

文章编号:1672-3384(2005)-03-0015-04

高血压药物治疗进展

【作者】 赵秀丽

首都医科大学附属北京同仁医院 (北京 100730)

【中图分类号】 R972.4

【文献标识码】 B

目前我国高血压患者多达1.6亿,防治高血压是医务工作者重要的任务。随着大规模临床试验的完成以及对高血压的基础研究进展,综合防治高血压、提高控制率、降低死亡率和病残率仍是治疗的关键。

1 高血压患者的治疗目标

HOT研究^[1]显示,充分降压安全可靠,收缩压水平138.5mmHg、舒张压水平82.6mmHg时心血管事件发生率最低,SHEP等在老年人中进行的试验表明,舒张压过低使老年患者心血管事件相对危险增加^[2]。2004年10月,《中国高血压防治指南(实用本)》正式颁布^[3],它是在1999年指南的基础上,根据近年来完成的大规模临床试验及流行病学研究而修订的,在指南中强调高血压治疗的目的仍是最大限度地降低心血管病死亡和病残的总危险。因而医师在治疗高血压的同时,要对患者进行综合诊治,干预患者可逆性的危险因素,如吸烟、高脂血症等,并适当处理病人同时存在的各种情况。血压应降至140/90mmHg以下,老年患者不要过度降压,收缩压降至150mmHg以下即可,有糖尿病或肾病的高血压患者,降压目标是130/80mmHg以下。

2 目前用于降压的药物

指南中指出^[3]:高血压药物治疗的原则是采用较小的有效剂量以获得可能的疗效,使不良反应最小,如疗效不满意,可逐步增加剂量以获得最佳疗效;为了有效地防止靶器官损害,要求每天24h内血压稳定于目标范围内,最好使用每天给药一次而有持续24h作用的药物;为使降压效果增大而不增

加不良反应,可以采用两种或多种降压药联合治疗。当前用于降压的药物主要有6类,即利尿剂、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)、钙拮抗剂、 α 受体阻滞剂。现将每类药物的特点介绍如下:

2.1 利尿剂

利尿剂问世已逾半个世纪,几十年来国际大规模临床试验结果确定了其临床疗效。WHO/ISH指南中指出:“利尿剂是有价值的降压药物种类中的一员,既往研究已明确以利尿剂为基础的降压治疗可预防心血管事件的发生,包括冠心病和卒中。”^[4]利尿剂的降压效应呈剂量依赖性,而副作用也呈剂量依赖性。几项著名的以噻嗪类利尿剂或加用 β 受体阻滞剂的大规模试验(STOP、SHEP、MRC)等已经证实,长期应用小剂量利尿剂能显著减少心、脑血管事件^[5]。临床常用的利尿剂为噻嗪类(氢氯噻嗪)和类似噻嗪类(吲哒帕胺),也有留钾利尿剂(螺内酯、氨苯蝶啶,一般不单独用于降压治疗,多与噻嗪类利尿剂合用)、强效利尿剂(呋塞米)。该类物质适用于轻中度高血压、老年单纯收缩期高血压、肥胖的高血压和高血压合并心力衰竭患者,但单独使用对中、重度高血压效果不佳,大剂量($\geq 50\text{mg}$)或长期应用时可导致电解质紊乱,对糖代谢、血脂水平和胰岛素抵抗有不良影响^[6]。在选用药物时要注意,高血压急性发作时用短效利尿剂(如呋塞米),长期用药多选用噻嗪类或类似噻嗪类(如长效利尿剂氢氯噻嗪和吲哒帕胺),剂量宜小不宜大,患者中度限钠(每天5~

8g) 并多吃富含钾的食物及水果。由于利尿剂独特的作用, 目前许多类药物都与其联合且制成复方制剂。

2.2 β 受体阻滞剂

大规模临床试验已经证实, β 受体阻滞剂可以减少高血压病人的心脏事件, 它适用于合并冠心病、高心输出量、交感神经兴奋性增高、高肾素性高血压。高 β_1 选择性的受体阻滞剂降压疗效优于非选择性制剂, 控制安静情况下的血压与利尿剂、钙拮抗剂、 α 受体拮抗剂及ACEI同样有效, 控制运动情况下的血压, 优于其他制剂。该类药物的不良反应为乏力、肢体寒冷; 不常见的不良反应包括支气管痉挛、激动不安、胃肠不适、眼前光闪烁感等; 少见的不良反应为心力衰竭、肌肉痉挛等。除了治疗高血压以外, 随着对心力衰竭的病理生理机制的研究, 多项大规模临床试验已经证实, 慢性稳定性心力衰竭患者应用 β 受体阻滞剂, 可以显著降低死亡率^[7]。目前临床上常用的药物有阿替洛尔、美托洛尔和比索洛尔, 后者为长效制剂, 每天服用一次, 可以24h保持血压水平的稳定。此外尚有同时兼具 α 和 β 受体阻滞作用的药物, 如卡维地洛, 是治疗高血压和心力衰竭的另一可选择的药物。

2.3 钙拮抗剂

目前临床应用的均是L型钙通道拮抗剂, 自从上世纪60年代钙拮抗剂问世以来, 因其安全、有效, 既能治疗高血压又能治疗冠心病心绞痛、没有代谢和电解质方面的不良反应而应用广泛, 且已有几十个品种。该类药物的主要不良反应为头痛、面红、心动过速、踝部浮肿(二氢吡啶类)和抑制心脏作用、降低心率、负性传导(非二氢吡啶类)。钙拮抗剂分为3类: 二氢吡啶类(如硝苯地平)、苯烷胺类(如维拉帕米)、苯噻氮革类(如地尔硫革), 在临床上常用的是二氢吡啶类, 目前已发展为三代, 第三代药物(氨氯地平、拉西地平)因其半衰期长、生物利用度高、不良反应少而在临床广泛应用。钙拮抗剂适用于多种类型的高血

压病人, 尤其适用于合并冠心病心绞痛、周围血管疾病、老年高血压及妊娠期高血压患者。

2.4 ACE抑制剂

多项大规模临床试验确立了ACE抑制剂在高血压及伴心力衰竭肾病或糖尿病肾病、血管保护方面的地位^[8,9]。该类药物的共同作用机制是与ACE活性部位的 Zn^{++} 结合, 使之失活, 减少血管紧张素II的产生。根据其配基的不同分为3类: 巯基类(卡托普利)、羧基类(绝大多数该类药物)、次磷酸基(福辛普利)。该类药物安全、有效, 能全面保护高血压患者的各个靶器官, 显著降低心衰的发生率和死亡率, 延缓胰岛素依赖型糖尿病的进展, 适用于各种程度的高血压病人、高血压合并左室肥厚、伴有外周血管病、左室功能不全或心力衰竭、心肌梗死后及心室重构、糖尿病伴有微量蛋白尿和(或)糖尿病肾病、透析抵抗肾性高血压及硬皮病高血压危象患者。妊娠、高血钾症、双侧肾动脉狭窄、肾功能衰竭患者禁用。该类药物的不良反应少, 最常见的不良反应为干咳, 严重而罕见的不良反应为血管神经性水肿。

2.5 ARB

ARB的共同特点是选择性阻断 AT_1 受体, 有效降低血压。ARB在适应证、禁忌证等许多方面与ACE抑制剂相似, RENAAL等试验也证实了氯沙坦对心脏和肾脏的保护作用, 但该类药物对心血管和肾脏保护作用的长期得益尚待进一步的大规模试验证实。与ACE抑制剂相比, 该类药物的优点是咳嗽的不良反应非常少, 因而适用于必须应用ACE抑制剂但不能耐受咳嗽的病人。我国现有氯沙坦、缬沙坦、厄贝沙坦、替米沙坦、坎地沙坦等, 新产品仍会不断问世。

2.6 α 受体阻滞剂

大多数情况下, α 受体阻滞剂可安全有效地降低血压, 对妊娠、肾功能不全、合并糖尿病、呼吸道疾病及前列腺肥大的高血压患者尤为适用。不良反应有首剂低血压(老年人服用时要非常注意)、眩晕、晕厥等, 在用药过程中会逐渐减少。到目前

为止,该类药物对高血压病人心血管并发症和死亡率的影响尚无大规模临床试验证据。主要制剂有哌唑嗪、特拉唑嗪、多沙唑嗪等。

除了上述6类药物外,近年刚刚问世或正在研制一些新的降压药物,如咪唑啉受体兴奋剂、肾素抑制剂、内皮素受体拮抗剂、T-型钙通道阻滞剂、神经肽Y抑制剂、5-羟色胺受体拮抗剂、K⁺通道开放剂、心钠素、内酯酶抑制剂、降钙素基因相关肽等,我们期待着有更多更好的药物应用于临床。

3 降压药的联合应用^[3]

现有的临床试验结果支持以下类别降压药的组合:利尿剂和 β 受体阻滞剂(国外比索洛尔与氢氯噻嗪的固定剂量复方制剂已经上市,国内正在试验阶段),利尿剂和ACE抑制剂或ARB(国外氯沙坦、缬沙坦、依贝沙坦、替米沙坦与氢氯噻嗪的固定剂量复方制剂均已上市,国内部分产品上市,部分尚在试验过程中),如钙拮抗剂(二氢吡啶类)和 β 受体阻滞剂,钙拮抗剂和ACE抑制剂或ARB,钙拮抗剂和利尿剂, α 受体阻滞剂和 β 受体阻滞剂(联合制剂如卡维地洛)等。必要时也可用其他组合,包括中枢作用药,如 α_2 受体激动剂、咪达唑啉受体调节剂,以及ACE抑制剂与ARB等。

合并用药有两种方式:①采取各药的按需剂量配比处方,其优点是可以根据临床需要调整品种和剂量;②采用固定配比方,其优点是方便,有利于提高患者的依从性。

4 2004年完成的有关高血压的大规模临床试验

2004年在高血压临床试验方面硕果累累,先后公布了数项有关高血压的大规模临床试验结果。

4.1 INVEST是继ALLHAT之后的一项针对高血压合并冠心病患者的前瞻性研究,共纳入了22 576名高血压合并冠心病的患者,患者分为两组,一组用 β 受体阻滞剂阿替洛尔加氢氯噻嗪,另一组用非二氢吡啶类钙拮抗剂维拉帕米缓释剂加ACE抑制剂群多普利。治疗2年期间,两组病人主要终点事件(总死亡、心梗、非致死性脑卒中)的发生率在任何时间点均无显著性差异,但是对代谢的影响有显

著差别:新发糖尿病在维拉帕米缓释剂加群多普利组为7.03%,在阿替洛尔加氢氯噻嗪组为8.23%, $P=0.004$ 。这一研究提示我们,今后降压治疗研究不应该只是注重“头对头”的药物疗效相互比较,而是要注意治疗方案的选择,注意治疗中血压达标率如何,患者的依从性如何,对终点事件的影响如何等(张维忠.中国医学论坛报网络版,2005.2.3)。

4.2 VALUE试验共纳入15 313例高危高血压患者,随机接受ARB缬沙坦和钙拮抗剂氨氯地平治疗,平均随访4.2年。结果显示,两种治疗方案都能达到很好的血压控制效果,但氨氯地平组血压降低更显著,尤其是在试验早期。尽管血压控制水平有差异,两组主要事件发生率——心源性死亡率和发病率无显著差异,说明缬沙坦有降压以外的作用。氨氯地平组非致死性心肌梗死发生率显著降低,脑卒中发生率降低,但不显著;缬沙坦组有更好的减少心力衰竭的趋势,但不显著,缬沙坦组新发糖尿病显著减少23%。将其中10 012例患者按照血压水平、年龄、性别和既往有无冠心病等病史进行连续中值配对后分析发现,在血压控制水平相同时,缬沙坦组心力衰竭发生率比氨氯地平组降低19%,对其他心血管终点的影响与氨氯地平组相似。亚洲人群中,两组的收缩压和舒张压均较总体人群有更显著的降低,缬沙坦组的总死亡率显著低于氨氯地平组($P<0.05$),缬沙坦组的心源性死亡率也低于氨氯地平组($P=0.054$)(诸骏仁.中国医学论坛报网络版,2004.11.18)。

4.3 ACTION研究以评价硝苯地平控释片对稳定型心绞痛患者的长期安全性和无心血管事件生存率的影响为主要目的。共有7 665例患者入选,在已接受冠心病治疗的基础上,随机分至硝苯地平控释片组和安慰剂组。试验设计中将死亡、心肌梗死和致残性脑卒中的联合事件发生率设为一级安全性终点,结果显示,两组患者的一级安全性终点差异无意义,硝苯地平控释片组的心衰发生率还明显下降($P=0.015$),消除了人们以往对于硝苯地平控释片在心梗和新发心衰方面可能具有不利影响的担

心。长效钙拮抗剂没有增加心肌梗死的风险,且减少新发心力衰竭达29%。ACTION试验确立了钙拮抗剂的安全性,证实了钙拮抗剂治疗稳定型心绞痛的效益,它还表明,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(施仲伟.中国医学论坛报网络版,2004.12.16)。

4.4 CAMELOT/NORMALISE 研究是在血压正常($<140/90\text{mmHg}$)的冠心病患者中,比较苯磺酸氨氯地平、依那普利对降低血栓事件的影响及抗动脉粥样硬化作用;该研究揭示,稳定性冠心病患者在已接受充分的现代治疗基础上,再接受氨氯地平治疗,可进一步获得显著心血管益处;氨氯地平治疗稳定性心绞痛、冠心病,不仅适用于血压升高的患者,而且适用于血压不高且收缩压 $<130\text{mmHg}$ 的患者;亚组分析表明,氨氯地平联合他汀类药物(阿托伐他汀)在治疗稳定性冠心病、改善预后方面有协同叠加作用。该试验首次提供了一个重要信息,即降压可降低动脉粥样硬化病变的进展,降压作用和幅度可能直接影响斑块的进程。研究首次通过临床试验证明,苯磺酸氨氯地平具有抗动脉粥样硬化作用,从而可以更全面地治疗心血管疾病(胡大一,张维忠.中国医学论坛报网络版,2004.12.23)。

我们早已进入了循证医学时代,如何解读临床试验,用试验的结果指导临床实践,是我们亟待解

决的重要问题。

【参考文献】

- [1] Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patient with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet*, 1998, 351: 1755 ~ 1762
- [2] The SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*, 1991, 265: 3255
- [3] 中国高血压防治指南 2004 年修订版实用本.《中国高血压防治指南》修订编委会, 2004, 10
- [4] WHO - ISH guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens*, 1999, 17: 151 ~ 183
- [5] 党爱民, 刘国仗. 高血压病的治疗进展. *临床内科杂志*, 1999, 16(1): 4
- [6] 胡大一, 许玉韵. 高血压与冠心病. *临床内科杂志*, 1999, 16(1): 7
- [7] CIBIS II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol study II: A randomised trial. *Lancet*, 1999, 353: 9 ~ 13
- [8] Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of ACEI compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension. The Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet*, 1999, 353: 611
- [9] Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effect of an ACEI ramipril, on cardiovascular events in high-risk pt. The HOPE Investigators. *New E J MED*, 2000, 342: 145
- [10] Coleman R E, et al. Bisphosphonates for the prevention of bone metastases. *Semin Oncol*, 2003, 29(6 Suppl. 21): S43 ~ S49
- [11] Bauss F, Body JJ. Ibandronate in metastatic bone disease: a review of preclinical data. *Anticancer Drugs*, 2005 Feb, 16(2): 107 ~ 118
- [12] Neville - Webbe HL, Rostami - Hodjegan A, Evans CA, et al. Sequence - and schedule - dependent enhancement of zoledronic acid induced apoptosis by doxorubicin in breast and prostate cancer cells. *Int J Cancer*, 2005 Jan 20, 113(3): 364 ~ 371
- [13] Berenson JR. Recommendations for zoledronic acid treatment of patients with bone metastases. *Oncologist*, 2005 Jan, 10(1): 52 ~ 62
- [14] Clemons M, Rea D. Perspectives on the future of bisphosphonate use in breast cancer patients. *Semin Oncol*, 2004 Oct, 31(5 Suppl. 10): S87 ~ S91
- [15] Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: A phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J*, 2001, 7: 377 ~ 387

(上接第 51 页)

(下转第 48 页)