

- [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<sup>[1]</sup>和 2014

JSH<sup>[2]</sup>不再推荐其为首选降压药物,2015 年加拿大指南<sup>[3]</sup>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?

2 β受体阻滞剂的分类

2.1 根据受体选择性的不同,β受体阻滞剂可分为三类

- (1)非选择性β受体阻滞剂:竞争性阻断β<sub>1</sub>和β<sub>2</sub>肾上腺素受体,进而导致对糖脂代谢和肺功能的不良影响;阻断血管上的β<sub>2</sub>受体,相对兴奋α受体,增加周围动脉的血管阻力。其代表药物为普萘洛尔。该类药物在临床已较少应用。
- (2)选择性β<sub>1</sub>受体阻滞剂:特异性阻断β<sub>1</sub>肾上腺素受体,对β<sub>2</sub>受体的影响相对较小。代表药物为比索洛尔和美托洛尔,是临床中常用的β受体阻滞剂。
- (3)有周围血管舒张功能的β受体阻滞剂:该类药物通过阻断α<sub>1</sub>受体,产生周围血管舒张作用,如卡

维地洛、阿罗洛尔、拉贝洛尔;或者通过激动β<sub>3</sub>受体而增强一氧化氮的释放,产生周围血管舒张作用,如奈必洛尔。

2.2 根据药代动力学特征,β受体阻滞剂亦可分为三类

- (1)脂溶性β受体阻滞剂:如美托洛尔,组织穿透力强,半衰期短。进入中枢神经系统,可能是导致该药中枢不良反应的原因之一。
- (2)水溶性β受体阻滞剂:如阿替洛尔,组织穿透力较弱,很少通过血脑屏障。
- (3)水脂双溶性β受体阻滞剂:如比索洛尔,既有水溶性β受体阻滞剂首关效应低,又有脂溶性β受体阻滞剂口服吸收率高的优势,中度透过血脑屏障。常用β受体阻滞剂的药理特性见表1。

表1 常用β受体阻滞剂单药应用

中文通用药名	英文药名	达峰时间(h)	半衰期(h)	常用剂量
普萘洛尔	propranolol	1~1.5	2~3	20~90 mg,2~3次/d
阿替洛尔	atenolol	2~4	6~10	12.5~50 mg,1~2次/d
拉贝洛尔	labetalol	1~2	5.5	50~100 mg,1次/12h,最大600 mg/d
比索洛尔	bisoprolol	3~4	10~12	2.5~10 mg,1次/d
美托洛尔				
酒石酸盐	metoprolol tartrate	1~2	3~4	50~100 mg,2次/d
琥珀酸盐(缓释剂)	metoprolol succinate	3~7	12~24	47.5~190 mg,1次/d
卡维地洛	carvedilol	1	6~7	12.5~50 mg,2次/d
阿罗洛尔	arotinolol	2	10~12	10~20 mg,2次/d
奈必洛尔	nebivolol	0.5~2	12~19	5 mg,1次/d

3 用药原则

β受体阻滞剂通过拮抗交感神经系统的过度激活、减慢心率、抑制过度的神经激素和肾素-血管紧张素系统(RAS)的激活而发挥降压作用,同时还通过降低交感神经张力,预防儿茶酚胺的心脏毒性作用,保护心血管系统。

3.1 适应证

- 尤其适用于伴快速性心律失常、冠心病、慢性心力衰竭、主动脉夹层、交感神经活性增高以及高动力状态的高血压患者。
- (1)伴快速性心律失常的高血压:大多数心房颤动(房颤)患者心率增加,β受体阻滞剂适用于合并房颤、窦性心动过速的患者,减慢心率。β受体阻滞剂甚至预防心力衰竭患者发生房颤。
- (2)伴交感神经活性增高:β受体阻滞剂尤其适

合有心率增快等交感活性增高表现的高血压患者。可单用或与其他降压药物联用以控制血压。优化的联合方案是β受体阻滞剂与长效二氢吡啶类钙通道阻滞剂(CCB)合用。CCB具有的扩张血管和轻度增加心率的作用,抵消了β受体阻滞剂的缩血管及减慢心率的作用。两者联合是《中国高血压防治指南(2010)》<sup>[3]</sup>推荐的优化联合。在高血压治疗中,心率应作为一个重要的监测指标,常规监测心率并给予控制。建议无合并症高血压患者目标心率为75次/min。

(3)伴冠心病:β受体阻滞剂可减少心肌氧耗,改善心肌缺血和心绞痛症状,减轻室壁张力而减少心肌重构,延长舒张期而改善心肌灌注,减少心血管事件,因此国内外冠心病指南均指出β受体阻滞剂是治疗冠心病的推荐药物,尤其对合并心绞痛、心肌梗死和心力衰竭的患者。2012年中国不稳定型心绞痛和非

ST 段抬高型心肌梗死指南<sup>[4]</sup>建议,若无禁忌证均应使用  $\beta$  受体阻滞剂( I, A)。2010 年中国急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断与治疗指南<sup>[5]</sup>指出若无禁忌证,24 h 内常规应用  $\beta$  受体阻滞剂并长期使用( I, B)。2012 美国 AHA 稳定性冠心病指南<sup>[6]</sup>建议  $\beta$  受体阻滞剂应用于合并心力衰竭( I, A)、心肌梗死后和心绞痛患者( I, B),对于高血压合并冠心病的患者降压治疗可优选血管紧张素转换酶抑制剂或  $\beta$  受体阻滞剂。对于高血压合并冠心病的患者,在控制血压的同时应减慢静息心率至 50~60 次/min;治疗后进行中等量活动时,心率应较静息增加 <20 次/min。严重心绞痛患者如无心动过缓症状,可降至 50 次/min。

(4)伴心力衰竭:收缩性心力衰竭是高血压患者血压控制欠佳的严重并发症。3 项慢性收缩性心力衰竭的大型临床试验( CIBIS II<sup>[7]</sup>、MERIT-HF<sup>[8]</sup> 和 COPERNICUS<sup>[9]</sup>)分别显示  $\beta$  受体阻滞剂使病死率降低 34%~35%,心源性猝死下降 41%~44%,提示  $\beta$  受体阻滞剂长期治疗能改善心力衰竭患者的临床状况,降低住院率及病死率。国内外心力衰竭指南均推荐收缩性心力衰竭患者应用  $\beta$  受体阻滞剂。

建议所有高血压合并慢性收缩性心力衰竭的患者应用  $\beta$  受体阻滞剂,而且需终身使用,除非有禁忌证或不能耐受。纽约心脏病协会(NYHA)心功能 II 级和 III 级病情稳定患者、NYHA 心功能 I 级阶段 B 的患者[左室射血分数(LVEF) <40%],可立即应用,心功能 IV 级患者病情稳定后可予以使用。目标心率 55~60 次/min。

(5)伴主动脉夹层:建议首选  $\beta$  受体阻滞剂,达到降低心率和降压的目的,以减少主动脉病变处的层流切应力损伤。急性期建议静脉使用  $\beta$  受体阻滞剂,目标心率 <60 次/min。

### 3.2 禁忌证

不适宜首选  $\beta$  受体阻滞剂的人群包括老年人、肥胖者、糖代谢异常者、脑卒中、间歇跛行及严重慢性阻塞性肺病患者。禁忌用于合并支气管哮喘、II 度及以上房室传导阻滞、严重心动过缓的患者。

### 3.3 临床用药注意事项

(1) $\beta$  受体阻滞剂对高血压患者脑卒中事件的影响存在争议。在与其他降压药物的比较研究中,并未显示出优势的脑卒中事件减少。归因于  $\beta$  受体阻滞剂降低中心动脉收缩压和脉压的作用较小。然而既往研究主要来源于阿替洛尔,在老龄老年治疗中,此药在降低心率的同时增加 24 h 中心动脉压及主动脉压力增强指数等。不同的  $\beta$  受体阻滞剂对中心动脉

压的影响不同, $\beta_1$  高选择性阻滞剂以及有血管舒张功能的  $\beta$  受体阻滞剂甚至降低中心动脉压。 $\beta_1$  高选择性的  $\beta$  受体阻滞剂,如比索洛尔和美托洛尔,或兼有血管舒张作用的  $\beta$  受体阻滞剂如卡维地洛、阿罗洛尔或奈必洛尔可作为优先推荐使用,不建议老年高血压、脑卒中患者首选  $\beta$  受体阻滞剂降压。

(2)对于伴心力衰竭的患者, $\beta$  受体阻滞剂均应从极小剂量起始,如比索洛尔 1.25 mg,每日 1 次;美托洛尔缓释片 12.5 mg,每日 1 次;美托洛尔平片 6.25 mg,每日 2~3 次;卡维地洛 3.125 mg,每日 2 次。如患者能耐受,每隔 2~4 周将剂量加倍,直至达到心力衰竭治疗所需的目标剂量或最大耐受剂量。临床试验的最大日剂量:比索洛尔 10 mg,美托洛尔缓释片 200 mg,美托洛尔平片 150 mg,卡维地洛 50 mg,但需依据患者的耐受状况而定。目标剂量的确定一般以心率为准。

(3)使用常规剂量  $\beta$  受体阻滞剂血压未达标,而心率仍  $\geq 75$  次/min 的单纯高血压患者可加大  $\beta$  受体阻滞剂剂量,有利于血压和心率双达标。

(4)对不适宜的人群,但临床存在交感激活以及心率  $\geq 75$  次/min(合并严重肥胖的代谢综合征或糖尿病)的高血压患者,需评估后使用  $\beta$  受体阻滞剂,并监测血糖、血脂的变化。建议使用琥珀酸美托洛尔、比索洛尔、卡维地洛、阿罗洛尔或奈必洛尔。

(5)使用  $\beta$  受体阻滞剂时应监测血糖、血脂,定期进行血压和心率的评估,有效地进行血压以及心率的管理,以最大限度地保证患者使用的依从性和安全性。

### [参考文献]

- [1] James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)[J]. *JAMA*, 2014, 311(5):507-520.
- [2] Shimamoto K, Ando K, Fujita T, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2014). [J]. *Hypertens Res*, 2014, 37(4):253-390.
- [3] Daskalopoulou SS, Rabi DM, Zarnke KB, et al. The 2015 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension[J]. *Can J Cardiol*, 2015, 31(5):549-568.
- [4] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征诊断与治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(5):353-367.
- [5] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2010, 38(8):675-690.
- [6] Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Founda-

- tion/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(24):e44-e164.
- [7] No authors listed. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial[J]. *Lancet*, 1999, 353(9146):9-13.

- [8] No authors listed. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF)[J]. *Lancet*, 1999, 353(9169):2001-2007.
- [9] Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(22):1651-1658.

收稿日期:2015-10-09

## 利尿剂在降压治疗中的应用

袁静 郭艺芳 综述

(河北省人民医院,河北 石家庄 050000)

## Application of Diuretics in Antihypertensive Treatment

YUAN Jing, GUO Yifang

(Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang 050000, Hebei, China)

文章编号:1004-3934(2015)06-0668-05

中图分类号:R544.1;R983+.1

文献标志码:A

DOI:10.3969/j.issn.1004-3934.2015.06.004

**摘要:** 利尿剂应用于降压治疗已逾半个世纪。多项临床研究证实,此类药物降压效果好,价格低廉,且能降低心、脑血管事件的发生率和总死亡率。因此,国内外相关权威指南均肯定了利尿剂在降压领域的地位。现主要从利尿剂的分类、利尿剂的降压机制、利尿剂常见的不良反应及处理等方面对利尿剂进行总结。

**关键词:** 利尿剂;降压治疗;高血压

**Abstract:** Diuretics has been applied to the treatment of hypertension for more than half a century. A number of clinical studies have confirmed that diuretics is a very effective antihypertensive drug, and it can reduce the incidence of cardiovascular and cerebrovascular events and total mortality. This article mainly summarized the classification and antihypertensive mechanism of diuretics, and discussed its common adverse reactions and how to deal with them.

**Key words:** diuretics; antihypertensive treatment; hypertension

利尿剂用于治疗高血压的历史已经超过 50 年。由于其良好的疗效和性价比,增强其他抗高血压药物的效力,并且可降低高血压相关的病残率和病死率,因此,国内外相关权威指南均肯定了利尿剂在降压领域的地位。现就以下几方面对利尿剂的使用进行总结。

### 1 利尿剂的分类

#### 1.1 袢利尿剂

袢利尿剂主要作用于髓袢升支粗段髓质部,阻断  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$  共同转运体,抑制氯化钠的主动重吸收,导致外髓部的渗透梯度难以形成,影响尿液的浓缩过程,因此利尿作用强大,属于强效利尿剂。临床上常

用的药物有:呋塞米、布美他尼、托拉塞米。

#### 1.2 噻嗪类利尿剂

该类物质作用于远曲小管始端,阻断  $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$  同向转运体,减少氯化钠和水的重吸收而利尿,属中效利尿剂。根据化学结构不同该类物质又分为噻嗪型(thiazide-type)和噻嗪样(thiazide-like)。噻嗪型的基本化学结构由苯并噻二嗪环和磺酰胺基组成,包括氢氯噻嗪和苄氟噻嗪。噻嗪样化学结构不同于噻嗪类,但含有磺酰胺基,包括氯噻酮、吲达帕胺和美托拉宗。

#### 1.3 保钾利尿剂

保钾利尿剂分为两类,一类抑制远曲小管和集合