

高血压药物治疗进展

周 炜, 郭小梅

(华中科技大学同济医学院附属同济医院心内科, 武汉 430030)

[摘要] 大量循证医学资料表明, 要改善高血压的长期预后, 绝大多数患者通常需要终身服用降压药物, 而且大多数需要服用 2 种以上抗高血压药物。如何根据患者的具体情况, 科学合理的使用降压药物, 以提高长期治疗的效果和依从性, 是广大临床医师和患者共同面临的重要问题。该文参阅近年来国内外降压药物治疗的文献和高血压治疗新指南, 结合作者的临床用药经验, 总结降压药物的新进展和研究新动向。

[关键词] 高血压药物; 药物治疗

[中图分类号] R972.4; R544.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2010)01-0036-04

目前, 临床常用的降压药物有 5 大类, 即钙通道阻滞药 (CCB)、血管紧张肽转化酶抑制剂 (ACEI)、血管紧张肽 II 受体阻滞药 (ARB)、 β 受体阻滞药及利尿药。对于大部分 1 级高血压患者, 心血管事件风险较低, 降压目标 $< 140/90$ mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 通常采用单药治疗。对于大部分 2, 3 级高血压患者, 特别是高危和极高危者, 一方面其血压水平较高, 其目标血压通常要求 $< 130/80$ mmHg, 降压幅度较一般高血压患者更大, 另一方面, 此类高血压患者常并发多种代谢异常和靶器官损害, 所以常常需要联合治疗, 其优势在于降压及靶器官保护效应叠加, 而药物不良反应相互抵消, 最终减少心脑血管事件, 改善预后。

1 单药降压治疗的选择

1.1 CCB CCB 是目前国内外应用最广泛的降压药, 其主要通过阻滞 L-钙通道, 降低血管平滑肌细胞内钙浓度, 扩张动脉而降压, 还具有改善冠脉、肾脏和脑部血流动力学、抗动脉粥样硬化、抗心肌肥厚、保护血管内皮细胞、抑制血小板聚集等作用。根据目前相关的循证医学资料, 主张首选第三代长效二氢吡啶类 CCB, 如氨氯地平、左旋氨氯地平、拉西地平等, 其降压疗效确切, 抗动脉粥样硬化作用较强, 可明显减少脑卒中和冠心病心肌梗死的发生率, 对糖脂代谢无不良影响, 也是联合治疗最常用的药物。其优选适应证包括

单纯收缩期高血压、心绞痛、左室肥厚、颈动脉/冠状动脉粥样硬化、周围血管疾病、妊娠^[1]。对并发室上速患者可用非二氢吡啶类 CCB。对于经济困难者才考虑使用第一代二氢吡啶类 CCB, 如长效硝苯地平等。CCB 的不良反应较少, 如踝部水肿等。

1.2 ACEI 与 ARB ACEI 与 ARB 都属于肾素-血管紧张肽-醛甾酮系统 (RAAS) 拮抗药, 可抑制全身及局部组织过度激活的 RAAS 系统, 发挥有效降压、抗心肌细胞肥大和血管平滑肌细胞增生、抗动脉粥样硬化、改善肾脏血流灌注、抗肾小球基底膜增生、增加胰岛素敏感性等作用, 在多种心血管疾病中具有较广的临床适应证。ACEI 具有很强的类效应, 拥有最广泛的降压治疗优选适应证, 包括高血压及/或左室肥厚、心力衰竭、左室功能异常、动脉粥样硬化、稳定性冠心病、心肌梗死后、房颤、糖尿病、非糖尿病肾病、蛋白尿或微量蛋白尿、代谢综合征^[1]。不良反应有咳嗽、过敏性血管性水肿、肾功能不全加重、高血钾和致畸形。目前主张选用长效 ACEI 制剂, 如苯那普利、培哚普利、福辛普利、雷米普利等。对于经济困难者才使用卡托普利。

近年来大量的临床研究已确立了 ARB 有效的降压药物地位, 不仅用于不能耐受 ACEI 患者的替代降压治疗, 还可直接用于大多数高血压患者。ARB 的禁忌证与 ACEI 大致相同, 但无致干咳嗽作用, 其他不良反应的发生率也稍低于 ACEI, 具有良好的耐受性。十分值得注意的是, ARB 类药物的适应证存在很大的差异性。除具有高血压、心室肥厚、非糖尿病蛋白尿等适应证外, 缬沙坦和坎地沙坦尚可用于慢性心力衰竭的治疗和预防; 而氯沙坦有较强的促进尿酸排泄作用, 特别适用于高血压并发高尿酸血症患者^[2]。最新的 KYOTO HEART 和 JIKEI HEART 研究、VALUE-Asia 亚组分析表明, 缬沙坦不仅具有良好的降压达标作用,

[收稿日期] 2009-07-09 **[修回日期]** 2009-08-15

[作者简介] 周 炜 (1979 -), 男, 湖北武汉人, 在读博士, 专业方向: 冠心病的治疗新进展。电话: 027 - 62175279, E-mail: wzhou@live.cn。

[通讯作者] 郭小梅 (1959 -), 男, 湖北大冶人, 主任医师, 教授, 博士生导师, 主要研究方向为介入心脏病学及分子心脏病学。电话: 027 - 83663607, E-mail: xmguo@tjh.tjmu.edu.cn。

而且还具有显著的降压外靶器官保护作用,如显著降低心脑血管事件复合终点危险度 39%~45%,降低卒中危险度 40%~45%,降低心绞痛发病危险度 49%~65%,降低心力衰竭住院危险度 47%,降低新发糖尿病危险度 33%^[3~5]。因此,缬沙坦的临床适应证与 ACEI 基本一致,可用于多种心血管病的治疗和预防。

1.3 β 受体阻滞药 β 受体阻滞药可对抗交感神经过度激活,抑制肾素释放,具有一定的降压作用。近年来发现, β 受体阻滞药在糖脂代谢方面的不良反应可导致新发糖尿病增多,部分抵消了其降压的益处^[6,7]。新近还有研究指出, β 受体阻滞药降低心率和收缩外周血管,使动脉壁压力反射波更多叠加于收缩后期,导致中心动脉压降低幅度不足,而中心动脉压比肱动脉压更能反映心脏负荷和预测心血管事件^[8~11]。由此认为,虽然 β 受体阻滞药降低肱动脉压作用与 ACEI/ARB 和 CCB 差异无显著性,但在降低心血管终点事件方面却弱于后者。因此,英国和欧洲等多个高血压指南不再将 β 受体阻滞药列入单药治疗的一线药物。

笔者认为,对于一般高血压患者而言,可以不首选 β 受体阻滞药降压,特别不宜用于代谢综合征患者、无冠心病和心力衰竭并发症的糖尿病患者、老年高血压患者。但对于下列患者仍然优选 β 受体阻滞药:高血压伴冠心病(稳定/不稳定型心绞痛、心肌梗死后)、慢性心力衰竭、快速性心律失常;高血压伴交感神经活性增高(心脏神经症、社会心理应激者、焦虑者、围手术期高血压、甲状腺机能亢进症);肾性高血压;妊娠高血压及青光眼等。值得注意的是, β 受体阻滞药作为降压药,不应再使用阿替洛尔,应优选长效 β 受体阻滞药如长效倍他乐克、比索洛尔、卡维地洛和阿罗洛尔,它们对 β_1 受体选择性更强,后二者兼有扩管、抗氧化、促进一氧化氮(NO)合成、改善凝血状态及保护内皮细胞等多种功能,且代谢方面的不良反应很小^[12,13]。

1.4 利尿药 利尿药可排钠,减少血容量,降低外周血管阻力,降压疗效肯定,在防治心血管事件中能发挥一定作用。但是,利尿药的不良反应日益引起人们的关注,特别是引起机体代谢紊乱,导致低血钾、高血糖、高脂血症和高尿酸血症等,增加新发糖尿病的风险,可抵消利尿药降压所带来的部分益处。因此,一般不主张将利尿药列为一线降压药单独使用,而是作为 ACEI 和 ARB 联合降压治疗的优选药物。利尿药特别不适用于高血压合并代谢综合征、糖尿病、高尿酸血症、冠心病严重心肌缺血及低血钾患者。

用于降压目的的利尿药,主张选择小剂量弱效利尿

药。噻嗪类利尿药适用于老年人的单纯收缩期高血压、高血压并发心力衰竭、高盐摄入者,常用氢氯噻嗪剂量为 $12.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。醛甾酮受体拮抗剂适用于心力衰竭、心肌梗死后,原发性醛甾酮增多症所致高血压,常用螺内酯(安体舒通)剂量为 $20 \sim 40 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。由于强效利尿药不良反应多,通常不主张用于一般高血压患者,只严格用于顽固性严重心力衰竭和严重肾功能衰竭患者,常用呋塞米(速尿)剂量为 $20 \sim 40 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。呋达帕胺的功能分类属于血管扩张剂,具有一定钙通道拮抗作用,只有微弱利尿作用,对糖脂代谢影响较少。

总之,目前抗高血压单药治疗比较推崇 AC 方案,即首选 CCB、ACEI 或 ARB 类药物。对于特殊高血压患者和经济严重困难的高血压患者,才考虑选用利尿药和 β 受体阻滞药。但基于大部分高血压患者都需要通过联合治疗方能达到目标血压,选择哪种药物作为起始治疗又变得不很重要。

2 联合降压治疗的方案选择

有荟萃分析结果显示,单用 ACEI、CCB、噻嗪类利尿药或 β 受体阻滞药 4 类药物,收缩压降幅分别为 6.8, 8.4, 7.3 和 9.3 mmHg。当这 4 类药两两联合使用时,收缩压降幅约增加 2 倍,而单药剂量加倍时,收缩压降幅仅增加约 20%。这充分表明,联合降压治疗的效果具有显著的累加效应^[14,15]。

降压药物按基本药理作用可分为 2 类:一类是容量依赖性为主的降压药,如利尿药、CCB;另一类为 RAAS 和交感神经抑制为主的降压药,包括 ACEI、ARB 和 β 受体阻滞药。选用机制不同的降压药物联合,不仅可显著增强降压效果,而且可提高抗动脉硬化和靶器官保护效果,还可相互抵消彼此的不良反应。在笔者的临床实践中,通常以 ACEI、ARB、CCB 三类药物为主角,以利尿药为配角。ACEI 或 ARB + 利尿药是目前最常用的较强效降压组合方案,而 ACEI 或 ARB + CCB 则是最强效的降压和抗动脉粥样硬化方案。目前,降压药的联合治疗已经更趋于合理、个体化,重心放在降低心脑血管病终点事件上。比较推荐的降压组合方案见图 1。

2.1 ACEI 或 ARB + CCB HASEBE 等^[16]研究表明,氨氯地平 + 培哚普利联用,在控制高血压、减少心脑血管事件、总病死率和新发糖尿病方面显著优于阿替洛尔 + 苻氟噻嗪的治疗。NICE 研究发现,坎地沙坦 + 硝苯地平控释片在降压达标率和蛋白尿减少方面显著优于坎地沙坦单药大剂量组。JAMERSON 等^[17]研究发现,贝那普利 + 氨氯地平比贝那普利 + 氢氯噻嗪能进一步有效降低血压,更能进一步显著降低主要终点事

件,包括心血管病死亡、脑卒中和心肌梗死的发生率。这些研究表明,ACEI + CCB 或 ARB + CCB 具有最强的降压疗效和最佳的心、脑、肾靶器官保护作用。

噻嗪类利尿药

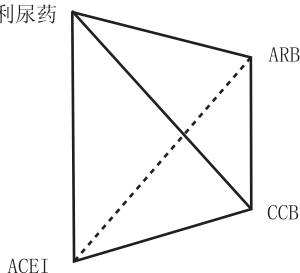


图1 降压治疗采用的联合方案

在 ACEI + CCB 或 ARB + CCB 的优化方案中,CCB 直接扩张动脉,ACEI/ARB 通过阻断 RAAS 也具有扩张动、静脉作用,因而与 CCB 有协同强效降压效果;RAS 抑制剂与 CCB 均具有改善内皮功能、减少胶原基质形成、改善动脉顺应性、减少氧化应激、抗动脉粥样硬化、稳定粥样硬化斑块的作用,因此两者联用可增强抗动脉硬化作用,还可强化靶器官保护效果。ACEI/ARB 降低交感神经活性,消除 CCB 激活交感神经的不良反应;ACEI/ARB 具有弱效利尿作用,可消除 CCB 所致踝部水肿的不良反应。该联合降压方案主要适用于 2 或 3 级高血压,顽固性高血压,高血压并发动脉粥样硬化、冠心病、心脑血管靶器官损害及主动脉夹层患者。

2.2 ACEI 或 ARB + 利尿药 ACEI 或 ARB + 利尿药是最常用和较强效的降压方案,比 ACEI 或 ARB + CCB 少降低血压 2 ~ 4 mmHg。从机制上看该方案是比较合理的联合用药。利尿药激活 RAAS,可增强 ACEI 或 ARB 对 RAAS 的抑制作用;ACEI/ARB 还可克服利尿药所致的低血钾、血糖升高等代谢性不良反应。DAHLOF 等^[18]研究发现,氯沙坦 + 氢氯噻嗪与阿替洛尔 + 氢氯噻嗪两组降压幅度相同,而前者对降低终点事件、脑卒中、新发糖尿病以及改善左室肥厚的益处更多,而不良反应较少。MACMAHON 等^[19]研究显示,培哚普利 + 吡嗪帕胺在降压幅度和降低卒中风险方面都显著优于培哚普利单药治疗。BECKETT 等^[20]研究主要为高龄老年患者降压治疗提供循证医学证据,采用吡嗪帕胺缓释片作为基础药物,必要时加用培哚普利。与安慰剂相比,治疗组血压显著下降,全因死亡率、致死性脑卒中、心力衰竭均显著降低。而且,治疗组的严重不良事件发生率显著低于安慰药组。该联合降压方案主要适用于 2 ~ 3 级高血压、顽固性高血压、高血压合并心力衰竭及老年高血压患者。

2.3 CCB + β 受体阻滞药 β 受体阻滞药降低心排量及心率,并抑制 CCB 引起的反射性交感兴奋;而

CCB 扩张血管,两者合用降压作用加强。但 CCB 不能抵消 β 受体阻滞药对糖脂代谢的不良影响。MANCIA 等^[21]研究发现,硝苯地平缓释片 + 阿替洛尔和复方阿米洛利 + 阿替洛尔两组降压幅度和一级终点心脑血管事件减少相似。但在减少二级终点新发糖尿病、周围血管病、颈动脉内中膜厚度、冠脉钙化及血肌酐水平方面,前者显著优于后者。这表明 CCB + β 受体阻滞药还具有一定的靶器官保护作用,主要适用于高血压合并冠心病、肥厚型心肌病、心动过速等患者。

2.4 CCB + 利尿药 JULIUS 等^[22]研究发现,氨氯地平 + 利尿药组较缬沙坦 + 利尿药组血压控制更好,两组间主要心脏终点事件无差异,前者非致死性心肌梗死发生率显著降低,而后者新发糖尿病显著减少。在中国人群中进行的 FEVER 研究结果发现,与单用氢氯噻嗪相比,非洛地平 + 氢氯噻嗪血压控制率更高,主要终点(脑卒中),次要终点(全因病死率、心血管病死率、心血管事件等)发生率都显著下降^[23]。采用 CCB + 利尿药的治疗方案,可直接通过减低容量负荷降低血压,进而减少脑卒中和心血管事件的发生率。对老年高血压患者,CCB 和利尿药常有良好的协同降压作用,但 CCB 不能改善利尿药的代谢性不良反应。

此外,不常用和不推荐的降压组合包括:利尿药 + β 受体阻滞药、ACEI + ARB、ACEI 或 ARB + β 受体阻滞药等。

3 结论

目前抗高血压药物和联合降压治疗方案较多,各有独自的特点和优势作用,适用于不同的特殊高血压患者。因此,临床医师需根据高血压患者的病情特征、生活习惯、经济能力选择最佳的降压治疗药物或联合治疗方案,实行个体化的长期降压治疗,并定期观察患者对降压药物的治疗效果及不良反应,不断调整和完善降压治疗方案,确保患者长期有效降压达标,有效预防心脑血管事件的发生。

[DOI] 10.3870/yydb.2010.01.012

[参考文献]

- [1] MANCIA G, DEBACKER G, DOMINICZAK A, *et al.* 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension; the task force for the management of arterial hypertension of the european society of hypertension (ESH) and of the european society of cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2007,28(12):1462 - 1536.
- [2] MATCHAR D B, MCCRORY D C, ORLANDO L A, *et al.* Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension[J]. *Ann Intern*

- Med, 2008, 148(1):16-29.
- [3] SAWADA T, TAKAHASHI T, YAMADA H, *et al.* Rationale and design of the Kyoto Heart Study: effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high risk of cardiovascular events [J]. *Journal of Human Hypertension*, 2009, 23:188-195.
- [4] MOCHIZUKI S, DAHLF B, SHIMIZU M, *et al.* Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study [J]. *Lancet*, 2007, 369:1431-1439.
- [5] ZHU J R, FUJITA T, SHIMAMOTO K, *et al.* Implication of clinical studies for the Asian population: focus on Chinese/Asian population [J]. *J Clin Pract*, 2006, 60 (Suppl 150):14-16.
- [6] LINDHOLM L H, CARLBERG B, SAMUELSSON O. Should β blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? a meta-analysis [J]. *Lancet*, 2005, 366 (9496):1545-1553.
- [7] BANGALORE S, PARKAR S, GROSSMAN E, *et al.* A meta-analysis of 94 492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 100 (8):1254-1262.
- [8] DAHLF B, SEVER P S, POULTER N R, *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.
- [9] WILLIAMS B, LACY P S, THOM S M, *et al.* Differential impact of blood pressure lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the conduit artery function evaluation (CAFE) study [J]. *Circulation*, 2006, 113(9):1213-1225.
- [10] O'ROURKE M F, SEWARD J B. Central arterial pressure and arterial pressure pulse: new views entering the second century after Korotkov [J]. *Mayo Clin Proc*, 2006, 81(8):1057-1068.
- [11] PINI R, CAVALLINI M C, PALMIERI V, *et al.* Central but not brachial blood pressure predicts cardiovascular events in an unselected geriatric population: the ICARE dicomano study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(25):2432-2439.
- [12] AURSNEIS I, OSNES J B. Atenolol versus other betaadrenergic blockers [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(22):2101-2102.
- [13] FRAGASSO G, CERA M, MARGONATO A. Different metabolic effects of selective and nonselective beta-blockers rather than mere heart rate reduction may be the mechanisms by which beta-blockade prevents cardiovascular events [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(22):2105.
- [14] LAW M R, MORIS J K, WALD H J, *et al.* Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies [J]. *BMJ*, 2009, 338:1245-1261.
- [15] WALD D S, LAW M, MORRIS J K, *et al.* Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials [J]. *Am J Med*, 2009, 122(3):290-300.
- [16] HASEBE N, KIKUCHI K. Controlled release nifedipine and candesartan low-dose combination therapy in patients with essential hypertension: NICE Combi (Nifedipine and Candesartan Combination) Study [J]. *J Hypertens*, 2005, 23(2):445-453.
- [17] JAMERSON K, WEBER M A, BAKRIS G L, *et al.* Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(23):2417-2428.
- [18] DAHLF B, DEVEREUX R B, KJELDSEN S E, *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.
- [19] MACMAHON S, NEAL B, TZOURIO C, *et al.* Randomised trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack [J]. *Lancet*, 2001, 358(9287):1033-1041.
- [20] BECKETT N S, PETERS R, FLETCHER A E, *et al.* Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(18):1887-1898.
- [21] MANCIA G, GRASSI G. The international nifedipine GITS study of intervention as a goal in hypertension treatment (INSIGHT) trial [J]. *Am J Cardiol*, 1998, 82(9B):23R-28R.
- [22] JULIUS S, KJELDSEN S E, WEBER M, *et al.* Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimes based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial [J]. *Lancet*, 2004, 363:2002-2031.
- [23] LIU L S, ZHANG Y Q, LIU G Z, *et al.* The felodipine event reduction (FEVER) study: a randomized long-term placebo-controlled trial in chinese hypertensive patients [J]. *J Hypertens*, 2005, 23(12):2157-2172.