

- ischemia. *Physiol Behavior*, 2000, 70:19-25.
- 3 Toyo-oka T, Nayler WG. Third generation calcium entry blockers. *Blood Pressure*, 1996, 5: 206-208.
 - 4 Pasty BM, Hockbert 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, 可以发现在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。

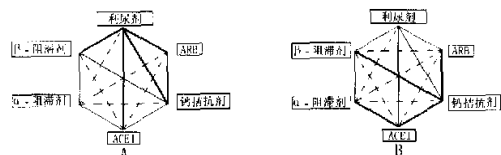


图 1 两种药物组合

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。

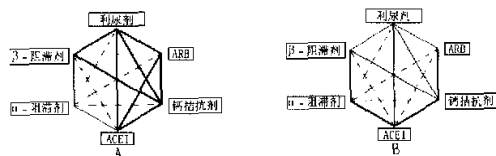


图 2 三种药物组合

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

1.3 四种药物有效的组合 (1)以利尿剂为基础的配伍(图 3A):①利尿剂+ β 受体阻滞剂+CCB+ARB;②利尿剂+ β 受体阻滞剂+ α 受体阻滞剂+ACEI;③利尿剂+ARB+CCB+ACEI。(2)不含利尿剂的组合(图 3B):①CCB+ β 受体阻滞剂+ACEI+ α 受体阻滞剂;②上述任何一种必要时可加中枢 α_2 受体激动剂咪唑啉 II 受体调节剂,如:可乐定、莫索尼定等或利血平。

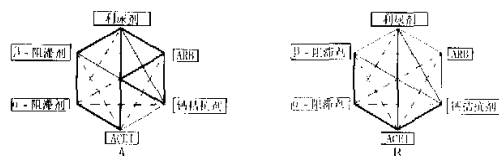


图 3 四种药物组合

由于降压治疗个体差异很大,还必须按不同的病情选择用药,例如:对有高血压低肾素原发性醛固酮增多症(肾上腺增生或腺瘤)者可首选两种利尿剂联合;对高血压伴痛风,血尿酸增高者当血压难以控制时应首选不含利尿剂的配伍,不应服用市面上某些复方降压制剂如:复方卡托普利、珍菊降压片等。又如:有过缺血性中风可选择 ARB(ACEI)+双氢吡啶类 CCB(如尼莫地平)或利尿剂;高血压合并冠心病者首选 CCB+ β 受体阻滞剂、CCB+ACEI 降压等。

2 比较 2003 年 EHG 的六角图与 JNC7 及 1999 年 WHO/ISH 指南发现如下新增加配伍

2.1 利尿剂+CCB 过去的指南从未推荐此配伍,是因为对二者联用曾有异议,其理论依据为 CCB 降压是通过直接扩张血管及轻度钠利尿作用,而利尿剂也有利尿排钠及轻度扩血管作用,尤其是先服双氢吡啶 CCB(如:硝苯地平、氨氯地平等)再服利尿剂后,前者可掩盖后者的利尿作用。由于样本数不够并且仅停留在对某些双氢吡啶类 CCB 的研究,证据不足。近 5 年来,一些研究虽然尚无成千上万的大规模试验,但是,已有不少设计良好的多中心临床试验证实对老年人纯收缩期高血压患者,如:拉西地平(lacidipine)及氨氯噻嗪(HCT)单用及合用研究,诊疗血压分别为 159/82,157/84 及 152/82 mmHg,证实合用时对 SBP 有明显叠加降压作用,24h ABPM 也明确显示,24h 平均血压单用与合用为:157/82,151/82 及 145/79 mmHg($P<0.01$)。尤其

日间血压分别为:155/82,148/80 及 143/78 mmHg ($P<0.01$),心率均无明显改变。另外对 93 例轻中度高血压患者服用氨氯地平 8 周(5~10 mg/d),其中 29% 疗效不佳,加服 DCT 25 mg/d, Δ SBP/ Δ DBP 从 $(-13.6 \pm 15.8)/(-11.2 \pm 8)$ mmHg 降到 $(-15.0 \pm 17.9)/(-11.8 \pm 8.9)$ mmHg,证实两类药物合用可增强其降压疗效。1998 年的 SYSEUR 试验公布尼群地平与利尿剂合用优于单用,不但降压疗效明显并有助于减少中风的发生。

此外对利尿剂与非双氢吡啶类 CCB 联合应用:不少多中心、双盲、随机、平行对照试验,虽然病例数仅数百例,但都证实非双氢吡啶类 CCB,地尔硫草与噻嗪类利尿剂降压合用优于单用。常用剂量:噻嗪类:12.5 mg, 6.25 mg。地尔硫草:60, 90, 120 mg/d,用最大剂量比单用 HCT,血压达标率为 50%。单用地尔硫草为 57%,合用为 75%^[8]。总之,在降压药联合用药方面 EHG 与 JNC7 不同,前者更贴近于临床实践,而不是只靠大规模的循证医学结果来判定适应证。利尿剂确实应视为一线基础用药,不但经济,并且对老年收缩期高血压,盐敏感者如黑人及合并冠心病,心绞痛或中风患者都应选择 CCB(双氢吡啶类及非双氢吡啶类)与利尿剂合用。

2.2 α 受体阻滞剂+ACEI 对 α 受体阻滞剂的看法是 EHG 与 JNC7 不同之处,JNC7 从 ALLHAT 试验由于服多沙唑嗪使心血管事件发生比利尿剂组增加了 25% 而被提前终止,从而将 α 受体阻滞剂“开除”出一线用药行列;而 EHG 则不同,认为“虽然 α 受体阻滞剂用一线的证据比其他药物少,但仍然可考虑应用,尤其是联合用药时,因为大多数病人都需两种或更多的药物才能使血压达标”。在 α 受体阻滞剂中除 α_1 受体阻滞剂外,还有兼有 β 受体阻滞剂作用的 α/β 受体阻滞剂,如:卡维地洛、拉贝洛尔、阿罗洛尔等,还有中枢 α_2 受体激动剂和咪唑啉 II 受体调节剂,如:可乐定、莫索尼定等,在联合用药中都起了重要作用。因此,EHG 在六角形的图中仍保留 α 受体阻滞剂的地位。新的长效 α_1 受体阻滞剂多沙唑嗪及特拉唑嗪既无短效的哌唑嗪的药物耐受性,也很少见首剂低血压反应。轻型高血压的 TOME 试验比较常用五大类用药证实,此类药对血脂有独特的作用,对糖脂代谢、胰岛素敏感性有有益的作用。研究发现 ACEI 与 α 受体阻滞剂合用,尤其是亲脂性 ACEI,如喹那普利明显比亲水性 ACEI,依那普利能减弱血管组织中 α 受体的敏感性,从而提示联合服

用 ACEI 和 α 受体阻滞剂时扩血管有协同作用的依据。

此外,动物实验证实,SHR 大鼠服多沙吡啶可降低及使总外周阻力降低,但 LVM 不变,肾外周血管阻力下降。而小剂量 ACEI 对 LVM 能逆转,提示两者合用,可能对 SHR 心肾血管有更有益的作用。

近 10 余年出现了许多具有 α 、 β 受体阻滞作用的新型降压药,如:卡维地洛、阿罗洛尔等。日前将其归类于 β 受体阻滞剂中,实际上是一种相对独立的类似于 α 受体阻滞剂与 β 受体阻滞剂联合用的药物。这两类药物合用,即使仅各用半量,比全剂量的 HCT(12.5~25 mg/d)或 ACEI 血压下降更显著。 α 、 β 受体阻滞剂对高血压病人肾交感激活状态可全面阻滞,使肾血流 $\uparrow$,抑制肾小管上皮 α_1 受体使 Na、K-ATP 酶的活性 $\downarrow$,减少肾小管钠重吸收,并

阻断肾球旁细胞 β 受体分泌肾素,抑制肾组织内 RAS,对肾有益作用,与 ACEI 合用可能有协同作用。因此, α 、 β 受体阻滞剂与 ACEI 是更好的保护肾的组合。由于 α 受体阻滞剂阻滞肝内及周围组织的 α_1 受体,从而能维持血糖正常,并能抑制脂蛋白酶活性对 β 受体阻滞后的阻断脂蛋白酶活性的升高及血脂不良反应。因此, α 、 β 受体阻滞剂,中枢 α_2 受体激动剂与 ACEI 合用适用于高血压合并胰岛素抵抗患者或合并肾功能不良患者,对老年患者伴前列腺肥大、高血脂患者均可作为首选联合用药。

总之,就目前循证医学看对降压药物联合使用仅停留在小数量研究或大规模研究中的一些亚组研究所得结果,为指导临床合理用药,尚需进一步较全面的研究。

(收稿日期:2003-11-13)

(本文编辑 张和起)

·专题笔谈·

关于高血压定义与分类的修订建议

陈改玲 刘国仗

自 1999 年高血压防治指南发表以来,在国内和国际的高血压防治领域又陆续发表了许多重要的临床试验结果。有鉴于此,有必要将其补充到新的指南中。目前,我国人群高血压控制率依然处于低水平的状态,基层医务工作者对 1999 年指南的掌握程度不能令人满意,其原因之一可能与该指南不够简明有关。临床医生迫切需要一个清晰、简明、操作性强的新指南。近年心血管流行病学和循证医学方面的进展为高血压防治提供了大量新的证据,我们要在继承原有指南及更新同时,从实际出发,面向广大基层,使中国的新指南符合中国国情。同时新指南还应兼顾美欧的高血压防治指南,以利国际间学术交流。

JNC7 在血压分类上与 JNC6 和 WHO/ISH 相比,变化较大,而 2003 年欧洲高血压治疗指南依然采用 1999 年 WHO/ISH 的血压分类,只是取消了 1999 年

WHO/ISH 的临界高血压亚组。中国 1999 年高血压防治指南是参考 JNC6 和 WHO/ISH 并结合自己国情制定的。建议在新指南修订中血压分类维持原有诊断标准(1999WHO/ISH),即理想血压 $<120/80$ mmHg,正常血压 $120\sim129/80\sim84$ mmHg,正常高值 $130\sim139/85\sim89$ mmHg,1 级高血压 $140\sim159/90\sim99$ mmHg,2 级高血压 $160\sim179/100\sim109$ mmHg,3 级高血压 ≥ 180 mmHg, DBP ≥ 110 mmHg,单纯收缩期高血压 SBP ≥ 140 mmHg, DBP <90 mmHg。

血压是一个连续性的生理变量,在正常血压和高血压之间没有绝对分界线,对高血压进行定义比较困难。由于血压和心血管危险之间存在一种直接相关,随着血压升高,心脑血管事件发生的危险性就增大,因而高血压的定义通常采用检出与治疗利大于弊的血压水平。WHO/ISH 治疗指导委员会于 1998 年 10 月确定,采用 JNC6 所提出的高血压定义和分类方案,把高血压下限定为收缩压 140 mmHg 和舒张压 90 mmHg。将正常血压值确定为 140/90 mmHg,是因为血压超过该水平,心血管危险就

作者单位:100037 北京市,中国医学科学院阜外心血管病医院高血压科

作者简介:陈改玲,女,医学博士,主治医师

通讯作者:刘国仗,电话:010-68314466-8498