

文章编号:1672-3384(2005)-03-0011-04

## 高血压防治指南与临床药物治疗

【作者】 马文君 刘国仗

中国医学科学院中国协和医科大学阜外医院 (北京 100036)

【中图分类号】 R972.4

【文献标识码】 B

2003年美国高血压防治指南(JNC7)及欧洲高血压防治指南(ESC/ESH 2003)相继发表,2004年10月中国高血压防治最新指南公布。上述指南的发表和一系列大规模临床试验和基础研究的结果,使人们对高血压药物治疗有了更新的认识。目前常用的初始和维持降压药物仍然是包括利尿剂、 $\beta$ 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂(ARB)、钙拮抗剂(CCB)和 $\alpha$ 受体阻滞剂在内的6大类。下面逐一进行讨论。

### 1 利尿剂

由于新药ACEI和ARB的迅速发展,利尿剂一度被人们忽视。2002年公布的ALLHAT试验的结果表明噻嗪类利尿剂(氯噻酮)、CCB(氨氯地平)和ACEI(赖诺普利)等新的抗高血压药物有相似的良好效果<sup>[1]</sup>。氯噻酮和氨氯地平在致死性冠心病和非致死性心肌梗死方面没有显著性差异,在所有原因死亡、中风、联合心血管疾病、联合冠心病、心绞痛、冠状动脉血运重建、外周动脉疾病、癌症或终末期肾脏疾病等方面也没有显著性差异。氨氯地平组心力衰竭的概率比氯噻酮组高38%。同样,氯噻酮组和赖诺普利组致死性冠心病、非致死性心肌梗死,或所有原因死亡率、联合冠心病事件、外周动脉疾病、癌症或终末期肾脏疾病也没有显著性差异。但是赖诺普利组中风概率高15%,联合心血管疾病概率高10%。ALLHAT试验表明,收缩压较舒张压更难控制,而利尿剂降低收缩压的作用还要高于CCB和ACEI。经过5年的治疗,氯噻酮组、氨氯地平组和赖诺普利组达到目标血压的比率分别为68.2%、66.3%和61.2%,平均血压分别为133.9/75.4mmHg、134.7/

74.6 mmHg和135.9/75.4mmHg(1mmHg=0.133kPa)。在联合降压方面,利尿剂也是最常用的药物,在5年治疗期中,氨氯地平组有16.6%患者合用利尿剂,赖诺普利组有15.7%的患者合用利尿剂。

对于广大医生和患者所关心的利尿剂的副作用,ALLHAT试验表明,在第5年,氯噻酮组有8%的患者需要补钾,而氨氯地平组和赖诺普利组分别为4%和2%;基线时非糖尿病患者在第4年发生糖尿病的比率在氯噻酮、氨氯地平 and 赖诺普利组分别为11.6%、9.8%和8.1%,但是以上代谢的改变并没有导致心血管事件增加和总死亡率升高,因此利尿剂的副作用并非如人们以前预想的那样严重。糖尿病患者服用利尿剂后血糖升高并不显著,所以JNC7将糖尿病列为应用利尿剂的强适应证。对血脂的影响在长期服药后可以恢复,一般较轻。利尿剂的不良反应多见于用大剂量(50~100mg/d氢氯噻嗪或氯噻酮)时。近年研究发现小剂量氢氯噻嗪或氯噻酮(25mg/d,12.5mg/d或更低)降压效果良好,且不良反应发生率低。因此,JNC7提出血压超过目标血压20/10mmHg以上,选择2种降压药作为初始用药时,其中一种通常为噻嗪类利尿剂。

### 2 $\beta$ 受体阻滞剂

$\beta$ 受体阻滞剂对心血管的作用机制是多方面的,包括:①抗高血压作用;②抗缺血作用;③通过阻断肾小球旁细胞的 $\beta_1$ 肾上腺素能受体,抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS);④改善左室重构;⑤改善心肌能量代谢;⑥抗心律失常作用等。因此,对于高血压合并其他疾病的人群,

$\beta$ 受体阻滞剂是降压治疗的不错选择。最新研究证实了交感神经活性增强是早期原发性高血压的重要致病因素,且交感神经系统早于RAAS被激活。治疗高血压应在阻断血管紧张素II(AngII)之前,先阻断去甲肾上腺素活性。这提示在无并发症的高血压患者中,应在使用ACEI/ARB前先使用 $\beta$ 受体阻滞剂。人们对 $\beta$ 受体阻滞剂相关副作用的认识有很多误区,许多副作用的产生不是因为药物本身,而是由原发疾病或并发症以及心理因素引起的。如对症功能的影响,有研究将患者分成3组(均使用 $\beta$ 受体阻滞剂):不知道用药情况组;知道使用的药物但不知道可能导致性功能障碍组;知道使用的药物同时也知道可能会有这种副作用组。结果显示,发生阳痿的比例分别为3%、15%和30%。这充分说明 $\beta$ 受体阻滞剂并不是导致性功能障碍的主要因素,心理因素在这方面起重要作用。

### 3 ACEI

ACEI自问世以来,大量的临床试验已经明确了这类药物平稳的降压作用,以及良好的靶器官保护作用。在JNC7 6大类降压药中,ACEI是唯一拥有全部6个强制性适应证的降压药。ACEI具有多方面的药理作用,主要包括:①作用于循环及组织RAAS,使AngII减少和Ang(1~7)升高;②减少去甲肾上腺素释放;③减少内皮素形成;④增加缓激肽及扩血管的前列环素的形成;⑤减少醛固酮的分泌,使钠潴留减少,从而发挥以下作用:①降低血压;②逆转左室肥厚,使阻力血管中层/管腔径比值减小,从而减少高血压、心肌梗死后及心功能障碍的心肌细胞过度增生及肥厚,改善心肌梗死的预后,减少或防止高血压病靶器官的损害,治疗充血性心力衰竭及心功能障碍,增加大血管的顺从性,减少动脉粥样硬化形成及抗心肌缺血;③减轻胰岛素抵抗。但是由于ACEI干咳的副作用发生率比较高,尤其是在亚洲人群中,在ARB上市后,由于ARB对RAS系统更完全的阻断作用和没有干咳副作用,曾有人担心ARB会取代ACEI,但是1999年公布的ELITE-2试验研究将3152名心衰

患者随机分到卡托普利治疗组和洛沙坦治疗组,结果表明,卡托普利除了耐受性稍差之外,其余各项终点指标,包括所有原因的死亡率、猝死或心跳骤停复苏等,卡托普利治疗组均显示出比洛沙坦治疗组更为有益的结果,从而巩固了ACEI在心力衰竭治疗中的一线地位<sup>[2]</sup>。大量实验研究表明ACEI具有一些区别于ARB的独特的作用机制,从而在心血管病和肾脏病治疗中体现出重要价值。主要包括:①虽然ACEI减少缓激肽降解使咳嗽发生率远较ARB高,但是缓激肽是强有力的扩血管因子,可减轻左室肥厚,改善全身及肾脏血流动力学,延缓心肌和肾脏间质纤维化。理论上也可因使用ARB后AngII上升,进而通过中性肽内切酶降解,以及刺激AT<sub>2</sub>受体产生缓激肽和Ang(1~7),但是AT<sub>2</sub>受体在各组织分布及密度究竟如何还远未明确,所以很难说这方面有多大作用。而ACEI明显升高缓激肽的作用则十分肯定。②近来有研究表明,AngII的某些致病作用是通过AT<sub>1</sub>和AT<sub>2</sub>两种受体同时发挥的,因此过度刺激AT<sub>2</sub>不一定有益。所以在高血压治疗中对于ACEI与ARB不可偏颇,均应给予充分重视。

### 4 ARB

作为最新的一类降压药物,相关研究正在如火如荼地进行。目前普遍接受的观点是在降压和重要靶器官保护作用上,ARB至少不逊于ACEI,最显著的优点是耐受性好,几乎没有不良反应。现代心血管治疗的里程碑——LIFE研究表明,以氯沙坦为基础的治疗显著增加高血压患者左室肥厚(LVH)的逆转程度,减少卒中中发生危险达25%( $P=0.001$ ),服用氯沙坦的患者新发房颤的危险降低30%<sup>[3]</sup>,新发糖尿病的危险下降25%,新发蛋白尿者在氯沙坦组仅为阿替洛尔组的一半(7% vs 13%,  $P<0.002$ )。此外,氯沙坦还有明确的降低血尿酸水平的作用,而高尿酸血症与心血管并发症直接相关。最新研究还表明,氯沙坦独特的代谢产物EXP3179分子结构类似消炎痛,可抑制血管紧张素II引起的COX-2和ICAM-1上调,显著降低PGF2 $\alpha$ ,可以抑制血

小板聚集作用,改善高凝状态,降低卒中风险<sup>[4]</sup>。最近有多中心研究表明,ARB与长效CCB对单纯收缩期高血压降压疗效相似<sup>[5]</sup>。LIFE-ISH亚组研究还表明,氯沙坦可以降低总死亡率、心血管病死亡率、新发糖尿病和卒中风险。正如ACEI存在不同于ARB的独特作用,相信随着研究的深入,将会发现ARB更多的特点。

## 5 CCB

1995及1998年美国两次掀起CCB风波,提出高剂量及短效CCB可能增加心肌梗死的危险,并可能增加高血压患者癌症发生率及胃肠道出血风险。但HOT、INSIGHT、STOP2、NORDIL、ACTION与ALLHAT等试验的结果结束了有关CCB的争论风波,确定了长期用CCB治疗高血压的安全性。尤其是长达6年的ALLHAT试验证明,长期用CCB治疗不增加心肌梗死的死亡,也不增加肿瘤及消化道出血的风险。因此JNC7及ESC/ESH 2003均重申了CCB在高血压治疗中的作用及地位。指南中明确指出CCB(二氢吡啶类)的明确适应证为:老年高血压、单纯收缩期高血压、高血压伴心绞痛、外周血管病、颈动脉粥样硬化及妊娠。指南中CCB(二氢吡啶类)无强制性禁忌证,可能的禁忌证为快速心律失常及充血性心力衰竭,从而为CCB提供了广阔的治疗空间。

由于CCB扩张入球小动脉,对肾脏血流动力学不利,因此在糖尿病肾病的应用曾受到限制。然而在多项大型临床试验研究中发现,CCB在降压中不影响糖代谢、脂代谢,长期治疗中新发糖尿病概率极低,在高血压糖尿病亚组中血糖增高的比例及发生肾脏损害加重的比率明显低于利尿剂组,因此在JNC7的6项强制性适应证中将糖尿病作为了CCB治疗的强适应证,确立了CCB在高血压伴糖尿病治疗中的地位。

SYST-CHINA、SYST-EUR、NORDIL、ALLHAT等试验均证明CCB可显著降低脑卒中风险,这在脑卒中高发国家(如我国)有重要的意义。

CCB除降压以外还有抗动脉粥样硬化的效果。

ESC/ESH 2003将颈动脉内膜中层厚度 $\geq 0.9\text{mm}$ 作为动脉粥样硬化的靶器官损坏的标志,而CCB经INSIGHT、ELSA等大型临床试验证明,与其他降压药物相比,在降压达标效果一致的情况下有较好的延缓或逆转颈动脉内膜中层厚度的作用。

1995年的一些荟萃分析提示,钙拮抗剂有增加心肌梗死甚至导致死亡的危险,严重妨碍了CCB的应用,而最近先后公布的ACTION和CAMELOT试验的结果,则证明了CCB的安全性,表明二氢吡啶类CCB能使冠心病患者获益。在ACTION试验中,入选时收缩压 $\geq 140\text{mmHg}$ 或舒张压 $\geq 90\text{mmHg}$ 的亚组患者中(占全部患者的52%),硝苯地平治疗使主要效益终点事件的发生率减少13%( $P=0.015$ ),表明硝苯地平控释片特别适用于合并有高血压的慢性冠心病患者<sup>[6]</sup>。

最近公布的CAMELOT研究比较了血压正常( $< 140/90\text{mmHg}$ )的冠心病患者服用苯磺酸氨氯地平或依那普利对降低血栓事件的影响及抗动脉粥样硬化的作用。结果显示,苯磺酸氨氯地平与依那普利比较,使心绞痛住院危险降低41%( $P=0.003$ )。血管内超声显示,与基线时相比,安慰剂组动脉粥样硬化有明显进展,依那普利组有进展趋势,苯磺酸氨氯地平组则没有进展。在收缩压高于均值的亚组,苯磺酸氨氯地平有更显著的延缓动脉粥样硬化的作用<sup>[7]</sup>。研究结论认为,对于积极接受他汀类药物、 $\beta$ 受体阻滞剂和阿司匹林治疗的冠心病患者,加用苯磺酸氨氯地平可显著获益。但这是苯磺酸氨氯地平的药物效应(drug effect),而不一定是CCB的类效应(class effect),因为ACTION研究结果中硝苯地平控释剂没有显示出类似程度的作用。

与安慰剂组相比,ACTION及CAMELOT试验中CCB治疗组的总死亡率均没有降低,最可能的解释是,在已经接受最佳基线治疗的慢性稳定型冠心病患者中,加用一种现有药物很难进一步显著降低主要心血管疾病事件。

## 6 $\alpha$ 受体阻滞剂

该类药物因为容易引起体位性低血压（尤其是应用于老年人时），而且目前尚无 $\alpha$ 受体阻滞剂靶器官保护作用方面的循证医学证据，因此在实际降压药物选择中，通常医生不会将其作为第一选择，甚至曾有学者提出将该类药物排除在初始和维持降压药物之外。但因为此类药物可以改善前列腺增生患者的症状，对血脂没有不良影响，因此从JNC7、ESC/ESH 2003到2004中国高血压防治指南都将其作为6大类主要降压药物之一。

## 7 复方制剂

在其他降压药中。还应提到的是复方制剂。目前市售的复方降压制剂，如复方降压片、北京降压0号等具有价廉、有效等优点，因此广泛用于广大基层高血压病人，但应掌握适应证，不要盲目服用，以免药物副作用给病人带来痛苦，经济上造成浪费。如老年人长期服用含利血平的降压药可发生抑郁症等。近年来有多种固定剂量的复方制剂上市，目前国内已有的品种多为与利尿剂合用，如氯沙坦+双氢克尿噻（海捷亚）、厄贝沙坦+双氢克尿噻（安博诺），具有降压疗效好、副作用小、服用方便等优点，其应用必将越来越广泛。

今后研究者应深入探讨高血压的发病机制，进一步研究现有降压药物的疗效，积极开发更新更好的降压药物，造福于广大高血压患者。

## 【参考文献】

- [1] LHAT 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). JAMA, 2002 Dec 18, 288(23):2981~2997

- [2] Pitt B, Poole - Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure; randomised trial - the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet, 2000 May 6, 355(9215): 1582~1587
- [3] Wachtell K, Lehto M, Gerdts E, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new - onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol; the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. J Am Coll Cardiol, 2005 Mar 1, 45(5):712~19
- [4] Kramer C, Sunkomat J, Witte J, et al. Angiotensin II receptor - independent antiinflammatory and antiaggregatory properties of losartan; role of the active metabolite EXP3179. Circ Res, 2002 Apr 19, 90(7):770~776
- [5] Volpe M, Junren Z, Maxwell T, et al. Comparison of the blood pressure - lowering effects and tolerability of Losartan - and Amlodipine - based regimens in patients with isolated systolic hypertension. Clin Ther, 2003 May, 25(5):1469~1489
- [6] Poole - Wilson PA, Luben J, Kirwan BA, et al. Effect of long - acting mifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomized controlled trial. Lancet, 2004, 364(9437):849~857
- [7] Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure; the CAMELOT study: a randomized controlled trial. JAMA, 2004 Nov 10, 292(18):2217~2225

（上接第62页）

- [12] Guan FY, Liu Luo Y. GC/MS Identification of tetramine in samples from human alimentary intoxication and evaluation of artificial carbonic kidneys for the treatment of the victims. J Anal Toxicol, 1993, 17(4):199
- [13] 孟新科, 邓跃林, 马虹英. 血液净化救治毒鼠强患者的临床研究. 中国危重病急救医学, 2001, 13(4):240
- [14] Gol' dfarp IuS, Luzhnikov EA, Iastrebova EV, et al. Detoxicating

effects of physico - chemical hemotherapy in acute exogenous poisoning. nesteziol Reanimatol, 1998, 6:7

- [15] 李斌, 文亮, 朗中兵, 等. 活性炭和树脂血液灌流救治毒鼠强中毒的对比研究. 中华急诊医学杂志, 2003, 12(9):610
- [16] 黄韶清, 赵德禄, 关福玉, 等. 急性毒鼠强中毒 161 例报道. 急诊医学, 1997, 6:202