

门冬氨酸钾镁联合单片复方制剂治疗原发性高血压的临床观察

陈 巧¹, 胡 帆^{2a}, 黄久荣^{2b}, 陈 旻^{2b}

1. 四川泰康医院心内科, 四川 成都 610213; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)

a. 心血管病研究所, b. 心内科, 四川 成都 610072

【摘要】 目的 探讨应用门冬氨酸钾镁联合以利尿剂为基础的降压药单片复方制剂(single pill combination, SPC)在高血压患者治疗中的有效性及安全性。**方法** 收集四川省人民医院就诊的原发性高血压患者 96 例, 按照随机数字法分为 A($n=32$)、B($n=31$)、C($n=33$) 三组, A 组服用缬沙坦/氢氯地平, B 组服用厄贝沙坦/氢氯噻嗪, C 组服用门冬氨酸钾镁联合厄贝沙坦/氢氯噻嗪, 均治疗 3 月, 比较三组患者治疗前后的血压水平、血肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、钾离子(K^+)、镁离子(Mg^{2+})浓度等指标的差异。**结果** 治疗后, 三组患者收缩压、舒张压水平均较治疗前明显下降, 差异有统计学意义($P<0.05$); 三组治疗后血压均能有效达标, 组间达标率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗前后肾功 Cr、BUN 比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后三组电解质 K^+ 、 Mg^{2+} 浓度均在正常范围, 但 B 组电解质明显低于 A 组、C 组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 三组均未发生不良反应事件。**结论** 含利尿剂 SPC 类降压药治疗后可引起电解质紊乱, 联合门冬氨酸钾镁辅助治疗可能降低相关风险。

【关键词】 高血压; 单片复方制剂; 门冬氨酸钾镁; 电解质

【中图分类号】 R541.6

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2025)03-0123-04

Clinical observation of potassium magnesium aspartate combined with single-tablet compound preparation in the treatment of essential hypertension CHEN Qiao¹, HU Fan^{2a}, HUANG Jiu-rong^{2b}, CHEN Yan^{2b} 1. Department of Cardiology, Sichuan Taikang Hospital, Chengdu 610213, China; 2a. Institute of Cardiovascular Disease, 2b. Department of Cardiology, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital (Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China), Chengdu 610072, China

【Corresponding author】 CHEN Yan

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and safety of potassium magnesium aspartate (PMA) combined with diuretic-containing antihypertensive drug single pill combination (SPC) in the treatment of hypertensive patients. **Methods** A total of 96 patients with essential hypertension who visited Sichuan Provincial People's Hospital were collected. The patients were divided into group A ($n=32$), group B ($n=31$) and group C ($n=33$). The group A took valsartan/amlodipine. The group B took irbesartan/hydrochlorothiazide. The group C took PMA combined with irbesartan/hydrochlorothiazide. All groups were treated for 3 months. The changes of blood pressure, the concentrations of serum creatinine (Cr), urea nitrogen (BUN), potassium (K^+) and magnesium (Mg^{2+}) in the three groups were compared. **Results** The systolic and diastolic blood pressure levels of the three groups were significantly lower than before treatment ($P<0.05$). The blood pressure in the three groups was effectively met standard after treatment. The differences in the compliance rate among the groups were no statistically significant ($P>0.05$). There was no statistical difference in the concentrations of serum Cr and BUN before and after treatment ($P>0.05$). After treatment, the concentrations of electrolytes K^+ and Mg^{2+} in the three groups were in the normal range, but the electrolytes in the group B were significantly lower than those in the group A and group C ($P<0.05$). No adverse reaction events occurred in the three groups. **Conclusions** Antihypertensive treatment with diuretic-containing SPC drugs is associated with electrolyte imbalance. Combination with PMA may reduce the risk.

【Key words】 Result Hypertension; Single pill combination; Potassium magnesium aspartate; Electrolyte

2024 年欧洲心脏病协会发布的高血压指南指出对于大多数接受降压治疗的患者, 血压目标范围变为 120 ~ 129 / 70 ~ 89 mmHg, 强调开展强化降压治疗^[1]。大多数原发性高血压患者要实现降压达标, 需要联合使用两种或多种降压药物, 通常会应用包含利尿剂的血压控制方案, 新型降压药单片复

方制剂(single pill combination, SPC)具有“强化、简化、优化”的特点, 得到国内外相关指南推荐^[2]。近年来 SPC 逐渐被推荐为一线的首选治疗方案, 适合轻中度高血压患者, 尤其是血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)/氢氯噻嗪, ARB 具有拮抗肾素血管紧张素醛固酮系统作用, 氢氯噻嗪利尿剂能够减轻容量负荷, 被认为是一种有效的合理方案^[3], 但长期使用存在血钾离子(K^+)、镁离子(Mg^{2+})电解质丢失风险。而血 K^+ 和 Mg^{2+} 对维持心肌兴奋性和正常节律极为重要, 并且与血压控制密切相关。门冬氨酸钾

【基金项目】 四川省卫健委干保科研课题基金项目(编号: 川干保 2023-201)

【通讯作者】 陈 旻

镁(potassium magnesium aspartate,PMA)补 K⁺量温和,并且可以同时补充 Mg²⁺(每片相当于含 36.2 mg K⁺和 11.8 mg Mg²⁺),可作为经验性补钾剂。临床中二者联合使用是否能真实维持稳定电解质水平尤其是血 K⁺、镁离子 Mg²⁺浓度关注较少,目前文献报道较少。本研究收集部分相关病例,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2023 年 6 月至 2024 年 6 月四川省人民医院门诊原发性高血压患者 96 例。纳入标准:①收缩压(SBP)140~160 mmHg 和/或舒张压(DBP)90~100 mmHg,符合《2024 中国高血压防治指南》高血压诊断标准^[4];②血 K⁺浓度 3.5~5.0 mmol/L,血 Mg²⁺浓度 0.7~1.0 mmol/L;排除标准:

① 6 月内曾发生急性心力衰竭、急性冠状动脉综合征及脑卒中等急性心脑血管不良事件;②肝肾功能异常,其他严重内科及精神疾患;③加用其他降压药及继发性高血压患者;④对所用药物存在禁忌证如高尿酸血症等,服用其他影响本研究疗效药物;5. 依从性不佳。其中男 50 例,女 46 例,年龄 41~75 岁[(63.2±3.78)岁],病程 6 月以上[(13.3±1.96)月],按照随机数字表分为 A(n=32)、B(n=31)、C(n=33)三组,三组患者间的年龄、性别、初始血压、合并其它基础疾患、服用其它心血管药物如β受体阻滞剂等比较,差异无统计学意义,具有可比性。见表 1。本研究通过四川省人民医院相关伦理委员会审批(审批号 2023-278)。

表 1 三组基线情况比较

组别	n	年龄(岁)	男/女(例)	病程(月)	冠心病史[n(%)]	糖尿病史[n(%)]	β受体阻滞剂服药史[n(%)]
A 组	32	62.52±4.26	17/15	12.85±1.02	6(18.8)	9(28.1)	12(37.5)
B 组	31	64.13±5.15	16/15	13.11±2.25	5(16.1)	8(25.8)	11(35.5)
C 组	33	61.67±6.31	17/16	13.65±1.93	5(15.2)	8(24.4)	13(39.9)

1.2 方法 收集上述患者年龄、性别、血压及并发症等信息 A 组服用缬沙坦/氢氯地平片 80 mg/5 mg(商品名:协安之,厂家:花园药业,批号 H20203416),每日 1 次,每次 1 片;B 组服用厄贝沙坦/氢氯噻嗪片(商品名:安博诺,厂家:赛诺菲,批号 J20130041),每日 1 次,每次 1 片;C 组服用厄贝沙坦/氢氯噻嗪片 150 mg/12.5 mg,每日 1 次,每次 1 片,联合门冬氨酸钾镁片(商品名:潘南金,生产厂家:吉瑞,批号 H20130595),每日 1 次,每次 1 片。三组患者入组后均未使用过其它补钾制剂,治疗期间两组患者均保持低盐饮食,禁烟酒,连续治疗 3 个月,比较三组人群治疗后的血压水平、生化指标及不良事件发生率。

1.3 观察指标 ①血压达标率:入选对象在上午 8:00~10:00 由同一名经过培训的研究者按统一操作规范,用上臂式电子血压计测量坐位血压,共测量 3 次,间隔时间为 3 min,取 3 次测量的平均值,测量前静坐休息 15 min,测量前 30 min 内禁止吸烟和饮咖啡;收缩压<140 mmHg 且舒张压<90 mmHg 作为血压达标标准^[4,5]。达标率定义为每组血压达标

人数占每组总人数的百分比。②生化指标:开始治疗后 3 月,入选对象抽取空腹静脉血检测血肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、K⁺、Mg²⁺浓度指标的变化,Cr 采用精氨酸氧化酶法,BUN 采用谷氨酸脱氢酶法,电解质采用离子选择电极法。③不良事件发生率:治疗 3 月后高钾血症、肾功能不全、新发或再发卒中、急性冠脉综合征、心力衰竭、心律失常包括室性早搏、心动过缓等心脑血管不良事件发生率。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 22.0 软件进行分析。计量资料以均数±标准差表示,所有样本数据总体符合正态分布验证或方差齐性检验,组间及组内治疗前后比较采用配对 t 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组治疗前后血压水平、达标率比较 三组收缩压及舒张压均较治疗前明显下降,差异有统计学意义(P<0.05),三组间比较,差异无统计学意义(P>0.05);三组治疗后血压均能有效达标,组间达标率比较,差异无统计学意义(P>0.05)。见表 2。

表 2 三组治疗前后血压、达标率比较

组别	n	收缩压(mmHg)		舒张压(mmHg)		达标率[n(%)]
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
A 组	32	158.68±11.29	136.81±13.74*	90.45±11.00	81.77±10.55*	26(81.3)
B 组	31	158.62±10.74	135.03±12.80*	90.41±9.96	82.66±8.00*	25(80.6)
C 组	33	157.45±9.31	133.03±12.46*	93.09±11.99	80.79±11.21*	27(81.8)

* 与治疗前比较,P<0.05

2.2 三组治疗前后肾功电解质浓度变化比较 治疗前后 Cr、BUN 比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$);治疗后三组 K^+ 、 Mg^{2+} 浓度均在正常范围,B

组低于 A 组与 C 组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 三组治疗前后肾功、电解质浓度指标比较

组别		Cr ($\mu\text{mol/L}$)	BUN (mmol/L)	K^+ (mmol/L)	Mg^{2+} (mmol/L)
A 组	治疗前	81.67 $\pm$ 13.10	6.18 $\pm$ 1.51	4.37 $\pm$ 0.36	0.87 $\pm$ 0.09
	治疗后	80.36 $\pm$ 18.61	6.44 $\pm$ 1.44	4.40 $\pm$ 0.37 *	0.88 $\pm$ 0.08 *
B 组	治疗前	79.64 $\pm$ 9.78	6.16 $\pm$ 1.28	4.41 $\pm$ 0.34	0.90 $\pm$ 0.10
	治疗后	78.39 $\pm$ 11.11	6.37 $\pm$ 1.28	3.92 $\pm$ 0.30	0.76 $\pm$ 0.12
C 组	治疗前	78.79 $\pm$ 17.67	6.20 $\pm$ 1.21	4.38 $\pm$ 0.16	0.89 $\pm$ 0.11
	治疗后	77.56 $\pm$ 22.09	6.31 $\pm$ 1.26	4.29 $\pm$ 0.23 *	0.91 $\pm$ 0.13 *

* 与 B 组比较, $P<0.05$

2.3 三组治疗后不良事件比较 三组患者治疗 3 月后均未发生高钾血症、肾功不全及心脑血管事件等不良反应。

3 讨论

目前临床应用较广的 ARB 联合利尿剂的 SPC 一般含有 12.5 mg 小剂量氢氯噻嗪,如厄贝沙坦/氢氯噻嗪、缬沙坦/氢氯噻嗪、氯沙坦/氢氯噻嗪等,与相同的单药联合相比,SPC 可增强降压疗效及患者服药依从性,减少药物漏服概率^[6]。在药理机制方面,氢氯噻嗪的排钾不良反应可能被 ARB 的肾素-血管紧张素-醛固酮系统拮抗作用所抵消,但在临床实践中却存在电解质紊乱风险。 K^+ 、 Mg^{2+} 是心血管系统的维持正常功能重要电解质成分,低钾血症等电解质紊乱会明显增加高血压患者心脑血管疾病相关的卒中、心电图异常及心律失常等不良事件发生率,在老年人群可能增加死亡率,独立于其他危险因素,故需引起临床医生重视^[7,8]。近 10 年的多项研究显示,心血管病患者血 K^+ 的浓度在 3.5~4.0 mmol/L 属于边缘性低钾血症,至少应维持在 4.0 mmol/L 以上,并注意 Mg^{2+} 的补充,这样可以显著降低患者的猝死风险^[9,10]。本研究发现服用 ARB 联合利尿剂 SPC 组患者 K^+ 、 Mg^{2+} 浓度明显低于服用不含利尿剂 SPC 组患者,且差异有统计学意义。既往研究报道以氢氯噻嗪联合 β 受体阻断剂、长效钙离子拮抗剂、肾素血管紧张素系统阻断剂均有不同程度导致低钾血症风险,且该风险增加概率与联合使用治疗开始 90 天内密切相关^[11]。我们推测 ARB 的保钾作用有限,联用小剂量氢氯噻嗪利尿剂仍有发生低钾血症风险。此外,研究表明中国高血压患者钠摄入过多, K^+ 和 Mg^{2+} 摄入不足^[12]。高血压饮食研究推荐日常摄入含 K^+ 、 Mg^{2+} 丰富的蔬菜水果类食物减少钠离子的摄入量,降低钠钾摄入比例的“低钠盐”可以减少高血压发病风险^[13,14]。有分析

发现 K^+ 摄入量增至 4.7 g/d 的患者,血压降幅最大 (7.2/4.1 mmHg),增加 K^+ 摄入量可能是预防心血管疾病具有独立影响的饮食策略^[15]。PMA 从药物分类上属于一种比较温和的电解质补充剂,门冬氨酸是一种内源性物质,可作为 K^+ 、 Mg^{2+} 载体,离子以复杂化合物的形式进入细胞内,不仅能有效补 K^+ 、 Mg^{2+} ,且较大程度上减少钠钾 ATP 酶能量消耗改善心肌代谢。本研究中 C 组患者无高钾血症发生,补钾量合理适中(单片门冬氨酸钾镁含 36.2 mg K^+ , 11.8 mg Mg^{2+}),联用含氢氯噻嗪的 SPC 治疗后血 K^+ 、 Mg^{2+} 浓度有所升高但未发现高钾血症及肾功能异常,提示 PMA 可能安全有效纠正相关电解质紊乱。

综上,含利尿剂的 SPC 能够有效降压但可能存在低钾血症风险,PMA 可作为一种含钾类膳食营养补充剂与其联合使用,在加强对高血压患者靶器官保护的基础上维持电解质平衡,减少相关风险,且适当调整剂量有望提高血压达标率。本研究样本量偏小,观察时间较短,由于药物种类异质性、剂量等混杂因素,结论存在一定局限性,有待于进一步开展深入研究,以期获得更为合理的循证医学证据。

【参考文献】

- [1] Mcevoy JW, Mccarthy CP, Bruno RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension [J]. Eur Heart J, 2024, 45(38):3912-4018.
- [2] 陈旸,李刚,赖金川. 新型单片复方制剂治疗慢性心衰患者的临床观察[J]. 实用医院临床杂志, 2014, 11(5): 146-148.
- [3] Kario K, Okura A, Hoshida S, et al. The WHO Global report 2023 on hypertension warning the emerging hypertension burden in globe and its treatment strategy[J]. Hypertension Research, 2024, 47(5): 1099-1102.
- [4] 中国高血压防治指南修订委员会,高血压联盟,中国医疗保健国际交流促进会高血压病学分会,等. 中国高血压防治指南(2024 年修订版)[J]. 中华高血压杂志,2024,32(7): 603-700.