

噻嗪类利尿药在高血压患者中的应用

【作者】 郝玉明 韩永燕

河北医科大学第二医院心内科 (石家庄 050000)

【摘要】 利尿药是治疗高血压的重要药物, 临床使用已经 > 50 年, 但目前临床使用中仍存在许多争议与问题。本文对噻嗪类利尿药治疗高血压的作用机制、药物分型与药代动力学、治疗高血压的循证证据、噻嗪类利尿药治疗高血压的临床地位和指南与共识推荐等进行综述。

【关键词】 噻嗪类利尿药; 高血压; 作用机制; 不良反应

【中图分类号】 R544.1; R972.4

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384 (2012) -01-0004-04

Application of thiazide diuretics in patients with hypertension

【Writers】 Hao Yu-ming Han Yong-yan

【Abstract】 Diuretics is the important drugs for treating hypertension, which are more than 50 years in clinical application, but many disputes and problems still exist. In this paper, the mechanism of action, classification and pharmacokinetics of the thiazide diuretics, and evidence-based medical evidence for treating hypertension, and especially the clinical status and guideline and consensus recommendation of the thiazide diuretics treating hypertension is summarized.

噻嗪类利尿药用于治疗高血压已有 50 多年历

史, 但是目前人们仍然对利尿药在高血压治疗中的

(上接第 3 页)

[11] Zhang W, Doherty M, Bordin T, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics [J]. Ann Rheum Dis, 2006, 65: 1312-1324.

[12] Bonnel RA, Villalba ML, Karwoski CB, et al. Deaths associated with inappropriate intravenous colchicine administration [J]. J Emerg Med, 2002, 22: 385-387.

[13] Fernandez C, Noguera R, Gonzalez JA, et al. Treatment of acute attacks of gout with small doses of intra-articular triamcinolone acetonide [J]. J Rheumatol, 1999, 26: 2285-2286.

[14] Alloway JA, Moriarty MJ, Hoogland YT, et al. Comparison of triamcinolone acetonide with indomethacin in the treatment of a-

cute gouty arthritis [J]. J Rheumatol, 1993, 20: 111-113.

[15] Siegel LB, Alloway JA, Nashel DJ. Comparison of adrenocorticotrophic hormone and triamcinolone acetonide in the acute gouty arthritis [J]. J Rheumatol, 1994, 21: 1325-1327.

[16] Ritter J, Kerr LD, Valeriano-Mareet J, et al. ACTH revisited effective treatment for acute crystal induced synovitis in patients with multiple medical problems [J]. J Rheumatol, 1994, 21: 696-699.

[17] Alexander So, Thibaut De Smedt, Sylvie Revaz, et al. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout [J]. Arthritis Res Ther, 2007, 9: R28.

[18] So A, De Meulemeester M, Pikhak A, et al. Canakinumab for the treatment of acute flares in difficult-to-treat gouty arthritis: Results of a multicenter, phase II, dose-ranging study [J]. Arthritis Rheum, 2010, 62: 3064-3076.

地位认识不一,应用不一,不同指南对其推荐力度不一,因此,充分认识利尿药在高血压治疗中的作用机制,客观评价利尿药在高血压中的应用地位,合理掌握其适应证、药物剂量及其使用方法,尽量减少不良反应,做到最大临床获益是十分必要的。

1 常见的噻嗪类利尿药的作用机制、分类及药代动力学

1.1 噻嗪类利尿药的作用机制

噻嗪类利尿药作用于髓袢升支远端和远曲小管近端,抑制 Na^+ 和 Cl^- 的重吸收而起到排钠利尿的作用,由于流入远曲小管和集合管的 Na^+ 增多,使得钠钾的交换增多,故增加 K^+ 的排泄,其利尿作用强度中等。由于排 Na^+ 使血管壁细胞内 Na^+ 的含量减少,经 $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ 交换,使细胞内 Ca^{2+} 减少,因而血管平滑肌舒张;细胞内 Ca^{2+} 的减少使血管平滑肌对收缩血管物质如去甲肾上腺素等的反应性降低;诱导血管壁产生扩血管物质,如缓激肽、前列腺素(PGI_2)等。故噻嗪类利尿药的降压机制除了血容量减少之外,一个重要的降压机制是降低外周血管阻力,特别是其长时间降压作用。

1.2 噻嗪类利尿药的类型与药代动力学

临床上常用的噻嗪类利尿药分为两种类型^[1]:噻嗪型和噻嗪样利尿药。前者包括氢氯噻嗪、苄氟噻嗪等;后者包括吲达帕胺、氯噻酮等。药代动力学^[2-3]:氢氯噻嗪的生物利用度为 60%~70%,持续时间为 16~24h,95% 经肾脏排泄,清除半衰期 9~10h;苄氟噻嗪的生物利用度为 90%,持续时间 12~18h,30% 经肾脏排泄,清除半衰期 9h;氯噻酮的生物利用度为 65%,持续时间 48~72h,65% 经肾脏排泄,清除半衰期 50~60h;吲达帕胺的生物利用度为 93%,持续时间 24h,经肝脏代谢,清除半衰期 18h。

2 噻嗪类利尿药与高血压

2.1 噻嗪类利尿药在临床降压中的地位

噻嗪类利尿药是临床广泛应用的一类降压药。对噻嗪类优先反应的高血压:低肾素性高血压、盐

敏感性高血压、老年高血压、黑人高血压和肥胖人群的高血压。美国 JNC7 指南中认为噻嗪类利尿药在治疗高血压中具有独特的地位,但是欧洲指南认为此类药物的临床地位存在争议。Jamerson 等^[4]做的一项联合降压的试验显示:贝那普利与氢氯地平联用与和氢氯噻嗪联用相比,与前者合用更能减少高血压高危患者的心血管事件。此外,ACCOMPLISH 证实以利尿药为基础的联合治疗效果不及以钙拮抗药(CCB)为基础的联合治疗方案。为此《欧洲高血压指南再评价》不认为噻嗪类利尿药是一类出众的降压药。但是噻嗪类利尿药在治疗高血压中仍具有举足轻重的地位。2008 年美国心脏病协会公布的《顽固性高血压诊治建议》推荐,噻嗪类利尿药对多数患者降压显著,氯噻酮的疗效优于氢氯噻嗪,推荐在治疗中首选^[5]。《2010 年台湾心脏病学会高血压管理指南》指出利尿药有时在高血压的治疗中是必不可少的,没有用过利尿药的高血压是不能称之为难治性高血压的^[6]。

2.2 噻嗪类利尿药在联合降压中的地位

目前多个权威性高血压指南均主张简化和优化联合治疗方案以提高高血压患者达标率。联合降压治疗方案包括起始联合治疗和阶梯增加药物达标的联合治疗。起始联合治疗可早期达标,提高达标率,适用于血压水平高于目标值 20/10mmHg 的患者的初始治疗^[7]。多个荟萃分析显示:无论哪种降压药,单药血压降幅都在 10/5mmHg,这样 20/10mmHg 的血压降幅至少需要两种不同的降压药物联用方能获得。起始联合治疗的适用人群:2007 年欧洲心脏病学会/欧洲高血压学会高血压指南和台湾 2010 高血压指南提出 2-3 级高血压患者或总体心血管风险为高危/极高危(如已存在亚临床靶器官损害或有糖尿病、肾病或心血管病史)的患者可起始联合治疗。但是应该注意的是,降压药物的选择应该个体化,多数高血压患者应选择单药起始,阶梯加药的治疗方案,以避免起始联合可能造成的治疗过度。美国高血压协

会发布的“联合应用降压药意见书”将联合应用降压药分为 3 类:优化选择、二线选择及不推荐常规应用的联合方案,其中优化选择中包括血管紧张素转化酶抑制药(ACEI)/利尿药、血管紧张素 II 受体拮抗药(ARB)/利尿药;由于我国人群日常钾的摄入量偏低,仅为西方人群的 1/2 至 1/3^[8],故对中国人来说,更适合于优化选择治疗方案,以提高疗效减少低血钾。此外,PROGRESS 研究亚组分析同样显示,亚洲人群中该组合降压及预防心脑血管事件作用明显优于欧洲人群^[9]。《欧洲高血压指南再评价》也提倡由肾素-血管紧张素系统(RAS)抑制药与 CCB 和噻嗪类利尿药组成的三药联合方案。值得注意的是联合降压,根据具体情况可采用自由药物联合或固定药量(单片复方制剂)联合,由于固定药量联合可简化治疗方案,有助于提高患者依从性,故优先选择,目前已经有许多包含利尿药的固定复方药物。 β 受体阻滞药与噻嗪类利尿药联合应用可能会对糖代谢产生不利影响,应尽量避免^[10]。

3 噻嗪类利尿药在老年高血压患者中的应用

现行的美国和欧洲等权威性指南建议将老年血压控制 $< 140/90\text{mmHg}$,我国指南则将该目标定于 $< 150/90\text{mmHg}$ 。HYVET 研究入选了年龄 ≥ 80 岁的 2 级高血压患者,目标血压 $< 150/80\text{mmHg}$,每 3 个月随访 1 次,确定是否增加药量,其结果显示吲达帕胺加用或者不用培哚普利治疗 > 80 岁的高龄老年高血压患者是获益的,故推荐年龄 ≥ 80 岁也应该继续或开始降压治疗^[10]。《2010 年台湾心脏病学会高血压管理指南》指出老年高血压患者应该积极进行降压治疗,目标值 $< 140/90\text{mmHg}$, < 65 岁已经接受降压治疗且血压已经控制到 $< 130/80\text{mmHg}$ 的患者, > 65 岁不必减量或者停药。该指南指出,根据流行病学研究报道,增加死亡风险的血压阈值随年龄增加而增加, ≥ 65 岁男性为 160mmHg ,女性接近 170mmHg ,故对 \geq

80 岁的患者,降压应循序渐进。尽管不同指南对老年患者的血压标准不同,但均认为利尿药是老年高血压患者的常用药物,同样也可以应用于老年高血压患者^[11]。吲达帕胺降低收缩压及舒张压的谷峰比分别为 89% 和 85%,降压疗效与常规剂量的氨氯地平 and 坎地沙坦相同。有证据显示,吲达帕胺缓释片(每天 1.5mg)降低老年患者的收缩压的幅度明显大于氢氯噻嗪(每天 25mg),而对血钾的影响小,对糖耐量和脂代谢无不良影响^[1]。

4 噻嗪类利尿药与血糖异常

噻嗪类利尿药的主要问题是可能会引起血糖的异常。Zillich 等^[12]认为噻嗪类利尿药引起的低钾血症会引起血糖的升高,故治疗噻嗪类引起的低血钾可能会逆转糖耐量的异常且有可能阻止向糖尿病的进一步发展。Shafi 等^[13]通过临床试验得出了与前者相同的观点,即噻嗪类利尿药在治疗高血压的早期,可能会导致糖耐量异常,这可能与血清钾的改变有关,故补充钾可能会避免这一现象。有人认为,对于所有使用噻嗪类利尿药的患者,需要血钾维持 $> 4.0\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。此外,有研究发现,血钾水平 $3.5 \sim 4.0\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 比 $4.5 \sim 5.0\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 患者新发糖尿病风险增加许多^[14]。因此,使用噻嗪类利尿药时必须注意血钾改变,维持血钾水平在正常水平。

5 噻嗪类利尿药降压的使用建议

2011 年《利尿药治疗高血压的中国专家共识》^[1]指出:噻嗪类利尿药适用于大多数无利尿药禁忌证的高血压患者的初始和维持治疗,尤其是适用于老年高血压患者、单纯收缩期高血压患者;可作为二线用药与 ACEI 类药物联用于合并 2 型糖尿病的高血压患者。禁用于痛风患者、低血钾、重度肾功能不全者。妊娠为相对禁忌证,前 7 个月尽量不用,但可用于血容量过高者。

5.1 用法及用量

噻嗪类利尿药小药量即达较好的降压水平,氢

氯噻嗪每天 12.5 ~ 25mg、吲达帕胺每天 1.25 ~ 2.5mg (口服);共识推荐小剂量的噻嗪类利尿药和 ACEI 合用,或用缓释片,如吲达帕胺 1.5mg 缓释片与 2.5mg 普通片降压疗效相似,降压更平稳,低血钾发生率低。

5.2 不良反应及处理

如血钾 $< 3.8 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,建议与 ACEI 类合用,低钾往往合并低镁,补充镁有助于低钾的纠正;联合应用保钾利尿药(氨苯蝶啶每天 25 ~ 100mg,分 2 次口服;螺内酯每天 20 ~ 40mg、依普利酮每天 50 ~ 100mg)有助于同时纠正低钾、低镁血症。出现低钠血症时,应该增加钠的摄入,限制水的摄入,必要时减量或停用。噻嗪类利尿药与其所致的高尿酸血症呈药量依赖性,尽管认为高尿酸为肾功能不全的独立危险因素之一,但是并不建议对无症状的高尿酸患者治疗。若出现症状,可以多饮水、口服碳酸氢钠碱化尿液,或者服用丙磺舒、苯溴马隆等药物,促进尿酸的排出。在应用利尿药过程中,应注意监测血糖、电解质及肾功能等。

6 小结

利尿药仍然是高血压治疗的重要药物,尤其是在治疗老年高血压,利尿药在联合降压中具有特殊地位,特别是对难治性高血压。当然也不要忘记利尿药的不良反应,主要是电解质紊乱和对血糖血脂的影响,只要合理使用,噻嗪类利尿药在治疗高血压中将会发挥出色的功效。

【参考文献】

- [1] 中华医学会心血管病学分会高血压组. 利尿药治疗高血压的中国专家共识[J]. 中华高血压杂志, 2011, 19: 214-222.
- [2] Ernst MH, Moser M. Use of diuretics in patients with hypertension

[J]. N Engl J Med, 2009, 361: 2153-2164.

- [3] Philip A, Opie LH. Diuretics // Opie LH, Gersh BJ. Drugs for the Heart[M]. Elsevier Inc, 2004: 149-183.
- [4] Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients[J]. N Engl J Med, 2008, 359: 2417-2428.
- [5] Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant Hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment[J]. Hypertension (AHA scientific statement). Hypertension, 2008, 51: 1403-1419.
- [6] Chern-En Chiang, Tzung-Dau Wang, Yi-Heng Li, et al. 2010 年台湾心脏病学会高血压管理指南[J]. 中华高血压杂志, 2011, 19: 9-23.
- [7] 牟建军. 起始联合治疗在中国高血压患者中的治疗地位[J]. 中华高血压杂志, 2011, 19: 205-210.
- [8] Zhou BF, Stamler J, Dennis B, et al. Nutrient intakes of middle-aged men and women in China, Japan, United Kingdom, and United States in the late 1990s: The INTERMAP study[J]. J Hum Hypertens, 2003, 17: 623-630.
- [9] Arima H, Anderson C, Omae T, et al. Perindopril-based blood pressure lowering reduces major vascular events in Asian and Western participants with cerebrovascular disease: the PROGRESS trial[J]. J Hypertens, 2010, 28: 395-400.
- [10] 林曙光, 陈鲁豫. 欧洲高血压指南再评价(2009)的解读 // 胡大一, 李长生. 心脏病学实践 2010 规范化治疗[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 105-108.
- [11] Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older[J]. N Engl J Med, 2008, 358: 1887-1898.
- [12] Zillich AJ, Garg J, Basu S, et al. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review[J]. Hypertension, 2006, 48: 219-224.
- [13] Shafi T, Appel LJ, Miller ER, et al. Changes in serum potassium mediate thiazide-induced diabetes[J]. Hypertension, 2008, 52: 1022-1029.
- [14] 杨进刚. 噻嗪类利尿药诱发糖尿病可能与低钾有关[J]. 心血管病进展, 2009, 30: 16.

祝贺《临床药物治疗杂志》成为
“中国科技论文统计源期刊, 中国科技核心期刊”!