

上,旨在更好地指导实践,提高高血压防治水平而制定的重要文献,但由于二者背景、面对人群、制定的指导思想不同,从而在分类、药物治疗及撰写方法等方面均有较大差异。

(1)欧洲高血压指南是在继承1999 WHO/ISH基础上,保留原有指南的总的精神,引进新的进展,并注意了避免药厂、政府或个人干扰,基于客观证据,以教育为目的,指导一线医师工作,而非指令,因而能更科学、实用、平衡、循证。(2)在血压分类方面,近似1999 WHO/ISH指南,纠正过去单纯以DBP为依据,结合SBP与DBP,去除临界高血压,未采用JNC7之高血压前期概念,但分类仍稍显繁冗。(3)基于研究证实的降压效益主要来自降压本身,及目前几类药物均可有效降压,主张各类药物均可选

用,避免主观、人为渲染某类药物。(4)基于不同药物的不同药理,更适于某些情况,而药物均有一定副作用,不适于某些情况,按药物分类,分别列出适应证、禁忌证及可能有害,避免随意、片面强调所谓“强制”指征。(5)从客观实际出发,全面考虑患者对药物的个体反应、治疗效果、经济状况、并存疾病及并用药物,选择具体药物,避免单纯从经济角度出发,体现以人为本的人道主义精神。(6)为便于一线医师独立评估诊断治疗,较系统全面地评述了不同类型的重要证据,并对关键论题均作简要陈述,使一线医师见木识林,达到教育效果。(7)由于上述优点,欧洲指南对中国及世界高血压防治均有高度借鉴价值。

(收稿日期:2003-10-21)

(本文编辑 张和起)

· 专题笔谈 ·

从国际高血压指南看钙离子拮抗剂在高血压治疗中的作用

孙宁玲

1 钙拮抗剂的发展^[1]

钙拮抗剂(calcium antagonist)是选择性地阻滞钙离子经钙通道进入细胞内,从而使细胞内钙离子浓度降低的一类药物。从作用机制上来看,应称作钙通道阻滞剂(calcium channel blocker, CCB),早在上世纪60年代就发现,具有钙通道拮抗作用的药物主要是阻滞心肌钙依赖性的兴奋-收缩偶联。此后发现钙离子拮抗剂能在离子通道水平选择性阻滞钙离子进入平滑肌细胞内,从而减少细胞内的钙离子浓度,选择性扩张小动脉并影响平滑肌细胞的功能^[2]。它是一种重要的心血管治疗药物,现已被广泛用于治疗心绞痛、高血压、心律失常等心血管疾病。目前用于高血压治疗的钙离子拮抗剂均以长效、副作用低、服用方便且能24 h覆盖而广泛的用于临床。如氨氯地平、非洛地平缓释剂、硝苯地平控释剂及拉西地平等则是这一类降压效果较好的长效钙离子拮抗剂。

2 L通道的钙拮抗剂的分类^[3]

随着钙拮抗剂新品种的不断涌现,目前临床所应用的钙拮抗剂主要为作用于L型钙通道的。根据结构可分为双氢吡啶与非双氢吡啶两大类。根据药物受体结合特性、组织选择性和药代动力学特点等决定的临床作用,分为第一代、第二代和第三代(表1)。

根据此分类,第一代钙拮抗剂均为短效。特点是:①量效关系难以预测。这是因为生物利用度低、波动大,造成个体内和个体间的药物血浆浓度波动大。②由于快速的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,尤其以硝苯地平最为明显,这是因为此药的达峰时间较短(1 h)。③作用持续时间短。半衰期短、清除率高,使高血压患者的血压和心绞痛患者的心肌缺血的控制很难实现24 h的有效覆盖,在清晨的血压和缺血高峰期患者不能得到保护。④血管选择性差,如维拉帕米和地尔硫草具有明显心脏作用,包括负性变时、负性传导和负性变力作用。第一代钙拮抗剂对充血性心力衰

作者单位:100044 北京市,北京大学人民医院心内科

作者简介:孙宁玲,女,医学学士,主任医师,博士生导师

通讯作者:孙宁玲,电话:010-68314422-5552

表1 钙拮抗剂的分类

化学结构分类	第一代	第二代		第三代
		II a	II b	
二氢吡啶	硝苯地平	硝苯地平缓释剂/控释剂	贝尼地平	氨氯地平
		非洛地平缓释剂	非洛地平	左氨氯地平
		尼卡地平缓释剂	尼卡地平 依拉地平 马尼地平 硝苯地平 尼莫地平 尼索地平 尼群地平	拉西地平
苯烷类 (动脉=心脏)	维拉帕米	维拉帕米缓释剂		
苯噻嗪 (动脉>心脏)	地尔硫卓	地尔硫卓缓释剂		

端都有不利影响,使预后恶化。第二代钙拮抗剂的药代动力学特性有所改善或血管选择性有所提高。II a类与第一代钙拮抗剂相比,血管扩张所致副作用减少减轻,因为它们的血浓度达峰时间延长,起效较慢。它们的半衰期延长,作用持续的时间延长。II b类的血管选择性提高,对心脏的负性变力性、负性变时性和负性传导作用减弱,药代动力学也有所改善,但生物利用度仍很低,峰谷血浆浓度波动较大。作为第三代钙拮抗剂的主导药物是氨氯地平,其药物的口服后生物利用度高(64%),稳态后谷峰血浆浓度波动小,血浆半衰期长达35~50 h,无需缓释剂型。它在钙通道复合结构上,在结合部位有高度特异性的亲和力。这种受体结合的特性使氨氯地平的作用起始缓慢,消失也慢。因此目前我们临床上使用的钙离子拮抗剂一般是指长效的制剂。

3 从国际高血压治疗指南看钙离子拮抗剂在高血压治疗中的应用

1995年及1998年美国两次掀起钙离子拮抗剂风波,提出,高剂量及短效的钙离子拮抗剂可能增加心肌梗死的危险^[4],并可能增加高血压癌症发生率及胃肠道出血的危险性^[5]。对此近些年在全球范围内开展了一系列有关钙离子拮抗剂的高血压循证医学临床试验,从降压达标、中间终点及终末终点多方面全面评价CCB的临床应用作用(HOT STUDY, INSIGHT STUDY, STOP 2 STUDY, NORDIL STUDY 与 ALLHAT STUDY)。根据这一系列临床试验的证据,出台了新的美国高血压指南(JNC7)及欧洲高血压指南(ESC/ESH 2003),

在这些新的指南中均重申了钙离子拮抗剂在高血压治疗中的作用及地位。欧洲高血压指南出自于欧洲的专业学会团体,从学术的研究领域指南探讨了钙离子拮抗剂在高血压治疗中的作用,指出了钙离子拮抗剂明确适应证^[6]为:老年高血压患者、单纯收缩期高血压患者、高血压有心绞痛患者、外周血管病患者、颈动脉粥样硬化及高血压伴妊娠的患者。指南中无强制性适应证及禁忌证,而可能的禁忌证为:快速心律失常及充血性心力衰竭。从而为钙离子拮抗剂在高血压中提供了广阔的治疗空间。在2003年新公布的美国高血压指南中钙离子拮抗剂在无强制性适应证中的1级高血压单独用药和2级高血压的合并用药中均有其重要的应用地位^[7],但在强制性适应证6项中仅有2项(冠心病高危患者及高血压伴糖尿病)适用于钙离子拮抗剂治疗^[7]。对此国内学者产生了不同的反响及看法,一些学者从强制性适应证的数量较少而片面地认为钙离子拮抗剂的应用应受到限制。事实上钙离子拮抗剂在高血压的应用已从两个指南确定的适应证及强制性适应证中得到了充分的扩展,具体表现在如下方面。

(1)结束了钙离子拮抗剂的争论风波,确定了钙离子拮抗剂长期治疗高血压的安全性。由于CCB在高血压治疗中的风波,近5~8年中全球许多学者(尤其美国学者)对钙离子拮抗剂长期应用提出质疑及顾虑,长达6年的ALLHAT试验的结果得出这样的结论,即:钙离子拮抗剂在长期的高血压治疗中与其他药物相比未增加心肌梗死的死亡,也未增加肿瘤及消化道出血的风险。并在近期美国公布的JNC7中作为冠心病高危人群中的强制性适应证

的治疗。

(2)确定了钙离子拮抗剂在糖尿病治疗中的地位。长期以来钙离子拮抗剂由于其对肾脏血流动力学的不良影响(扩张入球小动脉),因此在糖尿病肾病的应用中受到限制。然而在长达4~6年的INSIGHT STUDY,及ALLHAT STUDY的2项有CCB治疗的大型临床试验研究中发现,钙离子拮抗剂在长期治疗高血压的过程中有极低的新发血糖增高的概率,在高血压糖尿病亚组中血糖增高的比例及发生肾脏损害加重的比率明显低于利尿剂组,从而证实了钙离子拮抗剂在降压中不影响糖代谢、脂代谢,是继ACEI及ARB以后的较好降压药物。在长期的降压试验中还发现钙离子拮抗剂与ACEI及利尿剂一样在高血压及高血压伴糖尿病的亚组患者中长期治疗能够明显降低心血管的死亡率。因此美国JNC7的高血压指南中将钙离子拮抗剂第一次列为糖尿病的强制性适应证中,从而扩展了钙离子拮抗剂治疗高血压的范围。

(3)提出钙离子拮抗剂在降压的同时还有一定的器官保护作用。在2003年的欧洲高血压指南中指出,抗高血压治疗的获益并非来源于所用的降压药物,而主要是取决于血压降低本身,但亦有证据表明,不同类别的抗高血压药物具有特别的临床益处。提出钙离子拮抗剂降压以外还有抗动脉硬化效果。欧洲高血压指南将颈动脉内膜中层厚度 ≥ 0.9 mm作为动脉硬化的靶器官损坏的标志,而钙离子拮抗剂在既往进行的5个(INSIGHT, ELSA, PREVENT, VHAS, MIDAS)大型临床试验中证明,与其他降压药物相比在降压达标效果一致的情况下有最好的逆转颈动脉内膜中层厚度作用,为钙离子拮抗剂抗动脉硬化效果提供了明确的证据。

(4)证明了钙离子拮抗剂更适用于老年收缩期高血压患者的治疗。老年收缩期高血压是最多见的一种高血压类型,这类高血压患者多有高容量、低肾素现象,并有大动脉顺应性的降低特点,有较高的脑卒中的风险,临床上使用钙离子拮抗剂降压效果较好。欧洲高血压指南根据近年来的循证医学证据(STOP 2, ALLHAT, HOT, INSIGHT)提出,这类患者最适用于钙离子拮抗剂治疗,同时在降低事件的发生方面会带来更多的益处。

4 钙离子拮抗剂在高血压脑卒中一级预防中的作用

中国高血压的发病及死亡在心脑血管疾病中均占第一位,从SYST-CHINA及SYST-EUR的临床

试验中发现,在中国的高血压患者中脑卒中的发生是心肌梗死发生的4~8倍,而中国高血压患者使用钙离子拮抗剂治疗(SYST-CHINA及SYST-EUR)可以使致死性卒中的风险降低55%~44%,使卒中后脑痴呆的风险下降50%。高血压的波动性及变异性是导致脑卒中的重要原因之一,夜间负荷增高性血压(非勺型)及凌晨高血压状态也是脑卒中可能的原因,作为长效钙离子拮抗剂有较高的谷/峰比值(硝苯地平控释片-拜新同),较好的血管选择性(非洛地平-波依定)及较平稳控制血压(氨氯地平-络活喜)的特点。从而提供了降压同时减少脑卒中发生的可能。NORDIL临床试验的结果提示,地尔硫卓缓释胶囊在与活性对照药物 β -受体阻滞剂对比治疗中血压同等达标但地尔硫卓缓释胶囊显著降低脑卒中风险20%($P < 0.05$),ALLHAT临床试验显示氨氯地平(络活喜)在高血压高危患者长期达标治疗中与利尿剂比较降低脑卒中的风险7%,与ACEI(如赖诺普利)比较脑卒中的风险降低了22%($P < 0.05$)。在高血压发生脑卒中的血压类型中流行病学的数据提示,单纯收缩期高血压要比混合性高血压及低压增高性高血压更容易发生脑卒中,从交叉试验的研究发现在对单纯收缩期高血压患者分别使用ACEI、 β -受体阻滞剂、利尿剂及CCB后,最有效降低这种单纯性收缩期高血压的药物是CCB,从而为CCB在脑卒中中的一级预防提供了治疗空间。

新近公布的国际高血压治疗指南为中国高血压的防治提供了新的信息,中国高血压的高发病、高致残及高死亡状况,使高血压控制率受到了极大的挑战,结合中国老年高血压患者有较高的单纯收缩期高血压比例、有高盐饮食的习惯特点,在对这类高血压患者的治疗中钙离子拮抗剂不乏是一类好药。然而钙离子拮抗剂治疗的单药有效是有限的(35%~50%),增加剂量则可增加疗效(提高到50%~75%),但增加剂量也增加副作用(头痛、踝部水肿)。因此,建议采用欧洲高血压指南中钙离子拮抗剂常规剂量合并用药的方法^[6]。合理有效的联合用药,才能有效的控制血压,降低心脑血管事件的发生及死亡率。

参考文献

- 1 Fleckenstein A. History and prospects in calcium antagonist research. *J Mol Cell Cardiol*, 1990, 22: 241-251.
- 2 Taya K, Watanabe Y, Kobayashi H, et al. Nimodipine improves the disruption of spatial cognition induced by cerebral

ischemia. *Physiol Behavior*, 2000,70:19-25.

3 Toyooka T, Nayler WG. Third generation calcium entry blockers. *Blood Pressure*,1996,5: 206-208.

4 Pasty BM, Heckbert SR, Koopsell TD, et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *J Am Med*, 1995,274:620-625.

5 刘天行. 对钙离子拮抗剂安全性的提示. *中国医院学杂志*,2001,21:61.

6 Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*, 2003, 21: 1021-1053.

(收稿日期:2003-11-5)
(本文编辑 张和起)

·专题笔谈·

从比较 JNC7 和 2003 年欧洲高血压指南看降压药物的联合使用

郭冀珍

比较 2003 年新公布的 JNC7 及欧洲高血压指南 (EHG),并回顾 1999 年公布的 WHO/ISH 指南,可以发现治疗方面更加突出了联合降压用药,本文旨在更具体地介绍各类降压药物配伍的合理使用。

联合降压用药不但能利用不同降压机制更好地协同降压,尽快地在短期内控制血压,还能减少不良反应,提高患者的顺应性。目前我国的复方降压剂由于使用方便,价格低廉,疗效确切,对解决我国 1.3 亿高血压人群中血压低控制率是极好的选择。但是,由于高血压治疗应进行个体化选择用药,如何组合好多种降压药物是个复杂的问题,固定的组合存在一定局限性。

对轻中度高血压虽然可首选一种降压药,然而, ALLHAT 研究入选为 1、2 级高血压病人 60% 服用一种降压药物有效,而 HOT 研究入选为 2、3 级病人单一用药仅 25% ~ 40% 才能将 DBP < 90 mmHg。因此, JNC7 规定:“若血压超过目标血压 20/10 mmHg 以上,就应考虑首选两种降压药物合用”(其中目标血压,对一般高血压病人为 < 140/90 mmHg,糖尿病或慢性肾病病人为 < 130/80 mmHg)。这样,在治疗过程中高血压病人更容易达到理想正常血压水平: < 120/80 mmHg。因此,2003 年 EHG 详细地按临床对照干预研究的一些结果描述了各种有益的降压药物配伍。

1 按照 EHG 六角形图中实线及 JNC-7 提示联合用药

1.1 两种药物有效的组合 (1)以利尿剂为基础的配伍(图 1A):①利尿剂和 β 受体阻滞剂;②利尿剂和 ACEI/ARB;③CCB + 利尿剂;④利尿剂(排钾) + 利尿剂(保钾);⑤中枢降压药 + 利尿剂。(2)不含利尿剂的组合(图 1B):①钙拮抗剂(CCB, 双氢吡啶类) + β 受体阻滞剂;②CCB + ACEI/ARB;③ α 受体阻滞剂 + β 受体阻滞剂;④ α 受体阻滞剂 + ACEI。

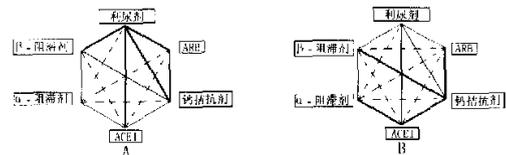


图 1 两种药物组合

注:A. 以利尿剂为基础的配伍;B. 不含利尿剂的组合;实线为经临床验证的有效组合(下图同)

1.2 三种药物有效组合 (1)以利尿剂为基础的配伍(图 2A):①利尿剂 + ACEI + CCB;②利尿剂 + CCB + β 受体阻滞剂;③ α 受体阻滞剂 + β 受体阻滞剂 + 利尿剂;④ β 受体阻滞剂 + 利尿剂 + ARB;⑤利尿剂 + ARB + CCB。(2)不含利尿剂的组合(图 2B):① α 受体阻滞剂 + β 受体阻滞剂 + ACEI;②ARB + CCB + ACEI。

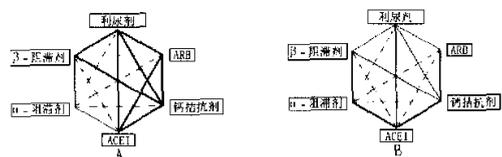


图 2 三种药物组合

作者单位:200025 上海市,上海第二医科大学附属瑞金医院高血压科

作者简介:郭冀珍,女,医学本科,主任医师,教授

通讯作者:郭冀珍,电话:021-64370045