

目标值进行血压管理。

5 重视高血压的非药物治疗与患者教育

目前中国高血压患者的血压达标率仍然很低,其原因是多方面的。但对非药物治疗和患者教育重视不足是其重要原因之一。虽然合理的药物治疗是保证血压达标的关键措施,但以合理饮食、限酒限盐、增加运动、控制体质量为核心的非药物治疗措施也至关重要。对于轻症高血压患者,通过纠正不良生活方式有可能使血压得到满意控制。对于必须接受药物治疗的患者,改善生活方式也有助于减少所需药物的种

类和剂量。此外,患者的主动参与是改善高血压防控现状的基础,因此加强对患者的教育也是提高人群血压达标率的有效措施。通过对患者的教育,增进患者对于高血压危害性以及长期治疗必要性的认识,有助于提高治疗依从性。

本期专题,邀请到中国高血压防治领域的几位著名专家,围绕 5 类常用降压药物的合理应用进行了论述,希望能够增进读者对合理应用降压药物的认识,消除日常工作中经常遇到的一些误区。

收稿日期:2015-10-09

· 主题综述 ·

钙通道阻滞剂在降压治疗中的应用

陈源源 综述

(北京大学人民医院心脏中心,北京 100044)

Application of Calcium Channel Blockers in Hypertension Treatment

CHEN Yuanyuan

(Heart Centre, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China)

文章编号:1004-3934(2015)06-0662-04

中图分类号:R544.1;R972⁺.4

文献标志码:A

DOI:10.3969/j.issn.1004-3934.2015.06.002

摘要: 钙通道阻滞剂通过阻滞动脉血管平滑肌细胞上的钙通道,降压疗效明确,适用于几乎所有类型的高血压患者。依据钙通道阻滞剂与动脉血管及心脏的亲合力不同,以及钙通道阻滞剂与钙离子通道亚型的亲合力不同,钙通道阻滞剂有效降压及全面心血管保护作用各有千秋。

关键词: 高血压;钙通道拮抗剂;钙离子通道亚型;心血管保护

Abstract: By blocking the smooth muscle cell's calcium channel at arteries, calcium channel blockers(CCB) can reduce blood pressure effectively and reliably. According to the affinity of CCB on artery or heart, and on the basis of affection at subtype calcium channel, different CCBs have their own advantages on anti-hypertensive effects and cardiovascular protection.

Key words: hypertension; calcium channel blockers; subtype calcium channel; cardiovascular protection

血压指血管内的血液对于单位面积血管壁的侧压力。凡能影响心排血量和血管外周阻力的因素都能影响动脉血压,而心排血量增加和/或血管外周阻力增加即发生高血压。钙通道阻滞剂(CCB)的药理作用就是通过阻滞动脉血管平滑肌细胞上的钙通道,阻滞细胞外钙离子内流,使平滑肌细胞松弛,外周动脉血管扩张,血管外周阻力下降,从而达到降低血压的作用。在抗高血压治疗的药物中,CCB 已应用于临

床多年,其卓越的降压疗效、广泛的联合降压潜能、优越的心脑血管保护作用使得 CCB 在当今的抗高血压治疗、降低心脑血管发病率及病死率方面占据了重要的地位。

1 CCB 的分类

1.1 第一种分类方法

根据 CCB 与动脉血管及心脏的亲合力和作用比,将 CCB 分为双氢吡啶类与非双氢吡啶类,其中双氢吡

啖类 CCB 主要作用于动脉,而非双氢吡啶类 CCB 苯烷胺类和苯噻嗪类则血管选择性差,对心脏具有包括负性变时、负性传导和负性变力的作用。

1.2 第二种分类方法

根据与钙离子通道亚型的亲和力不同^[1-2],通常将 CCB 分为 L 型通道阻滞剂、L/N 型或 L/T 型(双通道)及 L/N/T 型(三通道)阻滞 CCB。

L 型钙通道大量存在于血管平滑肌细胞、心肌细胞、窦房结、房室结、骨骼肌和神经元等组织中,它们介导长时间的钙离子内流,并且失活缓慢,使得由 L 型钙通道介导的生理或病理活动相对较稳定而持久。在血压方面,L 型钙通道影响着血管平滑肌的紧张度,大量异常钙通道开放钙离子内流入平滑肌细胞将导致高血压的发生。二氢吡啶类 CCB 如硝苯地平、氨氯地平、非洛地平、拉西地平等,以及非二氢吡啶如苯烷胺类(如维拉帕米)和苯噻嗪类(如地尔硫草)均能抑制 L 型钙通道的开放,从而达到使外周血管扩张,降低动脉血压的作用。然而此类 CCB 通过扩张动脉血管而降压,必然引起反射性的交感兴奋,出现心动过速、心悸和头痛。另外 L 型钙通道拮抗剂扩张肾小球的入球小动脉强于扩张出球小动脉,导致肾小球囊内压高,肾小球滤过压高,尿蛋白排泄增加,对肾损害患者产生一定的不利影响。

T 型钙通道控制自主活性细胞(如心脏起搏细胞)的激活、激素分泌的调节及组织的生长和发育,T 型钙通道在肾小球出/入球小动脉上均有分布,故具有 T 型钙通道阻滞的 CCB 可以同时扩张出/入球小动脉,降低肾小球内压力,作用类似于肾素-血管紧张素系统(RAS)阻滞剂。

N 型通道主要分布于交感神经系统,可以阻断去甲肾上腺素的释放。有学者研究发现能够选择性阻滞 N 型通道的二氢吡啶类 CCB 可在控制血压的同时不引起交感神经兴奋,不增加心率,甚至对伴有左室肥厚的高血压患者在治疗后对左室舒张功能亦有明显的改善作用。另外,N 型钙通道也同时分布于出/入球小动脉,通过阻断 N 型钙通道同时扩张出/入球小动脉,降低肾小球内压力。

目前已在临床应用的双通道 CCB,如同时能阻断 L 通道与 T 通道的马尼地平和同时能阻断 L 通道和 N 通道的西尼地平均为双通道 CCB,而同时能阻断 L、T、N 通道的贝尼地平为三通道阻滞 CCB。双通道或三通道 CCB 在药理作用中既有降压作用,又不会引起明显的交感反射,同时对肾小球有肯定的保护作用,降低蛋白尿,在降压及靶器官保护方面具有一定的优势。

1.3 第三种分类方法

根据 CCB 在体内的药代动力学和药效动力学特点将每一亚型的药物分为第一、二、三代。第一代 CCB 由于生物利用度低且波动大,药物血浆浓度波动大,用药后快速导致血管扩张和交感神经系统激活,引起反射性心动过速、心悸和头痛;此类药物由于它们的半衰期短、清除率高、作用持续时间短,使其对血压控制时间短,很难实现 24 h 的有效覆盖。第二代 CCB 通过改革剂型为缓释或控释剂型而使药代动力学特性有了明显改善,也有部分具有新的化学结构。第三代 CCB 克服了第一、二代的多数缺点,包括氨氯地平 and 拉西地平,药物本身为长效制剂或“膜控”,起效缓慢,作用平稳,持续时间久,抗高血压的谷峰比值高,血压波动小。

2 CCB 在降压治疗中的临床应用

2.1 CCB 在降压治疗的适应证

二氢吡啶类 CCB 降压疗效强,药效呈剂量依赖性,适用于轻、中、重度高血压患者,也适用于几乎所有类型的高血压患者,控制血压达标率较高。

国际、国内^[3]高血压防治指南均推荐 CCB 抗高血压的优选人群为:(1)容量性高血压,如老年高血压、单纯收缩期高血压及低肾素活性或低交感活性的高血压患者,而这些药理学特点更符合中国老年高血压患者的病理生理特点。大量的临床循证研究及临床实践证实:CCB 降压作用不受高盐饮食影响,尤其适用于生活中习惯高盐摄入及盐敏感型高血压患者。(2)合并动脉粥样硬化的高血压,如高血压合并稳定型心绞痛、颈动脉粥样硬化、冠状动脉粥样硬化及高血压合并周围血管病。CCB 通过影响钙离子的生理活动而影响动脉粥样硬化的多个环节,多项大型临床研究均证实,CCB 在临床抗高血压的同时能够使动脉血管壁上的动脉粥样硬化病变进展得到延缓,国内外多个高血压指南均确定 CCB 在抗高血压的同时抗动脉粥样硬化。

非二氢吡啶类 CCB 的药理特点包括血管平滑肌松弛、血管扩张作用及负性肌力、负性变时作用,故此类药物更适用于高血压合并心绞痛、高血压合并室上性心动过速及合并颈动脉粥样硬化的患者。

2.2 CCB 在降压治疗的禁忌证及注意事项

二氢吡啶类 CCB 作为一线降压药物可用于各年龄、各种类型的高血压患者,疗效的个体差异较小,只有相对禁忌证,无绝对禁忌证。由于二氢吡啶类 CCB 明确的血管扩张作用,短中效的 CCB 在降压的同时会出现反射性的心率增快,故相对禁忌用于高血压合并快速型心律失常患者。

同样的,由于 CCB 扩张血管降压而引起反射性的交感激活、心率增快及心肌收缩力增强,使血流动力学波动并抵抗其降压作用,故应尽量使用长效制剂,以达到降压平稳持久有效,同时不良反应小,患者耐受性好,依从性高。

由于非二氢吡啶类 CCB 的心脏亲和性,以及它对心肌、窦房结功能、房室传导的负性肌力负性传递作用,维拉帕米与地尔硫草应禁用于二至三度房室传导阻滞患者,并相对禁用于心力衰竭患者。

2.3 CCB 与联合治疗方案

由于每一位高血压患者的血压升高通常以一种机制为主,而同时并存另外数种血压升高机制。如老年高血压患者通常与动脉硬化、高钠高容量性高血压为主,但也会并存交感神经激活等神经内分泌激素激活的现象。故临床实践中单药治疗使 30% 左右的患者降压达标。本着联合治疗方案应是降压作用相互协助、药物不良反应相互弥补的原则,降压药物的联合原则应是扩管减容类药物(包括 CCB、利尿剂与 α 受体阻滞剂)与神经内分泌阻滞剂(包括 β 受体阻滞剂与 RAS 阻滞剂)之间的联合。国际国内最新指南均推荐 CCB 或利尿剂与 RAS 阻滞剂或 β 受体阻滞剂的联合方案,无论在降压达标方面,还是在器官保护及降低心血管事件方面,此类联合方案均有大量的循证医学证据。

国内临床主要推荐应用的以 CCB 为基础的优化联合治疗方案是^[3]:(1)二氢吡啶类 CCB 联合血管紧张素 II 受体阻滞剂(ACOMPLISH 研究证实);(2)二氢吡啶类 CCB 联合血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)(ASCOT 研究证实);(3)二氢吡啶类 CCB 联合噻嗪类利尿剂(FEVER 研究证实);(4)二氢吡啶类 CCB 联合 β 受体阻滞剂(HOT 研究以及 INSIGHT 研究证实)。而 ACCOMPLISH 研究则通过前瞻性的头对头比较,证实 CCB 联合 RAS 阻滞剂方案在降压及终点事件降低方面均明显优于利尿剂联合 RAS 阻滞剂。

3 CCB 在降压治疗获益的循证医学证据

有关 CCB 有效控制血压的同时明显降低心血管事件发生率及病死率的大型临床循证证据很多。近几年已完成的临床研究有 INSIGH、ACTION、HOT、VALUE、ALLHAT、ASCOT、ACOMPLISH 研究等。在 INSIGH 研究^[4]中,在同等控制血压的情况下同利尿剂相比,CCB 硝苯地平控释片能够具有早期抗动脉粥样硬化的作用,逆转内-中膜厚度;能够降低新发糖尿病的发生率;延缓肾脏病的进展;最终有效的血压控制使心脑血管事件的发生率及总死亡率明显降低。

ACTION 研究^[5-6]首次证实长效 CCB 可以为冠心病稳定型心绞痛患者带来临床获益,硝苯地平控释片未增加冠心病患者的全因死亡率、致残性脑卒中和心肌梗死的发生率,同时可进一步使心血管事件发生降低 11%;在合并高血压等高危因素的冠心病患者,包括全因死亡、心肌梗死、顽固性心绞痛、新发心力衰竭、致死性脑卒中及外周血管重建术的复合一级终点降低达 13%。VALUE 研究^[7]试图比较在同等降压的同时,血管紧张素 II 受体拮抗剂缬沙坦与 CCB 氨氯地平相比能够进一步降低心血管风险,但在整个试验过程中,氨氯地平组血压控制更明显,脑卒中及心肌梗死的发生率也更低。ASCOT 研究^[8]在具有多重危险因素的高血压患者中进行,结果显示以 CCB 氨氯地平为基础的联合降压方案与以 β 受体阻滞剂为基础的传统联合降压方案相比,在降低心脑血管病、总死亡率及新发糖尿病方面明显占有优势。HOT 研究采取以 CCB 非洛地平为基础的逐步联合方案,此方案使 92% 的试验人群舒张压达到 90 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 3 kPa)以下,同时以 CCB 为首选的方案比以利尿剂/ β 受体阻滞剂为首选的联合降压方案,在心脑血管事件发生风险方面从降低 30% 增加至降低 50%,尤其对降低脑卒中发生风险更加明显。ACCOMPLISH 研究^[9]是第一个大型、随机、比较两种联合治疗方案(固定复方制剂:ACEI/CCB 与 ACEI/利尿剂)对心血管事件发生率和病死率影响的临床试验,最终 ACCOMPLISH 研究的血压控制率达 80%,而 CCB/ACEI 组的收缩压降低比利尿剂/ACEI 组多 0.7 mm Hg。在平均随访 39 个月后,在降低心血管风险方面,CCB/ACEI 联合优于利尿剂/ACEI 联合:心血管事件发病率/病死率减少 20%;心血管事件硬终点(心血管死亡、脑卒中和心肌梗死)减少 20%。

总之,在高血压治疗的临床实践中,CCB 降压疗效明确,适应于几乎所有类型的高血压患者,血压控制达标率高。同时,CCB 降压疗效的个体差异较小,只有相对禁忌证,无绝对禁忌证。CCB 以独特的药理优势在降压联合方案中独占鳌头,大量的循证医学证据证实了 CCB 强效降压及心脑血管疾病获益的优势。新型的双通道/三通道 CCB 的药理作用更加完善了 CCB 降压及心脑血管的保护作用。

[参考文献]

- [1] Hayashi K, Wakino S, Sugano N, et al. Ca^{2+} channel subtypes and pharmacology in the kidney[J]. *Circ Res*, 2007, 100: 342-353.
- [2] 薛全福,王振纲. 钙通道不同分型与亚基和抗高血压药物的关系[J]. *中国药理学通报*, 2008, 24(5): 569-572.

- [3] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中国医学前沿杂志:电子版,2011,3(5):42-93.
- [4] Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT)[J]. *Lancet*,2000,356:366-372.
- [5] Lubsen J, Wagener G, Kirwan BA, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial[J]. *J Hypertens*,2005,23:641-648.
- [6] Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment(ACTION trial): randomized controlled trial[J]. *Lancet*,2004,364:849-857.
- [7] 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[J]. *Lancet*,2004,363:2022-2031.
- [8] Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2005,366:895-906.
- [9] Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, et al. Baseline characteristics in the avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension (ACCOMPLISH) trial: a hypertensive population at high cardiovascular risk[J]. *Blood Press*,2007,16:13-19.

收稿日期:2015-10-09

β 受体阻滞剂在降压治疗中的应用

冯颖青 综述

(广东省人民医院,广东 广州 510100)

Role of Beta-blocker in Antihypertensive Treatment

FENG Yingqing

(Guangdong General Hospital, Guangzhou 510100, Guangdong, China)

文章编号:1004-3934(2015)06-0665-04

中图分类号:R972.4;R544.1

文献标志码:A

DOI:10.3969/j.issn.1004-3934.2015.06.003

摘要: β 肾上腺素能受体阻滞剂(β 受体阻滞剂)是常用的降压药物之一,近年来多项研究均对 β 受体阻滞剂的一线降压地位提出质疑,不同的高血压指南对 β 受体阻滞剂的推荐不一致。β 受体阻滞剂在高血压治疗中的地位如何? β 受体阻滞剂适用于哪些高血压患者?在临床使用中应注意什么事项?

关键词: β 受体阻滞剂;高血压;治疗

Abstract: β adrenergic receptor blockers(beta blockers) are one of the most commonly used antihypertensive drugs. In recent years, a number of studies have recommended that beta blockers are no longer used as first-line therapy for hypertension without comorbidities. The recommendation of beta blockers in different guidelines for hypertension are different. What is the role of beta blockers in the treatment of hypertension what should we pay attention to in clinical treatment?

Key words: beta blockers;hypertension;treatment

1 概述

β 肾上腺素能受体阻滞剂(β 受体阻滞剂)自 20 世纪 60 年代起被用于降压治疗,1984 年首次被 JNC3 推荐为起始降压药物,之后被众多国家高血压指南推荐为首选降压药物,广泛应用于高血压的治疗。然而,近十年来,随着临床研究的不断深入,β 受体阻滞剂的降压地位受到挑战,JNC8^[1]和 2014

JSH^[2]不再推荐其为首选降压药物,2015 年加拿大指南^[3]不建议老年高血压患者首选 β 受体阻滞剂。不同的高血压指南对 β 受体阻滞剂的推荐不一致,导致临床医生困惑。那么应如何评价 β 受体阻滞剂在高血压治疗中的地位? β 受体阻滞剂能否减少高血压患者脑卒中的发生?在降压治疗中应如何合理使用 β 受体阻滞剂?