

# 噻嗪类利尿剂治疗高血压的定位

【作者】 高明明

首都医科大学附属北京朝阳医院 (北京 100020)

【中图分类号】 R983.1

【文献标识码】 B

噻嗪类利尿剂包括噻嗪类及噻嗪类似物, 于1956年问世后<sup>[1]</sup>, 与利血平、胍屈嗪、地巴唑等成为当时高血压治疗的主要药物。数10年来, 随着众多新药诞生, 许多传统降压药物或因疗效、脏器保护缺陷, 或因不良反应突出而日渐衰退, 而噻嗪类利尿剂尽管因某些不良反应存在争议, 但至今仍在高血压治疗中占有重要的基础地位。

## 1 噻嗪类利尿剂的种类和作用机制

### 1.1 噻嗪类利尿剂的种类

1.1.1 噻嗪类 氢氯噻嗪 (hydrochlorothiazide)、氯噻嗪 (chlorothiazide)、苄氟噻嗪 (bendroflumethiazide)、环噻嗪 cyclothiazide、氢氟噻嗪 (hydroflumethiazide)、甲氯噻嗪 (methyclothiazide)。

1.1.2 噻嗪类似物 氯噻酮 (chlorthalidone)、吲达帕胺 (indapamide)、美托拉宗 (metolazone)、喹乙宗 (quinethazone)

### 1.2 作用机制

噻嗪类利尿剂主要作用部位为髓袢升支皮质部及远曲小管起始部, 其抑制  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$  和水的重吸收, 通过增加肾脏对氯化钠的排泄而产生利尿作用, 从而使血容量降低, 心输出量下降, 细胞外液减少。服药之初, 血容量和细胞外液减少 15%~20%, 心排量减少, 外周阻力增加。约1周以后, 心排量恢复, 外周血管阻力下降, 血容量较给药前低 7%~10%。噻嗪类似物吲达帕胺通过抑制血管平滑肌钙内流, 对血管尚有舒张作用<sup>[2]</sup>。

## 2 噻嗪类利尿剂的确切降压疗效

### 2.1 循证医学证据

高血压发病机制中重要的一点即为肾脏潴留

过多钠盐。噻嗪类利尿剂的药理作用恰是拮抗这一点, 故其降压效果十分肯定。已有多个大规模临床研究如老年单纯收缩期高血压计划 (SHEP)<sup>[3]</sup>、瑞典老年高血压试验 (STOP) 等证明噻嗪类利尿剂良好的降压作用。特别是样本量达 42 418 例的 ALLHAT 试验<sup>[4]</sup>, 直接比较噻嗪类利尿剂 (氯噻酮) 与血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 类 (赖诺普利) 和钙拮抗剂 (CCB) (氨氯地平) 及  $\alpha$  受体阻滞剂 (多沙唑嗪) 降压作用及预后终点。经过 5 年治疗随访, 氯噻酮、氨氯地平 and 赖诺普利组患者平均收缩压分别为 133.9、134.7 和 135.9 mmHg, 这 3 组血压达标率分别为 68.2%、66.3% 和 61.2%。可见氯噻酮组收缩压下降最优、达标率最高。为此, 美国预防、检测、评估与治疗高血压全国联合委员会第七次报告 (JNC7) 将噻嗪类利尿剂列为心力衰竭、冠心病高危因素、糖尿病及预防中风复发的首选降压药物<sup>[5]</sup>。

### 2.2 适用人群

噻嗪类利尿剂的药理作用决定了其对低肾素型高血压效果更佳。据研究, 年龄增加、糖尿病和种族差异是低肾素型高血压产生的主要因素。不同种族人群肾素水平不同, 白种人肾素水平明显高于黑人。流行病学资料表明我国高血压患者中以低肾素水平者居多, 同时随着年龄的增长, 肾素水平呈逐渐下降趋势, 故噻嗪类利尿剂更适用于高血压患者中肾素水平低者、老年人、单纯收缩期高血压、心力衰竭及黑人等<sup>[1,6]</sup>。

### 2.3 与其他药物联合应用

临床实践表明单一药物治疗高血压的有效率仅为 50% 左右, 两种药合用可使 70%~80% 血压达标,

HOT 研究证实, 处于联合用药状态者占 68%。噻嗪类利尿剂既能减少血容量, 交换排出钠离子, 又能下调血管紧张素 II 受体, 同时有些噻嗪类利尿剂能部分开放血管平滑肌细胞钾通道、阻滞钙通道, 故与多种类型药物联合可以起到协同作用。JNC7 强调, 在联合应用降压药物中, 其中一种应为噻嗪类利尿剂。理想的联合治疗为既具有药物协同治疗作用, 又能相互抵消不良作用。噻嗪类利尿剂与 ACEI、血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB)、CCB、 $\beta$  受体阻滞剂的组合当中, 其与 ACEI 或 ARB 的固定复方制剂是备受瞩目的<sup>[7]</sup>。由于噻嗪类利尿剂的不良作用是激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS), 可被 ACEI 或 ARB 所抵消。另外, ACEI 或 ARB 的保钾作用恰好防止噻嗪类利尿剂造成的低血钾等不良反应。在 3 种或 3 种以上联合用药中主张采用噻嗪类利尿剂+CCB+ACEI 或 ARB; 噻嗪类利尿剂+ $\beta$  受体阻滞剂+CCB+ACEI 或 ARB。由于噻嗪类利尿剂是最廉价的药物, 它与其他药合用几乎不增加成本, 而降压效果显著增加且大部分患者耐受好, 故目前国内外公认噻嗪类利尿剂是高血压药物治疗最佳配伍者。

## 2.4 疗效与基因多态性

由于高血压病是多基因与环境因素相互作用所致疾病, 且个体对噻嗪类利尿剂的降压疗效有明显差别, 故考虑其根本原因可能与遗传相关<sup>[8]</sup>。近年关于噻嗪类利尿剂疗效学的研究已深入到分子遗传学水平。目前研究较多的有: 血管紧张素转换酶 (ACE) 基因 (I/D) 多态性、醛固酮合成酶 (CYP11B2) 基因 (344T/C) 多态性、 $\alpha$ -内收蛋白基因型 Gly460Trp 多态性与噻嗪类利尿剂疗效之间的关系。结果: ACE 基因的 DD 型、CYP11B2 基因的 CC 型、DD+CC 型、 $\alpha$ -内收蛋白 Gly460TrpTrp 型对噻嗪类利尿剂的降压反应较优。

## 3 改善高血压预后终点

与噻嗪类利尿剂的确切降压疗效早有定论不同, 其是否具有脏器保护作用的疑问近些年才得到肯定答复。

## 3.1 减少心血管事件

大规模高血压试验 ALLHAT 研究表明, 噻嗪类利尿剂可显著降低心血管事件的发生, 且其减少心力衰竭、脑卒中、复合心血管疾病 (包括心血管病、心力衰竭、脑卒中) 终点作用优于 ACEI, 减少心力衰竭终点作用优于钙拮抗剂。美国华盛顿心血管卫生研究所对 1995~2002 年的来自美国、欧洲、中国、日本等 422 项临床试验进行荟萃分析, 分析 6 种抗高血压药物对心血管事件终点的影响。结果表明: 小剂量噻嗪类利尿剂不仅减少冠心病、充血性心力衰竭、脑卒中, 心血管事件、心血管病死亡、总死亡显著优于安慰剂, 而且与 CCB、ACEI、 $\beta$  受体阻滞剂、 $\alpha$  受体阻滞剂相比, 在减少预后终点方面各具有不同的优势。2003 年 9 项国际研究, 共 67 435 例患者, 利尿剂与钙拮抗剂相比, 各项终点无差异。

## 3.2 减少脑血管事件

在 PROGRESS 中, 吲达帕胺与培哚普利 (perindopril) 合用, 使脑卒中危险性较安慰剂降低 43%; 而单用培哚普利仅降低 5%。Pasty 对一项有 48 220 例患者参与的荟萃分析中发现利尿剂可使脑卒中危险性降低 51%, 明显优于  $\beta$  受体阻滞剂。有学者推测其保护脑血管的可能机制为肾素-血管紧张素系统激活及血管紧张素 II 浓度的升高。

正由于这些有力的循证医学证据, 使噻嗪类利尿剂摆脱了以往一度因不良反应几乎退出高血压治疗一线用药的境地, 在 JNC7 的强适应证中占显著位置。

## 4 噻嗪类利尿剂降血压以外的治疗作用

### 4.1 对骨质疏松作用

已有研究表明噻嗪类利尿剂有助于延缓骨质疏松患者的矿物质脱失, 这可能由于其抑制肾小管中 NaCl 的再吸收, 使肾小管上皮细胞内  $\text{Na}^+$  减少, 从而使管周膜  $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$  交换增强, 从而促进钙的再吸收。

### 4.2 降低痴呆危险

在培哚普利预防再次脑卒中研究 (PROGRESS) 中发现, 对患有脑血管病的患者给予培哚普利加用

吲达帕胺服用,其发生痴呆及认知功能障碍的危险性降低 34%。

#### 4.3 减少糖尿病高血压的微量蛋白尿。

另有 2 型伴微量蛋白尿患者中的吲达帕胺与依那普利比较研究 (NESTOR) 表明,吲达帕胺可以有效降低该类患者的微量蛋白尿。

### 5 对噻嗪类利尿剂不良反应的评价

#### 5.1 电解质紊乱

噻嗪类利尿剂最常见的不良反应是电解质紊乱<sup>[9]</sup>,低血钾、低血钠、低血镁等,多见于较大剂量长期服用此类药物者,其中以低血钾最受关注<sup>[9]</sup>。患者可出现疲乏、无力、心律失常等。防治措施包括补充含钾丰富的新鲜水果、蔬菜;与保钾药物如 ACEI、ARB、保钾利尿剂等合用;必要时补充氯化钾或枸橼酸钾,严重时采用静脉途径与口服同时补充钾盐。

#### 5.2 高尿酸血症

主要由于血浆容量减少、肾小球滤过减少、近曲小管再吸收增加所致。此为噻嗪类利尿剂重要不良反应之一,凡痛风、高尿酸血症患者应避免使用。

#### 5.3 对血糖的不利影响

大剂量长期使用可使空腹血糖、糖化血红蛋白轻度增高,对胰岛素敏感性降低,可能与该类药导致低血钾有关,低血钾抑制胰岛素释放和外周组织对葡萄糖的利用。但噻嗪类利尿剂用于合并高血压糖尿病的患者却可降低心脑血管事件发生率和死亡率。在某种意义上讲,严格控制血压,降低与糖尿病有关的心脑血管事件的意义比单纯控制血糖更重要,而且只要使用较小剂量 (12.5~25mg/d) 或合理与其他药物如 ACEI 或 ARB 联用,对血糖的不利影响是可以减轻或避免的。

#### 5.4 对血脂的不利影响

大剂量长期应用可使血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和极低密度脂蛋白胆固醇轻度增高。

#### 5.5 血液学变化

偶可引起白细胞和血小板减少,为可逆性。上述噻嗪类利尿剂不良反应除电解质紊乱外其他反应较轻,且对代谢的不良影响呈剂量依赖性,多见于

大剂量, 50~100mg/d 氢氯噻嗪或氯噻酮及长期应用者。目前推荐剂量为 12.5~25mg/d,较少引起低钾血症。为警惕其对糖脂代谢的影响,可在开始用药后 1~3 个月检测血糖、血清总胆固醇水平,如无增高,多为安全的。

综上所述,高效廉价的噻嗪类利尿剂无论单独或联合应用其他降压药物均能可靠降压,并显著降低高血压患者心脑血管事件的发病率和病死率。尽管存在血尿酸、糖、脂代谢方面的不良反应,但合理应用是可以减轻或避免的,即小剂量使用或与其他药物联用<sup>[10]</sup>。《中国高血压防治指南》明确指出:噻嗪类利尿剂特别适用于老年高血压单纯收缩期高血压、充血性心力衰竭等高血压患者,其与 ACEI、ARB、CCB、 $\beta$  受体阻滞剂等多类药物均可合理配伍,这不仅显著提高降压达标率,而且增加用药安全性<sup>[11]</sup>。噻嗪类利尿剂在高血压治疗中的位置是独特而肯定的。

### 【参考文献】

- [1] Antonio Salvetti, Lorenzo Ghiadoni. Thiazide Diuretics in the Treatment of Hypertension: An Update. J Am Soc Nephrol, 2006, 17: S25-S29
- [2] 陈修,陈维洲,曾贵云主编.心血管药理学.第二版,北京:人民卫生出版社:280-283,306-307
- [3] SHEP cooperative research group. prevention of stroke by anti-hypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. JAMA, 1991, 265: 3255-3264
- [4] Furberg CD, Wright JT, Davis BR, et al. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. J Am Med Assoc, 2002, 288 (23): 2981-2997
- [5] 刘国仗,马文君.从 ALLHAT 结果看利尿剂在高血压病治疗中的地位.中华心血管病杂志,2003,31 (8) 625-626
- [6] Chobanian AV, Bakn's GI, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA, 2003, 289: 2560-2572
- [7] Sica DA. Rational for fixed-dose combinations in the treatment of

hypertension. drugs, 2002, 62: 443

[8] 刘力生主编. 高血压, 第1版, 北京: 人民卫生出版社, 2003, 1070-1071

[9] S U Shah, S Anjum, W A Littler, et al. Use of Diuretics in Cardiovascular Disease: (2) Hypertension. Postgrad Med J,

2004, 80: 271-276

[10] Lawrence R, Krakoff. Diuretics for Hypertension. Circulation, 2005, 112: 127-129

[11] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 (2005年修订版). 高血压杂志, 2005, 13: 22-26

文章编号: 1672-3384 (2007) -05-0032-04

## $\beta$ 受体阻滞剂治疗高血压的回顾与展望

【作者】 于波

哈尔滨医科大学附属二院 (哈尔滨 150086)

【中图分类号】 R972.4

【文献标识码】 B

高血压是一种严重威胁人类健康的慢性长期疾病。据2002年全国居民营养与健康状况调查资料显示,我国成人高血压患病率为18.8%,全国有高血压患者约1.6亿<sup>[1]</sup>。高血压可引发心、脑、肾等器官的损伤,严重威胁人类的健康和生命。因此,保护心、脑、肾,防治心力衰竭、肾衰和脑卒中已成为高血压治疗的重要目标。

### 1 $\beta$ 受体阻滞剂治疗高血压的理论依据

$\beta$ 受体阻滞剂最初由英联邦化学公司的James Black设计,自20世纪60年代用于高血压治疗以来,显著的降压效果使其一直广泛用于临床。近期新的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肾素-血管紧张素系统被激活。 $\beta$ 受体阻滞剂用于治疗高血压有以下理论依据<sup>[2]</sup>: ①对中枢神经的作用  $\beta$ 受体阻滞剂可以直接作用于中枢神经系统的 $\beta$ 受体,使其兴奋神经元活动减弱,减少交感神经冲动的传出,从而起降压作用。②对肾素-血管紧张素系统的抑制肾脏近球旁细胞的 $\beta$ 受体兴奋,可促进肾素分泌,通过肾素-血管紧张素系统的作用,使血压升高,而 $\beta$ 受体阻滞剂在阻滞 $\beta$ 受体后,使肾素分泌减少,从而发挥降压作用。③对心脏 $\beta$ 受体的阻

滞当心脏的 $\beta$ 受体阻滞后,心率降低和心肌收缩力减弱,心输出量减少,心肌耗氧量降低,房室传导时间延长,从而降低血压。④压力感受器的重建  $\beta$ 受体阻滞剂可降低卧位或坐位时的血压,说明 $\beta$ 受体阻滞剂可使压力感受器维持正常。

$\beta$ 受体阻滞剂通过对抗交感神经系统的过度激活、降低交感神经张力、抑制肾素-血管紧张素系统的激活而发挥降压作用,同时也发挥全面心血管保护作用,包括改善心肌重构、减少心律失常、提高心室颤动阈值,预防猝死等。因此, $\beta$ 受体阻滞剂用于高血压的治疗有着坚实的理论基础。

### 2 $\beta$ 受体阻滞剂在高血压一、二级预防中的作用

$\beta$ 受体阻滞剂治疗高血压的大量循证医学证据证明, $\beta$ 受体阻滞剂是治疗高血压的有效药物。国际高血压学会组织的第一与第二轮的前瞻性BPLTTC荟萃分析均显示, $\beta$ 受体阻滞剂在降低血压和降低心血管危险方面与钙通道阻滞剂(CCB)或血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)无显著差别。 $\beta$ 受体阻滞剂能改善高血压患者的长期临床转归,包括降低病死率、脑卒中和心力衰竭患病率,许多大规模临床试验,如BCAPS、ELVA、STOP-H、MAPHY、UKPDS、CAPP、STOP-2研究,已经提供