

文章编号: 1672-3384 (2007) - 05-0026-03

## 正确使用 $\beta$ 受体阻滞剂 为高血压患者制定合理个体化方案

【作者】 程远植

武汉亚洲心脏病医院心血管研究所 (武汉 430022)

【中图分类号】 R969.3; R972.4

【文献标识码】 B

人们期盼已久的欧洲高血压学会 (ESH) 和欧洲心脏病学会 (ESC) 共同制定的 2007 年版欧洲高血压指南, 于 2007 年 6 月 15 日在意大利米兰召开的第 17 届 ESH 年会上得以公布并正式发表<sup>[1]</sup>。该指南共有 82 页, 参考了 825 篇文献, 反映了过去 4 年中在高血压病研究领域发表的大量研究结果。新版指南保留了 2003 年版指南的基本框架, 在严谨地评价大量参考文献的基础上对多个领域均有更新。新版指南着重强调没有单一的一线治疗方案, 应依据高血压病患者的具体情况选择个体化治疗方案。

近年来如何评价  $\beta$  受体阻滞剂在高血压治疗中的地位, 临床医生有着不同理解和疑虑。2007 欧洲新指南有关  $\beta$  受体阻滞剂的主要观点如下: “ $\beta$  受体阻滞剂对于伴有心绞痛, 心衰和近期发生的心梗, 高血压相关的重大并发症的患者已证明是有益的。 $\beta$  受体阻滞剂仍是高血压治疗方案中初始治疗和维持治疗的一个选项。因  $\beta$  受体阻滞剂有增加体重倾向, 在脂质代谢方面有不良反应<sup>[2]</sup>。与其他降压药比较而言有增加新发糖尿病危险<sup>[3]</sup>。在高血压合并多个代谢危险因素, 包括代谢综合征和其主要表现, 如腹型肥胖, 正常血糖高限或空腹血糖受损和糖耐量异常以及易发糖尿病高危人群,  $\beta$  受体阻滞剂不应作为首选<sup>[4]</sup>” “对有血管扩张作用的  $\beta$  受体阻滞剂例如卡维地洛和奈必洛尔 (nebivolol) 极少或没有导致代谢紊乱的作用, 与传统的  $\beta$  受体阻滞剂相比还有减少新发糖尿病的发生<sup>[5,6]</sup>”。

为什么临床医生对  $\beta$  受体阻滞剂有如此大的争议和疑惑, 对 2007 欧洲高血压指南怀着如此大的

关注, 事情来自于 2006 年版英国成人高血压指南。2006 年 6 月 28 日英国临床优化研究所 (NICE) 联合英国高血压学会 (BHS) 发布了 2006 年版英国成人高血压指南, 对原有的高血压治疗指南进行了修订, 建议不再将  $\beta$  受体阻滞剂作为治疗新诊断高血压的首选药物<sup>[7]</sup>。这个意见的根据之一是 2005 年 10 月 29 日 Lancet 杂志刊载瑞典 Umea 大学 Lindholm 和其同事发表的一项有关  $\beta$  受体阻滞剂治疗高血压的临床研究荟萃分析<sup>[8]</sup>。荟萃分析选择相关临床试验 20 项研究结果, 其中 13 项试验 ( $n=105\ 951$ ) 比较  $\beta$  受体阻滞剂与其他抗高血压药物, 7 项试验 ( $n=27\ 433$ ) 比较  $\beta$  受体阻滞剂与安慰剂或空白对照。结果显示  $\beta$  受体阻滞剂组发生脑卒中的相对危险性较其他降压药物高 16% (95% CI 4%~30%), 心肌梗死和全因死亡的发生率没有显著性差异。虽然 Lindholm 等的荟萃分析所有  $\beta$  受体阻滞剂与安慰剂或空白对照比较, 脑卒中降低为 19% (7%~29%), 但仍认为  $\beta$  受体阻滞剂减少脑卒中发生的作用不如其他降压药, 并质疑  $\beta$  受体阻滞剂一线降压药的地位。

Lindholm 等的荟萃分析中包括的药物主要是阿替洛尔, 少数是普萘洛尔或美托洛尔, 因此, 一些人对英国成人高血压指南中提出的  $\beta$  受体阻滞剂退出一线降压药物提出质疑。

仔细复习 2006 年英国 NICE 指南可知, 临床使用  $\beta$  受体阻滞剂应有特定的人群并且在不同心血管疾病防治阶段使用应有所不同。

英国指南要求: “不再将  $\beta$  受体阻滞剂作为新诊断的、高血压常规初始治疗用药。但对部分年轻患

者仍考虑使用,特别是:对仍有生育可能的妇女;对交感神经过度兴奋的患者;对血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)不耐受或有使用禁忌证的患者。如果患者在服用 $\beta$ 受体阻滞剂的同时需加用第2种药物,应考虑加用钙拮抗剂,而不要加用噻嗪类利尿剂,以降低患者发生糖尿病的危险。如果患者血压在加用 $\beta$ 受体阻滞剂后仍不能得以控制( $>140/90\text{mmHg}$ ),建议按要求更改治疗方案。如果患者的血压在加用 $\beta$ 受体阻滞剂后能够得到良好的控制( $\leq 140/90\text{mmHg}$ ),建议在常规随访的前提下长期维持这种治疗方案,无需将 $\beta$ 受体阻滞剂替换为其他药物。在停用 $\beta$ 受体阻滞剂时,要逐步撤药。如果患者有明确的 $\beta$ 受体阻滞剂用药指征,例如存在有症状的心绞痛或既往有心肌梗死病史,则不应停用 $\beta$ 受体阻滞剂。”

2006年6月6日英国哥伦比亚大学Khan N在CMAJ上发表一个大型荟萃分析,将21个相关 $\beta$ 受体阻滞剂治疗高血压临床试验<sup>[9]</sup>,入选者145 811人,分为 $\geq 60$ 岁的老年组和 $<60$ 岁的青年组,有10个研究50 612人,年龄在45.5~56.2岁,有11个研究95 199人,年龄在60.4~76岁。在与安慰剂对照组比较,青年组主要心血管事件降低14%(RR 0.86, 95% CI 0.74~0.99,在19 414例中,发生心血管事件794例),但在老年组中主要心血管事件降低为11%(RR 0.89, 95% CI 0.75~1.05,在8019例中,心血管事件1115例),而在与其他相似降压作用药物对照的研究中,青年组主要心血管事件降低为3%(RR 0.97, 95% CI 0.88~1.07,在30 412例中发生心血管事件1515例),但在老年组中主要心血管事件却增加了6%(RR 1.06, 95% CI 1.01~1.10,在79 775例中心血管事件7405例),特别是脑卒中增加了18%(RR 1.18, 95% CI 1.07~1.30)。

在脑卒中高发的中国, $\beta$ 受体阻滞剂在老年人原发性高血压的治疗中,作为心血管疾病的一级预防的首选初始药物,确实值得临床医生思考。对那些肥胖、高血脂、糖耐量异常、有代谢综合征的老

年高血压患者长期应用 $\beta$ 受体阻滞剂会导致胰岛素抵抗及糖耐量下降,并使新发糖尿病可能性增加。老年高血压患者较少伴高交感神经张力, $\beta$ 受体阻滞剂的降压效果也不会好。基础及临床研究发现, $\beta$ 受体阻滞剂对中心动脉压和血管弹性的改善效果差于钙离子拮抗剂(CCB)和ACEI/ARB<sup>[10]</sup>,对于没有特殊用药强适应指征的老年高血压患者,为了显著降低高血压的主要并发症脑卒中,选用目前较新型的长效降压药CCB或ACEI/ARB是合理的。

对于交感神经张力较高的高动力型的高血压患者, $\beta$ 受体阻滞剂具有不可替代的地位,如快速心律失常合并高血压患者;社会心理应激、焦虑等精神压力增加伴有高血压者;围手术期高血压等 $\beta$ 受体阻滞剂适宜作为首选,可同时控制心率和降低血压。对ACEI或ARB不能耐受或有禁忌的年轻高血压患者也是 $\beta$ 受体阻滞剂的适应证。

$\beta$ 受体阻滞剂在心血管病的二级预防治疗中有肯定的作用,冠心病心绞痛、心肌梗死和心力衰竭患者使用 $\beta$ 受体阻滞剂有I(A)类证据支持。 $\beta$ 受体阻滞剂仍可作为首选或者一线的降压药物<sup>[11,12]</sup>。伴或不伴糖尿病的冠心病患者应用 $\beta$ 受体阻滞剂可降低死亡率、提高生存率<sup>[13]</sup>。

2007年欧洲高血压指南淡化易于引起争议的所谓一线药物,而重点放在药物的适应证和禁忌证方面。2007年新指南指出:“把某种高血压药物列为一线常常引起争议;大多数患者需要一种以上的降压药物联合使用,强调一线药物往往是无意义的<sup>[14]</sup>,高血压药物治疗的获益主要是得益于血压的降低,五类抗高血压药物都适于起始治疗和维持治疗;也适合单独治疗和联合治疗。但 $\beta$ 受体阻滞剂特别是与噻嗪类利尿剂联合使用时,不适宜代谢综合征或糖尿病高危易患者。而且,有些情况下有证据表明某类降压药在起始治疗或联合治疗时比另一类药物有利。”

2007年欧洲指南主要强调高血压药物的个体化原则,选择某一特定的降压药或联合应用一种

药应考虑：①该个体以前使用这类药物效果。②药物对该个体心血管危险因素和危险分层的效果。③对亚临床器官损害和临床心血管病、肾脏病或糖尿病，某些药物效果可能会优于其他类药物。④患者伴有其他疾病时，某类药物的使用可能会受到限制。⑤使用一种药物要考虑与其他药物之间相互作用和配伍禁忌。⑥要考虑药物的费用，但主要考虑药物效果、耐受性和对患者的保护作用。

欧洲和英国高血压指南毕竟是外国的指南，不能简单照搬，也不必完全排斥，其中有些观点值得我们深思。我国是一个发展中国家，我国高血压病的发病特点是发病率很高，而血压控制率很低，相当部份高血压患者得不到基本治疗，还有很多患者至今还是服用复方降压片、罗布麻、短效硝苯地平这类药，这是导致我国脑卒中发病率高的主要原因。因此，我国治疗高血压的首要目标是在有效降压的前提下，正确掌握降压药物的适应证和禁忌证，并根据患者特点选择个体化治疗方案。对适于使用 $\beta$ 受体阻滞剂的患者，在剂型选择方面也应优先选择较新的脂溶性长效的 $\beta$ 受体阻滞剂如卡维地洛、美托洛尔缓释片、比索洛尔等。

#### 【参考文献】

- [1] ESH/ESC. 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 Hypertension*, 2007, 25: 1105-1187
- [2] Sharma AM, Pischon T, Hardt S, et al. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: a systematic analysis. *Hypertension*, 2001, 37: 250-254
- [3] Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and anti-hypertensive drugs. *J Hypertens*, 2006, 24: 3-10
- [4] Kjeldsen SE, Julius S, Mancia G, et al. VALUE Trial Investigators. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial. *J Hypertens*, 2006, 24: 1405-1412
- [5] Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, et al. Effects of metoprolol and carvedilol on preexisting and new onset diabetes in patients with chronic heart failure Data from the Carvedilol or metoprolol European Trial (COMET). *Heart*, 2007, in press.
- [6] Kaiser T, Heise T, Nosek L, et al. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens*, 2006, 24: 1397-1403
- [7] NICE/BHS. 2006 Hypertension: management of hypertension in adults in primary care. June, 2006, [www.nice.org.uk/CG034](http://www.nice.org.uk/CG034)
- [8] Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*, 2005, 366: 1545-1553
- [9] Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis, 2006, 174: 1737-1742
- [10] Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*, 2006, 113: 1213-1225
- [11] Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, et al. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA*, 1999, 281: 1927-1936
- [12] Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *Br Med Journal*, 1999, 318: 1730-1737
- [13] Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41: 1529-1538
- [14] Ruilope LM, Agabiti-Rosei E, Bakris GL, et al. Angiotensin receptor blockers: therapeutic targets and cardiovascular protection. *Blood Press*, 2005, 14: 196-209