

β 受体阻滞剂/钙通道阻滞剂单片复方制剂在高血压患者中的应用 中国专家共识

中华心血管病杂志(网络版)编辑委员会



孙宁玲

霍勇

● 引言

血压水平与心血管风险呈连续、独立、直接的正相关关系,控制高血压可显著减少心脑血管事件和降低死亡率^[1-2]。我国约有2.45亿高血压患者,且患病率仍呈升高趋势,但是高血压的控制率一直处于较低水平^[3]。鉴于高血压的发生发展涉及多种病理机制,且大多数患者需要使用2种或2种以上降压药物才能有效控制血压,药物联合治疗可明显提高降压达标率。从改善高血压患者治疗的依从性及治疗持续性的角度出发,目前指南更推荐单片复方制剂(single-pill combination, SPC)^[1-2,4-6]。

在各种降压药物联合治疗方案中,只有中国大陆地区在高血压指南中推荐 β 受体阻滞剂联合二氢吡啶钙通道阻滞剂[以下简称钙通道阻滞剂(calcium channel blocker, CCB)]的方案(简称B+C)^[1],主要基于高血压理想治疗中国临床研究(HOT-China)^[7]和临床治疗的需求。然而在临床实践中,B+C方案使用率较低。最近一项多国比较研究显示,在接受两药联合治疗的中国高血压患者中,使用B+C的比率远低于欧美国家、澳大利亚、韩国和新加坡^[8]。B+C的SPC已在国内上市,但有些临床医生还不知晓。我们系统检索了Medline/PubMed、万方、知网、维普等数据库,尚未发现有关B+C的SPC应用的共识及指南。鉴于此,中华心血管病杂志(网络版)编辑委员会组织心血管、高血压及相关领域专家,结合国内外研究现状,并结合我国临床实践制定本共识,旨在规范和促进 β 受体阻滞剂联合CCB在高血压人群中的合理应用,为高血压的临床诊疗和患者管理提供参考和建议。

● β 受体阻滞剂联合钙通道阻滞剂在高血压中的作用

一、 β 受体阻滞剂联合钙通道阻滞剂治疗高血压的机制

两种药物在作用机制上互补,可抑制过度激活的交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统,扩张外周动脉血管,在发挥协同降压作用的同时有效控制心率。此外,两类药物联合有助于减少药物不良反应,因为 β 受体阻滞剂可以在一定程度上抵消CCB治疗因反射性交感神经兴奋所致的心率增快,而CCB能减轻 β 受体阻滞剂治疗可能出现的外周血管收缩效应^[9]。

二、 β 受体阻滞剂联合钙通道阻滞剂的临床证据

临床上使用 β 受体阻滞剂联合CCB治疗方案已有多年。发表于1998年的高血压理想治疗研究(HOT),采用CCB与 β 受体阻滞剂或血

通信作者:孙宁玲,北京大学人民医院高血压科,Email:sunnl@263.net;霍勇,北京大学第一医院心内科,Email:huoyong@263.net.cn
基金项目:无

引用格式:中华心血管病杂志(网络版)编辑委员会. β 受体阻滞剂/钙通道阻滞剂单片复方制剂在高血压患者中的应用中国专家共识[J/OL].中华心血管病杂志(网络版),2022,5:e1000132(2022-12-08).http://www.cvjc.org.cn/index.php/Column/columnon/article_id/310. DOI: 10.3760/cma.j.cn116031.2022.1000132.

本文编辑:史红

收稿日期:2022-11-08

录用日期:2022-11-18

DOI:10.3760/cma.j.cn116031.2022.1000132

管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)联合的治疗方案^[10]。 β 受体阻滞剂联合CCB可有效降压达标,且降压效果优于 β 受体阻滞剂或CCB单药治疗^[11-13]。我国的HOT-China研究纳入了53 040例高血压患者,采用HOT方案治疗10周后平均血压从164.8/98.3 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)降至133.6/80.9 mmHg,平均心率从80.4次/min降至74.8次/min,降压达标率(血压<140/90 mmHg)为79.2%^[7]。

我国福州地区的一项回顾性研究纳入18 681例新近诊断为高血压、起始即接受两种降压药物联合治疗的患者,按1:2分配入B+C组和其他两联药物组合治疗组,平均随访2.02年。结果显示,与其他组相比,B+C组的主要心血管事件(卒中、心肌梗死、心力衰竭或全因死亡)发生率显著降低[风险比(hazard ratio, HR)=0.85, 95%置信区间(confidence interval, CI)为0.78~0.92, $P<0.001$],主要获益是非致死性卒中(HR=0.89, 95%CI为0.81~0.98, $P=0.018$)和非致死性心力衰竭(HR=0.74, 95%CI为0.63~0.86, $P<0.0001$)显著降低^[14]。这项研究结果提示,在我国新诊断的高血压患者中,起始降压治疗采用B+C方案的临床获益可能优于采用其他降压药物两联方案。

三、单片固定复方制剂在高血压治疗中的作用

近年来发表的国内外高血压指南^[1-2,4-6],不仅强调大多数高血压患者需要联合用药,而且积极推荐SPC治疗,包括起始治疗即可考虑SPC。SPC降低心血管事件风险是否优于两种降压药物的自由组合?这个问题目前不能明确答复,因为迄今头对头比较的前瞻性随机双盲临床试验极为有限。指南积极推荐使用SPC,主要目的是通过改善高血压患者对降压治疗的依从性和持续性,进而提高降压达标率。观察性队列研究还显示,降压治疗依从性差会显著增加心血管事件发生风险,且依从性越差,风险越高^[15]。

简化治疗方案可以改善依从性^[2,16]。SPC是最有效的简化治疗方案之一,因为真实世界研究显示,高血压患者服用的药片数量与其治疗依从性呈显著负相关,减少每日服用的片剂数量能提高依从性和治疗持续性^[17]。SPC一般由不同作用机制的两种或两种以上降压药组成,每日口服1片。与自由联合降压治疗相比,SPC使用方便,可改善治疗

依从性,是联合治疗的新趋势^[1]。

系统性回顾分析和meta分析结果显示,治疗12周时,SPC较自由联合治疗可显著降低收缩压3.99 mmHg和舒张压1.54 mmHg^[18]。另有研究显示,与自由联合治疗相比,SPC可显著提高降压达标率^[19],也有可能显著降低全因死亡率、全因住院率以及心血管不良事件发生率^[20-21]。与起始自由联合治疗相比,起始SPC治疗可更早实现血压达标,并显著提高血压控制率^[22]。

● β 受体阻滞剂/钙通道阻滞剂单片复方制剂的适用人群

一、使用CCB或 β 受体阻滞剂单药治疗血压未达标的高血压患者

高血压患者首先应强调血压达标。静息心率增快^[23](诊室心率>80次/min,多次家庭自测心率均>75次/min)的高血压患者,使用CCB单药后血压未达标且伴有心悸症状者,以及单用 β 受体阻滞剂后心率控制但血压未达标的患者,应考虑使用B+C的SPC^[23]。

二、高血压合并冠心病患者

β 受体阻滞剂是治疗冠心病的基本药物,CCB是一线抗心肌缺血药物^[24],B+C的抗心绞痛作用显著优于单用 β 受体阻滞剂或CCB^[25]。因此,B+C是高血压合并冠心病患者优选的联合用药方案。对高血压合并冠心病患者,我国专家共识建议血压>140/90 mmHg即开始启动降压药物治疗,如能耐受,血压可降至<130/80 mmHg,静息心率宜控制在55~60次/min^[26]。

三、接受 β 受体阻滞剂和CCB自由联合方案治疗且血压控制良好的患者

从提高依从性和长期持续血压控制的角度出发,这类患者可换用 β 受体阻滞剂/钙通道阻滞剂SPC。

四、其他高血压患者

B+C可用于没有这两类药物禁忌证的大多数高血压患者,包括单纯性高血压患者和高血压伴慢性肾病患者。B+C特别适用于有 β 受体阻滞剂优先使用适应证而单用 β 受体阻滞剂或单用CCB不能有效控制血压的患者。孕妇或准备怀孕的妇女如需使用降压药物,也可优先考虑 β 受体阻滞剂和CCB。新近的meta分析显示^[27],在轻中度高血压妊娠妇女中, β 受体阻滞剂和CCB预防重度高血压的效果显著优于甲基多巴(HR=0.70, 95%CI为0.56~

0.88, $P < 0.01$)。

● 国内已有的 β 受体阻滞剂/钙通道阻滞剂单片复方制剂

我国已经上市的 β 受体阻滞剂联合CCB的SPC有两种:阿替洛尔尼群地平片(尼群洛尔片,阿替洛尔10 mg+尼群地平5 mg,每日1~2次、每次2片)和比索洛尔氨氯地平片(康忻安[®],比索洛尔5 mg+氨氯地平5 mg,每日1次、每次1片)。

一、阿替洛尔尼群地平片

阿替洛尔为水溶性 β_1 受体阻滞剂,胃肠道吸收率约50%,生物利用度约40%,血浆蛋白结合率<5%,消除半衰期为6~9 h^[28]。阿替洛尔需要一天服用2次,在临床试验中显示心血管保护效益较差^[29-30]。阿替洛尔的组织穿透能力弱,不容易进入大脑和细胞膜,因此与脂溶性 β_1 受体阻滞剂相比,服用阿替洛尔发生卒中、心血管死亡和冠心病事件的风险显著增加^[31-32]。

尼群地平是一种二氢吡啶类CCB,可选择性作用于血管平滑肌,扩张动脉血管,有效降低血压。尼群地平口服后1~2 h达到血药峰浓度,消除半衰期为8 h。尼群地平需要一天服用2次,口服后经肝脏广泛生物转化,以原型药物经尿液排出者不到0.1%。在欧洲收缩期高血压试验(Syst-Eur)中,与安慰剂相比,以尼群地平10~40 mg/d为基础的治疗显著降低了老年单纯收缩期高血压患者的卒中和主要心血管事件发生率^[33]。中国收缩期高血压试验(Syst-China)证实这一治疗方案能显著降低老年单纯收缩期高血压患者的卒中、主要心血管事件和全因死亡率^[34]。但上述2种药物组合的SPC需一天2次,有碍于依从性的改善,其临床有效性也缺乏证据。

二、比索洛尔氨氯地平片

比索洛尔是水脂双溶的高选择性 β_1 受体阻滞剂,其胃肠道吸收率超过90%,生物利用度约88%,血浆蛋白结合率33%,口服后在体内广泛分布,可通过血脑屏障进入中枢神经系统,服药后3 h达血药峰浓度,消除半衰期为10~12 h^[28,35]。比索洛尔经肝、肾双通道平衡代谢^[35-37]。因此在肾功能受损的情况下,比索洛尔可通过增加肝脏代谢而避免体内蓄积,但终末期肾病患者仍需注意每日剂量不应超过10 mg^[38]。心功能不全比索洛尔研究(CIBIS II)

显示^[39],与安慰剂相比,比索洛尔治疗1.3年使心力衰竭患者的全因死亡率降低34%($P < 0.0001$)。

氨氯地平是一种长效二氢吡啶类CCB,其药动力学特点包括口服后缓慢吸收,6~12 h达血药峰浓度,生物利用度较高,达64%~90%,消除半衰期长达35~50 h,在体内90%通过肝脏广泛代谢为无活性的代谢物。氨氯地平5~10 mg/d连续给药7~8 d后,吸收与消除达到动态平衡,血浆药物浓度处在稳定状态^[40-41]。氨氯地平这种长效又平稳控制血压的特点,使之成为我国使用率较高的一类降压药物^[41]。一系列大样本前瞻性随机对照临床试验证实了氨氯地平降压治疗的有效性、安全性和心血管保护效益^[30,42-44]。meta分析显示,与非CCB降压药物相比,基于氨氯地平的降压治疗方案能显著降低卒中、心肌梗死、主要心血管事件和全因死亡率^[45]。

从上述药效学和药动力学特点来看,比索洛尔氨氯地平片是一种优势组合的SPC。该药的两种组分都是长效、安全且临床治疗效果确切的降压药物,比索洛尔氨氯地平片每天服用1次可以实现平稳降压达标。

● 比索洛尔氨氯地平片的临床研究证据

一、CCB或 β 受体阻滞剂单药治疗血压控制不佳的高血压患者

危地马拉一项多中心随机对照临床研究^[46]纳入200例单药治疗 ≥ 4 周而血压控制不佳的高血压患者(其中100例接受比索洛尔5 mg、每日1次,100例接受氨氯地平5 mg、每日1次),换用比索洛尔氨氯地平片(5 mg/5 mg)、每日1次,治疗18周。结果显示,83.2%的患者在使用比索洛尔氨氯地平片治疗6周后血压达标($< 140/90$ mmHg)。此外,患者平均心率下降9.0次/min($P < 0.001$)。

俄罗斯一项观察性研究中,起始比索洛尔5 mg每日1次,2周后血压未达标者上调剂量至10 mg、每日1次,2周后血压仍未达标者改用比索洛尔氨氯地平片治疗(5 mg/5 mg、每日1次,可上调剂量至最大10 mg/10 mg、每日1次)再治疗4周^[47]。结果显示,比索洛尔氨氯地平片不仅能显著降低诊室血压,还能有效降低中心动脉压。

二、比索洛尔氨氯地平自由联合治疗的高血压患者换用单片复方制剂

在波兰的一项队列研究中,10 532例平均年龄

59岁的原发性高血压患者曾接受比索洛尔和氨氯地平自由联合治疗至少4周,但大多数患者收缩压未能达标。这些患者换用比索洛尔氨氯地平片治疗6个月,主要观察终点为治疗依从性,通过计算药片服用率进行评价^[48]。结果显示,85.6%的患者依从性极好(药片服用率>90%),12.4%的患者依从性良好(药片服用率76%~90%),依从性极好或良好的患者合计高达98.1%。与比索洛尔和氨氯地平自由联合治疗相比,SPC治疗使平均收缩压从147.3 mmHg降至130.9 mmHg,平均舒张压从87.9 mmHg降至79.1 mmHg。仅9例患者(0.09%)因不良事件而导致停药^[48]。

东欧六国的一项协作研究中,12 424例接受比索洛尔和氨氯地平自由联合治疗的高血压患者改用比索洛尔氨氯地平片治疗6个月,收缩压平均降低16.5 mmHg,舒张压平均降低9.5 mmHg,仅剩1%的患者血压未达标。问卷调查显示,90%的患者优先选择SPC治疗^[49]。

三、高血压合并冠心病的患者

俄罗斯一项研究中纳入100例高血压合并劳力性心绞痛患者,既往所用降压药物未能有效控制血压。改用比索洛尔氨氯地平片治疗4周后,这些患者的平均收缩压从(162.8±13.9)mmHg降至(127.5±9.4) mmHg ($P<0.001$),平均舒张压从(93.1±8.1)mmHg降至(77.3±7.3)mmHg($P<0.001$),平均心率从(80.1±9.6)次/min降至(63.0±5.4)次/min($P<0.001$),动态心电图监测显示缺血性ST段压低的平均持续时间减少50.5%($P=0.034$),平均心肌缺血发作次数减少54.8%($P=0.045$)。这些结果提示,比索洛尔氨氯地平片特别有利于高血压合并冠心病的患者^[50]。

● 临床建议

β 受体阻滞剂联合CCB是我国高血压指南推荐的一线联合治疗方案^[1],SPC是提高患者服药依从性、提高高血压达标率的主要策略之一。本共识结合现有的循证证据及专家意见,提出如下建议。

1. 比索洛尔氨氯地平片适用于各级高血压患者,常规剂量为每日1片(内含富马酸比索洛尔5 mg和苯磺酸氨氯地平5 mg),可根据患者临床情况适当调整剂量。

2. 比索洛尔氨氯地平片尤其适用于有 β 受体

阻滞剂优先适应证的高血压患者(包括高血压合并冠心病,心房颤动或其他快速性室上性心律失常,肥厚型梗阻性心肌病,交感神经活性增高,高动力状态,需要降压治疗的孕妇或准备怀孕的妇女,以及伴有心悸、出汗或震颤的焦虑症患者等),这些患者在使用CCB或 β 受体阻滞剂或其他药物治疗4周及以上而血压未达标时,可考虑应用比索洛尔氨氯地平片。

3. 接受 β 受体阻滞剂和CCB自由联合方案治疗且血压控制良好的患者,从提高依从性和长期持续血压控制的角度可换用比索洛尔氨氯地平片。

4. 使用比索洛尔氨氯地平片后血压仍未达标的患者,可加用肾素-血管紧张素系统抑制剂(血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂)或利尿剂等其他降压药物。

5. 有支气管哮喘、病态窦房结综合征、二/三度房室传导阻滞、急性左心衰竭、血压<100/60 mmHg的患者禁用比索洛尔氨氯地平片。

6. 对使用CCB后出院明显水肿或牙龈增生的患者慎用比索洛尔氨氯地平片,建议改换其他降压药。

7. 长期使用比索洛尔氨氯地平片的患者严禁突然停药,需换药时须逐渐减量,以避免突然停药而导致临床状况短时恶化。

执笔人:

施仲伟(上海交通大学医学院附属瑞金医院心内科)

参与共识制定的专家(按姓名汉语拼音排序):

董吁钢(中山大学附属第一医院心内科);冯颖青(广东省人民医院心内科);霍勇(北京大学第一医院心内科);姜一农(大连医科大学附属第一医院心内科);蒋峻(浙江大学医学院附属第二医院心内科);李勇(复旦大学附属华山医院心内科);李建平(北京大学第一医院心内科);李正翔(天津医科大学总医院药学部);林金秀(福建医科大学附属第一医院心内科);刘蔚(北京医院心内科);罗素新(重庆医科大学附属第一医院心内科);牟建军(西安交通大学第一附属医院心内科);聂绍平(首都医科大学附属安贞医院心内科);钱菊英(复旦大学附属中山医院心内科);孙宁玲(北京大学人民医院心内科);施仲伟(上海交通大学医学院附属瑞金医院心内科);王焱(厦门大学附属心血管病医院心内科);张新军(四川大学华西医院心内科);张宇清(中国医学科学院阜外心血管病医院心内科);张玉(武汉协和医院药剂科);赵荣生(北京大学第三医院药剂科);周玉杰(首都医科大学附属北京安贞

医院心内科)

参 考 文 献

- [1] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病学分会, 等. 中国高血压防治指南(2018年修订版)[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 24-56. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2019.01.002
- [2] Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension[J]. Eur Heart J, 2018, 39(33): 3021-3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
- [3] Wang Z, Chen Z, Zhang L, et al. Status of hypertension in China: results from the China hypertension survey, 2012-2015[J]. Circulation, 2018, 137(22): 2344-2356. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032380.
- [4] Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. Hypertension, 2018, 71(6): e13-e115. DOI: 10.1161 / HYP.0000000000000065.
- [5] Umemura S, Arima H, Arima S, et al. The Japanese society of hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2019) [J]. Hypertens Res, 2019, 42(9): 1235-1481. DOI: 10.1038/s41440-019-0284-9.
- [6] World Health Organization. Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults[M/OL]. Geneva: World Health Organization, 2021[2022-06-28]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240033986>.
- [7] 刘力生, 张维忠, 郝建生, 等. 非洛地平缓释片在高血压治疗中的达标率和安全性研究[J]. 中华心血管病杂志, 2004, 32(4): 291-294. DOI: 10.3760/j.issn:0253-3758.2004.04.002.
- [8] Lu Y, Van Zandt M, Liu Y, et al. Analysis of dual combination therapies used in treatment of hypertension in a multinational cohort[J]. JAMA Netw Open, 2022, 5(3): e223877. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.3877.
- [9] Sica DA. Rationale for fixed-dose combinations in the treatment of hypertension: the cycle repeats[J]. Drugs, 2002, 62(3): 443-462. DOI: 10.2165/00003495-200262030-00003.
- [10] Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group[J]. Lancet, 1998, 351(9118): 1755-1762. DOI: 10.1016/s0140-6736(98)04311-6.
- [11] Devi P, Xavier D, Sigamani A, et al. Effect of fixed dose combinations of metoprolol and amlodipine in essential hypertension: MARS--a randomized controlled trial[J]. Blood Press Suppl, 2011, 2: 5-12. DOI: 10.3109 / 08037051.2011.617040.
- [12] Pareek A, Salkar H, Mulay P, et al. A randomized, comparative, multicentric evaluation of atenolol/amlodipine combination with atenolol alone in essential hypertensive patients[J]. Am J Ther, 2010, 17(1): 46-52. DOI: 10.1097 / MJT.0b013e3181a9db74.
- [13] Foch C, Feifel J, Gottwald-Hostalek U. An anchored simulated treatment comparison of uptitration of amlodipine compared with a low-dose combination treatment with amlodipine 5 mg / bisoprolol 5 mg for patients with hypertension suboptimally controlled by amlodipine 5 mg monotherapy[J]. Curr Med Res Opin, 2022, 38(4): 587-593. DOI: 10.1080/03007995.2022.2030112.
- [14] Guo Q, Lin J, Peng F, et al. Cardiovascular outcomes of initial beta-blocker + calcium channel blocker therapy vs other dual therapies in Chinese patients with newly diagnosed hypertension: a real-world study[J]. J Hypertens, 2022, 40(e-Suppl 1): e302. DOI: 10.1097 / 01. hjh.0000838668.20434.ca.
- [15] Corrao G, Parodi A, Nicotra F, et al. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk[J]. J Hypertens, 2011, 29(3): 610-618. DOI: 10.1097 / HJH.0b013e328342ca97.
- [16] Coca A, Agabiti-Rosei E, Cifkova R, et al. The polypill in cardiovascular prevention: evidence, limitations and perspective -position paper of the European Society of Hypertension[J]. J Hypertens, 2017, 35(8): 1546-1553. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001390.
- [17] Xie L, Frech-Tamas F, Marrett E, et al. A medication adherence and persistence comparison of hypertensive patients treated with single-, double- and triple-pill combination therapy[J]. Curr Med Res Opin, 2014, 30(12): 2415-2422. DOI: 10.1185/03007995.2014.964853.
- [18] Parati G, Kjeldsen S, Coca A, et al. Adherence to single-pill versus free-equivalent combination therapy in hypertension: a systematic review and meta-analysis[J]. Hypertension, 2021, 77(2): 692-705. DOI: 10.1161 / HYPERTENSIONAHA.120.15781.
- [19] Tsioufis K, Kreutz R, Sykara G, et al. Impact of single-pill combination therapy on adherence, blood pressure control, and clinical outcomes: a rapid evidence assessment of recent literature[J]. J Hypertens, 2020, 38(6): 1016-1028. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002381.
- [20] Wilke T, Weisser B, Predel HG, et al. Effects of single pill combinations compared to identical multi pill therapy on outcomes in hypertension, dyslipidemia and secondary cardiovascular prevention: the START-Study[J]. Integr Blood Press Control, 2022, 15: 11-21. DOI: 10.2147/IBPC. S336324.
- [21] Borghi C, Wang J, Rodionov AV, et al. Projecting the long-term benefits of single pill combination therapy for patients with hypertension in five countries[J]. Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev, 2021, 10: 200102. DOI: 10.1016 / j. ijcrp.2021.200102.
- [22] Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year[J]. Hypertension, 2012, 59(6): 1124-1131. DOI: 10.1161 / HYPERTENSIONAHA. 112.194167.
- [23] 高血压心率管理多学科共识组. 中国高血压患者心率管理多学科专家共识(2021年版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(4): 38-48. DOI: 10.12037/YXQY.2021.04-07.
- [24] Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary

- syndromes[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(3): 407-477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.
- [25] Belsey J, Savelieva I, Mugelli A, et al. Relative efficacy of antianginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2015, 22(7): 837-848. DOI: 10.1177 / 2047487314533217.
- [26] 中国医疗保健国际交流促进会心血管病学分会. 高血压合并冠心病患者血压管理中国专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(10): 717-728. DOI: 10.3760 / cma. j. cn112137-20211208-02738.
- [27] Abalos E, Duley L, Steyn DW, et al. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 10: CD002252. DOI: 10.1002/14651858.CD002252.pub4.
- [28] Frishman WH, Alwarshetty M. Beta-adrenergic blockers in systemic hypertension: pharmacokinetic considerations related to the current guidelines[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2002, 41(7): 505-516. DOI: 10.2165 / 00003088-200241070-00004.
- [29] Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol[J]. *Lancet*, 2002, 359(9311): 995-1003. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08089-3.
- [30] Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2005, 366(9489): 895-906. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
- [31] Zhang Y, Sun N, Jiang X, et al. Comparative efficacy of β -blockers on mortality and cardiovascular outcomes in patients with hypertension: a systematic review and network meta-analysis[J]. *J Am Soc Hypertens*, 2017, 11(7):394-401. DOI: 10.1016/j.jash.2017.05.001.
- [32] Neil-Dwyer G, Bartlett J, McAinsh J, et al. Beta-adrenoceptor blockers and the blood-brain barrier[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1981, 11(6): 549-553. DOI: 10.1111 / j.1365-2125.1981.tb01169.x.
- [33] Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial investigators [J]. *Lancet*, 1997, 350(9080): 757-764. DOI: 10.1016 / s0140-6736(97)05381-6.
- [34] Liu L, Wang JG, Gong L, et al. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic hypertension in China (Syst-China) collaborative group[J]. *J Hypertens*, 1998, 16(12 Pt 1):1823-1829. DOI: 10.1097/00004872-199816120-00016.
- [35] Bakheit AH, Ali A, Alshahrani AD, et al. Profiles of drug substances, excipients, and related methodology[M / OL]. Amsterdam: Elsevier, 2021, 46: 2-316[2022-08-02]. <https://www.sciencedirect.com/bookseries/profiles-of-drug-substances-excipients-and-related-methodology/vol/46/suppl/C>.
- [36] McGavin JK, Keating GM. Bisoprolol: a review of its use in chronic heart failure[J]. *Drugs*, 2002, 62(18): 2677-2696. DOI: 10.2165/00003495-200262180-00017.
- [37] Payton CD, Fox JG, Pauleau NF, et al. The single dose pharmacokinetics of bisoprolol (10 mg) in renal insufficiency: the clinical significance of balanced clearance [J]. *Eur Heart J*, 1987, 8 Suppl M: 15-22. DOI: 10.1093 / eurheartj/8.suppl_m.15.
- [38] Jankovic SM. Pharmacokinetics of selective β 1-adrenergic blocking agents: prescribing implications[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2014, 10(9):1221-1229. DOI: 10.1517 / 17425255.2014.937702.
- [39] CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial[J]. *Lancet*, 1999, 2, 353(9146):9-13.
- [40] Abernethy DR. Amlodipine: pharmacokinetic profile of a low-clearance calcium antagonist[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1991, 17 Suppl 1:S4-7.
- [41] 苯磺酸氨氯地平临床应用中国专家组. 苯磺酸氨氯地平临床应用中国专家建议[J]. *中华内科杂志*, 2009, 48(11): 974-979. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2009.11.029.
- [42] ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT)[J]. *JAMA*, 2002, 288(23):2981-2997. DOI: 10.1001/jama.288.23.2981.
- [43] Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial[J]. *JAMA*, 2002, 288(19): 2421-2431. DOI: 10.1001/jama.288.19.2421.
- [44] Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial[J]. *Lancet*, 2004, 363(9426): 2022-2031. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16451-9.
- [45] Lee SA, Choi HM, Park HJ, et al. Amlodipine and cardiovascular outcomes in hypertensive patients: meta-analysis comparing amlodipine-based versus other antihypertensive therapy[J]. *Korean J Intern Med*, 2014, 29 (3):315-324. DOI: 10.3904/kjim.2014.29.3.315.
- [46] Gottwald-Hostalek U, Li L, Montenegro P. Bisoprolol / amlodipine combination therapy improves blood pressure control in patients with essential hypertension following monotherapy failure[J]. *Curr Med Res Opin*, 2016, 32(10): 1735-1743. DOI: 10.1080/03007995.2016.1205573.
- [47] Bogomaz A, Kotovskaya Y, Kobalava Z. Combination with amlodipine eliminates adverse effects of a beta-blocker on aortic pulse pressure augmentation[J]. *J Hypertens*, 2015, 33 (e-Suppl 1):e326.
- [48] Hostalek U, Czarnicka D, Koch EM. Treatment of hypertensive patients with a fixed-dose combination of bisoprolol and amlodipine: results of a cohort study with more than 10,000 patients[J]. *Cardiol Ther*, 2015, 4(2): 179-190. DOI: 10.1007/s40119-015-0045-z.
- [49] Hostalek U, Koch EMW. Treatment of hypertension with a fixed-dose combination of bisoprolol and amlodipine in daily

- practice: results of a multinational non-investigational study [J]. *Cardiovasc Disord Med*, 2016,1(3):1-5. DOI: 10.15761/CDM.1000118.
- [50] Chesnikova AI, Safronenko VA, Kolomatskaia OE. Evaluating the effectiveness of a fixed combination of amlodipine and bisoprolol in ambulatory patients with arterial hypertension and ischemic heart disease[J]. *Kardiologiia*, 2014, 54(9): 17-23. DOI: 10.18565 / cardio.2014.9.17-23.