

文章编号: 1672-3384 (2007) -05-0011-05

血管紧张素转换酶抑制剂与血管紧张素 II 受体拮抗剂在原发性高血压治疗中的临床应用

【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

大量循证医学证据充分证明了血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 与血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB) 类药物在治疗高血压方面的价值。二者已被推荐用于高血压、心力衰竭、冠心病、心肌梗死的治疗及高危人群的二级预防。本文仅对 ACEI 和 ARB 在高血压治疗方面的进展进行综述。

1 肾素-血管紧张素系统 (RAS)

RAS 广泛存在于人体内, 其中约 15% 存在于血液循环中, 85% 存在于组织中, RAS 在血压调节过程中起着重要的作用。肝脏合成血管紧张素原, 在肾素作用下, 转变为十肽的血管紧张素 I (Ang I), 再在肺脏产生的转换酶作用下, 变成八肽的血管紧张素 II (AngII)。AngII 是强烈的缩血管物质, 是维持和升高血压的关键物质。除循环中的血管紧张素 (Ang) 起作用外, 通过自分泌或旁分泌的局部 Ang 在不同器官也起着重要的作用。高血压时, RAS 过度激活, 血液循环中 AngII 增多, 直接引起血管收缩, 血管壁增厚使血压升高; 组织中 AngII 增多则对组织器官产生长期的损伤, 导致器官发生结构的改变。血管紧张素转换酶 (ACE) 是一种非特异的酶, 除可使 AngI 转换成 AngII 外, 还催化缓激肽等肽类扩血管物质的降解。因此, 在 ACE 的作用下, 循环和组织中的 AngII 浓度增高、缓激肽水平降低。

2 ACEI 与 ARB 的作用机制及分类

ACEI 主要作用于 RAS, 通过抑制 RAS 中的 ACE 而减少 Ang II 的生成, 从而发挥控制血压, 保护靶器官的作用。但 Ang 产生的途径并不是单一

的, 除经典途径外, 另有一系列的蛋白酶参与了非经典途径, 主要有胃促胰酶 (糜蛋白酶, chymase), 在病理情况下, 此酶表达增加, 从而 Ang 增多。ACE 是一种 Zn^{2+} 依赖性的金属肽酶, ACEI 的共同作用是与 ACE 活性部位的 Zn^{2+} 结合, 使之失活。与 ACE 的 Zn^{2+} 活性基团结合的配基可以是巯基、羧基和次磷酸基, 含后二者的 ACEI 与 ACE 结合比前者更牢固, 因此作用较强而持久。不同 ACEI 的药理学特性见表 1。

已报道 AT II 受体亚型有 AT1、AT2、AT3 及 AT4 四种, 目前了解较多的是 AT1 及 AT2 受体亚型。AT1 受体主要存在于血管、心脏、肾脏、脑、肺及肾上腺皮质。其功能为收缩血管、醛固酮释放、体液调节和细胞的生长和增生。Ang II 的心血管作用主要是通过 AT1 受体来介导的。AT2 受体主要存在于胎儿组织、成人脑、肾上腺髓质、子宫及卵巢, 其效应并不十分明确, 可能与抗内皮细胞增生有关。ARB 选择性地阻断 AT1 受体, 从而产生有效的降压作用。根据药物的化学结构, ARB 目前主要分二苯四咪唑类 (包括氯沙坦、坎地沙坦、厄贝沙坦和恩布沙坦等); 非二苯四咪唑类 (包括依普罗沙坦和替米沙坦等); 非杂环类 (以缬沙坦为代表) 3 大类。

3 ACEI 和 ARB 的药代动力学特点

各种 ACEI 的药代动力学特征相差很大, 口服吸收率、生物利用度、是否为前体药、脂溶性、与 ACE 的亲合力、蛋白结合率、代谢产物是否有活性及排泄途径等决定其药代动力学。该类药口

表1 常用 ACEI 的药理学特性

药物	前体药	半衰期 (h)	生物利用度%	排泄途径	常用剂量及给药方法
巯基类					
卡托普利	否	2	70	肾脏	12.5~100 mg, tid
佐芬普利	是	4.5	80	肾/肝	7.5~30 mg, bid
羧基类					
贝那普利	是	11	37	肾/肝	5~40 mg, qd
西拉普利	是	10	55	肾	1.25~5 mg, qd
依那普利	是	11	50	肾	5~40 mg, qd
赖诺普利	否	12	25	肾	5~40 mg, qd
培垛普利	是	3~10	70	肾	4~8 mg, qd
喹那普利	是	2~4	75	肾/肝	10~40 mg, qd
雷米普利	是	13~17	60	肾	2.5~10 mg, qd
膦酸基类					
福辛普利	是	12	25	肝/肾	10~40 mg, qd

注：表中药代动力学数据仅供参考

服后均能较快吸收，但其吸收率变化很大（25%~75%），食物不影响吸收，或可减慢吸收速率，但不影响吸收；口服后血药浓度达峰时间为1~10h。根据药代动力学特征，可将ACEI分成3类，第一类以卡托普利为代表，其本身就具有生物活性，但需进一步代谢，转变成二硫化物而发挥药理作用，药物原型和二硫化物均经肾脏清除，此类药半衰期较短，但因血浆中药物以多种形式存在，故作用时间较长，治疗高血压一般需每日2次给药；第二类以依那普利为代表的前体药，该类药物进入体内后经代谢转变成二酸的形式后才有活性，除福辛普利外均经肾脏排泄，故在老年人及肾功能减退者应减量，这些药物均可每日1次给药；第三类代表药是赖诺普利，为水溶性，不经代谢，完全由肾脏排泄，终末半衰期长，可每日1次给药。

氯沙坦是第一个进入临床使用的选择性AT1

受体拮抗剂。氯沙坦口服后通过肝脏将C₅-甲基基团氧化，使其转化成为亲水的活性代谢产物E3174。坎地沙坦口服制剂是前体药物坎地沙坦酯，这种无活性的酯类化合物在胃肠道吸收过程中被转化为有药理活性的坎地沙坦。替米沙坦是活性药物，它拥有亲脂性更强的苯并咪唑基，其组织穿透性好。表2总结了ARB的主要药代动力学参数。不同的ARB生物利用度不相同，范围13%~60%左右。药代动力学研究提示，食物对最大血药浓度（C_{max}）和曲线下面积（AUC）有影响，如缬沙坦的影响最大，进餐时服用缬沙坦，使AUC减少48%，C_{max}减少59%。然而，无论是否进餐时服用，8h后的血药浓度相似。AUC或C_{max}减少对临床疗效无明显影响，缬沙坦可以进餐时空腹服用。所有的ARB吸收之后，均与蛋白高度结合。氯沙坦、坎地沙坦、依普沙坦和缬沙坦的半衰期相对较短（<10h），而伊贝沙坦的半

表2 常用 ARB 的药理学特性

药物	转化为活性代谢产物	半衰期 (h)	生物利用度	排泄途径% (胆汁/肾脏)	常用剂量及给药方法
氯沙坦	是	2~9*	25~35	65/35	50~100mg, qd
缬沙坦	否	9	23	70/30	80~160mg, qd
厄贝沙坦	是	11~15	60~80	80/20	150~300mg, qd
替米沙坦	否	24	40~60	98/2	40~80mg, qd
依普罗沙坦	否	5~9	13	90/10	600~800mg, qd
坎地沙坦酯	是	9	15	67/33	4~12mg, qd
他索沙坦	是	3~43*			50~200mg, qd
奥美沙坦酯	是	13	26	50~65/35~50	20~40mg, qd

注：表中的药代动力学数据仅供参考。* 包括代谢物

衰期相对较长 (11~15h)。替米沙坦的终末半衰期为 24h 左右, 均可每日 1 次给药。

4 ACEI 和 ARB 的不良反应与药物相互作用

大多数患者对 ACEI 耐受良好, 大规模的临床试验表明, 不良反应发生率低于 10%。最常见为咳嗽, 国外发生率 5%~10%, 国内发生率可能更高一些, 程度不一, 夜间更为多见。不能耐受的患者停药后一般在 1 周内基本消失; 少数患者发生有症状的低血压, 特别是在首剂给药或加量之后; 由于 ACEI 抑制醛固酮分泌, 可使血钾浓度升高; ACEI 用药最初 2 个月可增加血尿素氮或肌酐水平, 应定期监测肾功能, 肾功能异常患者应选用经肝肾双通道排泄的 ACEI; 最严重而罕见的不良作用为血管神经性水肿, 可致胎儿畸形。抗酸药物可降低 ACEI 生物利用度, 非甾体类抗炎药物可降低 ACEI 的血管扩张效应, 并加剧肾功能损害。保钾利尿剂、钾盐或含高钾的低盐替代品可加重 ACEI 引起的高钾血症, 故应避免此类组合。

与 ACEI 相比, 患者对 ARB 的耐受性更好, 不引起咳嗽, 对血钾影响较小。目前已知的有头痛、头晕, 血管神经性水肿, 高血钾, 胎儿畸形等不良反应, 但发生率低。本类药物与保钾利尿药、补钾剂、或含钾的盐代用品合用时, 可导致血钾升高。非甾体抗炎药可能会降低其抗高血压作用。

5 ACEI 和 ARB 治疗原发性高血压的应用特点

各种 ACEI 和 ARB 制剂的作用机制相同, 故在总体上可能具有类效应。但是各种制剂的生物利用度、代谢、排泄途径、降压的时间、作用的持续时间等方面都不同, 可能会导致组织浓度的明显差异和不同的临床效果。但是, 这些差异的临床相关性还没有得到证实, 对 ACEI 和 ARB 制剂的选择和剂量应当以临床试验结果为基础。

目前已用于临床的各种 ACEI 和 ARB 都是有效的降压药物, 但各自在不同剂量时降压的幅度及降压的特点又有所不同。高血压患者可以根据各自的临床特点来选择降压药物。在美国的高血压指南

(JNC7) 中, 提出了考虑优先使用某些类别降压药物的 6 种强适应证, 包括心力衰竭、心肌梗死后、高危冠心病、糖尿病、慢性肾病和预防脑卒中再发; ACEI 是适用于全部 6 种强适应证的惟一的降压药物。而 ARB 类药物也有其特点, 如其降压作用是逐渐产生的, 首剂低血压的发生率低, 某些品种能降低尿酸、尿蛋白等。但一般首选 ACEI, 如病人不能耐受则选用 ARB, 在临床上要根据病人的状况、药物特点和大规模临床试验结果来选择具体药物。

目前在临床上多数患者需要联合治疗, ACEI 和 ARB 常与其他降压药物联用治疗高血压, 尤其是与噻嗪类利尿剂联用, 合用除增强降压效果外, 还可减少利尿剂引起的高肾素血症以及对血尿酸及血糖的不良影响, 而排钾利尿剂则可拮抗其高钾倾向。目前绝大多数 ARB 均与氢氯噻嗪制成复合制剂上市, 数种 ACEI 与氢氯噻嗪的复合制剂国内已完成临床试验。ACEI 与二氢吡啶类钙通道阻滞剂联用治疗高血压, 可加强降压作用并增加抗动脉粥样硬化和靶器官保护作用, 二者联合的复合制剂国内正在临床试验中。

ACEI 是一类安全有效的一线降压药, 可全面保护高血压的各个靶器官, 显著降低心力衰竭的病残率和死亡率, 延缓胰岛素依赖性糖尿病的进展, 保护伴有蛋白尿患者的肾功能。

6 近年以 ACEI 或 ARB 为主进行的与高血压相关的大规模临床试验

6.1 ALLHAT

是在美国进行的一项前瞻性、随机、双盲、活性药物平行对照试验, 始于 1994 年, 共入选了 42 418 名高危高血压患者, 比较了 ACEI、钙通道阻滞剂、 α 受体阻滞剂与利尿剂对终点事件的影响, 平均随访 4.9 年。结果显示, ACEI、利尿剂或钙通道阻滞剂长期治疗能同等程度地降低主要终点事件和死亡率。

6.2 ANBP2

是一项前瞻性、随机开放多中心临床试验, 入

选了 6083 名年龄在 65~84 岁的高血压患者, 随机接受氢氯噻嗪和依托普利治疗, 随访的中位数为 4.1 年。试验结果显示, ACEI 对于老年患者是更好的选择, 可以减少死亡、心脏病发作、卒中和其他心血管事件。

6.3 ASCOT-BPLA

入选了 19 257 例高血压患者, 随机分组接受氨氯地平联合培哚普利或阿替洛尔联合苄氟噻嗪治疗, 平均随访 5.5 年。结果显示, 氨氯地平联合培哚普利组总死亡率、心血管病死亡率、脑卒中及新发生糖尿病的人数均明显降低。

6.4 CARE

是一项开放性的确定雷米普利治疗高血压的疗效及安全性的上市后的研究, 入选了 11 100 名轻中度高血压患者, 雷米普利起始剂量从 2.5mg qd 开始调整直至达到目标血压, 试验为期 8 周。结果表明, 雷米普利可使血压明显降低, 治疗反应最佳的是老年患者 (87.2%)。最常见的不良反应为咳嗽 (3.0%)。

6.5 CAPPP

卡托普利预防研究, 是一项随机、开放性、平行分组、终点事件盲法处理研究, 确定应用卡托普利比不用卡托普利组是否能明显降低心血管疾病发病率和死亡率。入选了 10 985 名高血压患者, 平均随访 6.1 年, 卡托普利组的心血管疾病死亡率较传统治疗组为低。

6.6 STOP-2

第二次瑞典老年高血压试验, 是一项前瞻性、随机、开放、盲终点的临床试验, 入选了 6614 例 70~84 岁的高血压患者, 随机接受常规降压药、ACEI (依那普利或赖诺普利) 和钙通道阻滞剂治疗, 平均随访 5 年。结果显示, 与传统药物组相比, ACEI 组各项终点事件的发生率差异均无统计学意义。与钙通道阻滞剂组相比, ACEI 组的主要终点事件和主要心血管病事件发生率相似, 但心肌梗死及心力衰竭发生率显著降低。

6.7 HOPE

是一项随机、双盲、安慰剂对照的国际多中心临床试验, 入选了 9541 名 55 岁以上的高危患者, 评价雷米普利和维生素 E 是否能降低高危人群心血管发病率和死亡率, 平均随访 3.5 年。结果表明, 与安慰剂比较, 雷米普利能减少高危患者心、脑血管事件, 减少新的糖尿病发生危险, 降低总死亡率, 而维生素 E 对心血管病无预防作用。

6.8 INVEST

入选了 22 576 例高血压伴冠心病患者, 比较维拉帕米联合群多普利和阿替洛尔联合氢氯噻嗪的治疗作用, 平均随访 2.7 年。结果表明, 维拉帕米联合群多普利组新发生的糖尿病降低 15%, 进一步分析显示, 主要是群多普利发挥了预防糖尿病的作用。

6.9 LIFE

氯沙坦对高血压终点事件减少的干预研究, 入选了 9193 例高血压合并左心室肥厚的患者, 随机接受氯沙坦和阿替洛尔治疗, 平均随访 5 年。结果显示, 与阿替洛尔组相比, 氯沙坦组明显降低主要终点事件、脑卒中和心血管死亡。高危的糖尿病亚组分析显示, 氯沙坦的主要终点事件比阿替洛尔组减少 24.5%, 总死亡减少 39%, 新发生的糖尿病患者减少 25%。

6.10 PROGRESS

培哚普利预防脑卒中复发研究, 入选了 6105 例有脑卒中或者短暂性脑缺血发作病史的高血压和非高血压患者, 平均随访 4.5 年, 结果显示培哚普利和吲达帕胺的联合治疗能显著降低脑卒中发生率。

6.11 SCOPE

老龄人群中认知功能障碍和预后研究, 主要目的是研究对收缩压为 160~179mmHg 和 (或) 舒张压为 90~99mmHg 的高龄 (70~89 岁) 高血压患者采用坎地沙坦酯治疗, 对主要心血管事件和认知功能的影响。这是评估轻度高血压老年患者用坎地沙坦效果的第一项大规模临床试验。入选 4937 例患

者, 随机接受坎地沙坦或安慰剂治疗, 平均随访时间 44.6 个月。结果显示, 对高龄老年高血压患者降压是有益的, 坎地沙坦能明显降低轻度高血压老年人非致命性脑卒中的发病率, 同时维持其认知功能。

6.12 VALUE

缬沙坦抗高血压长期应用评价, 是一项大规模、随机、双盲、前瞻性、活性药物对照的国际多中心临床研究, 共入选了 15 313 例高危的高血压患者 (年龄 ≥ 50 岁), 随机接受缬沙坦和氨氯地平治疗, 主要终点事件两组没有显著差别。缬沙坦组脑卒中事件的发生率较氨氯地平组高, 但心力衰竭发生率略低, 但均未达到统计学意义。氨氯地平组较缬沙坦组心肌梗死发病率低, 缬沙坦组较氨氯地平组新发糖尿病危险降低 23%, 达到显著统计学意义。

大规模临床试验显示, ACEI 和 ARB 在降压之

外对心脑血管还有许多益处, 因而是临床上有效、安全的降压药物之一。

【参考文献】

- [1] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 血管紧张素转换酶抑制剂在心血管病中应用中国专家共识. 中华心血管病杂志, 2007, 35 (2): 97-106
- [2] 孙宁玲, 徐成斌. 今日高血压. 北京: 中国医药科技出版社, 2000 年 5 月, 第 1 版
- [3] 胡大一, 赵秀丽. 血管紧张素 II 受体拮抗剂治疗高血压的研究进展. 现代康复, 1999, 10
- [4] 赵秀丽, 胡大一. 新一类抗高血压药物-血管紧张素 II 受体拮抗剂氯沙坦. 中国高血压杂志, 1998, 6 (1): 56
- [5] 赵秀丽, 胡大一. 血管紧张素 II 受体拮抗剂缬沙坦的研究进展. 中国心血管杂志, 1998, 3 (3): 214
- [6] 赵秀丽. 高血压药物治疗进展. 临床药物治疗杂志, 2005, 3 (3): 15-18

(上接第 47 页)

- [8] Rodgers A, Neal B, MacMahon S. The effects of blood pressure lowering in cerebrovascular disease. Neurol Rev Int, 1997, 2 (1): 12-15
- [9] 王少石. 高血压与卒中二级预防. 继续医学教育, 2005, 19 (9): 36-39
- [10] SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program. JAMA, 1991, 265: 3255-3264
- [11] Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older persons with isolated systolic hypertension. Lancet, 1997, 350: 757-764
- [12] Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). Lancet, 1991, 338: 1281-1285
- [13] PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet, 2001, 358 (9287): 1033-1041
- [14] Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. Lancet, 2003, 362: 1527-1535
- [15] Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. Stroke, 2006, 37: 577-617
- [16] Kennedy R, Lees Phipp M W Bath, A Ross Naylor, et al. Secondary prevention of transient ischaemic attack and stroke. British Medical Journal Volume 320 (7240), 8 April 2000, pp 991-994