,每次调整10 μg/min;乌拉地尔组先给予乌拉地尔12.5 mg静推,然后以150~500 μg/min微量泵持续泵入,根据血压情况每10 min决定是否重新调整剂量,每次调整50 μg/min,使血压在60 min内达到降压目标。降压目标<sup>[2]</sup>:①1 h内使平均动脉压(MAP)下降20%~25%,或接近但不低于平时血压;②以后2~6 h使血压降至160/100 mmHg以下。

**1.3 观察指标** 分别记录患者治疗前,治疗后30、60、120、180 min时的血压、心率,以及有无不良反应。

**1.4 疗效判断标准** 按中国医学科学院心血管病研究所制定的标准,分为:显效:①舒张压(DBP)下降10~20 mmHg,并达到正常范围;②DBP虽未达到正常范围,但DBP下降≥20 mmHg。有效:①DBP下降<10 mmHg,但已达到正常范围;②DBP下降10~20 mmHg,未达到正常范围;③收缩压(SBP)下降≥30 mmHg。无效:未达上述标准。

**1.5 统计学方法** 应用SPSS 17.0统计学软件进行数据处理和分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间不同时间的计量资料比较采用独立样本 $t$ 检验,组内不同时间的计量资料比较采用配对 $t$ 检验,两组之间率比较采用Fisher精确检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 治疗效果** 治疗前两组之间性别、年龄、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)及心率(HR)之间的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组患者治疗前后的血压及心率的情况具体见表2,在降血压方面,两组治疗后血压均较治疗前有明显下降( $P < 0.05$ ),其中尼卡地平组在用药后1 h内降低收缩压效果比乌拉地尔组更好( $P < 0.05$ ),但随着治疗时间的延长(≥2 h)两组收缩压之间的差异逐渐缩小,没有统计学意义( $P > 0.05$ );而降低舒张压的效果两组之间的差异没有统计学意义( $P > 0.05$ )。对心率的影响方面,乌拉地尔组用药后出现心率的明显减慢( $P < 0.05$ ),而尼卡地平组心率明显加快( $P < 0.05$ ),两组之间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

两组在各时间段显效率及有效率比较见表3,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。达到目标血压(160/100 mmHg)时,乌拉地尔组最大维持剂量为

表2 两组高血压急症患者治疗前后血压及心率变化情况

时间 (t/h)	乌拉地尔			尼卡地平		
	心率	收缩压	舒张压	心率	收缩压	舒张压
0	78.57±11.26	195.60±10.44	116.14±10.68	82.71±13.87	195.15±10.24	111.00±11.79
0.5	71.00±10.53*#	182.94±10.40*#	102.49±10.36*	90.00±13.21*	177.64±10.11*	100.16±10.79*
1	70.45±12.11*#	173.85±9.38*#	92.03±12.54*	90.23±14.22*	166.72±10.85*	95.23±13.83*
2	73.98±13.56*#	156.77±12.13*	83.34±11.39*	89.45±16.26*	151.53±12.11*	81.12±15.39*
3	83.88±15.14*	140.57±13.14*	79.77±10.33*	87.76±15.23*	138.99±13.21*	77.84±14.32*

\*  $P < 0.05$ , 与本组治疗前比较; #  $P < 0.05$ , 与对照组同时时间比较

表3 两组高血压急症患者用药后疗效比较

时间 (t/h)	乌拉地尔(n)			尼卡地平(n)		
	显效	有效	无效	显效	有效	无效
0.5	2	25	2	3	23	4
1	19	9	1	17	10	3
2	25	4	0	26	3	2
3	28	1	0	29	1	0

450  $\mu\text{g}/\text{min}$ , 最小维持剂量为 150  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; 尼卡地平组最大维持剂量为 100  $\mu\text{g}/\text{min}$ , 最小维持剂量为 30  $\mu\text{g}/\text{min}$ 。

**2.2 不良反应** 尼卡地平组患者中出现不良反应 6 例, 乌拉地尔组患者中出现不良反应 8 例, 具体见表 4, 不良反应多为低血压、头痛和心悸, 少数有恶心、面部潮红、水肿、皮肤瘙痒, 患者多可耐受。两组之间不良反应的发生率没有统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

表4 两组高血压急症患者治疗中发生不良反应的例数与百分率[n(%)]

	低血压	头痛	心悸	其他	总计
尼卡地平	2 (6.7)	3 (10.0)	1 (3.3)	2 (6.7)	8 (26.7)
乌拉地尔	1 (3.4)	1 (3.4)	2 (6.9)	2 (6.9)	6 (20.7)

### 3 讨论

肾功能衰竭患者高血压发病率高, 细胞外液容量增多是透析患者高血压发展的主要病理生理机制, 另外肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAS)的活性异常、某些降压物质如前列腺素、缓激肽分泌减少及外周血管阻力增加、交感神经系统过度兴奋、细胞内钙离子升高、继发性甲状旁腺功能亢进、促红细胞生成素的周期使用等因素也会加重高血压。患者常因情绪激动、过度劳累、气候变化及感染等诱因, 在服用降压药物不规律、透析不充分、透析间期体重增加等情况下发生高血压急症。临床上常表现为顽固性高血压, 血压常很难控制。长时间的血压升高

又会加重心脏后负荷, 从而诱发急性左心衰, 造成恶性循环。迅速控制血压是阻断恶性循环的关键。乌拉地尔和尼卡地平作为静脉降压的常用药物, 疗效确切, 但其对肾功能不全患者的高血压急症治疗效果尚无报道。

盐酸尼卡地平是一种新型钙拮抗剂, 其对血管平滑肌的作用比对心肌的作用强 30 000 倍, 其血管选择性明显高于其他钙拮抗剂<sup>[3]</sup>。尼卡地平在降压的同时具有较强的扩张冠状动脉的作用, 在降压的同时, 可以增加脑、心及各种器官的血流量<sup>[4,5]</sup>, 亦可增加肾血流量及肾小球滤过率, 发挥利尿作用<sup>[6]</sup>。乌拉地尔具有外周与中枢双重降压作用, 在外周, 乌拉地尔主要阻断突触后  $\alpha_1$  受体, 引起周围血管扩张, 并且能部分阻断突触前  $\alpha_2$  受体, 从而阻断儿茶酚胺(去甲肾上腺素)释放引起的血管收缩和心率增快。在中枢, 乌拉地尔兴奋中枢 5-羟色胺-1A (5-HT-1A) 受体, 在中枢水平阻断心血管中枢交感反馈, 降低交感神经系统活性, 起中枢降压作用, 且抑制反射性心率增快<sup>[7]</sup>。

关于乌拉地尔及尼卡地平的降压效果比较研究较多, 有关其早期疗效的研究结果并不一致。大多数研究认为二者在降压效果方面无明显差异<sup>[7,8]</sup>。但有研究认为尼卡地平最大降压效果时间迟于乌拉地尔<sup>[9,10]</sup>, 因此认为在高血压急症中早期应用乌拉地尔效果更好, 而且在更长时间的观察中, 用药 2 h 后乌拉地尔对舒张压和 MAP 的降低程度大于尼卡地平<sup>[11]</sup>。但既往研究观察的患者都排除了肾功能衰竭患者。而在本研究中, 研究对象均为肾功能衰竭患者, 所得出结论也不同既往研究。在用药 1 h 内使用尼卡地平患者血压下降较乌拉地尔组患者明显, 其机制可能与其外周器官尤其是肾血流量增加以及利尿作用有关。因此, 我们建议在肾功能不全高血压急症降压中尼卡地平可作为初始选择, 尤其是收缩压较高患者。由于尼卡地平在降压同时可以改善脏器血流, 因此在合并椎基底动脉、冠脉灌注不足患者宜首选尼卡地平。但尼卡地平组患者较乌拉

地尔组患者心率都有所增加,这可能与乌拉地尔的兴奋突触前  $\alpha_2$  受体和中枢 5-羟色胺-1A (5-HT-1A) 受体有关。因此在合并心率较快、交感神经明显兴奋患者宜首选乌拉地尔。而在超过 2h 的检测中,乌拉地尔并未在肾功能衰竭病人中表现出能进一步降低舒张压的作用。

乌拉地尔和尼卡地平都有头晕、头痛、恶心、呕吐、出汗、烦躁、乏力、心悸等副反应。本研究中,两组高血压急症患者不良反应比较无显著性差异,且大多数患者可以耐受。3 例低血压均发生于静脉推注后,提示静脉推注药时应该严密监测血压、心率,以预防严重的副作用出现。尼卡地平组患者虽然心率有明显升高,但患者大多可以耐受,无明显主诉。

综上所述,乌拉地尔和尼卡地平在肾功能衰竭患者的高血压急症中均能起到安全、有效的降压作用,尼卡地平较乌拉地尔早期降压更快,但有心率增快副作用,应根据病人实际病情正确选择药物。

#### 【参考文献】

- [1] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南(2005 年修订版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2006.
- [2] 孙 菁,周进祝. 内科学[M]. 8 版. 北京:科学出版社,2003:268.
- [3] 张龙友,刘易新,于东明. 尼卡地平静脉注射治疗高血压急症 25 例临床观察[J]. 医学研究杂志,2009,38(10):57-59.
- [4] Denolle T, Sassano P, Allain H, *et al*. Effects of nicardipine and clonidine on cognitive functions and electroencephalography in hypertensive patients [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2002, 16(6): 527-535.
- [5] 田国祥,孟庆义. 高血压急症治疗. 尼卡地平的兴起[J]. 中国循证心血管医学杂志,2010,2(1):6-8.
- [6] Suzuki S, Ohesuka S, Ishikawa K, *et al*. Effects of nicardipine on coronary, vertebral and renal arterial flows in patients with essential hypertension [J]. *Hypertens Res*, 2003, 26(3): 193-199.
- [7] 王 涛,秦 俭,王 晶,等. 尼卡地平和乌拉地尔治疗高血压急症比较[J]. 现代生物医学进展,2011,11(21):4065-4067.
- [8] 姜成菊,邱家学,徐 韵,等. 尼卡地平治疗高血压急症的 Meta 分析[J]. 中国药物应用与监测,2013,10(5):245-251.
- [9] 宋尚明,朱兴雷,周生芬,等. 乌拉地尔和尼卡地平治疗高血压急症比较[J]. 中国新药与临床杂志,2005,24(10):795-798.
- [10] 刘学敏,殷春阳. 乌拉地尔和尼卡地平治疗高血压急症的疗效比较[J]. 医药导报,2012,31(9):1158-1160.
- [11] 谢云燕,秦 俭,牛秋丽,等. 乌拉地尔和尼卡地平对老年高血压急症的疗效及安全性比较[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2014,4(16):370-373.
- [收稿日期] 2015-03-24 [修回日期] 2015-11-06
- [本文编辑] 顾文华
- [3] 王兆钺. 抗凝治疗及出血危险的研究现状[J]. 血栓与止血学,2011,17(5):231-233.
- [4] 张 魁,董 然. 中国人群瓣膜置换术后华法林个体化治疗最新研究进展[J]. 心肺血管病杂志,2012,3(2):217-219.
- [5] Klein TE, Altman RB, Eriksson N, *et al*. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(8):753-764.
- [6] 余靓平,宋洪涛,曾志勇,等. 基于药物基因组学的华法林给药模型的验证[J]. 中华心血管病杂志,2012,40(7):614-619.
- [7] 王红娟,刘 瑜,杨 洁,等. 药物基因组学方程对中国患者低强度华法林抗凝治疗剂量的预测效果分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志,2012,11(8):584-587.
- [8] 郑红艳,宋 杰. CYP2C9 和 VKORC1 基因多态性对华法林剂量的影响[J]. 医学综述,2011,17(2):178-180.
- [9] Yang L, Ge W, Yu F, *et al*. Impact of VKORC1 gene polymorphism on inter-individual and interethnic warfarin dosage requirement—a systematic review and meta analysis [J]. *Thromb Res*, 2010, 125(4):e159-e166.
- [10] 谭胜蓝,彭 娟,周新民,等. 验证并比较华法林稳定剂量预测模型对中国心脏瓣膜置换术后患者预测准确性[J]. 中国临床药理学与治疗学杂志,2012,17(9):1026-1033.
- [11] 王红娟,刘 瑜,杨 洁,等. 中国患者华法林抗凝治疗剂量的药物基因组学相关性及其药物基因组学方程的比较分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志,2012,11(7):522-526.
- [12] Tang GM, Wu E, Lam YY, *et al*. Role of warfarin pharmacogenetic testing in clinical practice [J]. *Pharmacogenomics*, 2010, 11(3):439-448.
- [13] Cen HJ, Zeng WT, Leng XY, *et al*. CYP4F2 rs2108622: a minor significant genetic factor of warfarin dose in Han Chinese patients with mechanical heart valve replacement [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2010, 70(2):234-240.
- [14] 祝 锦,张 微,张伟娟,等. 中国汉族人群华法林药物基因组学剂量预测公式比较[J]. 中国药理学杂志,2011,46(24):1929-1934.
- [收稿日期] 2014-11-17 [修回日期] 2015-04-24
- [本文编辑] 陈 静

(上接第 244 页)