

硝苯地平不同制剂临床应用的中国专家共识

中国医疗保健国际交流促进会高血压分会, 中国医师协会全科医师分会, 中国药理学会临床药理专业委员会

关键词: 高血压; 抗高血压药; 硝苯地平; 钙通道; 控释制剂; 缓释制剂; 常释制剂; 专家共识

钙通道阻滞剂 (calcium channel blockers, CCB) 是我国高血压患者最常用的降压药物类型。大型高血压患病率调查 (2012 年至 2015 年) 结果显示, CCB 在我国作为高血压单药疗法使用率高达 46.5%^[1]。另一项 2018 年开展的针对基层医疗机构降压管理的调查显示, 我国基层全科医师使用 CCB 的平均比例也占据抗高血压药物种类中的首位 (约 39%)^[2]。其中, 二氢吡啶类 CCB 硝苯地平是国内最常用的 CCB (处方量占口服 CCB 类药物的 27.41%, 排名第二), 主要用于治疗高血压和冠状动脉粥样硬化性心脏病 (冠心病) 心绞痛^[3]。

1975 年, 硝苯地平首次以常释制剂的剂型 (平片) 在德国上市用于治疗冠心病, 并于 1982 年获美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准用于原发性高血压的治疗。随后为了避免降压过快和频繁服药带来的安全性风险和患者改善依从性不足等问题, 具有长效、缓慢降压作用的缓释及控释制剂相继被研发而出并上市。近年来的报道显示, 国内硝苯地平缓释及控释制剂的用药频度在 15 种抗高血压药物中分别排名第一和第四, 而基层医疗机构仍有不少在使用常释制剂。总体来看, 硝苯地平制剂在中国应用广泛而且普及性较强^[4]。

高血压患者需要有效、平稳以及 24 h 持续控制血压, 而硝苯地平剂型的不同使其在 24 h 血压控制方面存在明显差异。目前, 一些医务人员对此认识有限, 且部分基层医疗机构对硝苯地平制剂的使用并不规范, 而国内尚缺乏硝苯地平应用相关的临床指导意见和规范。截至 2022 年 8 月, 以“硝苯地平”、“指南”/“共识”等关键词在 Pubmed 和中国知网等数据库进行了检索, 未见任何以“硝苯地平不同制剂的临床应用”为主题的指南或共识发表。同时,

以“nifedipine”、“sustained release”、“controlled release”及其同义词为关键词在上述数据库中进行检索, 最终共筛选出内容相关的临床研究、指南/共识和综述文献 29 篇。为了合理使用硝苯地平制剂, 进而提高血压控制达标率, 中国医疗保健国际交流促进会高血压分会、中国医师协会全科医师分会及中国药理学会临床药理专业委员会组织了来自心血管高血压领域、基层全科医学领域和药学领域的多学科专家共同开展讨论, 通过参考国内外研究证据及结合临床专家经验, 形成了硝苯地平制剂临床合理用药的专家意见并最终达成此共识, 以期为临床医师提供参考。

1 硝苯地平的作用机制

硝苯地平属于二氢吡啶类 CCB, 能够阻断血管平滑肌和心肌细胞中电压依赖性 L 型钙通道, 可阻止细胞外的 Ca^{2+} 进入细胞内, 降低血管平滑肌的兴奋-收缩耦合, 从而使外周动脉血管扩张, 外周血管阻力降低, 最终发挥降低血压的作用^[5-6]。基于此, 短效的硝苯地平常释制剂因其快速血管扩张的作用也可能造成反射性心率加快, 并可使心排量增加^[7]。硝苯地平作用于冠状动脉时不仅能够降低平滑肌张力而防止血管痉挛, 还能扩张冠状动脉增加血流量, 提高心肌氧输送, 同时, 硝苯地平可以通过降低心肌乳酸代谢和减少心脏后负荷来减少心肌耗氧量^[5,8]。该药物通过上述机制共同发挥抗心绞痛作用。

2 硝苯地平不同剂型的药学特点

硝苯地平的研发始于 20 世纪 60 年代, 目前临床上广泛使用的剂型包括常释制剂 (如口服片剂或胶囊剂, 3~4 次/d)、缓释制剂 (口服, 2 次/d) 和控释制剂 (口服, 1 次/d)。硝苯地平缓释制剂和控释制剂均为长效作用的剂型, 而实际上两者之间仍有所区别, 《中国药典》2020 版将缓释制剂定义为“缓慢

DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2022.11.007

通信作者: 孙宁玲, Email: sunnl@263.net; 杜雪平, Email: xueping50@yahoo.com

地非恒速释放药物”，而控释制剂定义为“缓慢地恒速释放药物，血药浓度比缓释制剂更加平稳”。

2.1 硝苯地平常释制剂 硝苯地平片于 20 世纪 80 年代在中国上市开始用于治疗冠心病(商品名为心痛定),此后也用于治疗原发性高血压。

硝苯地平在生物药剂学分类系统(BCS)中,属于具有高溶解度和高渗透性的 BCS I 类药物。其片剂在胃肠道中需经历崩解、分散和溶出过程,胶囊剂服用后可更快速地崩解和迅速分散药物颗粒^[9]。因此,硝苯地平常释制剂均具有口服后吸收迅速的特点,可在体内快速达到血药峰浓度(约 30 min)而发挥疗效。然而对于高血压患者,硝苯地平常释制剂的降压速度实则过快,胶囊剂可在 5~10 min 迅速降低血压,片剂可在 1~2 h 降压^[10]。从药代动力学/药效动力学(pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD)来看该制剂存在如下问题:(1)半衰期短,故用药次数增多,可能造成患者治疗依从性不佳。(2)每日多次服药使血药浓度波动明显,不能达到平稳降压效果,并可能增加心脑血管风险。(3)可引起快速血管扩张,并反射性激活交感神经而导致头痛、心悸等多种副作用^[11]。因此,临床上已不再推荐该制剂作为一线抗高血压药物的长期使用。同时,这些局限性促进了硝苯地平缓/控释制剂的研发,尤其是针对抗高血压的治疗。

2.2 硝苯地平缓释制剂 国内临床常用 2 次/d 给药的硝苯地平缓释片(I)和(II),二者的主要区别在于结构组成(决定释放机制)和规格不同。硝苯地平缓释片(I)常见为膜包衣片,规格为 10 mg/片;硝苯地平缓释片(II)常见为骨架型缓释片,规格为 20 mg/片。前者将药物用一层控释膜包裹,通过控释膜的溶蚀、扩散等过程实现药物的缓慢释放^[12];后者将药物以分子或微细结晶状态分散在惰性固体材料所制的“骨架”中贮库,通过在胃肠道内溶出、扩散、溶蚀的过程延缓药物释放^[12]。

硝苯地平缓释制剂的 PK/PD 特点主要为:持续释药时间长达 12 h,比普通制剂可维持更长时间的体内有效药物浓度,从而降低了药物不良反应,且避免了频繁给药带来的依从性不佳等问题。即便如此,硝苯地平缓释制剂也仍存在一些局限性:(1)缓释制剂通常按照一级消除动力学释放,并非恒速释药。药物消除速率与血药浓度呈正比,血药浓度达峰值后即缓慢下降,因此不能完全避免血药浓度的波动,对降压平稳性有一定影响^[13]。(2)缓释制剂的释药速率易受胃肠道 pH、食物及胃肠道生理环境等因素影响^[14]。

2.3 硝苯地平控释制剂 目前我国临床上常用的硝苯地平控释制剂,又称硝苯地平胃肠道治疗系统(gastrointestinal therapeutic system, GITS)规格均为 30 mg/片。硝苯地平控释制剂主要是基于渗透泵原理进行设计的,包括含有活性药物的药物层和具有渗透活性物质的推动层,二者外面包裹半透膜和保护膜。该制剂在推动层吸水膨胀后推动药物通过小孔(激光打孔)得以缓慢释放^[15]。

从 PK/PD 来看,硝苯地平控释制剂具有以下特征:(1)按零级消除动力学释放药物,即单位时间内药物按恒定的量进行释放,单位时间释放的药量相等,可持续维持有效血药浓度。(2)血药浓度起初按释放速率升高,在多次给药后将维持相对恒定的血药浓度,可实现 24 h 的恒速、缓慢释放,使血药浓度时间曲线比较平稳,“峰谷”波动小,有利于通过平稳降压而改善疗效和降低相关不良反应^[15-17]。(3)无论进食、胃肠道动力还是胃内 pH 值等均不影响此类制剂的生物利用度。(4)1 次/d 给药的方式,与普通制剂或缓释制剂相比,更有利于提高患者服药依从性。这些特点使得硝苯地平控释制剂在高血压的长期治疗,尤其是需要平稳降压的人群中得以充分获益。常见不同剂型的硝苯地平药学特性比较见表 1。

表 1 常见不同剂型的硝苯地平药学特性比较

项目	硝苯地平片	硝苯地平缓释片	硝苯地平控释片
胃肠道环境对释药过程的影响	受影响	受胃内 pH 及动力影响	不受胃内 pH 及动力影响
释药特征	不调整释放速率,正常释放	一级释放速率,非恒速缓慢释放	零级释放速率,恒速缓慢释放
释药持续时间	4~8 h	12 h	24 h
达峰时间	30 min	2.5~5 h	6~12 h
峰谷变化	峰谷波动明显	峰谷波动明显	峰谷波动更小
相对生物利用度 ^a	45%~56%	84%~89%	68%~86%
蛋白结合率	90%	92%~98%	95%
消除半衰期	5 h	7 h	半衰期更长

注:以上内容参考硝苯地平不同制剂的说明书;^a表示与胶囊比较

3 硝苯地平制剂临床应用及循证证据

多年以来,硝苯地平已开展了多项重要的临床研究,不同硝苯地平制剂的单药治疗或联合治疗方案[如联用血管紧张素 II 受体拮抗剂类、肾素血管紧张素系统(renin angiotensin system, RAS)抑制剂或利尿剂等],在控制高血压及相关疾病的管理中应用广泛。

3.1 硝苯地平常释制剂的临床应用及循证证据

口服硝苯地平常释制剂常用于治疗各种类型的心绞

痛,该制剂虽然具有明显的降压作用,但并非可用于所有高血压的治疗。硝苯地平常释制剂在上市后,因该药快速舒张外周血管和抑制心肌收缩的作用所带来的心血管风险问题越发受到关注。1995年,Furburg等^[18]的荟萃分析首次提出,短效CCB治疗可导致冠心病患者死亡风险呈现剂量依赖性增加。1996年FDA等监管机构提出安全警告,指出硝苯地平的平片治疗高血压可能增加心肌梗死(miocardial infarction,MI)风险,建议短效的仅可用于稳定型心绞痛和血管痉挛性心绞痛的治疗,而应谨慎用于高血压的治疗^[19]。

由于硝苯地平常释制剂降压迅速,一些医师将其片剂用含服的方式用于高血压急症和亚急症的快速降压,而临床上逐渐发现该方式可能增加严重心脑血管事件的风险,如脑血管缺血、脑卒中、严重低血压或急性MI等^[20]。尽管目前指南中不推荐硝苯地平片含服,但近年来有国外调查显示,在急诊和重症监护室使用舌下含服硝苯地平的平片来处理高血压急症和亚急症的医师比例仍高达22%^[21]。

在妊娠期高血压患者中,使用硝苯地平片预防重度高血压可能比甲基多巴等其他抗高血压药更有效^[22]。一项基于随机对照试验(randomized controlled trial,RCT)的荟萃分析结果显示,口服硝苯地平常释制剂与静脉注射肼屈嗪或拉贝洛尔在紧急治疗妊娠期重度高血压方面的疗效相似^[23]。2017年美国妇产科学会及2020年欧洲高血压学会等发布的相关声明/共识提出,硝苯地平的平片可作为围生期重度高血压患者紧急治疗的选择^[24-25]。尽管如此,目前的证据尚不足以排除硝苯地平常释制剂对胎儿、新生儿的不良影响,因此在临床使用时仍需权衡获益与风险^[22]。

3.2 硝苯地平缓释制剂的临床应用及循证证据

硝苯地平缓释制剂已上市多年,主要用于治疗各种类型高血压,可作为单药或与其他抗高血压药联合使用。20世纪90年代,龚兰生教授科研团队开展的STONE研究结果显示,服用硝苯地平缓释制剂(糖衣片,10 mg/片,2次/d)在显著降低患者收缩压和舒张压的同时,还降低了脑卒中及心血管事件风险^[26]。国内一项基于RCT的系统性评价发现,单纯收缩期高血压患者使用硝苯地平缓释制剂较复方降压片的降压效率更高^[27]。近年一项多中心RCT结果表明,重度妊娠期高血压患者口服硝苯地平缓释制剂(单药)的血压控制效果可能优于甲基多巴和拉贝洛尔^[28]。此外,日本的JMIC-B研究在冠心病治疗领域验证了硝苯地平缓释制剂治疗动脉粥样硬

化的显著疗效^[29]。

3.3 硝苯地平控释制剂的临床应用及循证证据

3.3.1 降压疗效 硝苯地平控释片在血压控制和血压波动异常的改善方面相比其他剂型更具优势。常用的硝苯地平GITS制剂,兼具明显的昼间及夜间降压疗效特点。INSIGHT亚组分析显示,硝苯地平GITS治疗可在清晨、昼间及夜间维持全程降压作用,并显著降低高血压患者的24 h平均收缩压和舒张压^[30]。(1)单药治疗:FOCUS研究结果显示,硝苯地平GITS(30~60 mg)在降低患者中心动脉压方面的疗效与N30+缬沙坦(80 mg)联合治疗相当,但显著优于高剂量缬沙坦(160 mg)组($P=0.046$)^[31]。一项大型真实世界研究显示,在接受硝苯地平控释制剂治疗后,基线收缩压为140~149 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)以及收缩压>160 mm Hg的高血压患者的血压均明显下降,且后者下降幅度更大^[32]。此外,硝苯地平控释剂也可用于降低60~69岁以及≥80岁高龄的老年高血压患者的收缩压/舒张压^[32]。(2)相比硝苯地平缓释制剂:一项旨在比较硝苯地平GITS与国产硝苯地平缓释制剂疗效的RCT结果显示,硝苯地平GITS治疗组患者的收缩压和舒张压谷/峰比值均高于缓释制剂组(均 $P<0.05$),并且缓释制剂组心率更快($P<0.05$)^[33]。另一项RCT结果也发现,老年原发性高血压患者接受硝苯地平控释制剂单药治疗后的总有效率显著高于硝苯地平缓释制剂($P<0.05$),且未见明显的不良反应^[34]。(3)联合治疗:DISTINCT研究表明,在平均基线收缩压/舒张压为156.5/99.6 mm Hg的高血压患者中,使用硝苯地平GITS联合坎地沙坦治疗相比各自单药疗法,能显著提高疗效(均 $P<0.05$)^[35]。TALEN研究结果提示,使用硝苯地平GITS联合替米沙坦治疗合并糖尿病、代谢综合征或器官损伤的高血压患者,在2周内可使血压降低至140/90 mm Hg以下,实现血压的早期达标^[36]。国内一项针对老年高血压合并糖尿病肾脏病的荟萃分析结果也显示,硝苯地平控释制剂联合缬沙坦相比单药治疗,可显著降低此类患者的收缩压和舒张压(均 $P<0.01$),证明了在常规降压、降糖治疗基础上给予硝苯地平控释制剂治疗,可能提高血压控制效果^[37]。

对于高血压伴慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)的患者,近年来ADRENAL研究结果发现,在RAS抑制剂的基础上使用硝苯地平GITS(60 mg)能够有效降低上述患者的诊室收缩压和舒张压^[38]。

3.3.2 抗动脉硬化效果 ENCORE II 研究结果显示,硝苯地平 GITS 治疗稳定型冠心病患者,相比安慰剂,可使乙酰胆碱介导的内皮血管收缩功能显著改善($P < 0.01$)^[39]。在 INSIGHT 研究中,与利尿剂治疗组相比,接受硝苯地平 GITS(30 mg)治疗后高血压患者的颈总动脉内膜中层厚度未见明显进展,且对冠状动脉钙化进程的抑制更加明显(均 $P = 0.02$)^[40]。这种抗动脉硬化作用,可能为高血压合并动脉硬化或相关脑血管疾病患者的治疗选择提供一定参考。

3.3.3 治疗稳定型冠心病疗效 硝苯地平控释制剂对稳定型冠心病的治疗作用明确。ACTION 研究显示在传统治疗基础上加用硝苯地平 GITS(60 mg)或安慰剂,患者的主要复合终点(死亡、急性 MI、难治性心绞痛、新发心力衰竭、脑卒中、外周血运重建)事件发生率无显著差异($P > 0.05$)^[41];在死亡和任何心血管事件发生风险方面,GITS 组显著低于安慰剂组($P = 0.001$)。对于合并高血压的冠心病患者(约占总人群的 52%),在接受硝苯地平控释制剂治疗后可降低心力衰竭和脑卒中/短暂性脑缺血风险,并减少了冠状动脉造影需求^[42]。

4 硝苯地平不同制剂在高血压治疗中的应用建议

(1)硝苯地平控释制剂(30 mg,1 次/d,不能嚼服和掰开服用)在轻至中度高血压患者的长期治疗中疗效优于缓释制剂;控释制剂维持血药浓度的时间更长、降压更平稳,尤其适用于夜间及清晨增高以及血压明显波动者,且不引起过度降压,如血压控制不达标可增至 60 mg 或联合其他药物。(2)硝苯地平缓释制剂(10~20 mg,2 次/d)治疗过程中,血压控制稳定的患者可继续使用,对治疗依从性差者可换用硝苯地平控释制剂 30 mg(口服,1 次/d),如血压未达标者可联合其他的降压药物。(3)硝苯地平常释制剂(口服,10~20 mg,3 次/d)可应用于因特殊原因无法实施以上推荐方案的高血压患者。此制剂虽具有降压快的特点,但不易控制血药浓度,不推荐作为常用的急诊降压药物。禁忌将硝苯地平常释制剂舌下含服,避免血压过度下降,以防突发的血压下降导致心脑血管事件。

5 硝苯地平不同制剂用于高血压合并症及特殊人群的应用建议

(1)硝苯地平控释制剂 30~60 mg,1 次/d,优先推荐应用人群包括高血压伴稳定型冠心病患者、高血压伴动脉硬化患者、高血压伴糖尿病患者、高血

压伴 CKD 患者、老年高血压患者、妊娠期高血压患者和哺乳期高血压患者^[32,36,38-41,43-45]。(2)硝苯地平缓释制剂 10~20 mg,2 次/d,适用于高血压伴动脉硬化患者、老年高血压患者以及妊娠期高血压患者^[29,32,43-44]。(3)硝苯地平常释制剂 10 mg,3 次/d,最大剂量不超过 60 mg/d,可用于妊娠期高血压,禁忌用于高血压急症的舌下含服。(4)硝苯地平缓/控释制剂也可能适用于伴糖尿病肾病等高血压患者的降压治疗^[37]。

6 硝苯地平不同制剂在临床应用中需要关注的问题

6.1 不良反应 在常见的不良反应方面,少数人使用不同剂型的硝苯地平均可能出现下肢水肿、牙龈肿胀和面红等。其中,服用硝苯地平的平片后患者可能表现为心率增加和更突出的面红症状。随着剂量的增加上述反应会更明显,停药后可消失。

6.2 注意事项 (1)低血压患者慎用任何硝苯地平制剂。(2)急性心肌梗死、急性心力衰竭、严重主动脉瓣狭窄、重度肝功能损害患者慎用任何硝苯地平制剂。(3)硝苯地平制剂与辛伐他汀联用时存在药物间相互作用影响^[46];辛伐他汀剂量不应超过 20 mg。(4)高血压治疗时需规范使用硝苯地平不同制剂,硝苯地平常释制剂常规剂量 3~4 次/d,任何时候均不可将平片舌下含服。硝苯地平缓释制剂与控释制剂均需完整吞服,勿嚼服;药片上有划痕部分缓释制剂[如硝苯地平缓释片(II)],可切开半片服用,但控释制剂不可分开,须完整吞服。因控释制剂需在胃肠道内控制释放,急、慢性腹泻患者可能会影响其作用时效。

7 总结

硝苯地平制剂在中国高血压患者中应用广泛,包括在基层的普及使用。该药的发展经历了剂型设计的演变,并带来了疗效、依从性和安全性等方面的差异。因此,临床医师有必要充分了解不同剂型的硝苯地平制剂,以便合理用药,个体化选择适合的治疗药物和优化联合方案。对于基层医疗机构,降压药物选择还需考虑经济成本等综合因素。从强效、安全、平稳降压的临床需求来看,硝苯地平控释制剂相较于常释制剂及缓释制剂展现出更多的优势,更有利于长期稳定控制血压。未来在高血压和心绞痛的特殊人群的治疗方面,也期待更多高质量的硝苯地平制剂联合方案的研究探索。本共识意见主要基于现有证据,随着研究的进展,相关内容未来有待进一步更新。

硝苯地平规范治疗专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):陈鲁原(广东省人民医院),陈晓平(四川大学华西医院),陈源源(北京大学人民医院),程文立(首都医科大学附属北京安贞医院),崔一民(北京大学临床药理研究所),杜雪平(首都医科大学复兴医院),方力争(浙江大学医学院附属邵逸夫医院),姜一农(大连医科大学附属第一医院),孔祥清(江苏省人民医院),李广平(天津医科大学第二医院),李勇(复旦大学附属华山医院),卢永昕(华中科技大学同济医学院协和医院),马力(首都医科大学附属天坛医院),牟建军(西南交通大学第一附属医院),孙宁玲(北京大学人民医院),汪芳(北京医院),王吉云(首都医科大学附属北京同仁医院),王继光(上海交通大学医学院附属瑞金医院),谢建洪(浙江省人民医院),徐新娟(新疆医科大学第一附属医院),严晓伟(中国医学科学院北京协和医院),张澄(山东大学齐鲁医院),张强(北京大学药学院),张宇清(中国医学科学院阜外医院)

执笔专家:陈源源

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] 张宇清, 李焰生, 曾玲, 等. 中国 11 个城市社区全科医师降压治疗观念及高血压管理现状调查[J]. *中华全科医师杂志*, 2020, 19(9): 799-804. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20200610-00669.
- [3] 秦舟, 吴斌, 田方圆, 等. 全国 8 市 712 192 例高血压患者口服钙通道阻滞剂的使用分析[J]. *临床药物治疗杂志*, 2019, 17(10): 52-56. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2019.10.012.
- [4] 鹿华彦, 胡媛媛, 黄雪蓓. 我院门诊药房抗高血压药临床应用情况分析[J]. *医药前沿*, 2019, 9(33): 26-28.
- [5] Khan KM, Patel JB, Schaefer TJ. Nifedipine[M]. In: *Treasure Island*; StatPearls Publishing, 2022.
- [6] Ojha U, Ruddaraju S, Sabapathy N, et al. Current and emerging classes of pharmacological agents for the management of hypertension[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2022; 22(3): 271-285. DOI: 10.1007/s40256-021-00510-9.
- [7] Basile J. The role of existing and newer calcium channel blockers in the treatment of hypertension[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2004, 6(11): 621-631. DOI: 10.1111/j.1524-6175.2004.03683.x.
- [8] Emanuelsson H, Holmberg S. Mechanisms of angina relief after nifedipine: a hemodynamic and myocardial metabolic study [J]. *Circulation*, 1983, 68(1): 124-130. DOI: 10.1161/01.cir.68.1.124.
- [9] 刘建平. *生物药剂学与药物动力学*[M]. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- [10] MacGregor GA. Nifedipine and hypertension: roles of vasodilation and sodium balance[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1989, 3 Suppl 1: 295-301. DOI: 10.1007/BF00148474.
- [11] Parker JD, D'Iorio M, Floras JS, et al. Comparison of short-acting versus extended-release nifedipine: effects on hemodynamics and sympathetic activity in patients with stable coronary artery disease[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 565. DOI: 10.1038/s41598-019-56890-1.
- [12] 苏雪清. 硝苯地平缓控释制剂研究进展[J]. *北方药学*, 2012, 9(12): 31-32.
- [13] Wonnemann M, Schug B, Schmücker K, et al. Significant food interactions observed with a nifedipine modified-release formulation marketed in the European Union [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2006, 44(1): 38-48. DOI: 10.5414/cpp44038.
- [14] Gao Z, Tian L, Rodriguez JD. Nifedipine release from extended-release solid oral formulations using in vitro dissolution testing under simulated gastrointestinal compression [J]. *J Pharm Sci*, 2020, 109(7): 2173-2179. DOI: 10.1016/j.xphs.2020.03.023.
- [15] Liu L, Xu X. Preparation of bilayer-core osmotic pump tablet by coating the indented core tablet [J]. *Int J Pharm*, 2008, 352(1-2): 225-230. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2007.10.047.
- [16] Rahima-Maoz C, Grossman E, Nussinovitch N, et al. Nifedipine GITS replacing nifedipine SR: ambulatory blood pressure assessment of efficacy[J]. *Cardiology*, 1997, 88 Suppl 3: 43-46. DOI: 10.1159/000177506.
- [17] Simon A, Levenson J. Clinical use of nifedipine GITS in the treatment of hypertension: an overview [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2003, 4(1): 95-106. DOI: 10.1517/14656566.4.1.95.
- [18] Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease [J]. *Circulation*, 1995, 92(5): 1326-1331. DOI: 10.1161/01.cir.92.5.1326.
- [19] Marwick C. FDA gives calcium channel blockers clean bill of health but warns of short-acting nifedipine hazards [J]. *JAMA*, 1996, 275(6): 423-424.
- [20] Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T, et al. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? [J]. *JAMA*, 1996, 276(16): 1328-1331.
- [21] Saladini F, Mancusi C, Bertacchini F, et al. Diagnosis and treatment of hypertensive emergencies and urgencies among Italian emergency and intensive care departments. Results from an Italian survey: progetto GEAR (Gestione dell'Emergenza e urgenza in ARrea critica) [J]. *Eur J Intern Med*, 2020, 71: 50-56. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.10.004.
- [22] 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(10): CD002252. DOI: 10.1002/14651858.CD002252.pub4
- [23] Sridharan K, Sequeira RP. Drugs for treating severe hypertension in pregnancy: a network meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84(9): 1906-1916. DOI: 10.1111/bcp.13649.
- [24] Cifková R, Johnson MR, Kahan T, et al. Peripartum management of hypertension: a position paper of the ESC Council on

- Hypertension and the European Society of Hypertension[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2020, 6(6):384-393. DOI:10.1093/ehjcvp/pvz082.
- [25] Committee on Obstetric Practice. Committee opinion No. 692: emergent therapy for acute-onset, severe hypertension during pregnancy and the postpartum period[J]. *Obstet Gynecol*, 2017, 129(4):e90-e95. DOI:10.1097/AOG.0000000000002019
- [26] Gong L, Zhang W, Zhu Y, et al. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE)[J]. *J Hypertens*, 1996, 14(10):1237-1245. DOI:10.1097/00004872-199610000-00013.
- [27] 徐珂, 侯江红, 吴秀娟, 等. 硝苯地平缓释片联合缬沙坦治疗原发性高血压疗效和安全性的 Meta 分析[J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(8):1554-1558. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2014.08.042.
- [28] Easterling T, Mundle S, Bracken H, et al. Oral antihypertensive regimens (nifedipine retard, labetalol, and methyldopa) for management of severe hypertension in pregnancy: an open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2019, 394(10203):1011-1021. DOI:10.1016/S0140-6736(19)31282-6.
- [29] Shinoda E, Yui Y, Kodama K, et al. Quantitative coronary angiogram analysis: nifedipine retard versus angiotensin-converting enzyme inhibitors (JMIC-B side arm study)[J]. *Hypertension*, 2005, 45(6):1153-1158. DOI:10.1161/01.HYP.0000165677.71421.8c.
- [30] Mancia G, Omboni S, Parati G. Twenty-four hour ambulatory blood pressure in the international nifedipine GITS study intervention as a goal in hypertension treatment (INSIGHT)[J]. *J Hypertens*, 2002, 20(3):545-553. DOI:10.1097/00004872-200203000-00032.
- [31] Park JB, Ha JW, Jung HO, et al. Randomized trial comparing the effects of a low-dose combination of nifedipine GITS and valsartan versus high-dose monotherapy on central hemodynamics in patients with inadequately controlled hypertension: FOCUS study[J]. *Blood Press Monit*, 2014, 19(5):294-301. DOI:10.1097/MBP.0000000000000061.
- [32] Ueng KC, Ningling S, El Maksod A, et al. Efficacy and tolerability of long-acting nifedipine GITS/OROS monotherapy or combination therapy in hypertensive patients: results of a 12-week international, prospective, multicentre, observational study[J]. *Clin Drug Investig*, 2011, 31(9):631-642. DOI:10.2165/11588970-000000000-00000.
- [33] 刘绍义, 陈丽, 张金龙. 硝苯地平控释片与缓释片治疗高血压疗效比较[J]. *中国基层医药*, 2012, 19(23):3558-3559. DOI:10.3760/ema.j.issn.1008-6706.2012.23.020.
- [34] 李全亮. 硝苯地平控释片治疗老年高血压临床疗效分析[J]. *中外医疗*, 2015, 34(32):146-147. DOI:10.16662/j.cnki.1674-0742.2015.32.146.
- [35] Kjeldsen SE, Sica D, Haller H, et al. Nifedipine plus candesartan combination increases blood pressure control regardless of race and improves the side effect profile: DISTINCT randomized trial results[J]. *J Hypertens*, 2014, 32(12):2488-2498. DOI:10.1097/HJH.0000000000000331.
- [36] Mancia G, Parati G, Bilo G, et al. Blood pressure control by the nifedipine GITS-telmisartan combination in patients at high cardiovascular risk: the TALENT study[J]. *J Hypertens*, 2011, 29(3):600-609. DOI:10.1097/HJH.0b013e328342ef04.
- [37] 徐冰珠. 硝苯地平控释片联合缬沙坦治疗老年 DN 合并高血压患者疗效的 Meta 分析[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(9):1814-1818. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2021.09.008.
- [38] Lv R, Chen J, Wang H, et al. Effectiveness and tolerability of nifedipine GITS in patients with chronic kidney disease and uncontrolled hypertension: a prospective, multicenter, observational study (ADRENAL)[J]. *Adv Ther*, 2021, 38(9):4771-4785. DOI:10.1007/s12325-021-01850-3.
- [39] Lüscher TF, Pieper M, Tendera M, et al. A randomized placebo-controlled study on the effect of nifedipine on coronary endothelial function and plaque formation in patients with coronary artery disease: the ENCORE II study[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(13):1590-1597. DOI:10.1093/eurheartj/ehp151.
- [40] Simon A, Gariépy J, Moyse D, et al. Differential effects of nifedipine and co-amilofide on the progression of early carotid wall changes[J]. *Circulation*, 2001, 103(24):2949-2954. DOI:10.1161/01.cir.103.24.2949.
- [41] Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2004, 364(9437):849-857. DOI:10.1016/S0140-6736(04)16980-8.
- [42] Lubsen J, Wagener G, Kirwan BA, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial[J]. *J Hypertens*, 2005, 23(3):641-648. DOI:10.1097/01.hjh.0000160223.94220.29.
- [43] Magee LA, Smith GN, Bloch C, et al. Guideline No. 426: hypertensive disorders of pregnancy: diagnosis, prediction, prevention, and management[J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2022, 44(5):547-571. DOI:10.1016/j.jogc.2022.03.002.
- [44] American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG practice bulletin No. 203: chronic hypertension in pregnancy[J]. *Obstet Gynecol*, 2019, 133(1):e26-e50. DOI:10.1097/aog.0000000000003020.
- [45] Rabi DM, McBrien KA, Sapir-Pichhadze R, et al. Hypertension Canada's 2020 comprehensive guidelines for the prevention, diagnosis, risk assessment, and treatment of hypertension in adults and children[J]. *Can J Cardiol*, 2020, 36(5):596-624. DOI:10.1016/j.cjca.2020.02.086.
- [46] Lee CK, Choi JS, Choi DH. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on the pharmacokinetics of nifedipine in rats: possible role of P-gp and CYP3A4 inhibition by HMG-CoA reductase inhibitors[J]. *Pharmacol Rep*, 2015, 67(1):44-51. DOI:10.1016/j.pharep.2014.08.005.

(收稿日期:2022-10-16)

(本文编辑:顾菊芳)