

缬沙坦联合氨氯地平在老年高血压患者中的不良事件信号挖掘与分析



周 艳, 苏 飞, 朱军军, 吕雄胜

丽水市第二人民医院心内科 (浙江丽水 323000)

【摘要】目的 本研究从美国食品药品监督管理局 (FDA) 不良事件报告系统 (FAERS) 数据库筛选缬沙坦与氨氯地平联用在高血压老年患者中的药物不良事件 (ADE) 信号, 为老年人药物安全监测和临床合理用药提供参考。**方法** 检索 FAERS 数据库中 2004 年第 1 季度—2025 年第 1 季度 60 岁以上的高血压老年患者使用缬沙坦、氨氯地平以及两药联合的相关 ADE 报告, 采用报告比值比法、比例报告比值法对缬沙坦与氨氯地平联用及各自单独使用时的潜在 ADE 信号进行挖掘。利用 MedDRA 26.1 对信号进行系统—器官分类及首选术语描述, 并分析 ADE 发生时间特征。**结果** 共提取 40 276 例 ADE 报告, 单独使用缬沙坦或氨氯地平的 ADE 报告 34 852 例, 联合用药 5 424 例。其中, 两者联用 ADE 报告女性发生率稍高 (58.0%), 以 65~85 岁年龄段报告例数最多 (3 925 例, 66.5%), 最常见 ADE 结果为住院。缬沙坦单独使用检测出 301 种不良信号, 氨氯地平单独使用检测出 312 种不良信号, 两药联用时共检测 408 个不良信号, 分布在各类检查、血管与淋巴管类疾病、各类神经系统疾病、心脏器官疾病、代谢及营养类疾病等。**结论** 缬沙坦与氨氯地平联用相较于单独使用时, ADE 的信号更为显著。因此, 在临床应用中建议密切关注联合用药后可能出现的 ADE, 及时调整两种药物的剂量。

【关键词】 缬沙坦; 氨氯地平; 高血压病; 老年人; FAERS 数据库; 药物不良事件; 合理用药; 信号挖掘

【中图分类号】 R969

【文献标识码】 A

Application of valsartan in combination with amlodipine in adverse reactions in elderly patients with hypertension

ZHOU Yan, SU Fei, ZHU Junjun, LYU Xiongsheng

Department of Cardiology, Lishui Second People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: LYU Xiongsheng, Email: 314741731@qq.com

【Abstract】Objective To identify potential adverse drug event (ADE) signals associated with the concomitant use of valsartan and amlodipine in elderly patients with hypertension by mining the U.S. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database, and provide evidence for pharmacovigilance and rational clinical use. **Methods** ADE reports from the FAERS database between Q1 2004 and Q1 2025 involving patients with hypertension aged ≥ 60 years who received valsartan, amlodipine, or their combination were retrieved. Signal detection was performed using the reporting odds ratio (ROR) and the proportional reporting ratio (PRR). The Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 26.1 was applied for classification by system organ class (SOC) and preferred terms (PT). The time-to-onset (TTO) characteristics of ADE were also analyzed. **Results** A total of 40,276 ADE reports

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202507050

基金项目: 丽水市级自筹类公益性技术应用研究项目 (2022SJZC046)

通信作者: 吕雄胜, 主任医师, Email: 314741731@qq.com

were extracted, including 34,852 reports for valsartan or amlodipine monotherapy and 5,424 for combination therapy. Among the combination therapy reports, females accounted for 58.0%, with the majority in the 65-85 age group ($n=3,925$, 66.5%). Hospitalization was the most common ADE across all three groups. Signal detection identified 301 adverse signals for valsartan, 312 for amlodipine, and 408 for combination therapy, involving categories such as investigations, vascular and lymphatic disorders, nervous system disorders, cardiac disorders, and metabolic and nutritional disorders. **Conclusion** Compared with valsartan or amlodipine monotherapy, concomitant use of valsartan and amlodipine is associated with more prominent ADE signals. Clinicians should pay close attention to potential ADE during combination therapy and adjust drug regimens in a timely manner.

【Keywords】 Valsartan; Amlodipine; Hypertension; Elderly; FAERS database; Adverse drug event; Rational drug use; Signal mining

老年高血压患者是当前全球慢性病防治的重点人群之一。随着人口老龄化进程的加快,高血压的患病率随年龄显著上升,老年人群中高血压的发病率可高达 60%~80%,其中相当一部分为难治性或复杂性高血压^[1]。老年高血压不仅是心血管疾病、脑卒中、慢性肾脏病及死亡率升高的主要危险因素,还常伴随认知功能下降、跌倒风险增加等多重健康不良结局,严重影响老年人的生活质量和生存预期^[2]。老年患者由于机体功能衰退、药代动力学改变、多病共存及多药联用等因素,使血压管理更为复杂^[3]。随着年龄增长,身体机能及肝肾功能的变化会导致药物代谢和清除率下降,药物半衰期延长,从而增加不良反应风险。因此,针对老年高血压人群,制定个体化、温和且安全的降压策略显得尤为重要。

缬沙坦作为一种血管紧张素 II 受体阻断剂,可选择性抑制血管紧张素 II 1 型受体亚型,抑制血管紧张素 II 介导的血管收缩、醛固酮分泌及交感神经活性,达到降压作用,并对心脏和肾脏具有保护效应^[4]。其耐受性良好,与安慰剂相比总体不良反应发生率相似,且与血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI)相比干咳发生率显著降低,尤其适用于 ACEI 不耐受患者^[5]。在老年患者中,缬沙坦通过阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统过度活化,可改善动脉僵硬,延缓靶器官损害进展,且对肾功能影响较小,适合合并慢性肾病者^[6]。氨氯地平为第三代二氢吡啶类钙通道阻滞剂,可抑制血管平滑肌细胞钙离子内流,产生外周血管扩张作用,降低外周阻力及血压^[7]。其半衰期长达 35~50 h,可实现 24 h 平稳降压,且血压波动较小,即使漏服 1 次亦能维持降压效果,适合老年患者长期使

用。氨氯地平不良反应主要为剂量相关性外周水肿、心悸、面部潮红,但总体耐受性良好,且不会引起心率减慢或传导阻滞^[8]。研究显示,氨氯地平不仅能有效降低血压,还能减少脑卒中和冠心病事件的发生,尤其适用于伴动脉硬化的老年人高血压患者^[9]。

近年来,缬沙坦与氨氯地平联合应用在临床上得到广泛推广。二者通过不同作用机制协同降压,能显著改善血压控制率。固定剂量复方制剂简化了用药方案,提高患者依从性,成为控制中重度高血压及单药治疗无效患者的优选方案^[10]。临床试验证实,缬沙坦可降低氨氯地平诱导的水肿发生率,增强老年患者耐受性。对于老年人群而言,联用不仅能增强降压疗效,降低心脑血管风险,还能减少单药剂量相关不良反应,具有良好的应用前景。然而,老年患者因存在药代动力学改变、肝肾功能减退及多病共存,使用此类联用方案时仍需关注潜在不良反应,确保安全的血压管理^[11]。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)不良事件报告系统(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)数据库为上市后药物安全性监测提供了重要的数据来源,有助于在特定人群中发现潜在药物安全性信号^[12]。因此,本研究基于 FAERS 数据库,分析缬沙坦与氨氯地平联用在老年患者中的药物不良事件(adverse drug event, ADE)特征,为临床合理用药及安全管理提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源和筛选

提取 FAERS 数据库中以缬沙坦、氨氯地平为首要怀疑(primary suspect, PS)药物的 ADE 报告。

检索词为“valsartan”“amlodipine”“Diovan”“Norvasc”。使用国际医学用语词典（medical dictionary for regulatory activities, MedDRA）中的首选术语（preferred term, PT）和系统-器官分类（system organ class, SOC）进行标准化编码。按照FDA推荐的重复报告处理标准，根据人口统计学（demographic, DEMO）表的病例标识符（case identifier, CASEID）、FDA相关日期（FDA date, FDA_DT）以及主要标识符（primary identifier, PRIMARYID）排序，对具有相同CASEID的报告，保留FDA_DT值最大的，对于CASEID和FDA_DT均相同的保留PRIMARYID值最大的^[13-14]。纳入标准：年龄60岁以上的患者。排除标准：年龄或性别缺失、ADE描述不完整的报告。

1.2 信号挖掘方法

基于药物相互作用比值失衡四联表（表1），采用比例失衡法中的报告比值比（reporting odds ratio, ROR）法和比例报告比值比（proportional reporting ratio, PRR）法分别评估老年人单独使用缬沙坦、氨氯地平联合用两药与ADE之间的潜在关联^[15]。只有同时满足上述两种检测方法的标准（表2），才算作1个缬沙坦与氨氯地平相关的潜在ADE信号。ROR值越高，表明目标药物与ADE之间的关联越强。ADE发生的事件日期与缬沙坦、氨氯地平首次使用日期之间的时间间隔为不良反应的诱发时间。

2 结果

2.1 一般情况

2004年第1季度至2025年第1季度以缬沙坦、氨氯地平为PS的ADE报告40 276例，其中单独使用缬沙坦、氨氯地平的ADE报告有34 852例，联合用药有5 424例。表3为缬沙坦与氨氯地平联合用药的ADE报告的基本信息。大多数报告来自女性（3 144例）；患者年龄多集中于65~85岁（66.5%）；体重在50~100 kg的报告1 513例；结局以导致住院的患者2 031例（28.8%）和其他3 528例（50.0%）为主，其中导致死亡的有824例（11.7%）；上报国家日本696例（12.8%）最多。剔除不准确、缺失、重复或未知发生时间的报告后，对获得的2 399例报告进行ADE发生时间分析，总体中位数为104 d，ADE发生时间分布情况见图1。31.2%的病例发生ADE时间为0~30 d（749例），另有31.1%的病例发生ADE时间为用药1年后（746例）。

表1 比例失衡四联表

Table 1. Contents of fourfold table of disproportionality

药物	ADE数量		合计
	目标药物	其他药物	
缬沙坦+氨氯地平	a	b	a+b
缬沙坦或氨氯地平	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	N=a+b+c+d

表2 计算公式及阈值

Table 2. Calculation formulas and thresholds

方法	计算公式	阈值
ROR法	$ROR = (a/b) / (c/d) = (a \times d) / (b \times c)$	$a \geq 3$ 且ROR的95%CI下限 >1 则提示生成1个信号
PRR法	$PRR = (a/(a+b)) / (c/(c+d))$	$a \geq 3$ ；PRR的95%CI下限 >1 ； $PRR \geq 2$ 则提示生成1个信号

表3 缬沙坦与氨氯地平联合用药ADE报告基本信息

Table 3. Basic information of adverse event reports for Valsartan and Amlodipine combination therapy

项目	例数	构成比（%）	项目	例数	构成比（%）
性别			报告年份		
女	3 144	58.0	2004—2008年	401	7.4
男	2 261	41.7	2009—2013年	1 596	29.4
不详	19	0.3	2014—2018年	1 275	23.5
年龄（岁）			2019—2023年	1 845	34.0
>85	609	11.2	2024年	239	4.4
60~64	890	16.4	2025年第1季度	68	1.3
65~85	3 925	72.4	发生国家		
体重（kg）			中国	109	2.0
<50	119	2.2	美国	598	11.0
>100	183	3.4	日本	696	12.8
50~100	1 513	27.9	其他国家	2 690	49.6
不详	3 609	66.5	不详	1 331	24.5

续表3

项目	例数	构成比 (%)	项目	例数	构成比 (%)
报告者			结局		
消费者	2977	54.9	住院	2 031	28.8
其他健康专家	397	7.3	死亡	824	11.7
律师	69	1.3	危及生命	320	4.5
医师	1 358	25.0	残疾	165	2.4
医疗专业人员	158	2.9	永久缺陷	10	0.1
药师	259	4.8	先天性异常	1	0.0
不详	206	3.8	其他	3 528	50.0
			不详	179	2.5

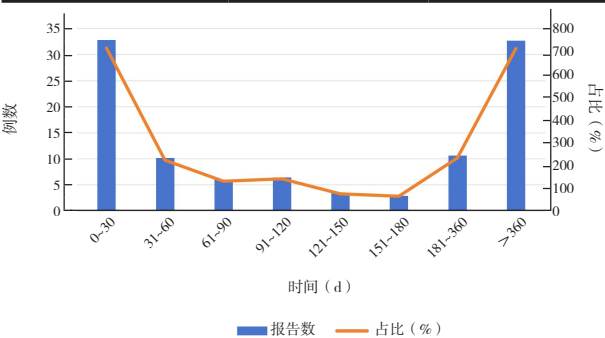


图1 ADE发生时间分布情况
Figure 1. Temporal distribution of ADE occurrence

2.2 缬沙坦联用与缬沙坦单独使用不良反应信号对比

缬沙坦联用氨氯地平与缬沙坦单独使用共有 301 种 ADE 信号，选择频数排名前 30 位的 ADE 见表 4。

2.3 缬沙坦联用与氨氯地平单独使用不良反应信号对比

缬沙坦联用氨氯地平与氨氯地平单独使用共有 312 种 ADE 信号，选择频数排名前 30 位的 ADE 见表 5。

表4 缬沙坦联用与缬沙坦单独使用ADE报告频数前30的信号
Table 4. Top 30 adverse event signals: valsartan plus amlodipine vs. valsartan

PT	频数	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)
血压升高	592	2.05 (1.86, 2.26)	2.03 (214.66)
外周水肿	299	2.22 (1.94, 2.56)	2.21 (133.65)
糖尿病	217	2.10 (1.79, 2.47)	2.09 (84.79)
血压控制不佳	152	2.82 (2.30, 3.46)	2.81 (109.23)
梗死	135	2.24 (1.82, 2.75)	2.23 (61.27)
红斑	97	2.12 (1.67, 2.70)	2.12 (38.93)
收缩压升高	95	2.22 (1.73, 2.84)	2.21 (42.42)
用药过量	66	3.95 (2.83, 5.49)	2.25 (38.94)
耳聋	65	2.31 (1.71, 3.12)	3.94 (77.05)
高血压危象	65	2.65 (1.95, 3.60)	2.31 (31.86)
骨关节炎	63	2.54 (1.87, 3.47)	2.64 (41.84)
哮喘	60	2.15 (1.58, 2.93)	2.54 (37.58)
舒张压降低	53	2.14 (1.54, 2.97)	2.15 (24.92)
尿潴留	51	2.20 (1.57, 3.07)	2.14 (21.73)
胆石症	50	2.58 (1.82, 3.65)	2.19 (22.28)
耳鸣	49	2.39 (1.69, 3.38)	2.57 (30.54)
炎症	48	2.29 (1.62, 3.24)	2.38 (25.71)
高血糖症	43	2.03 (1.41, 2.91)	2.29 (23.00)
尿失禁	40	2.56 (1.74, 3.78)	2.03 (15.39)
肾脏囊肿	39	4.48 (2.87, 6.99)	2.67 (26.23)
痔疮	38	5.32 (3.32, 8.52)	2.56 (24.17)
休克	36	2.15 (1.44, 3.20)	4.48 (52.66)
感觉热	36	2.24 (1.50, 3.34)	5.32 (60.89)
静脉曲张	36	4.14 (2.63, 6.51)	2.15 (14.94)
胃食管反流病	35	2.04 (1.36, 3.04)	2.24 (16.45)
糖尿病控制不佳	34	3.11 (2.01, 4.81)	4.13 (44.46)
咽喉刺激	33	2.08 (1.38, 3.15)	2.03 (12.67)
各种制剂毒性	33	2.35 (1.54, 3.58)	3.11 (28.67)
骨质疏松症	31	2.95 (1.88, 4.65)	2.08 (12.65)
肺转移	31	5.56 (3.28, 9.41)	2.34 (16.71)

表5 缬沙坦联用与氨氯地平单独使用ADE报告频数前30的信号

Table 5. Top 30 ADE signals frequencies of valsartan combined with amlodipine and amlodipine monotherapy

PT	例数	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)
血压升高	592	2.46 (2.21, 2.75)	2.43 (273.66)
死亡	294	2.19 (1.88, 2.55)	2.17 (106.73)
脑血管意外	238	2.81 (2.35, 3.37)	2.80 (139.90)
血压降低	231	2.42 (2.03, 2.89)	2.41 (104.07)
糖尿病	217	4.97 (3.99, 6.19)	4.94 (251.41)
产品使用过程中的技术性错误	203	10.86 (8.04, 14.66)	10.79 (379.63)
心力衰竭	161	2.66 (2.15, 3.30)	2.66 (86.54)
心律失常	154	3.08 (2.45, 3.87)	3.07 (104.06)
肾衰	142	2.11 (1.70, 2.62)	2.10 (47.41)
血葡萄糖升高	142	4.31 (3.32, 5.58)	4.29 (143.87)
心肌梗死	140	2.23 (1.78, 2.78)	2.22 (53.05)
梗死	135	17.69 (11.27, 27.76)	17.61 (296.76)
血肌酐升高	130	2.37 (1.88, 2.99)	2.36 (56.10)
贫血	127	2.24 (1.78, 2.83)	2.24 (48.88)
记忆受损	123	2.36 (1.86, 2.99)	2.35 (52.71)
高钾血症	121	2.02 (1.60, 2.55)	2.02 (36.61)
尿路感染	91	2.38 (1.80, 3.14)	2.37 (39.67)
心脏疾病	83	2.23 (1.67, 2.97)	2.23 (31.61)
大脑梗死	82	5.48 (3.79, 7.93)	5.47 (103.21)
言语障碍	80	2.47 (1.83, 3.33)	2.47 (37.63)
血压异常	79	3.44 (2.48, 4.77)	3.43 (62.14)
白内障	75	2.18 (1.61, 2.94)	2.17 (27.09)
给用了不正确的剂量	74	2.76 (2.01, 3.80)	2.76 (42.33)
产品处方错误	68	2.75 (1.97, 3.84)	2.75 (38.68)
耳聋	65	3.40 (2.37, 4.87)	3.39 (50.29)
2019新型冠状病毒	65	4.35 (2.96, 6.39)	4.34 (66.53)
神经紧张不安	63	2.26 (1.63, 3.15)	2.26 (24.78)
骨关节炎	63	3.18 (2.22, 4.55)	3.17 (44.54)
肾脏疾病	61	2.31 (1.65, 3.23)	2.30 (24.98)

2.4 不良反应信号累及系统器官

缬沙坦联用氨氯地平共 408 种 ADE 信号，按照频次排列出前 30 种，具体见表 6。将其与在 MedDRA 中的系统器官分类进行对应，共映射到

25 个 SOC 系统中，按总报告频数依次进行排列，前 5 位累及的 SOC 分别为各类检查、血管与淋巴管类疾病、各类神经系统疾病、心脏器官疾病、代谢及营养类疾病，具体见表 7。

表6 缬沙坦联用氨氯地平ADE报告频数前30的信号

Table 6. Top 30 signals in ADE reports for valsartan combined with amlodipine

PT	例次	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)
血压升高	533	6.80 (6.23, 7.41)	6.67 (2 552.81)
高血压	367	3.67 (3.31, 4.07)	3.63 (697.46)
低血压	272	2.39 (2.12, 2.7)	2.38 (217.55)
外周水肿	231	3.22 (2.83, 3.67)	3.20 (348.95)
脑血管意外	225	2.39 (2.10, 2.73)	2.38 (179.55)
血压降低	219	5.98 (5.23, 6.83)	5.93 (891.39)
糖尿病	201	6.93 (6.03, 7.97)	6.89 (1 002.18)
产品使用过程中的技术性错误	201	2.25 (1.96, 2.59)	2.24 (138.49)
心律失常	144	5.79 (4.91, 6.82)	5.76 (561.71)
心力衰竭	143	2.62 (2.22, 3.09)	2.61 (142.02)
梗死	134	34.67 (29.13, 41.26)	34.49 (4 139.58)
血压控制不佳	128	36.38 (30.43, 43.48)	36.19 (4151.15)

续表6

PT	例次	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)
记忆受损	116	2.19 (1.82, 2.63)	2.19 (74.47)
低钠血症	110	2.41 (1.99, 2.90)	2.40 (89.64)
高钾血症	107	3.78 (3.13, 4.58)	3.77 (216.89)
血肌酐升高	106	2.65 (2.19, 3.21)	2.65 (108.38)
收缩压升高	83	6.19 (4.98, 7.69)	6.17 (356.54)
血压波动	80	6.50 (5.21, 8.10)	6.48 (367.27)
血压异常	75	7.57 (6.03, 9.51)	7.55 (421.70)
脑梗死	72	3.94 (3.13, 4.97)	3.93 (156.66)
言语障碍	71	3.03 (2.40, 3.82)	3.02 (95.72)
药物不耐受	69	2.22 (1.75, 2.81)	2.21 (45.73)
产品处方错误	67	5.96 (4.69, 7.59)	5.95 (273.52)
耳聋	63	5.60 (4.37, 7.18)	5.59 (235.30)
心绞痛	59	3.51 (2.72, 4.54)	3.51 (105.31)
神经紧张不安	59	2.61 (2.02, 3.37)	2.61 (58.21)
肾脏疾病	59	2.57 (1.99, 3.32)	2.57 (56.29)
骨关节炎	57	2.79 (2.15, 3.62)	2.78 (64.91)
体液潴留	55	2.04 (1.56, 2.66)	2.04 (28.98)
应激	54	2.54 (1.95, 3.33)	2.54 (50.32)

表7 缬沙坦与氨氯地平联用ADE信号累及系统器官

Table 7. SOC affected by ADE of valsartan in combination with amlodipine

SOC	PT	总频次
各类检查	血压升高、血压降低、血肌酐升高收缩压升高、血压异常、血胆固醇升高、舒张压降低、血尿素升高、血钠降低、心率降低、血钾升高、L-谷氨酰转移酶升高、肾小球滤过率降低、血葡萄糖异常、血甘油三酯升高等	1 694
血管与淋巴管类疾病	高血压、低血压、梗死、血压控制不佳、血压波动、高血压危象、静脉曲张、动脉闭塞性疾病、缺血、动脉硬化等	1 275
各类神经系统疾病	脑血管意外、记忆受损、脑梗死、言语障碍、阿尔茨海默型痴呆、运动失调、失语、偏瘫、运动机能减退等	857
心脏器官疾病	心律失常、心力衰竭、心绞痛、心脏呼吸骤停、心脏扩大、慢性心力衰竭、不稳定型心绞痛、心肌缺血、室性期外收缩、左心室肥大等	807
代谢及营养类疾病	糖尿病、低钠血症、高钾血症、体液潴留、2 型糖尿病、糖尿病控制不佳、高脂血症等	654
各类损伤、中毒及操作并发症	产品使用过程中的技术性错误、产品处方错误、意外事故、给予了禁忌产品、下肢骨折等	514
全身性疾病及给药部位各种反应	外周水肿、药物不耐受、炎症、伴随疾病恶化、步态无力、面部水肿等	509
肾脏及泌尿系统疾病	肾脏疾病、尿频、尿潴留、排尿困难、肾脏囊肿等	312
良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	肺转移、基底细胞癌、肾细胞癌等	295
精神病类	神经紧张不安、应激、恐惧、进食障碍等	289
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	骨关节炎、肢体不适、脊柱疾病等	196
胃肠系统疾病	胃炎、痔疮、裂孔疝等	187
耳及迷路类疾病	耳聋、耳鸣等	142
眼器官疾病	失明、青光眼等	127
感染及感染类疾病	丹毒等	114
呼吸系统、胸及纵隔疾病	呼吸停止、窒息等	110
肝胆系统疾病	胆石症、肝囊肿	52
各种手术及医疗操作	支架放置、心脏起搏器植入、血管成形术、冠状血管成形术、经皮冠状动脉介入治疗、动脉导管插管	49
产品问题	产品污染、产品可获性问题、产品供应问题、产品杂质、产品召回	46
生殖系统及乳腺疾病	前列腺肥大、良性前列腺增生、乳房硬块、前列腺阻塞、乳腺囊肿	34
皮肤及皮下组织类疾病	皮肤病、色素沉着障碍、神经性皮炎、结节性红斑	25
血液及淋巴系统疾病	肾源性贫血、小红细胞性贫血、正常色素性贫血、维生素B ₁₂ 缺乏性贫血	21
内分泌系统疾病	甲状腺疾病	21

注：SOC分布中含6个以上的ADE信号仅列出频次≥20例者。

3 讨论

本研究通过 ADE 信号挖掘发现, 两药联用相较于单药治疗呈现出更为复杂的安全性特征。从时间分布特征来看, 缬沙坦、氨氯地平单独用药与联合用药的 ADE 诱发时间均成双峰分布, 即 0~30 d 内与用药 1 年后均有三分之一的报告案例出现 ADE。这一发现与既往关于降压药物 ADE 发生时间的研究结果相吻合。用药初期的 ADE 可能与药物的急性药理作用相关, 包括血管扩张导致的血压波动、电解质紊乱等即时效应^[16]。其次, 长期用药后出现的 ADE 则可能涉及药物代谢产物的累积效应、靶器官的慢性适应性改变等机制^[17]。这可能与老年人特有的药代动力学特点有关。一方面, 老年人肝肾功能减退导致药物清除率下降, 使得长期用药后更易出现药物蓄积; 另一方面, 老年患者多病共存的特点使得其对各器官系统的药物敏感性增加, 既容易出现初始用药不耐受, 又可能在长期暴露后表现出迟发性毒性^[18-19]。

在心血管系统方面, 两药联用呈现出显著的血压双向调节现象, 具体表现为: 血压升高与血压降低并存。这种双向调节作用可能是由于两药分别通过不同机制影响血管张力所致。缬沙坦通过阻断血管紧张 II 1 型受体减少血管收缩, 而氨氯地平则通过抑制钙通道直接扩张血管, 两者的协同作用可能导致血压调控系统失衡^[20]。特别值得关注的是, 联用方案与多项严重心血管 ADE 呈现强相关性, 包括慢性心力衰竭和静脉曲张。这些信号在单药治疗组均未达到显著性水平, 提示其特异性存在于联合用药情境。结合 ADE 的诱发时间, 多集中在用药后 3~6 个月, 符合药物蓄积效应的时程特征。在神经系统方面, 联用组显示出独特的神经认知功能障碍信号, 包括阿尔茨海默型痴呆。这些信号强度显著高于单药治疗组, 其潜在机制可能涉及了两药协同增加血脑屏障通透性; 长期血压过度降低导致脑灌注不足和药物代谢产物在中枢神经系统的累积毒性^[21]。代谢系统方面, 联用组表现出更显著的糖代谢紊乱风险, 包括新发糖尿病和血葡萄糖升高。可能存在急性胰岛素抵抗和慢性 β 细胞功能损伤双重机制。在肾脏安全性方面, 联用组特有的肾动脉狭窄信号尤为突出。病理生理学分析表明, 这可能是由于两药协同作用导致肾小球入球小动脉过度扩张,

继发性肾素-血管紧张素系统激活和血管重构代偿性改变^[22]。研究还发现, 联用组的药物管理相关 ADE 显著增多, 包括产品使用技术性错误和伴随疾病恶化, 这些信号突出反映了老年患者联合用药管理的复杂性, 提示临床需要建立更完善的用药指导与监测体系。

本研究结果对不同人群的临床实践具有差异化启示。已有研究表明, 中西方人群在药物代谢酶(如细胞色素 P450 亚型)、受体敏感性以及常见合并用药模式方面存在差异, 这可能影响药物暴露水平与不良反应谱。因此, 在中国老年高血压人群中, 还需结合共病负担与多重用药情况进行综合考量。进一步研究应在本土人群中验证, 以增强对临床实践的指导价值。同时, FAERS 属于自发报告数据库, 可能存在报告偏倚、漏报及重复报告^[23]。以及 ROR 方法仅能提示药物与不良反应的统计学关联, 不能确证因果关系^[24]。老年患者多药联用情况普遍, 不能完全排除其他药物对 ADE 的干扰, 可能对结果的准确性产生影响。未来仍需通过设计良好的前瞻性研究进一步验证这些发现。

基于上述研究结果, 建议临床医师在联合使用缬沙坦与氨氯地平时应特别注意: 一是不仅需要关注降压药物治疗初期的急性不良反应, 更应重视长期用药后的迟发性毒性监测, 105 d 的中位发生时间提示在用药 3 个月左右是一个关键监测节点, 可能需要加强这个时期的随访观察; 二是对老年患者进行定期认知功能评估; 三是密切监测血糖、肾功能等指标; 四是对于出现严重 ADE 的患者应及时调整用药方案。这些措施将有助于提高两药联用的安全性, 为临床合理用药提供参考。

参考文献

- 1 Li L, Duan L, Xu Y, et al. Hypertension in frail older adults: current perspectives[J]. *PeerJ*, 2024, 12: e17760. DOI: [10.7717/peerj.17760](https://doi.org/10.7717/peerj.17760).
- 2 Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly[J]. *Drug Metab Rev*, 2009, 41(2): 67-76. DOI: [10.1080/03602530902722679](https://doi.org/10.1080/03602530902722679).
- 3 Oliveros E, Patel H, Kyung S, et al. Hypertension in older adults: assessment, management, and challenges[J]. *Clin Cardiol*, 2020, 43(2): 99-107. DOI: [10.1002/clc.23303](https://doi.org/10.1002/clc.23303).
- 4 Markham A, Goa KL. Valsartan. a review of its pharmacology and therapeutic use in essential hypertension[J]. *Drugs*, 1997, 54(2):

- 299–311. DOI: [10.2165/00003495-199754020-00009](https://doi.org/10.2165/00003495-199754020-00009).
- 5 Zhou W, Yang X, Jin J, et al. The efficacy and safety of sacubitril/valsartan in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int Urol Nephrol*, 2024, 56(1): 181–190. DOI: [10.1007/s11255-023-03599-w](https://doi.org/10.1007/s11255-023-03599-w).
- 6 Huang QF, Li Y, Wang JG. Overview of clinical use and side effect profile of valsartan in Chinese hypertensive patients[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2013, 8: 79–86. DOI: [10.2147/DDDT.S38617](https://doi.org/10.2147/DDDT.S38617).
- 7 Wang JG, Palmer BF, Anderson KV, et al. Amlodipine in the current management of hypertension[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2023, 25(9): 801–807. DOI: [10.1111/jch.14709](https://doi.org/10.1111/jch.14709).
- 8 Drugs for hypertension[J]. *Med Lett Drugs Ther*, 2024, 66(1703): 81–88. DOI: [10.58347/tml.2024.1703a](https://doi.org/10.58347/tml.2024.1703a).
- 9 Sofy AA, Abdelsattar AT, Mohammed OM, et al. Amlodipine compared with benidipine in the management of hypertension: a systematic review and Meta-analysis[J]. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2020, 27(6): 527–537. DOI: [10.1007/s40292-020-00412-y](https://doi.org/10.1007/s40292-020-00412-y).
- 10 Plosker GL, Robinson DM. Amlodipine/valsartan: fixed-dose combination in hypertension[J]. *Drugs*, 2008, 68(3): 373–381. DOI: [10.2165/00003495-200868030-00008](https://doi.org/10.2165/00003495-200868030-00008).
- 11 Carey RM, Moran AE, Whelton PK. Treatment of hypertension: a review[J]. *JAMA*, 2022, 328(18): 1849–1861. DOI: [10.1001/jama.2022.19590](https://doi.org/10.1001/jama.2022.19590).
- 12 Morris R, Ali R, Cheng F. Drug repurposing using FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Database[J]. *Curr Drug Targets*, 2024, 25(7): 454–464. DOI: [10.2174/0113894501290296240327081624](https://doi.org/10.2174/0113894501290296240327081624).
- 13 Egberts AC, Meyboom RH, van Puijenbroek EP. Use of measures of disproportionality in pharmacovigilance: three Dutch examples[J]. *Drug Saf*, 2002, 25(6): 453–458. DOI: [10.2165/00002018-200225060-00010](https://doi.org/10.2165/00002018-200225060-00010).
- 14 Norén GN, Bate A, Orre R, et al. Extending the methods used to screen the WHO drug safety database towards analysis of complex associations and improved accuracy for rare events[J]. *Stat Med*, 2006, 25(21): 3740–3757. DOI: [10.1002/sim.2473](https://doi.org/10.1002/sim.2473).
- 15 Sakaeda T, Tamon A, Kadoyama K, et al. Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System[J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(7): 796–803. DOI: [10.7150/ijms.6048](https://doi.org/10.7150/ijms.6048).
- 16 Sheppard JP, Benetos A, McManus RJ. Antihypertensive deprescribing in older adults: a practical guide[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2022, 24(11): 571–580. DOI: [10.1007/s11906-022-01215-3](https://doi.org/10.1007/s11906-022-01215-3).
- 17 Huang L, Zhang Y, Xing L, et al. Pharmacological research progress of novel antihypertensive drugs[J]. *Discov Med*, 2024, 36(184): 882–897. DOI: [10.24976/Discov.Med.202436184.83](https://doi.org/10.24976/Discov.Med.202436184.83).
- 18 Wira CR 3rd, Kearns T, Fleming–Nouri A, et al. Considering adverse effects of common antihypertensive medications in the ED[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2024, 26(8): 355–368. DOI: [10.1007/s11906-024-01304-5](https://doi.org/10.1007/s11906-024-01304-5).
- 19 Zhang Y, Zhao X, Huang H, et al. Network Meta-analysis of sacubitril/valsartan for the treatment of essential hypertension[J]. *Clin Res Cardiol*, 2023, 112(7): 855–867. DOI: [10.1007/s00392-022-02120-0](https://doi.org/10.1007/s00392-022-02120-0).
- 20 Singh J, Elton A, Kwa M. Comparison of various calcium antagonist on vasospastic angina: a systematic review[J]. *Open Heart*, 2023, 10(1): e002179. DOI: [10.1136/openhrt-2022-002179](https://doi.org/10.1136/openhrt-2022-002179).
- 21 Liberman AL, Razzak J, Lappin RI, et al. Risk of major adverse cardiovascular events after emergency department visits for hypertensive urgency[J]. *Hypertension*, 2024, 81(7): 1592–1598. DOI: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.22885](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.22885).
- 22 Kumari K, Sinha R, Toppo MS, et al. Blood pressure reducing potential and renoprotective action of cilnidipine among hypertensive patients suffering from chronic kidney disease: a meta-analysis[J]. *Cureus*, 2023, 15(4): e37774. DOI: [10.7759/cureus.37774](https://doi.org/10.7759/cureus.37774).
- 23 Dou W, Liu X, An P, et al. Real-world safety profile of tetracyclines in children younger than 8 years old: an analysis of FAERS database and review of case report[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2024, 23(7): 885–892. DOI: [10.1080/14740338.2024.2359615](https://doi.org/10.1080/14740338.2024.2359615).
- 24 Li D, Wang H, Qin C, et al. Drug-induced acute pancreatitis: a real-world pharmacovigilance study using the FDA Adverse Event Reporting System Database[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2024, 115(3): 535–544. DOI: [10.1002/cpt.3139](https://doi.org/10.1002/cpt.3139).

收稿日期: 2025 年 07 月 13 日 修回日期: 2025 年 08 月 28 日
本文编辑: 李 阳 钟巧妮