

抗高血压药物的应用现状与进展

匡长春, 汤 韧, 王 平(广州军区武汉总医院药剂科 武汉 430070)

摘要: 目的: 综述介绍近年来医院常用的抗高血压药物, 为此类药物的临床合理应用提供帮助。方法: 广泛查阅近年的相关文献报道, 了解抗高血压药物的应用现状。结果与结论: 各类抗高血压药物拥有自身的特点, 适用于不同并发症的高血压, 高血压药物具有广泛的应用前景。

关键词: 抗高血压药物; 应用现状; 进展

中图分类号: R972⁺.4

文献标识码: B

文章编号: 1006- 0111(2000)03- 0139- 04

高血压的发病率近年来呈上升趋势, 高血压会引起患者心、脑、肾等器官损害, 并与糖、脂代谢紊乱和糖尿病有密切关系, 明显降低患者生活质量, 严重时甚至危及生命。高血压发病机理及治疗药物的研究一直受到国内外学者的重视。从现阶段抗高血压药物的应用来看, 已不再仅仅局限于简单的降压, 还须考虑降低血压波动性(BPV)、增强压力感受反射敏感性(BRS)、改善心率变异性(HRV)及血压昼夜节

律等等^[1], 从而防治高血压并发症, 提高高血压患者生活质量, 消退高血压病危险因素。本文对目前医院常用抗高血压药物作个概述, 为此类药物的临床应用提供帮助。

1 抗高血压药物的分类

根据各种药物在血压调节系统中的主要影响及作用部位, 目前一般将抗高血压药物分为 5 类(表 1):

表 1 抗高血压药物的分类

类 别	代表药物
利尿降压药物	氢氯噻嗪
干扰肾上腺素能神经药物	
中枢性降压药	可乐定、甲基多巴、噻美尼定
神经节阻断药	美加明、咪噻芬
影响交感神经递质药	利血平、胍乙啶
肾上腺受体阻断药	哌唑嗪、阿味唑嗪、普奈洛尔
钙拮抗剂药物	硝苯地平、维拉帕米、硫氮 酮
血管紧张素转换酶抑制剂及血管素受体拮抗剂	卡托普利、洛沙坦
血管扩张药	肼苯哒嗪、硝普钠

2 各类抗高血压药物

2.1 利尿降压药物

噻嗪类利尿剂是 50 年代后期引进的第一大类抗高血压药物, 它与 β - 阻滞剂被建议作为治疗高血压的首选药物。因为这两类药物在长期对照试验中被长期试验过, 并能减少心血管并发症, 其降压作用温和、确切、持久。噻嗪类利尿剂能减轻其它降压药物引起的水钠潴留, 增加它们的降压效力, 还可减少左心室肥大, 其效果比其它常用抗高血压药更明显, 它们是治疗老年高血压的选择药物。近期一些长期临床研究表明, 在降低冠心病发作方面, 小剂量

噻嗪利尿剂优于较大剂量利尿剂。短期治疗期间, 噻嗪利尿剂会增加血清胆固醇水平, 而长期治疗期间(6mo~ 1a), 其水平恢复到治疗前水平。90 年代, 美国高血压委员会及 WH/ISH 的指导原则中仍把利尿剂列为首选降压药物之一, 但建议应用剂量应小。

2.2 干扰肾上腺素能神经药物

影响肾上腺素能神经的药物中, 除 β - 阻滞剂外, 其它几类药物应用相对较少, 而 β - 阻滞剂经过长期临床应用与对照试验, 证明该类药物有效、安全, 在临床上应用较多, 且不断有此类新药问世。

脂溶性 β -阻滞剂(普奈洛尔、美托洛尔、拉贝洛尔等)在肝脏中代谢、降解,并能穿透血脑屏障,此类药物被认为可有效降低猝死发生率^[2]。水溶性 β -阻滞剂以原形在肾脏中消除,血浆浓度更稳定。新一代的 β -阻滞剂比索洛尔、贝凡洛尔、塞利洛尔等对 β_1 受体具有高度选择性。资料显示^[3],塞利洛尔是一种长效的 β -阻滞剂,具有直接扩血管作用,同时还兼有部分 α 受体阻滞和内源性拟交感活性,其减慢心率作用较轻,对老年及心率偏慢的高血

压患者较为合适。每日服一次,降压效应谷/峰比值,均达到FDA提出的对长效降压药物的要求。塞利洛尔^[4]还能扩张支气管,降低呼吸道阻力,这可能与其部分激动 β_2 受体有关。

2.3 钙拮抗剂药物

钙拮抗剂按化学性质可将其分为4个大的亚类,根据药代动力学及药效学特性不同,每个亚类又可分为第一代、第二代和第三代药物^[5](表2)。

表2 钙拮抗剂的分类

类别(组织选择性)	第一代	第二代		第三代
		新剂型(IIa)	新化合物(IIb)	
二氢吡啶类	硝苯地平 尼卡地平	硝苯地平缓释剂 尼卡地平缓释剂 非洛地平缓释剂	贝尼地平、伊拉地平 马尼地平、尼伐地平 尼莫地平、尼索地平、尼群地平	氨氯地平 拉西地平
	苯二氮类	地尔硫 缓释剂		
	苯基烷氨基类 苯基烷氨基类/苯并咪唑类	维拉帕米 米倍地尔	维拉帕米缓释剂 戈洛帕米	

现阶段国内最常用的此类药物仍是第一代钙拮抗剂,但越来越多的资料显示:短效钙拮抗剂会加重传导性减弱和负性肌力作用,使高血压患者心脏病发作的危险增高,还可引起反射性交感神经兴奋,增加心肌耗氧增加和强化心律失常,并不能有效降低发病率和死亡率,改善病人生活质量方面也不令人满意。美国FDA已对短效硝苯地平的使用作了限制。还有报道认为钙拮抗剂会引起牙龈增生^[6];增加老年高血压病人发生胃肠出血的危险^[7];甚至还可能造成老年人癌发生率增加^[8]。这些都使钙拮抗剂的安全性、有效性越来越受到怀疑,此类药物的销售与使用呈逐年下降趋势。但引类药物价格便宜,与第二代、第三代药物相比,在费用/药效比上,占有较大优势。所以,在严格的、大规模前瞻性试验结果得出前,不可能因一些病例的报道而退出临床。

第二代钙拮抗剂又可分为两个亚类,a类基本上为第一代钙拮抗剂的缓释、控释剂型;而b类则为新的化合物,具有改进的药效学与药动学特性。第二代、第三代钙拮抗剂每日用药次数少,血浓较为平稳,Messerli认为^[9]钙拮抗剂仅在极高血药浓度时才成为毒物,这仅发生在速

释剂型。因此,他认为二代、三代钙拮抗剂是安全、有效的。研究显示^[10],硝苯地平缓释片可使平均血压20.3/13.6kPa的病人,下降至18.5/12.1kPa,对轻、中度高血压疗效满意,并可改善心肌缺血。高血压合并有心绞痛的病人,与服药前对比心电图,ST-T有不同程度改善。

IIb类药物与第一代相比,作用持久,降压作用也强于第一代。

第三代钙拮抗剂具有与钙通道复合物特异的高亲和性结合位点作用,本身具有长效作用。氨氯地平半衰期达35~50h^[5]。其一个重要特征是没有因血压突然下降而引起心脏和外周交感神经激活,而这种激活通常认为是第二代钙拮抗剂引起的副作用。

氨氯地平治疗重度高血压患者,血压平均下降3.3/2.3kPa。氨氯地平^[11]能够剂量依赖性抑制缺氧心肌细胞的 Ca^{2+} 浓度上升,而细胞缺氧时,细胞内游离 Ca^{2+} 浓度上升是导致细胞不可逆损伤的主要原因。氨氯地平还能抑制缺氧损伤的心肌细胞硬化趋势,因而从另一方面对缺氧损伤的心肌细胞具有保护作用。其对损伤后的细胞内游离 Ca^{2+} 浓度、pH值无明显影响,提示用氨氯地平来防治心肌缺血及再灌

注损伤应早期应用,可取得较好疗效。研究还显示^[12],氨氯地平在治疗由于心脏收缩功能障碍而引起的充血性心衰的高血压患者较维拉帕米、地尔硫、硝苯地平更具优越性。

在单用 β -阻滞剂或噻嗪类利尿剂疗效不佳,或有肾功能障碍,或一种药物治疗无效的严重高血压病人,拉西地平^[13]是有效的,对非胰岛素依赖性糖尿病人无害代谢作用,此外,拉西地平可能由于它的抗氧化作用或内皮素拮抗作用。在体内有抗动脉粥样硬化作用,且不会引起人体内钠、水潴留。

2.4 血管紧张素转换酶抑制剂及血管紧张素 II 受体拮抗剂

此类药物又可分为血管紧张素转换酶抑制剂(ACE I)与血管紧张素 II 受体拮抗剂(表 3)。

表 3 血管紧张素转换酶抑制剂及血管紧张素 II 受体拮抗剂

类 别	药 物
血管紧张素转换酶抑制剂	卡托普利、依那普利、苯那普利、培哚普利、福辛普利、雷米普利、西拉普利、赖诺普利
血管紧张素 II 受体拮抗剂	洛沙坦、缬沙坦、替米沙坦

ACEI 被广泛应用于高血压治疗已有 10 余年,机制是此类药物与血管紧张素 I 转化酶结合,从而抑制血管紧张素 II(Ang II)生成,导致缓激肽分解减慢,结果血管舒张,血压下降。资料显示,以 ACE I 为基础的抗高血压治疗方案所得益处等同或超过以利尿剂和 β -阻滞剂或两者同用为基础的传统抗高血压治疗方案。

过氧化脂质会损伤细胞膜导致细胞死亡,而卡托普利可显著降低过氧化脂质,有利于降低高血压并发症。长期研究表明^[14]:对早期高血压患者进行的 ACE I 为基础的抗高血压治疗能使心血管事件的发病率和死亡率的危险性降低。新型的 ACE I—苯那普利^[15]、培哚普利、赖诺普利等具有心肌修复作用,并防止修复性纤维化形成。其在反应性纤维化阶段,可有效降压,逆转左心室肥大(LVH),完全消退堆积的心肌胶原,同时还恢复 I/II 胶原比值。其机制可能是:Ang II 生成减少,从而减弱了 Ang II 产生的胶原合成代谢增强的效应;此外,ACE 活

性的抑制,使缓激肽-前列腺素系统活性增高,抑制胶原合成。

此外,ACE I^[16]可扩张肾小球动脉,故能有效降低肾小球内毛细血管压,从而降低肾脏高灌注,减少白蛋白排泄,与其它几类抗高血压药物相比,只有 ACE I 能减少尿蛋白和改善肾功能。也有人认为,这种对肾的保护作用,可能不单纯是依赖于血压降低,而是一种独立的机制所产生。

25%服用 ACE I 的病人会发生持续性干咳,有的甚至不能耐受,被迫停药,而色甘酸钠可有效克服这一不良反应^[17]。

血管紧张素 II 受体拮抗剂是一类新型抗高血压药物,此类药物作用机制新颖,疗效、耐受性良好。血管紧张素 II 受体分为 AT₁、AT₂ 两种,其中 AT₁ 分布于血管、心脏、肾脏、大脑、肾上腺皮质激素,Ang II 主要作用于此类受体,使血管收缩,交感神经系统兴奋性增加,导致血压升高。而 Ang II 受体拮抗剂就是与 Ang II 竞争性争夺 AT₁。

第 1 个较成熟的 Ang II 受体拮抗剂洛沙坦^[18]每次 50~100mg, qd, 与依那普利、阿替洛尔、非洛地平缓释剂对轻、中高血压病人降压幅度相同,试验显示病人对洛沙坦耐受性良好,不受剂量、年龄、种族影响。对肾功能正常或不全病人,伴或不伴非胰岛素依赖性糖尿病的老年人,洛沙坦还有减少蛋白尿的作用。由于洛沙坦对 ACE 无抑制作用,因此不会提高缓激肽水平,而缓激肽与 ACE 抑制引起的咳嗽有关。

现有 20 多个 Ang II 受体拮抗剂在临床试验中,显示了此类药物未来将在治疗高血压药物中占有重要地位,但在长期使用安全性、对生命质量和费用一效益影响上,仍需进一步研究。

2.5 其它

除前所述几类经典药物近年来不断有新药问世,其他一些具有多重功效抗高血压药物也有良好发展,卡维地洛^[19],既可选择性阻断 β -受体、 α_1 受体,又可阻断钙离子通道,还具有抗氧化和清除自由基的作用。吲哒帕胺虽不属于噻嗪类,但有利尿作用,尚有钙离子拮抗作用,

对血脂、血糖无不良影响,是一种强效、长效降压药,并在一定程度上成为噻嗪类利尿剂的替代药物。

根据不同病人的具体情况,选用不同的抗高血压药物及给药方案,实现患者用药个体化阶梯治疗,以取得最佳疗效。因而,了解不同类型抗高血压药物的特点,为其更好的应用于临床十分必要。

参考文献:

- [1] 刘卫,刘建国,苏立冯.评价抗高血压药的新观点和新方法-对靶器官功能的影响[J].中国药学杂志,1999,34(3):147.
- [2] 颜彦,诺骏仁.老年高血压治疗的研究进展[J].中华心血管病杂志,1995,23(3):231.
- [3] 明广华.塞利洛尔治疗高血压的疗效观察[J].中华心血管病杂志,1997,25(6):426.
- [4] 覃军,何作云,李隆贵,等.塞利洛尔治疗高血压的临床观察[J].国外医学心血管病分册,1999,26(2):107.
- [5] 田晓兵.钙拮抗剂的分类及其治疗高血压时的选择[J].国外医学药学分册,1999,26.
- [6] 孙安阳.钙拮抗剂引起的牙龈增生[J].国外医学药学分册,1995,22(1):45.
- [7] 王建国.老年高血压病人应用钙拮抗剂胃肠出血的危险[J].国外医学药学分册,1997,24(1):55.
- [8] 徐太勇.钙通道阻滞剂对老年人癌症发生率的影响[J].国外医学药学分册,1997,24(3):187.

- [9] 孙安阳.钙拮抗剂-朋友还是敌人[J].国外医学药学分册,1997,24(1):29.
- [10] 洪和秀,刘枫.硝苯地平控释片对治疗原发性高血压病34例临床观察[J].中华心血管病杂志,1995,23(2):238.
- [11] 张昀昀,王军赣.氨氯地平对缺氧和复氧损伤心肌内pH值及Ca²⁺浓度影响[J].中华心血管病杂志,1997,25(3):219.
- [12] 刘宏.一种新的钙拮抗剂氨氯地平[J].国外医学药学分册,1995,22(1):50.
- [13] 胡维丽.新的钙拮抗剂拉西地平[J].国外医学药学分册,1995,22(2):85.
- [14] 汪向明.血管紧张素转换酶抑制与传统疗法对高血压心血管事件发病率和死亡率疗效的比较:卡托普利预防计划随机试验[J].国外医学心血管病分册,1999,26(3):191.
- [15] 张维患,赵清.苯那普利对心肌反应性纤维化影响的实验研究[J].中华心血管病杂志,1997,25(6):464.
- [16] 杜俭,郭翼珍,焦法茹,等.福辛普利与卡托普利治疗轻中度高血压病的疗效及对尿微量蛋白的影响比较[J].国外医学心血管病分册,1999,26(3):165.
- [17] 王建国.色甘酸钠治疗血管紧张素转换酶抑制剂引起的咳嗽[J].国外医学药学分册,1995,23(1):53.
- [18] 季闽春.洛沙坦治疗高血压的药理学、临床疗效和耐受性[J].国外医学药学分册,1997,24(3):151.
- [19] 关战军.卡维地洛[J].国外医学药学分册,1995,22(3):141.

收稿日期:1999-09-01

• 药物不良反应 •

布洛芬致过敏 1 例

张斌,罗琼(济南军区总医院,济南 250031)

关键词:布洛芬;过敏反应

中图分类号:R971⁺.1

文献标识码:D

文章编号:1006-0111(2000)03-0142-01

1 临床资料

患者,女,52a,因右手拇指掌指关节疼痛,遵医嘱口服布洛芬(山东新华药厂生产)0.4g/次,tid。首次服药后1h,周身发热,潮红,并逐渐加重。经查:面颈部肿胀,双眼睑浮肿,口唇肿胀紫绀,躯干、四肢大面积皮疹。BP150/95mmHg,P104次/min,呼吸节律不整,心音纯。

2 讨论

因服药期间未服其它药物,患者既往无过敏史,诊断为布洛芬药物过敏。停止服药并给予地塞米松5mg im,po扑尔敏8mg,tid,抗过敏治疗;外用止痒水(本院自制制剂),2d后症状减轻,4d后恢复正常。

收稿日期:1999-09-22