

文章编号: 1672-3384 (2007) -05-0022-04

血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂在高血压治疗中的应用

【作者】 杨晔 田海涛 朱智明

海军总医院 (北京 100037)

【中图分类号】 R972.4

【文献标识码】 B

高血压是一种常见病、多发病。我国现有 1.6 亿高血压病患者, 而且每年还以 300 万人新发病递增, 每年导致心脑血管合并症而死亡的有 260 万人, 严重影响人民的生命和健康^[1]。自 1994 年第一个血管紧张素Ⅱ (AngⅡ) 受体拮抗剂 (ARB) 氯沙坦应用于临床以来已有 13 个年头, 加之近年来一系列临床随机试验的结果, 使我们对 ARB 的作用机制、药理作用、临床效果的认识不断更新。ARB 以其对靶器官的保护作用及其临床不良反应少且轻微等特点, 在心脑血管疾病的治疗中使用越来越广泛, 符合现代抗高血压治疗的要求, 已越来越受到临床上的重视。欧州高血压学会 (ESH) 和欧州心脏学会 (ESC) 高血压病治疗指南 2007 版^[2]推荐的抗高血压治疗中强调了依据患者个体的具体情况选择治疗的重要性, 对于具有亚临床损害及 (或) 合并糖尿病的患者推荐 ARB 作为一线治疗用药。

1 ARB 的作用机制及药理作用

1.1 ARB 的作用机制

AngⅡ是体内主要的血管收缩因子, 它可使血管收缩, 同时可刺激醛固酮分泌增加, 使血管内水钠滞留, 引起总血管阻力上升, 血压升高。近年来开发的 ARB, 可以选择性地与 AngⅡ受体相结合, 拮抗 AngⅡ的作用, 导致血压下降。ARB 受体为 AT₁, AT₁受体主要分布在血管、肾上腺、心、肝、脑、肾等组织和器官, 其主要功能包括: 刺激心肌组织的细胞生长及正性变时变力效应, 刺激平滑肌细胞分裂增殖, 收缩血管平滑肌, 刺激交感神经增加儿茶酚胺的释放, 刺激抗利尿激

素及醛固酮分泌释放, 控制摄水及尿钠的排泄, 这些都与血压升高有关。AT₁受体拮抗剂的共同点是松弛血管平滑肌, 增加盐类排泄, 减少心肌细胞肥厚, 且抗高血压作用不伴随心率和心输出量的改变而改变^[3,4]。目前发现 ARB 在阻断 AT₁受体的同时, 增加的 AngⅡ与 AT₂受体结合, 可激活缓激肽 (BK)、一氧化氮 (NO) 系统及细胞凋亡等许多心脏保护作用。体内的 AngⅡ还可通过胃促胰酶、组织蛋白酶 G 和组织型纤溶酶原激活物 (tPA) 等“非经典途径”促进 AngⅡ的生成。如心脏内 80% 以上的 AngⅡ来自于“非经典途径”, ACEI 对此不能发挥作用, 而理论上 ARB 在受体水平能完全阻断 AngⅡ的毒性作用。另外, 不同的沙坦因结构不同而具有不同的降压外的作用, 如非联苯四咪唑的 ARB 替米沙坦与胰岛素增敏剂吡格列酮 (ioglitazone) 有类似的结构, 也可以激活过氧化物增殖体激活受体 2 γ (PPAR2 γ)。吡格列酮是 PPAR2 γ 的激动剂, 是属噻唑烷酮类抗糖尿病药物, 现已认为 PPAR2 γ 激动剂是一种能抗糖尿病和动脉粥样硬化发生发展的药物。Benson 等^[5]证明替米沙坦具有部分 PPAR2 γ 的激动作用。Schupp 等^[6]发现高浓度的厄贝沙坦也有激活 PPAR2 γ 的作用, 而这种作用在 AT₁受体中不存在, 说明单纯阻断 AT₁不能影响葡萄糖代谢和胰岛素信号路径, 因此他们认为这是替米沙坦和厄贝沙坦在肾素-血管紧张素系统 (RAS) 以外的独立作用。而多项研究表明氯沙坦在降压同时更有明显的降低血尿酸水平的作用, 其降血尿酸机制可能是氯沙坦减少肾小管对尿酸的重吸收, 增加

尿酸排泄。同时, 氯沙坦还能抑制 Ang II 引起的近曲小管对 HCO_3^- 的重吸收, 使尿液 pH 值升高, 从而避免形成尿酸结石, 提高安全性^[7]。由于氯沙坦母体化合物比其他的 ARB 对肾小管尿酸/氨交换部位有更强的亲和力, 故降低血尿酸作用是氯沙坦在众多 ARB 中独特的生化表现, 这种作用只与氯沙坦本身有关而不涉及其代谢物^[8]。

1.2 对高血压患者器官损害的保护作用

组织 Ang II 可以促进蛋白质的合成, 直接参与心肌、血管壁及肾脏结构的改变, 引起高血压患者的器官损害。局部 Ang II 的作用主要是通过 AT1 受体介导的, AT1 受体拮抗剂能逆转局部 Ang II 的主要作用, 因而对器官有保护作用^[9]。

1.2.1 对血管的保护作用 动物实验证实, AT1 受体拮抗剂有逆转血管结构异常的作用, 能使血管扩张, 改善血管内皮功能, 抑制 Ang II 引起的细胞内 Ca^{2+} 增加, 抑制 DNA 和蛋白质合成的增加及细胞肥大, 从而改善了血管壁的结构与功能^[10]。

1.2.2 逆转左室肥厚 Ang II 受体在左室肥厚重塑病理发生过程中起到重要作用, 在心脏存在 AT1 受体和 AT2 受体, 研究显示, 在心肌细胞受损或心肌组织压力负荷增大的情况下, 心肌细胞 AT1 受体和 AT2 受体表达的比例发生改变, AT2 受体的水平明显升高。一些研究已证实 ARB 对逆转左室肥厚明确有效^[11]。ARB 通过多种细胞信号途径改善左心功能, 有许多资料证明, Ang II 具有生长因子样作用。Ang II 可以强有力地刺激转化生长因子 (transforming growth factor $-\beta$, TGF $-\beta$), TGF $-\beta$ 是一种致纤维化和细胞肥大的介导因子, 还可以使细胞外基质增加。它有可能是 Ang II 介导的高血压心肌肥厚的机制之一。

1.2.3 对肾脏的保护作用 ARB 对肾脏保护作用的主要机制是通过阻断 AT1 受体。诸多动物及临床试验表明, ARB 对肾脏的保护作用主要通过抗高血压、减少细胞外基质的形成、防止肾间质纤维化、降低蛋白尿、改善肾功能等效应来实现。对 ARB 在糖尿病肾病方面的研究比较多, IRMA2 研究中证

实厄贝沙坦可以有效地缓解 2 型糖尿病患者的蛋白尿, 对肾脏有明显的保护作用^[12]。

1.2.4 对脑血管的保护作用 动物实验显示了 AT1 受体拮抗剂对脑血管的保护作用不依赖血压控制而独立存在, 可能与抑制 Ang II 的致血管纤维素坏死和动脉壁的增厚有关^[13]。

2 ARB 临床用于高血压治疗的循证医学^[14-19]

目前 ARB 有关高血压的临床试验有 18 个, 较早的试验用利尿剂或 β 受体阻滞剂作为对照, 因利尿剂或 β 受体阻滞剂本身容易导致葡萄糖耐量异常, 结果尚不能充分说明问题。譬如, LIFE 试验显示氯沙坦比阿替洛尔减少 2 型糖尿病发病率 25%。然而新近的研究得到了令人信服的证据, IDNT 研究结果显示: 厄贝沙坦组血清肌酐值成倍增加未经调整的相对危险较安慰剂组降低 33% ($P=0.003$), 较氨氯地平组降低 37% ($P<0.001$)。MARVAL 研究结果显示: 缬沙坦与氨氯地平降压效能相当, 但缬沙坦逆转 2 型糖尿病伴高血压患者微量白蛋白尿的作用明显优于氨氯地平。VALUE 研究结果显示: 缬沙坦组比氨氯地平组显著减少新发糖尿病 23%。

ARB 在降压的同时对靶器官的保护作用应该如何评价呢? LIFE 研究显示: 在血压水平控制相同的条件下, 氯沙坦比阿替洛尔明显减少脑卒中发生, 提示 ARB 具有除降压以外的血管保护作用。同时也显示氨氯地平两组血压控制水平优于缬沙坦组, 而心源性死亡率和发病率两组无差异, 次要终点脑卒中的发生率也无显著性差异。缬沙坦组比氨氯地平组显著减少新发糖尿病 23%, 缬沙坦显著降低心衰发病率 19%。SCOPE 研究将坎地沙坦与利尿剂、 β 受体阻滞剂和钙拮抗剂 (CCB) 相比较, 观察 4973 名老年高血压患者, 随访 3.7 年。结果显示坎地沙坦使非致死性脑卒中的发生降低 27.8% ($P=0.04$), 致死和非致死性脑卒中相对危险下降 23.6% ($P=0.056$)。SCOPE 是评估轻度高血压老年患者用 AT1 受体阻滞剂坎地沙坦西酯效果的第一项大规模临床试验。研究结果

显示,坎地沙坦西酯能明显降低轻度高血压老年人非致死性脑卒中的发病率,同时维持其认知功能。SCOPE 试验充分证实了对老年高血压患者的治疗益处。

传统的观点是作用机制相同的药物不宜联合应用,因为两者的不良反应可能叠加。ACEI 与 ARB 均作用于 RAAS,因此从理论上讲,ACEI 与 ARB 不宜同时应用。但是临床观察发现:ACEI 与 ARB 联合应用对降低尿蛋白效果更好,也有随机对照临床试验(RCT)得出相同的结果。Val-Heft 研究中 93% 患者合用 ACEI,结果显示:缬沙坦与 ACEI 联合应用的患病率和病死率、再住院率均减低,心衰症状与 LVEF 改善比单用 ACEI 更好。CHARM-Added 试验对于已经服用 ACEI (和 β 受体阻滞剂) 的慢性心力衰竭患者,加用坎地沙坦可以进一步减少心血管死亡和住院治疗的危险 15%。COOPER-ATE 试验结果显示:ACEI 联合氯沙坦与 ACEI 或 ARB 单用相比较,可进一步降低非糖尿病肾病患者联合终点 38% (95%CI 0.18~0.63, $P=0.018$) 和 40% (95%CI 0.17~0.69, $P=0.016$)。CALM 研究观察高血压、2 型糖尿病患者,赖诺普利、坎地沙坦单用均可降低微量白蛋白尿,但是联合应用可进一步降低微量白蛋白尿,效果优于 ACEI 或 ARB 单用。

3 血管紧张素 II 受体拮抗剂的不良反应

ARB 不良反应较少。在开始用药时无首剂低血压效应,不足 1% 的患者发生与剂量有关的体位性低血压,不会引起增加缓激肽作用所致的咳嗽,但突然停药时偶可引起血压反跳。常见的不良反应是血管性水肿,偶可引起转氨酶升高,头痛、头晕的发生率较 ACEI 高 (14.1%:10.9%),个别患者有过敏、腹泻、荨麻疹等。在肝功能不全或循环血量不足者服氯沙坦时,起始剂量应减半 (25mg, qd)。替米沙坦主要通过胆汁清除,由于胆道梗阻性疾病或严重肝功能损害会降低该药的清除,故为替米沙坦的禁忌证。轻、中度肝功能受损害的个体使用替米沙坦时也需慎重,应减少初始给药剂量。缬沙坦

主要以原型从胆汁清除,胆道梗阻时清除率下降,亦应慎重用药。而其余几种 ARB,在轻、中度肝功能损害及胆道阻塞性疾病均无需调整首次剂量,严重肝功能损害者应从半量起服,并监测肝功能。严重肾功能不全者服用坎地沙坦应减少初始给药剂量,其余几种 ARB 在肾功能减退的病人都无需减量。但必须注意,氯沙坦无法通过透析排除,而进行透析的病人,其循环容量往往不足或常合并肾脏血管疾病,所以初始剂量必须减少。此外,尽管肾功能不全者服用缬沙坦的药动学的改变无临床意义,但由于肾素-血管紧张素系统受多种体液因子影响,必须监测这些病人的血流动力学参数、肾功能及血电解质。

4 血管紧张素 II 受体拮抗剂在高血压方面的应用前景

血管紧张素 II 受体拮抗剂近年来在高血压治疗中的应用已经比较广泛。1994 年美国 FDA 第一个批准氯沙坦治疗高血压,现已普遍应用,特别适用于不能耐受 ACEI (如咳嗽等) 的患者,但其单独应用的疗效不高^[20]。2002 年在美国上市的奥美沙坦酯的降压效果得到很高的评价,单药 20mg 起始剂量即可达两位数降压,研究表明^[21],奥美沙坦酯具有与氨氯地平一致的降压效果,同时具有良好的耐受性和安全性,其原因除了具有 ARB 药物的共有机制外,本身所特有的双连区域,能够紧密与 AT1 受体结合,并诱导反向激动,同时阻断血管紧张素 II 信号依赖和血管紧张素 II 信号非依赖途径的作用。总之,血管紧张素受体拮抗剂日益成为抗高血压的主要药物,尤其在高血压合并心力衰竭、糖尿病肾病等的治疗中发挥了重要的作用。但由于各种 ARB 在药动学方面的特点各不相同,所以给药的起效时间、剂量、与其他降压药的联合治疗,在肝、肾功能减退时的用药特点及与其他药物的相互作用等问题有待于进一步探讨。相信随着人们对 ARB 作用机制等的深入研究,ARB 在临床多种疾病的治疗中都将有广阔的前景。

【参考文献】

- [1] 姜雨鸽, 汪海. 以肾素-血管紧张素系统为靶标的抗高血压药物研究进展. 解放军药学报, 2004, 20 (1): 55-57
- [2] Mancia G, De Backer 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). Journal of hypertension, 2007, 25 (6): 1105-1187
- [3] 袁洪, 叶显华. 血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂. 老年高血压. 北京: 人民卫生出版社, 2002, 121-124
- [4] 杜乃立, 戚文. 高血压左心室肥厚与血管紧张素Ⅱ受体的关系. 中国药学杂志, 2002, 16 (1): 37
- [5] Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensinⅡ receptor antagonist with selective PPAR (gamma2) modulating activity. Hypertension, 2004, 43 (5): 993-1002
- [6] Schupp M, Janke J, Clasen R, et al. Angiotensin type1 receptor blockers induce peroxisome proliferator activated-receptor gamma activity. Circulation, 2004, 109 (17): 2054-2057
- [7] Sica DA, Schoolwerth AC. Uric acid and losartan. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2002, 11 (5): 475-482
- [8] Mibionis HJ, Nikas S, Elisaf MS. Effects of losartan/diuretic combination treatment on serum uric acid levels in hypertensive patients. Am J Cardiol, 2001, 88 (9): 1084
- [9] 袁勇, 刘伊丽. 血管紧张素Ⅱ及其受体拮抗剂. 心血管病发展, 1998, 19 (4): 183
- [10] 郑剑卿, 谢秀梅, 余国龙. 氯沙坦对老年轻中度原发性高血压的肾保护作用. 河南医学, 2000, 17 (6): 464
- [11] 肖梅芳. 肾素-血管紧张素系统在心血管疾病进展中的作用. 心血管病学进展, 2005, 26 (2): 138-140
- [12] Rossing K, Christensen PK, Andersen S, et al. Comparative effects of Irbesartan on ambulatory and office blood pressure: a substudy of ambulatory blood pressure from the Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria study. Diabetes Care, 2003, 26 (3): 569-574
- [13] 顾明亮, 李明平. 血管紧张素原基因和血管紧张素转化酶多态性与高血压的关系. 滨洲医学报, 2001, 24 (2): 135
- [14] Lindholm LH, et al. For the LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet, 2002, 359: 1004-1010
- [15] Papademetriou V, Farsang C, Elmfeldt D, et al. Stroke prevention with the angiotensinⅡ type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). J Am Coll Cardiol, 2004, 44: 1175-1180
- [16] Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. Lancet, 2004, 363: 2022-2031
- [17] Teo K, Yusuf S, Sleight P, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. Am Heart, 2004, 148: 52-61
- [18] Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med, 2001, 20 (345): 851-860
- [19] Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. Circulation, 2002, 106 (6): 672-678
- [20] 刘颖, 高仲阻. 氯沙坦的临床应用. 中国医院药学杂志, 2003, 23 (5): 302-303
- [21] SG Chrysant, TC Marbury, TD Robinson, et al. Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan medoxomil compared with amlodipine for mild-to-moderate hypertension. Journal of Human Hypertension, 2003, 17: 425-432