

高血压合理用药指南

国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国医师协会高血压专业委员会

1 高血压流行及治疗现状

1.1 高血压流行现状 随着社会经济的发展和居民生活方式的改变, 慢性非传染性疾病(简称慢性病)已成为影响我国乃至全球居民健康的重大公共卫生问题, 而高血压是患病率较高的慢性病之一, 也是心脑血管疾病最重要的危险因素。据世界卫生组织(WHO)统计资料显示, 2012年全球心脑血管病死亡人数为1700万, 占慢性病死亡人数的46%, 其中高血压并发症死亡940万, 已成为影响全球疾病负担的首要危险因素。2011年世界银行《创建健康和谐生活遏制中国慢病流行》报告指出: 慢性病已经成为中国的头号健康威胁。在每年约1030万例不同原因导致的死亡患者中, 慢性病所占比例超过80%, 其中心脑血管疾病死亡位居慢性病死因首位, 50%~75%的卒中和40%~50%的心肌梗死的发生与血压升高有关。2010~2040年, 每年如果能够使心血管病死亡率降低1%, 相当于每年创造2010年国内生产总值15%的经济收益(2.34万亿美元), 而如果心血管病死亡率下降3%, 每年经济收益将达到2010年国内生产总值的34%(5.4万亿美元)。相反, 如果不能有效应对慢性病, 这些疾病势必将加剧可以预见的人口老龄化以及劳动力人口降低所造成的经济和社会影响。

自新中国成立以来, 1959年、1979年、1991年我国分别开展的3次针对15岁及以上居民高血压流行状况的调查, 2002年的中国居民营养与健康状况调查, 2004~2013年中国慢性病及其危险因素监测的4次现场调查和2010~2012年的中

国居民营养调查等均获得了大量高血压患病及控制数据。这些资料显示, 我国成人高血压患病率不断升高, 已由1959年的5.11%升至2002年的17.65%, 最新发布的《中国居民营养与慢性病状况报告(2015)》显示, 2012年我国18岁及以上居民高血压患病率为25.2%, 男性高于女性, 城市高于农村, 估计目前我国成人高血压患者约为2.6亿; 与2002年相比, 高血压患病率明显上升, 农村地区增长更加迅速。但我国成人高血压患病知晓率仅为46.5%, 治疗率为41.1%, 控制率为13.8%。与此同时, 高血压危险因素(如吸烟、过量饮酒、高盐和高脂食物摄入、活动不足、超重和肥胖及总胆固醇升高等)在人群中普遍存在, 并且不断升高或居高不下, 成为高血压、心肌梗死和卒中等心脑血管疾病的潜在威胁。而美国2011~2012年的高血压知晓率、治疗率和控制率已分别达到82.7%、75.6%和51.8%。与发达国家相比, 我国居民的高血压患病人数多, 虽然近年来高血压知晓率、治疗率和控制率有所提高, 但仍处于较低水平, 高血压控制率地区差异较大, 为我国慢性病预防控制形势带来极大挑战。

为了有效控制慢性病, 2013年WHO颁布了《全球非传染性疾病预防控制行动计划(2013~2020)》、我国十五部委联合颁布了《中国慢性病防治工作规划(2012~2015)》, 旨在通过多领域、多部门合作, 控制慢性病危险因素增长, 遏制或降低慢性病发生率和死亡率, 降低慢性病造成的疾病负担。因此, 为了加强我国居民高血压的防治工作, 应多部门参

与制定相关政策,如制定降低低钠盐的价格、食品添加食盐量限制、增加体育锻炼设施和改善环境等,提倡全民健康生活方式,降低高血压危险因素的水平;大力提倡通过医疗机构首诊测血压和居民健康体检加强高血压患病的筛查,提高居民高血压患病知晓率,以便早发现、早诊断、早治疗;在药物治疗方面应充分发挥大医院对基层医疗机构的指导作用,规范高血压药物治疗流程,在不断提高基层卫生服务机构专业技术人员数量和技术水平的同时,进一步加强基本公共卫生服务中高血压患者的健康管理和规范治疗,提高高血压合理用药水平以及高血压控制率。

1.2 基层高血压用药现状 我国高血压控制现状极为严峻。2002年的调查结果显示,我国高血压患病知晓率为30.2%,治疗率为24.7%,控制率为6.1%,仍处于较低水平。

基层社区是高血压防控的主战场,基层医疗卫生人员对抗高血压药物的合理使用对于改善高血压防治状况意义重大。通过对2005~2010年纳入项目管理的来自近1000个社区的25万例在社区接受治疗管理的高血压患者相关情况的统计分析发现,在9万余例接受药物治疗的患者中,近6万例患者接受联合用药治疗。

就总体用药而言,利尿剂使用比例最高(56.0%),其余依次为中枢性降压药(38.3%)、钙通道阻滞剂(calcium channel blockers, CCB, 36.8%)、血管扩张剂(26.5%)、血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI, 24.5%)、 β 受体阻滞剂(10.4%)、血管紧张素受体阻断剂(angiotensin receptor blocker, ARB, 4.1%)。就单一用药而言,CCB使用比例为54.3%,ACEI为5.3%, β 受体阻滞剂为7.7%。

当单药控制血压效果不理想时,患者需要采用两种或多种降压药物联合治疗。资料分析显示,二联用药比例最高为利尿剂+中枢性降压药(61.4%),三联用药比例最高为血管扩张剂+中枢性降压药+利尿剂(69.2%)(图1)。现行高血压防治指南主张,联合用药应避免使用同一类药物。值得注意的是,分析结果显示,在接受两种药物联

合治疗的高血压患者中,有1.1%的患者实际上使用的是同一类药物;在三联用药的患者中,有0.9%的患者所用药物中有两种是同一种类。高血压联合用药的问题还需引起注意。

分析结果还显示,在社区高血压人群中,近50%的患者应用单片复方制剂,其中传统复方制剂使用比例较高(87.2%),ACEI+利尿剂所占比例为12.8%,余不足1%(图2)。我国传统固定复方制剂是多种降压药物的组合,符合目前关于降压药物理念。而且这些药物价格低廉,服用方便,在基层有广大的适应人群。当然,部分药物含有一定的中枢性降压药,如可乐定、利血平等,安全问题不容忽视。尽管2013年欧洲心脏病学会(ESC)高血压指南指出中枢性降压药和 α 受体阻滞剂也是有效的抗高血压药物,但仍需大规模的研究证实其对预防心脑血管疾病的作用以及安全性。

我国社区医疗机构高血压控制率仅为25%,较低的控制率与基层医生的用药习惯、药物选择等也有一定关系。提示,国家和行业组织应进一步有组织、有计划地针对基层医生开展培训,使基层医生能够及时了解和掌握现行指南,提升高血压防治一线医务人员的防治技能。

1.3 高血压等级医院药物治疗现状 近十余年在中华医学会心血管病学分会以及中国医师协会高血压专业委员会的指导下,对我国不同城市的等级医院高血压或伴糖尿病的患者进行现状以及用药状况的调研,其中包括TRIP研究、CONSIDER研究等,结果显示,高血压确实是一种多种因素并存的疾病,血压控制不良及控制率较低在某种程度上与临床药物治疗有关。CONSIDER研究发现,高血压合并高脂血症及糖代谢异常者占23.6%,4.5%的患者缺血性脑血管病的10年发病风险高于20%。医保患者血压控制率为53.9%。药物使用包含CCB、ACEI、ARB以及利尿剂和 β 受体阻滞剂5类,联合治疗比例仅为23%。TRIP研究纳入32004例高血压患者,结果显示,低危及中危高血压患者占16.0%,高危和极高危患者分别占48%及36%。其中50.0%的患者伴不同程度的靶器官损伤,49%的患者伴高血压相关临床疾病。以血压 $<140/90$ mmHg

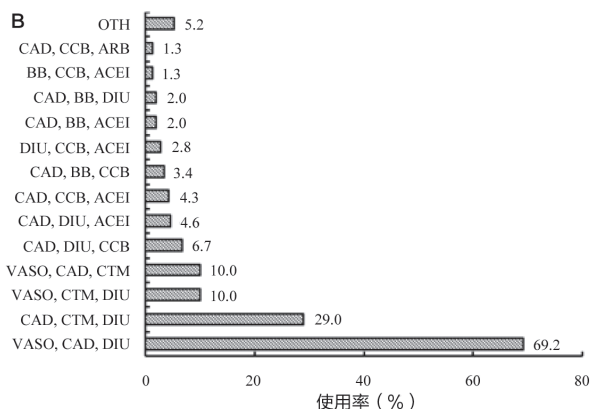


图1 基层医疗卫生机构联合用药的组成

注：A：二联用药的组合；B：三联用药的组合；CAD：中枢性降压药；VASO：血管扩张剂；DIU：利尿剂；CTM：中药制剂；CCB：钙通道阻滞剂；BB： β 受体阻滞剂；ACEI：血管紧张素转化酶抑制剂；ARB：血管紧张素受体阻断剂；OTH：其他

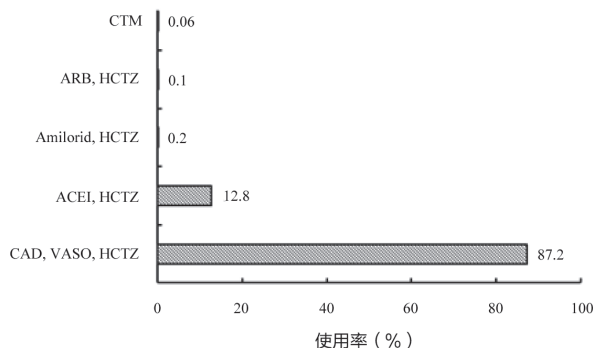


图2 基层医疗卫生机构单片复方制剂降压药物的主要构成

注：CAD：中枢性降压药；VASO：血管扩张剂；HCTZ：氢氯噻嗪；ACEI：血管紧张素转化酶抑制剂；ARB：血管紧张素受体阻断剂；CTM：中药制剂

为高血压患者的靶目标，全部高血压患者的达标率仅为26.8%，冠心病、糖尿病、肾病及卒中的控制率分别为27.7%、30.0%、25.4%及21.3%。总体血压控制率不足30%，调查发现，在这些高血压患者中，11.7%未接受治疗，69.3%使用单药治疗，30.7%采用联合治疗，其中CCB、ARB是单药治疗中使用最多的药物，但在未达标的单药治疗中增加剂量的很少，联合治疗的比例不足40%，这些都限制了血压的达标率，因此，合理和规范化使用降压药物是高血压管理的重要环节，也是本指南撰写的主要目的。

2 高血压药物分类

抗高血压药物作用于血压调节系统中的一个或

多个部位而发挥作用，故可根据药物主要作用部位的不同进行药理学分类，此外还包括具有协同降压机制的固定复方制剂。

2.1 利尿剂 肾小管是利尿剂作用的重要部位，可根据药物作用的不同部位分为以下4类：

(1) 碳酸酐酶抑制剂：乙酰唑胺可通过抑制碳酸酐酶，减少近曲小管上皮细胞内 H^+ 的生成，抑制 H^+-Na^+ 交换，促进 Na^+ 排出而产生利尿作用。但由于受近曲小管以下各段肾小管代偿性重吸收增加的影响，该类利尿剂作用弱，现已少作利尿药使用。

(2) 噻嗪类利尿剂：主要抑制远曲小管的 Na^+-Cl^- 共同转运载体，影响尿液的稀释过程，产生中等强度的利尿作用。根据分子结构又可分为噻嗪型(thiazide-type)利尿剂(如吲达帕胺、氯噻酮)和噻嗪样(thiazide-like)利尿剂(如氢氯噻嗪和苄氟噻嗪)。这两类药物除了均具有磺胺基团可抑制碳酸酐酶活性外，其他框架结构存在很大差异。

(3) 髓袢类利尿剂：选择性地阻断髓袢升支粗段的 $Na^+-K^+-2Cl^-$ 共同转运载体，抑制肾对尿液的浓缩过程，产生强大的利尿作用。

(4) 保钾利尿剂：螺内酯通过拮抗醛固酮，间接抑制远曲小管远端和集合管段的钠通道的 K^+-Na^+ 交换，排钠保钾而产生低效利尿作用；氨苯蝶啶则直接抑制该段的钠通道而利尿。阿米洛利可抑制该段的 H^+-Na^+ 交换而排 Na^+ 。

2.2 肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)抑制剂 主要包括ACEI、ARB和肾素抑制剂3类药物。

ACEI降低循环中血管紧张素(angiotensin, Ang) II水平，消除其直接的缩血管作用；此外，其降压作用还可能与抑制缓激肽降解、促进Ang 1-7的产生有关。ARB阻断通过血管紧张素转化酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)和其他旁途径参与生成的Ang II与Ang I型受体相结合，发挥降压作用。肾素抑制剂能够抑制血管紧张素原分解产生Ang I，降压疗效与ACEI、ARB比较无优势，应用受限。直接肾素抑制剂是通过抑制肾素的活性发挥降压作用，但目前尚未在我国上市。

2.3 钙通道阻滞剂 根据其化学结构和药理作用

可分为两大类：①二氢吡啶类 CCB：主要作用于血管平滑肌上的 L 型钙通道，发挥舒张血管和降低血压的作用；②非二氢吡啶类 CCB：对窦房结和房室结处的钙通道具有选择性，其扩张血管强度弱于二氢吡啶类 CCB，但是负性变时、降低交感神经活性作用是二氢吡啶类 CCB 不具备的。

不同制剂的二氢吡啶类 CCB 作用持续时间、对不同血管的选择性及药代动力学不同，其降压效果和不良反应具有一定差异。

2.4 肾上腺素能受体阻滞剂

2.4.1 β 受体阻滞剂 通过选择性地与 β 受体结合产生多种降压效应，如降低心输出量、减少肾素释放及中枢交感神经冲动等。根据对 β_1 受体的相对选择性， β 受体阻滞剂可分为：①非选择性 β 受体阻滞剂；②选择性 β_1 受体阻滞剂；③非选择性、作用于 β 和 α_1 受体的阻滞剂。还可分为脂溶性或水溶性，以及具有或不具有内在拟交感活性等类型。各种 β 受体阻滞剂在药理和药代动力学方面相差较大。

2.4.2 α_1 受体阻滞剂 该类药物选择性阻滞血液循环或中枢神经系统释放的儿茶酚胺与突触后 α_1 受体相结合，通过扩张血管产生降压效应。

2.5 交感神经抑制剂

2.5.1 中枢性降压药 以可乐定和甲基多巴为代表，激活延脑中枢 α_2 受体，抑制中枢神经系统释放交感神经冲动而降压；因降低压力感受器的活性可出现直立性低血压。

2.5.2 交感神经末梢抑制药 利血平阻断去甲肾上腺素向其储存囊泡的转运，减少交感神经冲动传递，降低外周血管阻力，消耗脑内儿茶酚胺。

2.6 直接血管扩张剂 代表药物为胍屈嗪，直接扩张小动脉，降低外周血管阻力，增加心输出量及肾血流量，但有反射性交感神经激活作用，由于新的血管扩张剂的出现已很少使用。

3 用药原则及规范

3.1 利尿剂 利尿剂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，且可显著降低心血管事件的发生率和总死亡率。因此，国内外相关指南均充分肯定了利尿剂在降压治疗中的地位，并将其作为难治性高血压的基础用

药。临床上应用最多的是噻嗪类利尿剂。以此为基础组成的固定复方制剂有助于提高降压疗效、减少不良反应、改善依从性，因而受到越来越多的关注。

3.1.1 分类 鉴于碳酸酐酶抑制剂在临床应用非常少见，本指南中没有涉及。本指南仅对袢利尿剂、噻嗪类利尿剂以及保钾利尿剂进行阐述。

3.1.1.1 袢利尿剂 主要作用于髓袢升支粗段髓质部，抑制 NaCl 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。其利尿作用强大，属于强效利尿剂。临床常用药物包括呋塞米、布美他尼、托拉塞米。

3.1.1.2 噻嗪类利尿剂 该类药物作用于远曲小管始端，减少 NaCl 和水的重吸收，属于中效利尿剂。根据化学结构不同又分为噻嗪型利尿剂和噻嗪样利尿剂两类，后者持续作用时间更长。噻嗪型利尿剂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。噻嗪样利尿剂化学结构不同于噻嗪型利尿剂，但含有磺酰胺基，包括氯噻酮、吲达帕胺和美托拉宗。噻嗪样利尿剂具有扩张血管作用，且为降压的主要作用，参阅《利尿剂治疗高血压的中国专家共识》，其中明确指出。

3.1.1.3 保钾利尿剂 分为两类，一类抑制远曲小管和集合管的 Na^+-H^+ 共同转运体，抑制 Na^+ 重吸收并减少 K^+ 分泌，其作用不依赖醛固酮。代表药物包括氨苯蝶啶和阿米洛利。另一类为醛固酮受体拮抗剂，可与醛固酮受体结合，竞争性拮抗醛固酮的排钾保钠作用，代表药物包括螺内酯和依普利酮。该两类药物利尿作用弱，属于弱效利尿剂。

3.1.2 用药原则

3.1.2.1 主要适应人群 利尿剂适用于大多数无禁忌证的高血压患者的初始和维持治疗，尤其适合老年高血压、难治性高血压、心力衰竭合并高血压、盐敏感性高血压等。

(1) 老年高血压：老年收缩期高血压 (SHEP，主要采用氯噻酮) 研究是一项大规模、多中心、随机双盲的安慰剂对照试验。该研究旨在评价氯噻酮对老年高血压患者卒中及其他重要临床事件的预防作用。结果发现氯噻酮治疗可显著降低卒中、非致死性心力衰竭和心肌梗死的发生率。高龄老年高

血压研究(HYVET, 主要采用吲达帕胺)也发现, 80岁以上的高血压患者接受以吲达帕胺缓释片为基础、必要时加用培哌普利的降压方案显著降低了全因死亡率和致死性卒中的发生率, 并显著减少了致死性和非致死性心力衰竭的发生。由于老年高血压患者对盐更敏感, 且常表现为低肾素活性, 因此利尿剂更适合老年人。

(2) 难治性高血压: 盎格鲁-斯堪的纳维亚心脏终点试验-降压支(ASCOT-BPLA)是一项迄今为止规模最大、在高血压且至少合并其他3项危险因素人群中评价不同降压治疗方案长期有效性的临床研究, 其难治性高血压亚组分析包括1411例患者, 在已有3种降压药物基础上, 加用螺内酯(平均剂量为25 mg), 中位治疗时间为1.3年, 结果显示治疗前后血压降低21.9/9.5 mmHg, 并显著提高达标率。

美国心脏协会(AHA)2008年发表的难治性高血压诊断、评估和治疗的声明指出: 未应用利尿剂或利尿剂剂量不足是难治性高血压的原因之一, 增加利尿剂剂量是控制难治性高血压的主要手段, 难治性高血压患者液体容量负荷重, 利尿剂尤其是长效利尿剂对血压控制至关重要。

(3) 心力衰竭合并高血压: 心力衰竭是高血压的常见并发症, 不论是急性心力衰竭还是慢性心力衰竭失代偿期均伴有水钠潴留, 袝利尿剂和噻嗪类利尿剂具有利尿排钠作用, 有效缓解患者症状, 因而心力衰竭是利尿剂的强适应症。高血压伴心力衰竭患者, 特别是轻微液体潴留的患者, 各国指南均推荐噻嗪类利尿剂作为治疗首选。如单独使用噻嗪类利尿剂不能控制液体潴留, 则改用或加用袝利尿剂。噻嗪类利尿剂和袝利尿剂作用部位不同, 合用可以增加利尿效果。

(4) 高盐摄入人群的高血压: 我国居民平均食盐摄入量显著高于WHO建议的标准, 并且我国人群中盐敏感者更多, 占15%~42%。高血压人群中50%~60%为盐敏感者, 有高血压家族史的成人中盐敏感者为65%, 青少年中盐敏感者为45%。黑人、老年人、停经女性、糖尿病、肥胖和代谢综合征患者中盐敏感者比例较高。盐敏感性高血压是

高血压的一种特殊类型, 属于难治性高血压。盐敏感性高血压患者的血压水平与食盐摄入量的关系更为密切, 因而更应严格控制食盐摄入量。对于此类患者, 利尿剂、CCB可作为首选药物, 盐摄入>12 g/d的高血压人群可以考虑优先使用低至中剂量的噻嗪类利尿剂, 同时由于高盐饮食可激活局部组织RAAS, 因此也可联合应用ACEI或ARB。

(5) 其他适用人群: 低肾素型高血压、黑人高血压、肥胖人群的高血压患者应用利尿剂也具有良好的降压效果。

3.1.2.2 临床用药注意事项 禁忌证: 痛风患者禁用噻嗪类利尿剂, 高血钾与肾衰竭患者禁用醛固酮受体拮抗剂。此外, 长期大剂量应用利尿剂单药治疗时还需注意其导致电解质紊乱、糖代谢异常、高尿酸血症、体位性低血压等不良反应的可能性。

利尿剂较少单独使用, 常作为联合用药的基本药物使用。由于单药治疗往往仅能使一小部分高血压患者血压达标, 多数患者需要联合用药。研究表明, 联合应用小剂量利尿剂与其他降压药物(如ACEI、ARB或CCB)较足量单药治疗降压效果更明显, 且不良反应小, 临床获益多。利尿剂能够加强其他抗高血压药物的降压疗效, 优势互补。这种强化作用依赖于利尿剂减少液体容量以及预防其他降压药物应用后液体潴留作用。利尿剂与 β 受体阻滞剂联合应用可能增加糖尿病易感人群的新发糖尿病风险, 因此应尽量避免该两种药物联合使用。如两种药物联用时血压仍不达标, 则需换用另外两种药物或联用3种药物, 此时推荐选用有效剂量的ACEI或ARB、CCB及利尿剂联用。

严重肾功能不全, 特别是终末期肾病患者, 应用噻嗪类利尿剂治疗时降压效果差, 此时可选用呋塞米等袝利尿剂。利尿剂单药大剂量长期应用时不良反应(特别是电解质紊乱与血糖、血脂、嘌呤代谢紊乱)的发生率较高, 故一般不建议采取这种用药方式。单药治疗推荐使用中小剂量。小剂量利尿剂与ACEI/ARB或CCB联用可改善降压效果并降低不良反应发生风险。

3.1.3 单药应用与联合治疗方案推荐 对于适于利尿剂治疗的高血压患者, 一般以中小剂量(如氢氯

噻嗪 12.5 ~ 25 mg 或吲达帕胺 1.25 或 1.5 mg) 作为初始治疗。若中小剂量噻嗪类利尿剂治疗不能使血压达标, 不建议继续增加剂量, 应在此基础上加用 ACEI/ARB 或 CCB。由于少数患者接受噻嗪类利尿剂治疗时可能发生低血钾, 故需注意监测血钾水平的变化, 可在开始用药 2 ~ 4 周后检测血液电解质。若患者无低血钾表现, 此后每年复查 1 ~ 2 次即可。联合应用利尿剂与 ACEI/ARB 治疗可降低低血钾发生率。痛风是噻嗪类利尿剂治疗的禁忌证。对于无痛风病史的单纯性高尿酸血症患者, 虽然不是利尿剂治疗的绝对禁忌证, 但不建议将利尿剂作为首选药物, 可作为其他种类药物治疗后血压

不能达标时的二线或三线治疗药物。

2013 年欧洲高血压学会 (ESH) /ESC 指南指出, 利尿剂与 ACEI、ARB 或 CCB 联用为理想的治疗方案。利尿剂与 CCB 联合方案更适于低肾素型高血压如多数老年高血压患者。2014 年美国成人高血压治疗指南 (JNC 8)、AHA/ 美国心脏病学会 (ACC) / 美国疾病预防控制中心 (CDC) 科学建议和美国高血压学会 (ASH) / 国际高血压学会 (ISH) 指南均认为噻嗪类利尿剂与 ACEI/ARB 及 CCB 所组成的联合方案是合理的, 而前者应作为顽固性高血压的基础用药。常用利尿剂的单药应用见表 1。

表 1 常用利尿剂的单药应用

中文通用药名	英文药名	作用持续时间 (小时)	半衰期 (小时)	常用剂量
氢氯噻嗪	Hydrochlorothiazide	16 ~ 24	9 ~ 10	12.5 ~ 25 mg, qd
苄氟噻嗪	Bendroflumethiazide	12 ~ 18	9	5 ~ 15 mg, qd
氯噻酮	Chlorthalidone	48 ~ 72	50 ~ 60	25 ~ 100 mg, qd
吲达帕胺	Indapamide	24	18	1.25 ~ 2.5 mg, qd
阿米洛利	Amiloride	6 ~ 10	6 ~ 9	5 ~ 10 mg, qd
螺内酯	Spirolactone	12 ~ 96	13 ~ 24	10 ~ 40 mg, qd ~ bid

3.2 钙通道阻滞剂 钙通道是细胞膜上对 Ca^{2+} 具有高度选择性通透能力的亲水性孔道。 Ca^{2+} 通过钙通道进入细胞内, 参与细胞跨膜信号转导, 介导兴奋-收缩耦联和兴奋-分泌耦联, 维持细胞正常形态和功能完整性、调节血管平滑肌的舒缩活动等。一旦细胞内钙超载, 将引发一系列的病理生理过程, 如高血压等。CCB 作为抗高血压治疗药物已用于临床多年, 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其在当今的抗高血压治疗、降低心脑血管疾病发病率及死亡率方面占有重要地位。

3.2.1 分类

3.2.1.1 根据与血管及心脏的亲合力分类 根据 CCB 与动脉血管及心脏的亲合力和作用将其分为二氢吡啶类与非二氢吡啶类, 其中二氢吡啶类 CCB 主要作用于动脉, 而非二氢吡啶类 CCB 苯烷胺类 (如维拉帕米) 和苯噻嗪类 (如地尔硫草) 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作用。

3.2.1.2 根据与钙通道亚型的亲合力分类 根据 CCB 与钙通道亚型的亲合力不同将其分为 L 型、L/N

型或 L/T 型 (双通道)、及 L/N/T 型 (三通道)。

(1) L 型 CCB: L 型钙通道大量存在于心肌细胞、窦房结、房室结、骨骼肌、血管平滑肌细胞和神经元等组织中, 介导长时间的 Ca^{2+} 内流并且失活缓慢, L 型钙通道在心脏兴奋-收缩耦联及冲动传导等方面发挥重要作用, 同时影响血管平滑肌的紧张度。二氢吡啶类、苯烷胺类和苯噻嗪类 CCB 均能抑制 L 型钙通道的开放, 扩张外周血管, 降低动脉血压。

(2) T 型 CCB: T 型钙通道控制自主活性细胞 (如心脏起搏细胞或丘脑神经元) 的激活、激素分泌的调节及组织生长和发育, 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 RAAS 抑制剂。

(3) N 型 CCB: N 型钙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 型钙通道的二氢吡啶类 CCB 可以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。

(4) 多通道阻滞剂: 同时能阻断L型钙通道与T型钙通道的马尼地平和同时能阻断L、N型钙通道的西尼地平均为双通道CCB, 而同时能阻断L、T、N型钙通道的贝尼地平为三通道CCB。

3.2.1.3 根据药代动力学和药效动力学特点分类 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。

(1) 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; 由于此类药物半衰期短、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小时的有效覆盖。

(2) 第二代CCB通过改革剂型为缓释或控释剂型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。

(3) 第三代CCB克服了第一代和第二代的多数缺点。包括氨氯地平和拉西地平, 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。

3.2.2 用药原则

3.2.2.1 适应证 CCB降压疗效强, 药效呈剂量依赖性, 适用于轻、中、重度高血压。其中二氢吡啶类CCB优先选用的人群包括:

(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我国老年高血压患者的病理生理特点。大量临床循证研究及临床实践证明, 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: 如高血压合并稳定性心绞痛、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 Ca^{2+} 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延缓动脉血管壁上的动脉粥样硬化病变进

展。ELSA研究是在2000例高血压患者中使用拉西地平与阿替洛尔的随机双盲治疗4年的研究, 结果显示拉西地平可以有效预防甚至逆转颈动脉血管的内-中膜厚度, 同时INSIGHT研究也显示硝苯地平控释片与利尿剂比较均可明显改善颈动脉内-中膜厚度的增厚和斑块, 因此国内外多部高血压指南均确定CCB对合并动脉粥样硬化的高血压患者为首选降压药物。

非二氢吡啶类CCB的药理特点包括松弛血管平滑肌、扩张血管作用及负性肌力、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。

3.2.2.2 禁忌证 二氢吡啶类CCB可作为一线降压药物用于各年龄段、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, 没有绝对禁忌证。

(1) 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心率加快。相对禁用于高血压合并快速性心律失常患者。

(2) 由于非二氢吡啶类CCB的心脏亲和性及其对心肌、窦房结功能、房室传导的负性肌力和负性传导作用, 维拉帕米与地尔硫草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。

3.2.2.3 临床用药注意事项

(1) 由于CCB扩张血管降压, 必然出现反射性交感激活, 心率加快, 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, 其降压平稳持久有效, 不良反应小, 患者耐受性好, 依从性高。

(2) CCB如硝苯地平、维拉帕米与地尔硫草均有明显的负性肌力作用, 应避免用于左室收缩功能不全的高血压患者。

(3) 非二氢吡啶类CCB有明显的负性传导作用, 存在心脏房室传导功能障碍或病态窦房结综合征的高血压患者应慎用维拉帕米、地尔硫草。同时非二氢吡啶类CCB与 β 受体阻滞剂联用可诱发或加重缓慢性心律失常和心功能不全。

3.2.3 单药应用与联合治疗方案推荐

3.2.3.1 CCB通过松弛平滑肌, 扩张血管使血压降低, 几乎适用于所有类型的高血压患者, 降压效果

明确,控制血压达标率较高。

3.2.3.2 CCB类药物对代谢无不良影响,更适用于糖尿病与代谢综合征患者。

3.2.3.3 我国临床主要推荐应用的以CCB为基础的优化联合治疗方案包括:①二氢吡啶类CCB联合ARB(ACOMPLISH研究证实);②二氢吡啶类CCB联合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)。

3.2.3.4 以长效二氢吡啶类CCB为基础的联合降压治疗不良反应小、疗效好,CCB联合RAAS抑制剂,前者直接扩张动脉,后者通过阻断RAAS既扩张动脉又扩张静脉,同时CCB产生的踝部水肿,可被ACEI或ARB消除。

常用CCB的单药应用见表2。

表2 常用钙通道阻滞剂的单药应用

中文通用药名	英文药名	达峰时间(小时)	半衰期(小时)	常用剂量
硝苯地平	Nifedipine	0.5~1	1.7~3.4	10~30 mg, tid
硝苯地平缓释	Nifedipine sustained release tablets	1.6~4	1.7~3.4	10~20 mg, bid
硝苯地平控释	Nifedipine controlled release tablets	首剂达峰6~12小时,连续服药血浆药物浓度波动小	1.7~3.4	30 mg, qd
尼群地平	Nitrendipine	1~2	6.3	10~20 mg, tid
尼莫地平	Nimodipine	1~1.5	1.7	30~60 mg, tid
佩尔地平	Perdipine	14.2~16.9	7.6	40 mg, bid
氨氯地平	Amlodipine	6~12	45	2.5~10 mg, qd
左旋氨氯地平	Levamlodipine	6~12	35~50	2.5~5 mg, qd
拉西地平	Lacidipine	0.5~1.5	13~19	4~8 mg, qd
非洛地平	Felodipine	2.5~5	11~14	5~10 mg, qd
西尼地平	Cilnidipine	2.8~3.7	5.2~8.1	5~10 mg, qd
贝尼地平	Benidipine Hcl	0.8~11	0.9~1.7	2~12 mg, qd
马尼地平	Manidipine	1~4	3.9~7.9	10~20 mg, qd
地尔硫革	Diltiazem	1~2	4~5	30~90 mg, bid~tid
地尔硫革缓释	Diltiazem SR (sustained release)	6~11	5~7	90 mg, bid
维拉帕米缓释	Verapamil SR (sustained release)	5~7	4~7	120~240 mg, qd

3.3 血管紧张素受体阻断剂 ARB是继ACEI后,对高血压及心血管疾病等具有良好作用的作用于RAAS的一类降压药物。ARB与ACEI相比,虽然降压和心血管保护作用有许多相似,但其作用于Ang II受体水平,更充分、更直接阻断RAAS,避免了“Ang II逃逸现象”,具有较好的降压效果,无ACEI的干咳、血管紧张性水肿等不良反应,患者治疗依从性更高。ARB已成为一线降压药物,在临床广泛应用。

3.3.1 分类

3.3.1.1 二苯四咪唑类 如氯沙坦、厄贝沙坦、替米沙坦、坎地沙坦、阿利沙坦等。

3.3.1.2 非二苯四咪唑类 如伊贝沙坦等。

3.3.1.3 非杂环类 如缬沙坦等。ARB类均有苯丙咪唑环,但每种药物因对咪唑环的修饰各不相同,导致理化特性不同,如脂溶性、组织穿透性、对AT1受体/AT2受体亲和力等存在差异,因此,不同ARB的半衰期及降压效果也有所不同,如替

米沙坦以特异的异芳香基团修饰,使该药具有较强的脂溶性和组织穿透性,与AT1受体亲和力更高,对Ang II拮抗更强,具有强效、长效(半衰期24小时)、安全的特点。又如国家1.1类新药阿利沙坦酯,经胃肠道酯酶水解生成降压活性物Exp-3174,降压作用不依赖肝脏CYP450酶,起效更快、更强,长期服用安全性更高。

3.3.2 用药原则

3.3.2.1 适应证 ARB降压药效呈剂量依赖性,但不良反应并不随剂量增加而增加,适用于轻、中、重度高血压患者。

ARB通过有效拮抗Ang II与AT1受体结合引起的各种有害作用,增加了Ang II和AT2受体结合所产生的有益效应,同时也使Ang II转化为Ang 1-7,发挥心血管保护作用。因此,ARB除降压外,还具有心血管、肾脏保护及改善糖代谢的作用,优先选用的人群包括高血压合并左室肥厚、心功能不全、心房颤动(房颤)、冠心病、糖尿病肾

病、微量白蛋白尿或蛋白尿、代谢综合征及不能耐受 ACEI 患者。

3.3.2.2 禁忌证

(1) ARB 可致畸, 禁止用于妊娠高血压患者。

(2) ARB 扩张肾小球出球小动脉, 导致肾小球滤过率(GFR)下降, 肌酐水平升高, 血钾升高。高血钾或双侧肾动脉狭窄患者禁用 ARB。

3.3.2.3 临床用药注意事项

(1) 因 ARB 扩张肾小球出球小动脉 > 扩张肾小球入球小动脉, 肾小球滤过压下降, 肾功能减退, GFR 下降, 血肌酐和血钾水平升高。因此, 对慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD) 4 期或 5 期患者, ARB 初始剂量减半并严密监测血钾、血肌酐水平及 GFR 的变化。血肌酐水平 ≥ 3 mg/dl 者, 慎用 ARB。

(2) 单侧肾动脉狭窄患者使用 ARB 应注意患侧及健侧肾功能变化。

(3) 急性冠状动脉综合征或心力衰竭患者, 先从小剂量 ARB 起始(约常规剂量的 1/2), 避免首过低血压反应, 逐渐增加剂量至患者能够耐受的靶剂量。

(4) 对有高钾血症和肾损伤的患者, 避免使用 ARB + ACEI, 尤其是 ARB + ACEI + 盐皮质激素受体拮抗剂。

(5) ARB 致咳嗽的发生率远低于 ACEI, 仍有极少数患者出现咳嗽。

3.3.3 单药应用与联合治疗方案推荐

3.3.3.1 3 个大型临床试验(LIFE、VALUE 及 SCOPE)确立了 ARB 作为抗高血压一线药物地位。常规剂量 ARB 可降低 1 ~ 2 级高血压患者的血压, 降压效果与 ACEI、CCB、 β 受体阻滞剂和利尿剂相当, 平均下降 10/5 mmHg, 剂量翻倍, 血压进一步下降 30% 左右, 基础血压越高, ARB 降压幅度越大。因此, 对于 1 级中青年高血压, 尤其是 ARB 强适应证人群, 可优先选用单剂量 ARB; 4 周后血压不达标者, 可增加剂量至足剂量或联合利尿剂或 CCB。

3.3.3.2 对于 2 级以上高血压患者, 起始联合治疗(ARB + 利尿剂或 ARB + CCB), 4 周后血压

不达标者, 可加大 ARB、CCB 或利尿剂的剂量, 或三药联合如 ARB + CCB + 利尿剂, 4 周后血压仍未达标, 应通过 24 小时血压监测或家庭自测血压, 排除白大衣效应, 确认血压未达标者, 可加用 β 受体阻滞剂或 α 受体阻滞剂或盐皮质激素受体拮抗剂如螺内酯, 有时只需改变服药时间, 如将 ARB 改为晚上服用即可控制夜间或晨起高血压(时间治疗学), 尤其对高血压合并糖尿病、CKD 或肥胖等患者; 如血压仍不达标, 建议转高血压专科进一步诊疗。

3.3.3.3 ARB + 利尿剂或 ARB + CCB 均是各国高血压指南推荐的优化联合方案, 因为双药降压机制不同, 互补性强, ARB 可抑制噻嗪类利尿剂所致的 RAAS 激活和低血钾等不良反应, 利尿剂减少 ARB 扩血管时由于肾脏压力利钠机制而引起的水钠潴留, 增强 ARB 疗效。同样, ARB 也可抑制二氢吡啶类 CCB 引起的 RAAS 激活和下肢水肿等不良反应。二者优化联合降压效果增强, 不良反应减少。ACCOMPLISH 研究比较 ACEI + 利尿剂与 ACEI + CCB 联合治疗对高危高血压患者心血管事件的影响, 结果显示, 与 ACEI + 利尿剂相比, ACEI + CCB 进一步使心血管事件风险下降 20%, 但此结果未被 JNC 8 和 ESC/ESH 指南采纳, 因为在比较 CCB 与利尿剂为基础治疗的临床试验中, CCB 从未显示出优越性, 且 ACCOMPLISH 研究入选的大多数患者合并冠心病, 而排除了利尿剂的强适应证(如心力衰竭)患者, 因此仅 ACCOMPLISH 一项研究不足以证明 ARB + CCB 优于 ARB + 利尿剂。

3.3.3.4 降压治疗的核心方式是 24 小时降压达标并长期保持。个体化选择降压方案是降压治疗的基本原则, 不同降压方案均有其适合的高血压患者。ARB + 利尿剂适用于盐敏感性高血压、老年和高龄老年高血压、高血压合并糖尿病、高血压合并心功能不全、肥胖合并高血压等患者, 而 ARB + CCB 优先适用于老年高血压、高血压合并糖尿病、冠心病、CKD 或外周血管病患者。ARB + 利尿剂或 ARB + CCB 组成的固定复方制剂可明显增加治疗依从性, 提高降压达标率, 是高血压治疗的必

经之路。目前不推荐 ARB + β 受体阻滞剂, 避免使用 ACEI + ARB 联合治疗, 因为 ARB + β 受体阻滞剂降压机制部分重叠, 降压效果不能显著增加

(1 + 1 < 2); 而 ACEI + ARB 有增加高钾血症的风险, 且对心血管及肾脏保护无协同作用。

常用 ARB 的单药应用见表 3。

表 3 常用血管紧张素受体阻断剂的单药应用

中文通用药名	英文药名	达峰时间(小时)	半衰期(小时)	常用剂量
氯沙坦	Losartan	3~4	6~9	50~100 mg, qd
缬沙坦	Valsartan	2	9	80~160 mg, qd
厄贝沙坦	Irbesartan	1~1.5	11~15	150~300 mg, qd
坎地沙坦	Candesartan	2~4	9	4~16 mg, qd
替米沙坦	Telmisartan	0.5~1	>20	40~80 mg, qd
奥美沙坦	Olmесartan	1~2	13	20~40 mg, qd
依普沙坦	Eprosartan	1~3	5~7	400~800 mg, qd
阿利沙坦	Alisartan	1.5~2.5	10	80~240 mg, qd

3.4 血管紧张素转化酶抑制剂 ACE 是一种非特异的酶, 可使 Ang I 转换为强效缩血管物质——Ang II, 并催化缓激肽等肽类扩血管物质的降解, 导致血压升高, 交感活性增高等一系列病理生理过程。ACEI 是通过竞争性地抑制 ACE 而发挥降压作用的一类药物。自 20 世纪 80 年代上市以来, 大量循证医学证据显示该类药物对于高血压患者具有良好的靶器官保护和心血管终点事件预防作用, ACEI 以其显著的降压作用及广泛的应用范围成为高血压治疗的基石之一。

3.4.1 分类

3.4.1.1 根据与 ACE 分子表面锌原子相结合的活性基团分类 根据 ACEI 与 ACE 分子表面锌原子相结合的活性基团的不同将其分为巯基(-SH)类(如卡托普利等)、羧基(-COOH)类(如依那普利等)以及磷酸基(-POO-)类(如福辛普利)。其中羧基类 ACEI 的组织亲和力较高, 而巯基类和磷酸基类 ACEI 的组织亲和力相对较低。与抑制血浆 ACE 相比, 抑制不同组织(如血管、肾脏、心脏)中的 ACE 能更好地发挥 ACEI 的药理学作用。

3.4.1.2 根据药物的药代动力学分类 根据 ACEI 代谢途径的不同分为经肝与肾双途径排泄(如福辛普利、群多普利、佐芬普利、螺普利)及主要经肾途径排泄(其余 ACEI)。肾功能异常时, 肾素释放增多以增加 Ang II, 后者可选择性收缩出球小动脉以维持肾小球灌注压, 而 ACEI 将阻断这一过程, 可能造成 GFR 下降及血肌酐升高。故对于肾功能异常患者具备 ACEI 适应证时, 应密切观察肾功能的动态变化。

3.4.1.3 根据药物的活性分类 根据 ACEI 的活性分为前体药物(如福辛普利等)及非前体药物(如卡托普利等), 前体药物亲脂性相对更高, 更容易进入目标组织并转换为活性成分。

总体而言, 各种 ACEI 制剂的作用机制相同, 故在总体上可能具有类效应。但各种制剂与组织中 ACE 结合的亲和力不同, 药代动力学特性也有差别, 可能导致药物组织浓度的明显差异和不同的临床效果。但这些差异的临床相关性尚未得到证实, 对 ACEI 制剂的选择和剂量应以临床试验结果为基础。

3.4.2 用药原则

3.4.2.1 适应证 虽然高血压药物治疗的获益主要源于血压下降, 但根据患者靶器官损伤情况以及合并临床疾病的差异选择不同药物进行个体化治疗可进一步保护靶器官。

ACEI 主要适用于以下高血压人群:

(1) 合并左室肥厚及既往心肌梗死的患者: ACEI 通过降低心室前、后负荷, 抑制 Ang II 的增生作用和交感神经活性等途径逆转心肌梗死后患者的心室重构, 并可轻度逆转心肌肥厚程度及改善舒张功能。

(2) 合并左室功能不全的患者: ACEI 可减轻心脏后负荷, 抑制 RAAS 激活。临床试验显示, ACEI 能够改善左室功能异常, 并降低慢性心力衰竭患者的病死率和复发性心肌梗死的风险。

(3) 合并代谢综合征、糖尿病肾病、CKD、蛋白尿或微量白蛋白尿的患者: ACEI 能够降低肾血管阻力, 增加肾脏血流。临床研究证实, 对于糖尿病患者, ACEI 能够预防微量白蛋白尿进展为大

量蛋白尿,可有效减少尿白蛋白排泄量,延缓肾脏病变的发展。

(4) 合并无症状性动脉粥样硬化或周围动脉疾病或冠心病高危的患者:ACEI能够延缓动脉粥样硬化的进展,阻止血管平滑肌细胞的迁移与增生,减少炎性细胞的激活与积聚,并增加一氧化氮和前列环素的生成,拮抗Ang II诱导的血小板凝集。

3.4.2.2 禁忌证 ACEI具有良好的耐受性,但仍可能出现罕见而危险的不良反应,其禁忌证如下:

(1) 绝对禁忌证:①妊娠:ACEI可影响胚胎发育,育龄女性使用ACEI时应采取避孕措施;计划妊娠的女性应避免使用ACEI;②血管神经性水肿:可引起喉头水肿,呼吸骤停等严重不良反应,危险性大;临床一旦怀疑血管神经性水肿,患者应终身避免使用ACEI;③双侧肾动脉狭窄:可因急性肾缺血肾小球灌注压不足而引起急性肾损伤;④高钾血症($> 6.0 \text{ mmol/L}$):ACEI抑制醛固酮的分泌而导致血钾浓度升高,较常见于慢性心力衰竭、肾功能不全以及补充钾盐或联用保钾利尿剂的患者。

(2) 相对禁忌证:①血肌酐水平显著升高($> 265 \mu\text{mol/L}$);②高钾血症($> 5.5 \text{ mmol/L}$);③有症状的低血压($< 90 \text{ mmHg}$);多见于心力衰竭,血容量不足等RAAS激活的患者;④有妊娠可能的女性;⑤左室流出道梗阻的患者。

3.4.2.3 临床用药注意事项

(1) 尽量选择长效制剂以平稳降压,同时避免使用影响降压效果的药物,如大部分非甾体抗炎药(其中阿司匹林剂量 $\geq 300 \text{ mg}$ 时)、激素等。

(2) 应用ACEI治疗前应检测血钾、血肌酐以及估算肾小球滤过率(eGFR)。给药由小剂量开始,在患者可耐受的前提下,逐渐上调至标准剂量。治疗2~4周后应评价疗效并复查血钾、血肌酐与eGFR。若发现血钾升高($> 5.5 \text{ mmol/L}$)、eGFR降低 $> 30\%$ 或血肌酐增高 $> 30\%$ 以上,应减小药物剂量并继续监测,必要时停药。

(3) 出现干咳、低血压等不良反应时应积极处理,避免引起患者治疗依从性下降。

(4) 若单药治疗对血压控制不佳,则应考虑加

量或采用联合治疗方案,禁止ACEI与ARB联合使用。

3.4.3 单药应用与联合治疗方案推荐

3.4.3.1 ACEI通过抑制ACE阻断RAAS系统发挥降压作用,这类药物几乎适用于所有具备强适应证的高血压患者,降压效果明确,具有良好的靶器官保护和心血管终点事件预防作用。

3.4.3.2 ACEI类药物对糖脂代谢无不良影响,临床研究证实其可有效减少尿白蛋白排泄量,延缓肾脏病变的发展,适用于糖尿病肾病、代谢综合征、CKD、蛋白尿或微量白蛋白尿患者。

3.4.3.3 联合降压治疗可起到协同降压作用,并抵消或减轻不良反应。我国主要推荐应用的以ACEI为基础的优化联合治疗方案为:

(1) ACEI联合噻嗪类利尿剂:长期使用噻嗪类利尿剂可引起血容量不足致RAAS激活,并可能出现低血钾等不良反应。联用ACEI可抑制RAAS,加强降压效果,并避免低血钾。

(2) ACEI联合二氢吡啶类CCB:CCB可直接扩张动脉,并可反射性引起RAAS激活增加,联合ACEI可扩张动脉及静脉,并抑制RAAS作用,ACEI还可抵消CCB所产生的踝部水肿。

常用ACEI的单药应用见表4。

3.5 β 受体阻滞剂 β 受体阻滞剂自20世纪60年代被用于降压治疗,1984年首次被JNC 3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,广泛用于高血压治疗。然而,近10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,JNC 8和2014日本高血压学会(JSH)高血压管理指南不再推荐其为首选降压药物,而2014年加拿大指南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 受体阻滞剂推荐不一致,导致临床医师的困惑,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卒中的发生?在降压治疗中应如何合理使用 β 受体阻滞剂?

3.5.1 分类

3.5.1.1 根据受体选择性不同分类

(1) 非选择性 β 受体阻滞剂:竞争性阻断 β_1

表4 常用血管紧张素转化酶抑制剂的单药应用

中文药名	英文药名	达峰时间(小时)	半衰期(小时)	肝肾排泄比	常用剂量
巯基类					
卡托普利	Captopril	1~1.5	2	1:19	12.5~75 mg, tid
羧基类					
依那普利	Enalapril	1	11	1:7	5~40 mg, qd
贝那普利	Benazepril	2~4	11	1:7	5~40 mg, qd
咪达普利	Imidapril	2	8	2:3	2.5~10 mg, qd
赖诺普利	Lisinopril	6~8	12	3:7	5~40 mg, qd
培哚普利	Perindopril	2~4	10	1:3	4~8 mg, qd
雷米普利	Ramipril	1	13~17	2:3	2.5~10 mg, qd
群多普利	Trandolapril	1	16~24	2:1	1~4 mg, qd
膦酸基类					
福辛普利	Fosinopril	3	12	1:1	10~40 mg/d

和 β_2 受体,导致对糖脂代谢和肺功能的不良影响;阻断血管上的 β_2 受体,相对兴奋 α 受体,增加周围动脉血管阻力。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_1 受体阻滞剂:特异性阻断 β_1 受体,对 β_2 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_1 受体,产生周围血管舒张作用,如卡维地洛、阿罗洛尔、拉贝洛尔或通过激动 β_3 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。

3.5.1.2 根据药代动力学特征分类

(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。

3.5.2 用药原则

3.5.2.1 适应证 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RAAS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。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。

3.5.2.2 禁忌证 不适宜首选 β 受体阻滞剂的人群包括老年人、肥胖者、糖代谢异常者、卒中、间歇跛行、严重慢性阻塞性肺疾病患者。禁用于合并支气管哮喘、二度及以上房室传导阻滞、严重心动过缓的患者。

3.5.2.3 临床用药注意事项

(1)对于伴心力衰竭患者, β 受体阻滞剂均由极小剂量起始,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。如患者能够耐受,每隔2~4周剂量加倍,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。

(2) β 受体阻滞剂对高血压患者卒中事件的影响尚存在争议。在与其他降压药物的比较研究中,未显示其减少卒中事件的作用,归因于 β 受体阻滞剂降低中心动脉收缩压和脉压的能力较小。然而既往研究主要来源于阿替洛尔,在老年老年患者治疗中,此药在降低心率的同时增加中心动脉压及主动脉压力增强指数等。不同的 β 受体阻滞剂对中心动脉压的影响不同, β_1 高选择性阻滞剂以及有血管舒张功能的 β 受体阻滞剂甚至降低中心动脉压。高 β_1 选择性的 β 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 β 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

年高血压及卒中患者首选 β 受体阻滞剂降压。

(3) 使用常规剂量 β 受体阻滞剂血压未达标, 而心率仍 ≥ 75 次/分的单纯高血压患者可加大 β 受体阻滞剂使用剂量, 有利于血压和心率双达标。

(4) 对不适宜人群, 但临床存在交感激活及心率 ≥ 75 次/分(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 β 受体阻滞剂, 并监测血糖、血脂水平变化。建议使用美托洛尔、比索洛尔、卡维地洛、阿罗洛尔或奈必洛尔。

(5) 使用 β 受体阻滞剂时应监测血糖、血脂水平, 定期评估血压和心率, 有效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。

3.5.3 单药应用和联合治疗方案推荐

3.5.3.1 伴快速性心律失常的高血压 大多数房颤患者心室率增快, β 受体阻滞剂适用于合并房颤、窦性心动过速患者, 减慢心室率。 β 受体阻滞剂甚至可以预防心力衰竭患者发生房颤。

3.5.3.2 伴交感神经活性增高 β 受体阻滞剂尤其适用于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。优化的联合治疗方案是 β 受体阻滞剂与长效二氢吡啶类 CCB 联用。二氢吡啶类 CCB 具有扩张血管和轻度增加心率作用, 抵消了 β 受体阻滞剂缩血管及减慢心率作用。二者联合是《中国高血压防治指南(2010)》推荐的优化联合。在高血压治疗中心率应作为一项重要的监测指标, 常规监测并给予控制。建议无并发症高血压患者目标心率控制为 75 次/分。

3.5.3.3 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, 尤其对于合并心绞痛、心肌梗死和心力衰竭患者。2012年中国《非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南》建议, 若无禁忌证均应使用 β 受体阻滞剂(1, A)。2010年中国《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》指出若无禁忌证, 24 小时内常规使用 β 受体阻滞剂并长期使用(1, B)。2012 AHA 稳定性冠心病指南建议 β 受体阻滞剂应用于合并心力衰竭

(1, A)、心肌梗死后和心绞痛患者(1, B), 对于高血压合并冠心病的患者, 降压治疗可优选 ACEI 或 β 受体阻滞剂。对于高血压合并冠心病患者, 在控制血压的同时应减慢静息心率至 55~60 次/分; 治疗后进行中等量活动时, 心率应较静息增加少于 20 次/分。严重心绞痛患者如无心动过缓症状, 可降至 50 次/分。

3.5.3.4 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、MERIT-HF 和 COPERNICUS) 分别显示 β 受体阻滞剂使死亡率降低 34%~35%, 心源性猝死下降 41%~44%, 提示 β 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, 减少死亡率。国内外心力衰竭指南均推荐收缩性心力衰竭患者应用 β 受体阻滞剂。

建议所有高血压合并慢性收缩性心力衰竭患者应用 β 受体阻滞剂, 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%], 可以立即应用, 心功能 IV 级患者病情稳定后可以使用。目标心率为 55~60 次/分。

3.5.3.5 伴主动脉夹层 建议首选 β 受体阻滞剂, 减慢心率, 降低血压, 以减少主动脉病变处的层流剪切力损伤。急性期建议静脉使用 β 受体阻滞剂, 目标心率 < 60 次/分。

常用 β 受体阻滞剂单药应用见表 5。

3.6 α 受体阻滞剂 α 受体为传出神经系统受体, α 受体阻滞剂可以选择性地与 α 受体结合, 并不激动或减弱激动肾上腺素受体, 能阻滞相应的神经递质及药物与 α 受体结合, 产生抗肾上腺素作用。在抗高血压药物中, α 受体阻滞剂已经用于临床多年。目前临床常用的主要是作用于外周的 α 受体阻滞剂包括特拉唑嗪、哌唑嗪、多沙唑嗪、乌拉地尔等。

3.6.1 分类

3.6.1.1 根据作用特性与分布分类 根据其作用特性与分布的不同, 分为两个亚型: α_1 、 α_2 。 α_1 受体主要分布于血管平滑肌(如皮肤、黏膜血管以及部

表5 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(小时)	半衰期(小时)	常用剂量
普萘洛尔	Propranolol	1~1.5	2~3	20~90 mg, tid
阿替洛尔	Atenolol	2~4	6~10	12.5~50 mg, bid
拉贝洛尔	Labetalol	1~2	5.5	50~100 mg, tid; 最大每日2400 mg
比索洛尔	Bisoprolol	3~4	10~12	2.5~10 mg, qd
美托洛尔酒石酸盐	Metoprolol tartrate	1~2	3~4	50~100 mg, bid
美托洛尔琥珀酸盐(缓释剂)	Metoprolol succinate	3~7	12~24	47.5~190 mg, qd
卡维地洛	Carvedilol	1	6~7	12.5~50 mg, bid
阿罗洛尔	Arotinolol	2	10~12	10~15 mg, bid
奈必洛尔	Nebivolol	0.5~2	12~19	5 mg, qd

分内脏血管), 激动时引起血管收缩; α_1 受体也分布于瞳孔开大肌, 激动时瞳孔开大肌收缩, 瞳孔扩大。 α_2 受体主要分布于去甲肾上腺素能神经的突触前膜上, 激动时可使去甲肾上腺素释放减少, 对其产生负反馈调节作用。能同时阻断这两个受体的药物称为非选择性 α 受体阻滞剂, 而选择性 α_1 受体阻滞剂主要作用于 α_1 受体, 目前用于临床的 α_2 受体阻滞剂包括育亨宾, 主要用于功能性阴茎勃起障碍并不用于降压。非选择性 α 受体阻滞剂包括酚苄明、酚妥拉明、妥拉唑林和吲哚拉明等, 这类药物在降低血压的同时阻滞了突触前膜的 α_2 受体, 可以促进去甲肾上腺素释放, 导致心率加快, 部分对抗了其阻断突触后 α_1 受体所引起的降压效应。这一不足之处限制了此类药物的临床应用, 除用于嗜铬细胞瘤引起的高血压以外, 一般不用于其他高血压患者。选择性 α_1 受体阻滞剂以哌唑嗪为代表, 还包括特拉唑嗪、多沙唑嗪、布那唑嗪、曲马唑嗪及乌拉地尔。这类药物对 α_1 受体有高选择性阻断作用, 不阻断突触前膜的 α_2 受体, 故减少了心动过速的发生, 其中乌拉地尔虽同时有 α_2 受体的阻滞作用但作用较弱, 主要以 α_1 受体阻滞为主。

3.6.1.2 根据药物作用持续时间分类 根据药物作用持续时间的不同, 可将 α 受体阻滞剂分为两类。一类是能够与儿茶酚胺互相竞争受体而发挥 α 受体阻滞作用的药物, 由于与 α 受体结合不甚牢固, 起效快而维持作用时间短, 称为短效 α 受体阻滞剂, 又称竞争性 α 受体阻滞剂。常用药物包括酚妥拉明和妥拉唑啉。另一类则与 α 受体以其价键结合, 结合牢固, 具有受体阻断作用强、作用时间长等特点, 称为长效类 α 受体阻滞剂, 又称非竞争型 α 受体阻滞剂, 如酚苄明和哌唑嗪。

3.6.2 用药原则

3.6.2.1 适应证 α_1 受体阻滞剂一般不作为治疗高血压的一线药物, 该药的最大优点是没有明显的代谢不良反应, 可用于糖尿病、周围血管病、哮喘及高脂血症的高血压患者。

多沙唑嗪、曲马唑嗪较特拉唑嗪脂溶性差, 与 α_1 受体亲和力只有哌唑嗪的1/2或更少, 特拉唑嗪血压下降缓和, 作用时间长, 直立性低血压较少, 通常可维持24小时持续降压, 对于利尿剂、 β 受体阻滞剂、CCB、ACEI、ARB等足量或联合应用后, 仍不能满意控制血压的患者, 可考虑联合应用选择性 α_1 受体阻滞剂。

目前兼有 α 和 β 受体阻滞作用的药物正在逐渐广泛应用, 一方面通过 α_1 受体阻滞作用使外周血管扩张、血管阻力下降, 降低血压, 同时防止交感神经张力反射性增加; 另一方面通过非选择性阻断 β 受体, 可减慢心率、抑制心肌收缩力和减少心排量等。其降压作用在低剂量时主要为 β 受体阻滞所致, 高剂量时则主要为 α_1 受体阻滞的作用。因此, α 和 β 受体阻滞剂在高血压治疗中具有良好前景。

常用的 α 和 β 受体阻滞剂包括: 拉贝洛尔, 其 α 和 β 受体阻滞作用之比分别为1:3(静脉)、1:7(口服); 阿罗洛尔和卡维地洛, 其 α 和 β 受体阻滞作用之比均为1:8。其中阿罗洛尔的作用较强, 对高血压患者体内 α 和 β 受体有均衡的阻断作用, 可抑制血管收缩紧张度上升所致末梢血管收缩, 呈现良好的降压效果, 故其口服降压疗效优于其他两药。此外, 由于阿罗洛尔较其他两药心率减慢作用更为显著, 故常用于高血压合并心动过速的治疗。拉贝洛尔有静脉制剂, 可用于高血压急症、围术期禁食期间高血压及妊娠高血压患者的降压治疗。卡

维地洛、阿罗洛尔还可用于心律失常的治疗。

3.6.2.2 禁忌证

(1) α 受体阻滞剂静脉注射过快可引起心动过速、心律失常,诱发或加剧心绞痛。所以冠心病患者慎用。

(2) 应用 α 受体阻滞剂,常见体位性低血压、心悸、鼻塞等症状,也可有恶心、呕吐症状,少数患者出现嗜睡、乏力等中枢抑制症状,故体位性低血压患者禁用,胃炎、溃疡病、肾功能不全及心力衰竭患者慎用。

3.6.2.3 临床应用注意事项

(1) 2003年前欧洲高血压指南中, α 受体阻滞剂还位于一线降压药物,但在2007年、2013年欧洲高血压指南及JNC 8中, α 受体阻滞剂已经退出一线降压药物之列。所以, α 受体阻滞剂一般不作为高血压的一线降压药物,对于利尿剂、CCB、ACEI、ARB等足量应用后,仍不能满意控制血压的患者,可考虑联合应用 α 受体阻滞剂。

(2) 由于 α 受体阻滞剂常见恶心、呕吐、腹痛

等胃肠道症状,所以高血压合并胃炎、溃疡病患者慎用。

(3) α 受体阻滞剂在应用过程中可能出现体位性低血压,患者初始用药时最好于睡前服用。服药过程中需监测立位血压,预防体位性低血压的发生。

3.6.3 单药应用与联合治疗方案推荐 如患者血压不能很好控制, α 受体阻滞剂可与 β 受体阻滞剂、ACEI、ARB、CCB、利尿剂联合应用,但一般不作为首选,常在一线降压药物联合应用后血压仍然不达标时联合应用。

与 β 受体阻滞剂联合用于嗜铬细胞瘤患者降压治疗时,应注意用药顺序:首先应用 α 受体阻滞剂,后应用 β 受体阻滞剂;停药顺序为先停用 β 受体阻滞剂,后停用 α 受体阻滞剂。

怀疑原发性醛固酮增多症的患者行肾素检查前需停用利尿剂4周,停用 β 受体阻滞剂、ACEI、ARB、CCB2周,停药期间的替代降压药物可选择特拉唑嗪、维拉帕米缓释片。

常用 α 受体阻滞剂的单药应用见表6。

表6 常用口服 α 受体阻滞剂的单药应用

中文通用药名	英文药名	达峰时间(小时)	半衰期(小时)	常用剂量
特拉唑嗪	Terazosin	1	12	1~5 mg, qd
多沙唑嗪	Doxazosin	2~3	19~22	1~8 mg, qd~bid
多沙唑嗪控释片	Doxazosin XR	8~9	22	4~8 mg, qd
哌唑嗪	Prazosin	1~3	2~3	6~15 mg, bid~tid

3.7 固定复方制剂

3.7.1 传统固定复方制剂 20世纪50~60年代是抗高血压药物研制初期。镇静剂与亚硝酸类具有一定的降压疗效,但作用弱而短暂,现已不在降压药物之列;神经节阻滞剂因其不良反应大,现临床上已难寻踪迹;至20世纪50年代中后期,交感神经末梢抑制药,如利血平及人工合成的同类药胍乙啶,成为当时降压作用好、温和、不良反应较少的一大类药物;同期还研制出单纯血管扩张剂双肼屈嗪;其后,噻嗪类利尿剂的问世真正开始抗高血压药物研发的新时代。20世纪60年代后期,继中枢性降压药甲基多巴、可乐定之后,高血压治疗进入新型降压药物快速发展时期。

联合治疗是现代高血压治疗的主要手段之一。固定复方制剂,采用不同机制的降压药物联合,具

有协同降压和减少不良反应作用;而固定剂量、固定配伍的单片复方降压药物还能提高患者对治疗的依从性,减少治疗费用。

传统固定复方制剂是相对于20世纪70年代后问世的一批新型降压药物而言的,指在20世纪60年代及70年代初期,采用国产的传统降压药物所制成各种复方制剂。尽管这些传统的固定复方制剂已不是当前抗高血压治疗的主流,但在当时,它不仅创新出联合治疗的理念,而且,很长一段时间在高血压治疗中发挥了非常重要的作用。

3.7.1.1 分类 固定复方制剂无统一分类,只是人为地将其分为传统和新型固定复方制剂两种。传统固定复方制剂的主要成分为氢氯噻嗪(噻嗪类利尿药)、利血平(交感神经阻滞剂)和双肼屈嗪(单纯血管扩张剂),其次为可乐定(中枢性降压药);

其他成分,包括镇静、中药、钙镁钾制剂及维生素等辅药成分。在表7列入的10种传统固定复方制

剂中,90%含有氢氯噻嗪、近2/3含利血平、双肼屈嗪;另有2个传统固定复方制剂中含可乐定。

表7 常用传统固定复方制剂

通用名(商品名)	主要降压成分(剂量:mg)	用药方法及剂量	其他辅助成分
复方利血平片 (复方降压片)	氢氯噻嗪(3.1)、利血平(0.032)、 双肼屈嗪(4.2)	1~2片, tid	氯氮革、异丙嗪、氯化钾、维生素等
复方利血平氨苯蝶啶片 (北京降压0号)	氢氯噻嗪(12.5)、利血平(0.1)、 双肼屈嗪(12.5)、氨苯蝶啶(12.5)	1片, qd	
复方双肼屈嗪片	氢氯噻嗪(3.13)、利血平(0.03)、 双肼屈嗪(4.17)	1~2片, tid	氯化钾、维生素等
复方地舍平片(降压乐片)	甲氯噻嗪(2.5)、地舍平(0.125)	1~2片, qd	氯氮平
复方利血平氢氯噻嗪片 (脉舒静片)	氢氯噻嗪(10)、利血平(0.15)	1~2片, tid; 维持1片, qd	罗通定、氯化钾、甲基橙皮苷、维生素
双肼屈嗪利血平片 (安达血平片)	利血平(0.1)、双肼屈嗪(10)	1片, bid~tid	
复方罗布麻片 (复方降压宁片)	氢氯噻嗪(1.6)、双肼屈嗪(1.6)、 罗布麻(218.5)	2片, tid, 维持2片	异丙嗪、氯氮革、中药、维生素等
复方硫酸双肼屈嗪片 (常药降压片)	氢氯噻嗪(5)、双肼屈嗪(7)、 可乐定(0.015)	1片, tid; 最大:4片, tid	
珍菊降压片	氢氯噻嗪(5)、可乐定(0.03)	1片, tid	珍珠层粉、野菊花
复方阿米洛利片	氢氯噻嗪(25)、阿米洛利(2.5)	0.5~2片, qd	

注:参照各药品说明书

3.7.1.2 用药原则

(1) 适应证:主要适用于轻、中度高血压患者,尤其是基层、经济欠发达地区的高血压患者。传统固定复方制剂中,除噻嗪类利尿剂外,主要降压成分均非目前推荐的常用降压药物,虽国内高血压人群,尤其是基层患者仍常用这些药物,但尚无科学、规范的大规模随机对照研究,缺乏循证医学证据,更缺乏与新型降压药物之间“头对头”的对照研究。与新型降压药物比较,传统固定复方制剂不良反应相对较多。但基于心血管获益主要来自于降压本身这一理念,这些传统固定复方制剂具有明确的降压效果,且价格低廉,所以,根据《中国高血压防治指南(2010)》及《中国高血压基层管理指南》的建议,这些降压药物仍可作为降压治疗的选择,适用于轻、中度高血压患者。亦可用于难治性高血压的三、四线药物治疗。轻度高血压患者可以单药用于初始治疗,也可以与其他新型降压药物合理联合使用,治疗中、重度高血压患者,如与沙坦类、普利类或CCB等联合;因传统固定复方制剂大多含噻嗪类利尿剂,所以,其与RAAS抑制剂联用可以增强降压效果,但需注意监控其他非常用降压药物(如利血平、可乐定、双肼屈嗪)所引发的不良反应。

(2) 禁忌证:①含有利血平的复方制剂:利血

平的主要不良反应为通过促进胃酸分泌,抑制中枢神经及耗竭神经末梢儿茶酚胺而引起的不良反应。所以,患有消化性溃疡(消化道出血)、抑郁及长期大剂量使用、有自杀倾向、窦性心动过缓者为禁忌;慎与单胺氧化酶抑制剂联用;②含有可乐定的复方制剂:因可乐定属中枢抑制剂,抑郁及有自杀倾向者禁用;③含有双肼屈嗪的复方制剂:除大剂量可能引起狼疮样皮肤改变外,双肼屈嗪为单纯血管扩张剂,可反射性引起心率增快及诱发心绞痛,故不稳定性心绞痛患者应慎用。

(3) 注意事项:①宜小剂量应用,以减少不良反应。小剂量或常规剂量使用,当血压不达标时,不主张增加剂量,因其不良反应相对较多,最好选择联合其他不同机制的降压药物;②要了解复方制剂中的主要成分,以规避其相对或绝对禁忌证;复方制剂中常含1~2种以上的主要成分,在使用前,应了解各成分及其主要的不良反应及禁忌证,避免盲目、不恰当地联用其他降压药物;③传统固定复方制剂间不宜联合,因其主要成分大都相同或相似,联合应用,非但不能增加降压效果,反而使不良反应叠加。

3.7.1.3 单用与联合治疗方案推荐

(1) 单药应用:尽管大多数传统固定复方制剂缺乏循证医学依据,又大多不是高血压指南推荐的

常用降压药物,但其价格低廉,在经济欠发达地区,仍可作为轻、中度高血压且无明显靶器官损伤患者降压治疗的一种选择。

(2) 与其他类降压药物联合:传统固定复方制剂主要成分包括噻嗪类利尿剂及其他二、三线药物,如交感神经阻滞剂利血平、单纯血管扩张剂双肼屈嗪、中枢性降压药可乐定等,因此,可与其他常用降压药物联合,用于单药降压未达标者,或用于顽固性高血压的联合治疗。应用沙坦类、普利类、CCB等治疗血压不达标者,可试加用传统固定复方制剂,如复方利血平片、复方利血平氨苯蝶啶片、复方双肼屈嗪片、珍菊降压片等,其降压作用肯定,且具有价格优势。

总之,传统固定复方制剂在我国当前情况下,仍有临床应用的空间。但是,应认识到传统固定复方制剂的主要降压成分,除利尿剂外,均非指南推荐的常用降压药物,其不良反应相对较多,大多缺乏靶器官保护及改善预后的循证医学依据;同时,部分传统固定复方制剂中还含有多种中药及其他辅助成分,其配方的科学性、合理性,亦未经严格的临床试验所验证。因此,传统固定复方制剂,除作为现代高血压治疗的补充,亦是满足不同人群的治疗需求。

3.7.2 新型固定复方制剂 新型固定复方制剂是相对于我国传统的以血管扩张剂和噻嗪类利尿剂等为主要组成成分的固定复方制剂而言,近年来,国内外开发上市的主要以抑制 RAAS 的药物(ACEI 或 ARB)与噻嗪类利尿剂和(或)二氢吡啶类 CCB 为主组成的 2 种或 3 种药物的单片固定复方制剂。目前我国市场上尚无 3 种降压药物组成的新型固定复方制剂。

3.7.2.1 分类 目前尚无明确分类,临床应用主要分为两种类型,即 RAAS 抑制剂与噻嗪类利尿剂组成的固定复方制剂和 RAAS 抑制剂与二氢吡啶类 CCB 组成的固定复方制剂。我国市场上还有降压药物与调脂类药物或叶酸组成的单片复方制剂,但这些药物属于多效片类型,不属于单纯的降压药物。

3.7.2.2 应用原则 应根据患者的初始血压水平、适应证和患者的耐受程度选择药物。

新诊断的 2 级以上高血压患者(收缩压 ≥ 160 mmHg,或舒张压 ≥ 100 mmHg),可在起始治疗时即使用单片复方制剂。目前正在接受降压药物治疗但尚未使用单片复方制剂者,可根据患者血压水平换用或加用复方降压药物。血压水平在 140~159/90~99 mmHg 的 1 级高血压患者可直接换用单片复方制剂;而血压 $> 160/100$ mmHg 的 2 级或 2 级以上高血压患者也可选择在单药治疗的基础上加用合适的复方降压药物。

应根据患者病情选择复方降压药物的种类,这时既要考虑患者血压升高的类型,也要充分考虑患者并发症等情况。已接受降压治疗的患者,治疗过程中出现过的各种不良反应是选择复方降压药物的重要依据,如服用 ACEI 出现咳嗽的患者应选择 ARB 复方制剂;使用 CCB 出现踝部水肿的患者则应选择利尿剂组成的复方制剂;相反,如有痛风、血肌酐水平较高或明显低血钾倾向则应尽可能避免选择噻嗪类利尿剂所组成的复方制剂。

在使用单片复方制剂后血压仍不能控制时,可选择增加复方制剂的剂量,也可以加用第 3 种降压药物,即 RAAS 抑制剂、CCB 与噻嗪类利尿剂 3 种药物联合使用。

3.7.2.3 方案推荐

(1) ACEI/ARB + 噻嗪类利尿剂的固定复方制剂:噻嗪类利尿剂的不良反应是激活 RAAS,可造成一些不利于降压的负面作用。而与 ACEI 或 ARB 联用则抵消此不利因素。此外,ACEI 和 ARB 由于可使血钾水平略有上升,能够防止噻嗪类利尿剂长期应用所致的低血钾等不良反应。ARB/ACEI + 噻嗪类利尿剂联合治疗有协同作用,有利于改善降压效果。目前此类药物的组方中噻嗪类利尿剂含量较低,如氢氯噻嗪不超过 12.5 mg,吲达帕胺不超过 1.25 mg,以避免低血钾及其他代谢不良反应的发生。

(2) 二氢吡啶类 CCB + ACEI/ARB:前者具有直接扩张动脉作用,后者通过阻断 RAAS,既扩张动脉,又扩张静脉,故两药具有协同降压作用。二氢吡啶类 CCB 常见产生的踝部水肿,可被 ACEI 或 ARB 消除。中国的 CHIEF 研究表明,小剂量长

效二氢吡啶类 CCB + ARB 初始联合治疗高血压患者, 可明显提高血压控制率。此外, ACEI 或 ARB 也可部分阻断 CCB 所致反射性交感神经张力增加

和心率加快的不良反应。

新型固定复方制剂的组合成分、剂量、用法及不良反应见表 8。

表 8 新型固定复方制剂

主要组分	组合剂量	服用方法	相应组分的不良反应
氯沙坦钾 / 氢氯噻嗪	50/12.5 mg	qd	偶见血管神经水肿, 血钾异常
	100/12.5 mg	qd	
缬沙坦 / 氢氯噻嗪	80/12.5 mg	qd	偶见血管神经水肿, 血钾异常
	160/12.5 mg	qd	
厄贝沙坦 / 氢氯噻嗪	150/12.5 mg	qd	偶见血管神经水肿, 血钾异常
	300/12.5 mg	qd	
替米沙坦 / 氢氯噻嗪	40/12.5 mg	qd	偶见血管神经水肿, 血钾异常
	80/12.5 mg	qd/d	
卡托普利 / 氢氯噻嗪	10/6 mg	bid	偶见血管神经水肿, 血钾异常 咳嗽, 偶见血管神经水肿, 血钾异常
贝那普利 / 氢氯噻嗪	10/12.5 mg	qd	咳嗽, 偶见血管神经水肿, 血钾异常
培哚普利 / 呋达帕胺	4/1.25 mg	qd	咳嗽, 偶见血管神经水肿, 血钾异常
氯氯地平 / 缬沙坦	5/80 mg	qd	头痛, 踝部水肿, 偶见血管神经水肿
氯氯地平 / 贝那普利	5/10 mg	qd	头痛, 踝部水肿, 偶见血管神经水肿
赖诺普利 / 氢氯噻嗪片	10/12.5 mg	qd	咳嗽, 血钾异常
复方依那普利片	5/12.5 mg	qd	咳嗽, 偶见血管神经水肿, 血钾异常
尼群地平 / 阿替洛尔	10/20 mg	bid	头痛, 踝部水肿, 支气管痉挛, 心动过缓
	5/10 mg	bid	
氯氯地平 / 阿托伐他汀	5/10 mg	qd	同原药
依那普利 / 叶酸	10/0.8 mg	qd	同原药
	10/0.4 mg		

3.8 中枢性降压药 交感神经系统在高血压发病中具有重要作用。在高血压中枢调节过程中, 压力感受器发放的冲动投射至延髓腹外侧核、孤束核, 通过调节交感神经传出冲动而调节血压。既往认为, 在中枢神经系统中, 仅存 α_2 受体, 传统中枢性降压药通过刺激 α_2 受体导致交感神经传出活动下降而降压。最新研究发现, α_2 受体主要存在于孤束核与蓝斑核, 腹外侧核主要是 II- 咪唑啉受体, 刺激该受体不仅引起交感神经传出活动下降, 也有排水排钠利尿作用, 并协同降压。通常将作用于这两类受体的中枢交感神经系统降压药物称为中枢性降压药。

3.8.1 分类

3.8.1.1 根据作用中枢不同受体分类 根据作用中枢受体不同, 将中枢性降压药分为 α_2 肾上腺素能受体激动剂、咪唑啉 II 受体激动剂。

(1) 在体内 α_2 受体主要分布于延髓心血管中枢、孤束核、迷走核及外周交感神经末梢突触前和突触后膜。中枢 α_2 受体兴奋产生下列 4 种效应: ①交感神经发放冲动减少, 心率减慢, 血管平滑肌舒张; ②机体出现嗜睡状态; ③唾液分泌减少; ④

生长激素分泌增加。代表性药物包括可乐定、甲基多巴, 其他包括胍法辛、胍那苄。

(2) 在体内非肾上腺素能的咪唑啉 II 受体激动剂, II 受体主要分布于脑干腹前外侧、海马、下丘脑、纹状体等处, 且位于神经元质膜上。II 受体兴奋后, 抑制外周交感神经, 导致外周血管舒张, 排钠排水, 发挥降压作用。代表药物包括利美尼定、莫索尼定。

3.8.1.2 根据药代动力学和药效动力学分类 根据中枢性降压药在体内的药代动力学和药效动力学特点分类如下:

(1) 第一代中枢性降压药 (非选择性): 作用于 α 肾上腺素能受体。以可乐定为例, 主要用于治疗中、重度高血压, 生物利用率低, 约 40% ~ 60% 以原药形式通过尿液排泄。

(2) 第二代中枢性降压药 (选择性): 作用于 II- 咪唑啉受体。以利美尼定为例, 近来发现其对 II 受体的选择性较 α_2 受体大 2.5 倍。

3.8.2 用药原则

3.8.2.1 适应证

(1) 第一代中枢性降压药 (如可乐定): 主要

用于中、重度高血压,伴青光眼的高血压患者,通常很少作为一线用药,与其他降压药物联用;也用于偏头痛、严重痛经、绝经后高血压和青光眼患者,亦可用于高血压急症以及阿片瘾的快速戒除。目前国内有可乐定透皮贴片,用于治疗儿童多动症。

(2) 第二代中枢性降压药(如利美尼定):与其他药物联用作为一线降压药物,也可用于顽固性高血压的治疗。本药对心脏血流动力学的影响较小,可用于治疗吗啡成瘾后的戒断症状。

3.8.2.2 中枢性降压药的不良反应

(1) 第一代中枢性降压药主要作用于 α_2 肾上腺素能受体如甲基多巴,常见不良反应包括:①水钠潴留所致的下肢水肿、乏力、口干、头痛,以初始或增量时明显,临床相对多见;②药物热、嗜酸性粒细胞增多、肝功能异常,可能属免疫性或过敏性;精神改变如抑郁、焦虑、梦呓、失眠等,性功能减低、腹泻、乳房增大、恶心、呕吐、晕倒等;③其他:包括肝损伤、溶血性贫血、白细胞或血小板减少、帕金森病样表现。

(2) 第二代中枢性降压药主要选择性作用于11-咪唑啉受体,避免了兴奋 α 肾上腺素能受体引起的不良反应,因此不良反应少而轻微,偶有口干、乏力、胃痛、心悸、头晕、失眠等。极少产生胃肠道不适,个别患者出现皮肤过敏反应。

3.8.2.3 注意事项和用法用量

(1) 第一代中枢性降压药:如可乐定,在以下患者中慎用:①脑血管病患者;②冠状动脉供血不足患者;③近期心肌梗死患者;④窦房结或房室结功能低下患者;⑤雷诺病患者;⑥血栓闭塞性脉管炎患者;⑦有精神抑郁史者;⑧慢性肾功能障碍者。用法用量:口服给药剂量为0.6 mg/次,2.4 mg/d。轻、中度高血压患者:开始0.075~0.1 mg/次,2次/天;隔2~4天后可按需每天递增0.075~0.2 mg,维持量为0.075~0.2 mg/次,2~4次/天。

严重高血压需紧急治疗时:开始剂量为0.2 mg,以后每小时0.1 mg,直至舒张压控制或用药总量达0.7 mg时可用维持量。

(2) 第二代中枢性降压药:莫索尼定和利美尼定均作用于咪唑啉受体,临床研究证实,口服利美尼定1 mg的降压作用持续12小时左右,剂量增至2 mg后降压效果可维持16小时左右,剂量增至3 mg后时间延长至20小时左右,提示在安全浓度范围内,降压效果与剂量呈正相关。用药后极少出现体位性低血压,头晕、恶心的症状也较少见。利美尼定常规用量为1 mg/d或1 mg/2d,稳定用药4~6周后逐渐减量至低剂量维持。莫索尼定与利美尼定疗效相似,另有研究表明服用莫索尼定6个月,左心室肥大逆转率为75%左右。

常用中枢性降压药的单药应用见表9。

3.8.3 方案推荐

3.8.3.1 常与其他降压药物配合作为二、三线治疗用药。由于不良反应明显,且与剂量相关,现已少用。

3.8.3.2 主要用于治疗轻、中度及顽固性高血压,第二代中枢性降压药克服了第一代降压药的许多不良反应,对血流动力学的影响相对较小,现多与其他降压药物联用,作为降压治疗的联合用药。

3.8.3.3 甲基多巴推荐为妊娠高血压的首选降压药物。

4 高血压特殊合并症的药物治疗原则

4.1 高血压伴冠心病

4.1.1 概述 高血压降压治疗的目标是最大限度地降低长期心血管发病和死亡的总体风险。流行病学研究证实,血压水平与冠心病风险在病因学上密切相关,二者的相关呈连续性,然而我国高血压合并冠心病患者的血压控制率不高,2009年中国门诊高血压伴冠心病患者血压的控制率仅为31.3%。

4.1.2 降压药物选择 治疗伴冠心病的高血压用药原则是在生活方式干预的基础上,既要控制血压以减少心脏负担,又要扩张冠状动脉以改善心肌血液

表9 常用中枢性降压药单药应用

中文药名	英文药名	商品名举例	达峰时间(小时)	半衰期(小时)	常用剂量
可乐定	Clonidine	可乐定	3~5	12~16	0.075~0.1 mg, bid
甲基多巴	Methyldopa	甲基多巴	4~6	1.7	250 mg, tid
利美尼定	Rilmenidine	利美尼定	1.5~2	8	1 mg, bid
莫索尼定	Moxonidine	莫索尼定	1.0	2	0.2~0.4 mg, qd

供应,即“降压又护心”。

4.1.2.1 降压治疗的启动 JNC 8 指出:对于 2 或 3 级高血压合并任何水平的心血管风险(I A)以及有心血管风险的 1 级高血压应立刻启动降压治疗(I B),低至中等心血管风险的 1 级高血压(动态血压验证)也应启动降压治疗(II a)。

4.1.2.2 目标管理 2015 年 AHA/ACC/ASH 冠心病伴高血压患者的血压目标管理专家共识推荐,年龄 > 80 岁,血压 < 150/90 mmHg(II a/B),其他年龄冠心病伴高血压人群血压 < 140/90 mmHg(I /A),包括急性冠状动脉综合征(II a/B)、心力衰竭(II b/C)、心肌梗死后、卒中(包括短暂性脑缺血发作)、动脉粥样硬化以及外周血管病血压 < 130/80 mmHg(II a/C)。《中国高血压防治指南(2010)》推荐,高血压伴冠心病患者目标血压 < 130/80 mmHg。

4.1.2.3 药物推荐 JNC 8 对于合并冠心病的降压治疗推荐 β 受体阻滞剂(I A)和 ACEI(I A)/ARB(I B)作为首选,降压同时可降低心肌氧耗,改善心肌重构,鉴于 CCB 具有抗心绞痛及抗动脉粥样硬化的作用,心绞痛患者推荐 β 受体阻滞剂和 CCB 联用(III)。不推荐 ACEI 和 ARB 联用(III)。

(1) β 受体阻滞剂:主要通过抑制过度激活的交感神经活性,抑制心肌收缩力,减慢心率发挥降压作用,降低心肌氧耗。其改善冠心病预后的大型随机对照研究证据包括 MAPHY、MERIT-HF 等。Olsson 等对 5 项大型双盲随机研究的荟萃分析发现,心肌梗死患者每天接受美托洛尔 200 mg,死亡风险降低 42%。Freemantle 等对 82 项随机对照研究(其中 31 项为长期随访)荟萃分析也发现,长期应用 β 受体阻滞剂,心肌梗死后的再梗死率和死亡率均显著降低:每年每百例患者可减少 1.2 例死亡,减少再梗死 0.9 次。2012 年版美国稳定性心绞痛临床指南推荐使用 β 受体阻滞剂作为初始治疗以缓解稳定性冠心病患者的症状, β 受体阻滞剂降低死亡风险的益处独立于其他药物之外。TNT 研究已经初步确定心率为 52.4 次/分最佳。

(2) ACEI:EUROPA/HOPE/PEACE 研究综合分析显示,ACEI 显著降低动脉粥样硬化患者死亡

及心血管事件风险。一项包括 EUROPA、ADVANCE、PROGRESS 三项研究、纳入 29 463 例患者的荟萃分析显示,以培哚普利为基础的治疗方案显著降低全因死亡 11%、心血管死亡 15%、心血管死亡和心肌梗死 18%、心血管死亡和心肌梗死和卒中 18%、非致死性心肌梗死 20%、心力衰竭住院率 16%。《血管紧张素转换酶抑制剂在心血管病中应用中国专家共识》指出,对于急性冠状动脉综合征中 ST 段抬高型急性心肌梗死、非 ST 段抬高型急性心肌梗死及不稳定性心绞痛应用 ACEI 制剂临床效果良好,临床上治疗这几类疾病推荐首选 ACEI;对于冠心病二级预防及心血管病高危患者也推荐使用 ACEI。其中,喹那普利(*Circulation*, 1996)、卡托普利(*N Engl J Med*, 1998)、依那普利(*Circulation*, 2001)及雷米普利、贝那普利及福辛普利等(*European Journal of Pharmacology*, 2007; 微循环杂志, 2009)具有保护内皮功能的作用。培哚普利 8 mg 使内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)数量显著增加,证明了 ACEI 促进 EPCs 生成和促进内皮细胞再生的作用;而在同一研究中,ARB 的治疗未使 EPCs 增多。

(3) ARB:VALIANT(缬沙坦)与 PROTECTION(替米沙坦)等研究已证明 ARB 可改善冠心病患者预后,已被《中国高血压防治指南(2010)》列入高血压合并冠心病治疗的适应证,且推荐用于 ACEI 不能耐受的患者。

(4) CCB:ELSA 研究(拉西地平)与 INSIGHT(硝苯地平控释片)的研究证明:二氢吡啶 CCB 有较好的抗动脉粥样硬化作用,我国《二氢吡啶类钙通道阻滞剂在慢性稳定性冠心病中应用中国专家共识》提示:二氢吡啶类 CCB 和非二氢吡啶类 CCB 均可用于治疗冠心病。二氢吡啶类 CCB 防治冠心病得到随机对照研究支持的用药包括硝苯地平控释片(ACTION、ENCORE II、JMIC-B)、氨氯地平(PREVENT、CAMELOT)、非洛地平及拉西地平,其抗动脉硬化作用明确,长期使用安全性较好。JNC 8 和《中国高血压防治指南(2010)》均推荐使用具有明确临床研究证据的长效二氢吡啶类 CCB,避免使用短效制剂。

高血压伴冠心病的药物推荐见表 10。

表 10 高血压伴冠心病的药物推荐

药物	推荐等级	临床试验
β受体阻滞剂	I A	MRC-2, STOP-Hypertension, INVEST, MAPHY, MERIT-HF
CCB	II a, B	ACTION, ALLHAT, VALUE
ACEI	I A	CAMELOT, INVEST, PREVENT, EUROPA, ONTARGET, ALLHAT
ARB	I B	HOPE, PEACE, ANBP-2, ONTARGET, VALUE, VALIANT

注: CCB: 钙通道阻滞剂; ACEI: 血管紧张素转化酶抑制剂; ARB: 血管紧张素受体阻断剂

4.1.3 药物使用注意事项

4.1.3.1 二氢吡啶类 CCB 应选用长效制剂, 因为短效 CCB 虽然也能降低血压, 但常会加快心率, 增加心脏耗氧。常见不良反应包括心悸、面红、头痛及下肢水肿等, 有时也会出现牙龈增生。非二氢吡啶类 CCB 在冠状动脉痉挛患者中可作为首选用药, 但由于抑制心脏收缩和传导功能, 二至三度房室传导阻滞、心力衰竭患者禁用, 且在使用前应详细询问患者病史, 进行心电图检查, 并在用药 2~6 周内复查。

4.1.3.2 β受体阻滞剂常见的不良反应包括疲乏、肢体冷感、激动不安、胃肠不适等, 还可能影响糖脂代谢。二、三度房室传导阻滞、哮喘患者禁用。长期应用者突然停药可发生反跳现象, 即撤药综合征。

4.1.3.3 虽然各种 ACEI 作用机制相同, 在总体上可能具有类效应。各种 ACEI 与组织中 ACE 结合的亲和力不同、药代动力学特性也有差别, 因此可能导致组织浓度的明显差异和不同的临床效果。ACEI 最常见不良反应为持续性干咳, 多见于用药初期, 症状较轻者可坚持服药, 不能耐受者可改用 ARB。其他不良反应包括低血压、皮疹, 偶见血管神经性水肿及味觉障碍。ACEI/ARB 长期应用可能导致血钾升高, 应定期监测血钾和血肌酐水平。禁忌证为双侧肾动脉狭窄、高钾血症及妊娠期女性。

4.1.3.4 利尿剂应用时应监测循环血量, 避免利尿导致血容量不足, 诱发或加重冠状动脉灌注不足。

4.1.3.5 单药或联合用药的目的都是使血压达标, 当血压未达标时应从低强度变更至高强度降压或联合用药使血压达标。

4.2 高血压伴房颤

4.2.1 概述 高血压与房颤联系紧密。一方面, 高血压是房颤常见的共患病, 约 50% 以上的房颤患者合并高血压; 另一方面, 高血压是房颤的常见病因之一。高血压通过血流动力学改变和 RAAS 的过度激活引起心房结构重构和电重构, 为房颤的发生和维持提供病理生理基础。高血压增加房颤及房颤相关并发症(包括卒中/血栓、大出血和死亡)的发生风险。国际主要指南对于高血压伴房颤患者的降压目标值均无特殊推荐。《中国高血压防治指南(2010)》指出, 中国人群目标血压为 140/90 mmHg, 65 岁及以上老年人的收缩压应控制为 < 150 mmHg, 高于此值即应启动降压治疗。

4.2.2 降压药物选择 高血压伴房颤患者的降压治疗原则包括降低血压和左房负荷。ACEI 和 ARB 推荐用于预防房颤的发生和进展, 单药控制不良时, 优先推荐 ACEI/ARB 与 CCB 或噻嗪类利尿剂联用。

4.2.2.1 ACEI 和 ARB RAAS 激活是高血压和房颤的共同病理生理基础, 多数高血压患者 RAAS 过度激活, 而其主要效应成分——Ang II 对房颤的发生和维持发挥重要作用。ACEI、ARB 和醛固酮受体拮抗剂可以预防心肌重构, 减轻心房纤维化和肥大, 恢复心肌细胞间隙连接的解耦联及钙调控损伤, 减轻氧化应激和炎症反应。LIFE 研究、VALUE 研究等临床试验证实, 以 ACEI 或 ARB 为基础的治疗可以减少高血压患者新发房颤的发生。《中国高血压防治指南(2010)》指出, ACEI 和 ARB 适用于高血压患者房颤预防。ACTIVE-I 研究提示, ARB 可能减少房颤患者心力衰竭住院事件的发生。2011 AHA/ACC/美国心律学会(HRS)房颤患者管理指南推荐, ACEI 和 ARB 用于预防原发性高血压患者房颤的发生(II a 类)。2011 年 J-RHYTHM 研究显示, 合并高血压的阵发房颤患者, 坎地沙坦和氨氯地平在减少每月房颤天数方面无明显差异。2014 年该指南将这一推荐的证据级别降为 II b 类。

4.2.2.2 β受体阻滞剂 对于高血压伴房颤患者, β受体阻滞剂可以发挥控制心室率的作用。《中国高血压防治指南(2010)》指出, β受体阻滞剂适用于高血压伴快速性心律失常患者。2013 年 ESH/

ESC 高血压指南也指出， β 受体阻滞剂可用于预防高血压患者房颤发生及控制心室率。

4.2.2.3 CCB 对于需要控制心率的房颤患者，不论是阵发性、持续性还是永久性房颤，2014年AHA/ACC/HRS房颤指南推荐的一线治疗药物均为 β 受体阻滞剂和非二氢吡啶类CCB（地尔硫革和维拉帕米）。但一般情况下不推荐 β 受体阻滞剂与非二氢吡啶类CCB联用。

4.2.2.4 利尿剂 在我国，常用的噻嗪类利尿剂主要为氢氯噻嗪和呋达帕胺。但其对房颤发病率的影响目前尚缺乏深入的研究。

高血压伴房颤的药物推荐见表11。

表11 高血压伴房颤的药物推荐

药物	证据等级	临床试验
ACEI/ARB	II a, C [*] ; II b, B ^A	LIFE, VALUE, SOLVD, CHARM, ACTIVE, CAPRAF, GISSI-AF
β 受体阻滞剂	II a, C [*] ; I, B ^A	AFFIRM
非二氢吡啶类 CCB	I, B ^A	NORDIL, INVEST, CONVINC

注：^{*}：2013欧洲高血压学会/欧洲心脏病学会（ESH/ESC）高血压指南；^A：2014美国心脏协会/美国心脏病学会/美国心律学会（AHA/ACC/HRS）房颤患者管理指南；ACEI：血管紧张素转化酶抑制剂；ARB：血管紧张素受体阻断剂；CCB：钙通道阻滞剂

4.2.3 注意事项

4.2.3.1 ACEI和ARB长期应用有可能导致血钾水平升高，应注意定期监测血钾和血肌酐水平。

4.2.3.2 非二氢吡啶类CCB常见不良反应包括抑制心脏收缩和传导功能。二、三度房室传导阻滞、心力衰竭患者禁用。在使用非二氢吡啶类CCB前应详细询问患者病史，进行心电图检查，并在用药2~6周内复查。

4.2.3.3 对于需要控制心（室）率的高血压伴房颤患者，可应用 β 受体阻滞剂，如患者同时合并糖耐量异常和代谢综合征， β 受体阻滞剂与利尿剂联用需谨慎。二、三度房室传导阻滞、哮喘患者禁用 β 受体阻滞剂。

4.2.3.4 抗凝治疗 在房颤患者中，合并高血压者卒中/血栓栓塞事件的发生风险增加2倍。抗凝治疗是高血压伴房颤患者的基础性治疗。应在综合评估卒中和出血风险及临床净获益的基础上考虑给予口服抗凝药物治疗。华法林（I，A）与新型口服

抗凝药物（达比加群、利伐沙班和阿哌沙班等）（I，B）均可作为房颤患者血栓栓塞预防的首选药物。

4.2.3.5 抗凝治疗风险评估 对于非瓣膜性房颤患者的卒中风险评估，推荐使用CHA₂DS₂-VASc评分（表12）：积分 ≥ 2 分需接受抗凝治疗，积分为0分不需接受抗凝治疗，积分1分为卒中中危人群，可酌情给予抗凝治疗。另外，2014AHA/ACC/HRS房颤患者管理指南也首次建议房颤患者接受抗凝治疗前应用HAS-BLED评分评估抗凝治疗的出血风险：积分越高出血风险越高（表13）。HAS-BLED评分 ≥ 3 分者属于抗凝出血高危患者，接受抗凝治疗应谨慎，需严密监测不良事件。

表12 CHA₂DS₂-VASc评分

危险因素	评分（分）
充血性心力衰竭/左室功能不全	1
高血压	1
年龄 ≥ 75 岁	2
糖尿病	1
卒中/短暂性脑缺血发作/血栓栓塞	2
血管疾病	1
年龄65~74岁	1
性别（女性）	1
总分	9

表13 HAS-BLED评分

字母	临床特点	评分（分）
H	高血压	1
A	肝、肾功能异常（各1分）	1或2
S	卒中史	1
B	出血史	1
L	国际标准化比值（INR）波动	1
E	老年（年龄 > 65 岁）	1
D	药物或嗜酒（各1分）	1或2最高值9分

4.3 高血压伴肾病

4.3.1 概述 高血压和CKD互为因果，通过多种途径相互影响。高血压既是CKD的病因，又是CKD进展的关键因素；CKD并发高血压发生率高，控制率低，存在极大的心血管病及死亡风险。合理降压治疗可延缓CKD进展，防止器官损害，降低CKD患者心血管事件的发生风险。

4.3.2 降压药物选择

4.3.2.1 药物选择原则 CKD患者降压药物的选择除了普遍适用的降压疗效、安全性和依从性外，还需综合考虑患者是否合并糖尿病和蛋白尿，心肾保护作用，以及对特殊人群如血液透析、肾移植、儿童、老年CKD患者的药物选择注意事项。可选

择的药物主要有 ACEI、ARB、CCB、噻嗪类利尿剂、 β 受体阻滞剂等。ACEI 或 ARB 为 CKD 1~2

期患者的首选药物, 高血压伴肾病的常用降压药物见表 14。

表 14 高血压伴肾病的常用降压药物

中文药名	英文药名	达峰时间(小时)	半衰期(小时)	常用剂量	肾功能不全(CCr: 10~30 ml/min时)剂量用法
卡托普利	Captopril	1~1.5	2	12.5~100 mg, tid	6.25~12.5 mg, tid
盐酸贝那普利	Benazepril hydrochloride	2~4	11	5~40 mg, qd	2.5~20 mg, qd*
培哚普利	Perindopril	2~4	10	4~8 mg, qd	1~2 mg, qd
福辛普利	Fosinopril	3~4	12	10~40 mg, qd	10~40 mg, qd
缬沙坦	Valsartan	2	9	80~160 mg, qd	80~160 mg, qd
氯沙坦	Losartan	3~4	6~9	50~100 mg, qd	不建议
厄贝沙坦	Irbesartan	1~1.5	11~15	150~300 mg, qd	150~300 mg, qd
坎地沙坦	Candesartan	2~4	9	4~16 mg, qd	2~8 mg, qd
替米沙坦	Telmisartan	0.5~1	>20	20~80 mg, qd	禁用

注: * : 也可将每日剂量等分为2次服用; CCr: 肌酐清除率; ACEI: 血管紧张素转化酶抑制剂; ARB: 血管紧张素受体阻断剂

4.3.2.2 指南推荐 许多临床试验将血肌酐 > 1.5~2.0 mg/dl 作为常规的排除标准。关于高血压合并 CKD 的血压控制靶目标和特殊药物选择亟需大规模的随机对照研究进一步证实。

(1) 中国高血压防治指南(2010): 高血压患者如出现肾功能受损的早期表现, 如微量白蛋白尿或血肌酐水平轻度升高, 应积极控制血压, 在患者能够耐受情况下, 可将血压降至 < 130/80 mmHg(年轻人伴大量蛋白尿者), 必要时可联用 2~3 种降压药物, 其中应包括 1 种 RAAS 抑制剂。对于高血压伴 CKD, 尤其是伴肾功能不全的患者, 饮食及血压控制最为重要。若肾功能明显受损, 如血肌酐 > 265.2 μ mol/L 或 GFR < 30 ml/(min \cdot 1.73m²) 或有大量蛋白尿, 此时宜首先用二氢吡啶类 CCB, 噻嗪类利尿剂可改用袢利尿剂(如呋塞米)。对于终末期肾病未透析者一般不使用 ACEI 或 ARB 及噻嗪类利尿剂, 可用 CCB、袢利尿剂等降压治疗, 必要时增加 α/β 受体阻滞剂。对维持血液透析患者, 应密切监测血钾和血肌酐水平, 降压目标 < 140/90 mmHg。

(2) JNC 8: 在 SBP \geq 140 mmHg 或 DBP \geq 90 mmHg 时起始药物治疗, 初始(或增加)降压治疗应包括 ACEI 或 ARB, 以改善预后。血压目标值为 < 140/90 mmHg。

高血压伴肾病药物推荐见表 15。

4.3.3 注意事项

4.3.3.1 服用药物时间 CKD 患者高血压表现为

表 15 高血压伴肾病药物推荐

药物	证据等级	临床试验
ACEI/ARB	I B	RENNAL, IRMA-2, IDNT, ESCAPE
CCB	C	INSIGHT
α/β 受体阻滞剂	C	
利尿剂	C	

注: ACEI: 血管紧张素转化酶抑制剂; ARB: 血管紧张素受体阻断剂; CCB: 钙通道阻滞剂

夜间血压升高, 42% 为非杓型血压, 22% 为反杓型血压。在不增加药物数量和剂量的情况下将一种或多种降压药物于睡前服用, 对非杓型血压者是一项经济、简单、有效的控制 CKD 高血压、减少不良事件风险、保存 eGFR 的方法。

4.3.3.2 大量蛋白尿及肾功能不全者 宜在选择摄入高生物价蛋白, 并限制在 0.3~0.6 g/(kg \cdot d) 的基础上, 首选 ACEI 或 ARB 作为降压药物。ACEI 和 ARB 在降低蛋白尿和延缓肾脏病进展方面作用相当, 根据不同种族、不同性别、不同年龄、不同药物种类等个体化选择最佳降尿蛋白剂量, ACEI 和 ARB 联用并不优于单药加倍剂量。ESBARI、REIN、COOPERATE 研究结果显示, 与仅使用 ACEI 或 ARB 的患者相比, 两药联用者肾衰竭和高钾血症发生风险均增加 1 倍以上; 比风险增加更令人吃惊的是, 联用 ARB 和 ACEI 的患者中, 86% 仍发生蛋白尿或症状性左室收缩功能不全; 此外, 低血压发生率也升高。

4.3.3.3 糖尿病伴糖尿病肾病患者(白蛋白尿 > 30 mg/24h), 尤其对使用 ACEI、ARB 和利尿剂者, 应监测血肌酐及血钾水平, 观察是否发生血肌酐和

血钾水平变化。

4.3.3.4 老年高血压、肾功能不全或合并心力衰竭、脱水、伴糖尿病的CKD患者应注意缓慢降压，在1~2周内使血压平稳缓慢地下降，降压过程中同时监测肾功能和血钾水平变化。

4.3.3.5 妊娠女性禁用ACEI、ARB。

4.3.3.6 联合用药的注意事项 ①限制钠盐摄入量（每日<6g）或加用利尿剂可以增强ACEI和ARB降压及降尿蛋白作用。②ACEI或ARB还可联用β受体阻滞剂和CCB。在延缓CKD进展方面，ACEI（贝那普利）联用CCB（氨氯地平）优于利尿剂（氢氯噻嗪）。③ACEI或ARB与非甾体抗炎药、环氧合酶2抑制剂或保钾利尿剂联用时应谨防高钾血症。④醛固酮受体拮抗剂为保钾利尿剂，宜与排钾利尿剂联用，当与ACEI、ARB和其他保钾利尿剂联用时需高度谨慎；螺内酯和依普利酮与细胞色素P450具有交互作用，与此类药物联用时也应慎重。⑤CCB，尤其是二氢吡啶类CCB易致液体潴留，宜避免联用其他血管扩张剂。二氢吡啶类CCB还可影响代谢，并可与环孢霉素及他克莫司相互作用。非二氢吡啶类CCB与β受体阻滞剂联用易致严重的缓慢性心律失常，在进展性CKD中尤为明显，不宜联用。

4.3.3.7 用药剂量 需综合考虑药代动力学、并发症及合并用药情况等，若药物经肾脏排出，尚需根据GFR调整用药剂量。

4.3.3.8 降压药物使用流程 在无禁忌证的情况下，ACEI或ARB能够延缓CKD进展，是高血压

合并CKD患者的首选降压药物。2型糖尿病伴高血压患者出现大量蛋白尿时常选择ARB，可以减慢肾病进展。建议使用《高血压与糖尿病患者微量白蛋白尿的筛查干预中国专家共识》推荐的筛查与治疗流程和JNC 8推荐的血压管理流程。

4.4 高血压与卒中

4.4.1 概述 血压与卒中发病危险呈对数线性关系，脑血管病的发病、复发和预后均与高血压密切相关。然而过度降压又可导致低灌注性脑损害，促进卒中恶化，是卒中后认知功能障碍的重要基础。《中国高血压防治指南（2010）》指出，卒中后高血压患者的血压目标值一般为<140/90 mmHg，如患者不能耐受，则应降至可耐受的最低水平。《中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南（2010）》指出，在参考高龄、基础血压、平时用药、可耐受性的情况下，缺血性卒中和短暂性脑缺血发作降压目标一般应≤140/90 mmHg，理想降压目标应≤130/80 mmHg。

4.4.2 降压药物选择 降压治疗对卒中一级预防证据充分、效果明确，舒张压每减少5 mmHg或收缩压每减少10 mmHg，卒中风险降低30%~40%。获益主要来源于血压降低本身，并没有某类药物有超越其他药物的特殊的保护作用。不同降压药物对卒中二级预防研究结果不完全一致。目前认为，5种一线降压药物——利尿剂、CCB、ACEI、ARB及β受体阻滞剂均可作为卒中一级预防和二级预防的降压治疗药物（表16），单药治疗或联合用药。不同种类降压药物在卒中二级预防的证据简述如下。

表 16 降压治疗预防卒中临床研究

降压药物	一级预防		二级预防	
	临床研究	推荐级别	临床研究	推荐级别
利尿剂	SHEP, STOP-2, EWPHE, ALLHAT, HYVET	I A	PATS	I A
β受体阻滞剂	MRC, STOP-2	I A		
CCB	STONE, Syst-Europe, Syst-China, INSIGHT, NORDIL, ALLHAT, VALUE, FEVER	I A	FEVER 亚组	II C
ACEI	HOPE, HYVET	I B	PGOGRESS	I A
ARB	LIFE, SCOPE	I A	MOSES, PROFESS	II B
ACEI/叶酸	CSPPT	I A		

注：CCB：钙通道阻滞剂；ACEI：血管紧张素转化酶抑制剂；ARB：血管紧张素受体阻断剂

4.4.2.1 利尿剂 卒中后降压治疗研究（PATS）利尿剂组卒中相对风险降低29%，总死亡相对风险降低9%，确立了利尿剂在卒中二级预防中的地位。

4.4.2.2 β受体阻滞剂 一级预防的荟萃分析提示β受体阻滞剂降低卒中风险的作用不及其他几类降压药物。阿替洛尔的两项卒中二级预防随机双盲安

慰剂对照研究显示卒中风险降低亦无显著性。因此,部分指南不提倡 β 受体阻滞剂用于卒中合并高血压患者。

4.4.2.3 CCB 大规模临床研究已显示,采用CCB降压治疗,无论与安慰剂对照(STONE、Sys-China、Sys-Eur)还是与活性药物对照(STOP-2、INSIGHT、NORDIL、ALLHAT、VALUE等),均显著降低卒中风险。然而,迄今为止尚无CCB在卒中二级预防的多中心随机双盲对照前瞻性临床试验。非洛地平减少心血管并发症研究(FEVER)中有2368例脑血管病史患者,非洛地平组患者较安慰剂组血压下降了4.0/1.8 mmHg,首次卒中发生降低26%,但两组卒中再发差异无显著性。

4.4.2.4 ACEI 培哚普利防止复发性卒中研究(PROGRESS)中,ACEI联合利尿剂组患者卒中风险降低43%,这一试验奠定了ACEI在卒中二级预防中的地位,使多部指南推荐ACEI作为预防卒中复发的首选用药。但此研究中ACEI单药治疗组患者卒中风险降低与安慰剂组比较差异无显著性。HOPE研究中有卒中病史的患者,ACEI组卒中风险降低亦无显著差异。因此,卒中二级预防是否首选ACEI有待商榷。

4.4.2.5 ARB 依普沙坦和尼群地平对卒中二级预防影响(MOSES)研究入选2年内发生脑血管事件的患者,依普沙坦组再发卒中风险显著降低。卒中二级预防有效性(PROFESS)研究入选发病120天内缺血性卒中患者,替米沙坦组卒中风险未显著降低。目前尚不能确定ARB在卒中二级预防中的地位。

4.4.2.6 联合治疗方案 联合治疗降压达标是降低包括卒中在内的心脑血管事件的根本。不同联合治疗方案对卒中一级预防也有一些临床研究。ASCOT研究比较CCB联合ACEI与利尿剂联合 β 受体阻滞剂对高危患者的作用,前者卒中风险降低23%。中国卒中一级预防研究(CSPPT)纳入亚甲基四氢叶酸还原酶C677T基因型已知的约20000例原发性高血压患者,结果显示,与依那普利片单药治疗相比,依那普利叶酸片联合治疗组降低卒中风险达21%。老年人高血压试验(HYVET)研究

入选80岁及以上老年高血压患者,随机给予培哚普利联合吲达帕胺治疗,与安慰剂相比,治疗组卒中风险降低30%,其中致死性卒中减少39%。

从指南推荐等级上看,降压治疗在卒中一级预防为I A级推荐,5种降压药物均可应用。卒中二级预防优先推荐利尿剂、ACEI,尤其是二者联用, β 受体阻滞剂的证据强度较弱。需要注意,预防卒中,降压是硬道理,合理使用降压药物,有效降低血压,就能够发挥预防卒中发生和再发的作用。

4.4.3 药物使用注意事项

4.4.3.1 卒中患者降压治疗过程中应避免出现心、脑、肾重要器官供血不足。老年、严重体位性低血压患者更应谨慎降压。降压药物由小剂量开始,根据患者耐受性调整降压药物及剂量。

4.4.3.2 一侧颈动脉狭窄 $\geq 70\%$ 时,收缩压应控制在130~150 mmHg;双侧颈动脉狭窄 $\geq 70\%$ 时,收缩压应控制在150~170 mmHg。建议对卒中患者在有条件的情况下进行颈动脉超声及颅内多普勒超声检查。颈动脉狭窄 $< 70\%$ 的高血压患者降压治疗同一般人群。

4.4.3.3 阻遏清晨觉醒后的血压骤升,在降低卒中复发方面非常重要。对卒中后高血压患者尽可能进行动态血压监测和家庭血压监测以了解全天血压情况,选用长效降压药物,必要时睡前服用降压药物,以降低晨峰血压。

4.4.3.4 口含硝苯地平,由于药物吸收迅速,降压幅度和速度难以掌控,对合并颅内血管狭窄的患者有诱发卒中再发的风险。因此卒中后患者血压波动时禁忌含服短效硝苯地平作为急性降压药物。

4.4.3.5 综合干预有关危险因素及处理并存的临床疾病,如抗血小板治疗、调脂治疗、降糖治疗、心律失常处理等。

4.5 高血压伴心力衰竭

4.5.1 概述 心力衰竭是各种心脏疾病的严重和终末阶段,其在各年龄段的病残率和病死率均高于其他心血管病,而高血压是导致心力衰竭发生发展的最重要原因之一。降压治疗可大幅度降低高血压患者心力衰竭的发生率,也可减少伴心力衰竭患者的心血管事件,降低病死率和改善预后。

4.5.2 降压药物选择 全身神经内分泌的过度激活与高血压密不可分,也是导致和促进心脏病理性重构进而发展为心力衰竭的关键机制,其中RAAS和交感神经系统过度激活发挥重要作用。因此,在高血压的临床治疗中,降压达标同时有效抑制RAAS和交感神经活性,是预防和治疗高血压合并心力衰竭的基础。

4.5.2.1 药物选择原则 优先选择ACEI或ARB、 β 受体阻滞剂及醛固酮受体拮抗剂。推荐采取联合治疗,ACEI或ARB与 β 受体阻滞剂联用,或ACEI或ARB与 β 受体阻滞剂及醛固酮受体拮抗剂联用。

4.5.2.2 指南推荐 在高血压合并心力衰竭患者中,尚无随机对照研究“头对头”比较不同降压药物或不同血压控制水平对心血管转归的影响。现有指南建议均基于流行病学数据,高血压或心力衰竭临床试验的亚组分析及专家建议。

(1)《中国高血压防治指南(2010)》:对既往曾患心力衰竭,或目前仍有心力衰竭症状与体征,或左心功能障碍但尚未出现心力衰竭症状和体征,或合并左心室肥厚的高血压患者,应积极控制高血压:血压控制目标均为 $< 130/80$ mmHg。联合使用ACEI或ARB、 β 受体阻滞剂及醛固酮受体拮抗剂。临床上,应由常规降压治疗剂量的 $1/8 \sim 1/4$ 起始,缓慢递增剂量,直至达到抗心力衰竭的目标剂量或患者最大耐受剂量,此种最终应用的剂量往往会明显高于高血压治疗中的剂量。

(2)《中国心力衰竭诊断和治疗指南2014》:对射血分数降低的心力衰竭患者,需联合使用ACEI或ARB、 β 受体阻滞剂和(或)利尿剂。如仍有心力衰竭症状则需加用醛固酮受体拮抗剂。在上述联合药物治疗下,血压不能控制,需应用CCB,可选用氨氯地平或非洛地平。对射血分数保留的心力衰竭患者,需积极控制高血压,将血压水平降至 $< 130/80$ mmHg,5类降压药物均可使用,优先选用 β 受体阻滞剂、ACEI或ARB。水钠潴留时可选用利尿剂。

(3)2013ASH/ISH社区高血压管理临床实践指南:所有高血压患者均需将血压降至 $< 140/90$

mmHg。对高血压合并伴心力衰竭症状的患者,无论血压水平如何,均给予ARB或ACEI+ β 受体阻滞剂+醛固酮受体拮抗剂联合治疗。必要时可加用二氢吡啶类CCB(氨氯地平或非洛地平)。

(4)2013ESH/ESC动脉高血压管理指南:血压控制目标水平为收缩压 < 140 mmHg。对合并心力衰竭或严重射血分数降低的高血压患者,推荐使用利尿剂、 β 受体阻滞剂、ACEI、ARB和(或)醛固酮受体拮抗剂以降低死亡率和住院率。尚无证据表明降压药物治疗或者某种降压药物对心力衰竭症状明显而射血分数保留以及无心力衰竭症状而收缩功能降低的高血压患者有益。

(5)2014JSH高血压管理指南:对合并心力衰竭的高血压患者,降压药物治疗不仅为了降低血压,还能够改善生活质量和(或)预后。对射血分数降低的心力衰竭患者需常规联合使用RAAS抑制剂、 β 受体阻滞剂和利尿剂。RAAS抑制剂和 β 受体阻滞剂需由低剂量起始,逐步递增剂量,以免发生心力衰竭恶化、低血压、心动过缓和肾功能障碍。加用醛固酮受体拮抗剂可进一步改善严重射血分数降低的心力衰竭患者的预后。当联合使用RAAS抑制剂、 β 受体阻滞剂、利尿剂或醛固酮受体拮抗剂后,血压控制不佳时,可加用长效二氢吡啶类CCB。持续且足量的降压药物治疗对射血分数保留的心力衰竭患者至关重要。

高血压伴心力衰竭药物推荐及证据等级见表17。

4.5.3 注意事项

4.5.3.1 小剂量起始逐步递增 由于需要ACEI或ARB、 β 受体阻滞剂和(或)利尿剂联合使用,初始治疗时可能发生低血压或心力衰竭恶化。因而,必须由小剂量(ACEI或ARB由 $1/4$ 常规剂量、 β 受体阻滞剂由 $1/8$ 常规剂量)起始,每 $1 \sim 2$ 周递增1次剂量。调整至合适剂量后,应坚持长期服用,避免突然停药。

4.5.3.2 β 受体阻滞剂的使用 需达到目标剂量或最大耐受剂量。起始剂量宜小,递增速度宜慢。静息心率是评估 β 受体有效阻滞的指标之一,通常将静息心率控制为 $55 \sim 60$ 次/分的剂量作为目标剂量或最大耐受剂量。 β 受体阻滞剂使用的起始剂量

表 17 高血压伴心力衰竭药物推荐

药物	证据及推荐等级	临床试验
卡托普利	I B	SAVE
依那普利	I A	CONSENSUS, SOLVD
雷米普利	I B	AIRE
赖诺普利	I B	ATLAS
群多普利	II aA	TRACE
坎地沙坦	I A	CHARM-overal, CHARM-added, CHARM-alternative
缬沙坦	I A	Val-HeFT, VILANT
氯沙坦	I A	HEAAL, ELITE- II, OPTIMAAL
卡维地洛	I A	COPERNICUS, COMET
美托洛尔	I B	MERIT-HF
比索洛尔	I A	CIBIS- II, CIBIS- III
奈必洛尔	II B	SENIORS
螺内酯	I B	RALES
依普拉酮	I A	EPHERSUS, EPHERSUS-HF
氨氯地平	I B	PRAISE
非洛地平	I B	V-HeFT
噻嗪类利尿剂	C	无
祥利尿剂	C	无

过大和剂量递增过快常导致心力衰竭恶化。如服用 β 受体阻滞剂过程中出现心力衰竭恶化,可加大利尿剂用量以消除水钠潴留;亦可暂停递增剂量或延长递增剂量的时间间隔,或退回前一剂量。尽量不停药,维持 β 受体阻滞剂治疗。如心率 < 55 次/分且伴有显著头晕乏力,或出现二度以上房室传导阻滞,则应减量或考虑停药。

4.5.3.3 RAAS 抑制剂、 β 受体阻滞剂和醛固酮受体拮抗剂(黄金三角) ACEI 或 ARB、 β 受体阻滞剂及醛固酮受体拮抗剂联合治疗能够进一步降低心力衰竭患者的死亡率,降低心力衰竭住院率,已成为射血分数降低的心力衰竭患者的基本治疗方案。但不可同时使用 ACEI + ARB + 醛固酮受体拮抗剂。

4.5.3.4 避免肾功能恶化 尤其对于使用 ACEI、ARB 和利尿剂者,应监测血肌酐及血钾水平,观察是否发生血肌酐和血钾水平变化。不建议 ACEI 与 ARB 联合用于降压治疗。血肌酐 $> 221 \mu\text{mol/L}$ 或 eGFR $< 30 \text{ ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ 不宜使用醛固酮受体拮抗剂。

4.5.3.5 监测血钾 应注意监测血钾水平变化。患者进食不佳以及使用大剂量祥利尿剂时,应注意避免低钾血症发生;联合使用 RAAS 抑制剂和醛固酮受体拮抗剂时,应注意防治高钾血症,尤其是对

肾功能受损患者。血钾水平 $> 5.5 \text{ mmol/L}$ 时,不宜使用醛固酮受体拮抗剂;使用醛固酮受体拮抗剂过程中,血钾水平 $> 5.5 \text{ mmol/L}$ 则停药。

5 常见特殊类型高血压的治疗原则, 药物选择

特殊类型的高血压在高血压的治疗过程中比较复杂,药物选择及应用也具有针对性,本部分重点阐述在特殊类型高血压患者中降压药物的应用原则。

5.1 代谢性高血压

5.1.1 概述 高血压危险因素中 $> 60\%$ 与代谢异常有关,高血压患者合并各种形式代谢异常已超过 80% ,极大地增加了血压控制难度和心血管病风险,如肥胖及糖脂代谢紊乱等代谢危险因素与高血压发生有明确的因果关系,又排除了内分泌疾病、妊娠、肾病和大动脉炎等继发因素,通过控制代谢异常有助于高血压的控制,这一类型的高血压可称为“代谢性高血压”,属继发性高血压范畴。临床常见的代谢性高血压类型包括肥胖相关性高血压、高血压合并糖尿病、家族性血脂异常高血压综合征、高血压伴高尿酸血症、高血压伴高同型半胱氨酸血症、高血压合并代谢综合征、盐敏感性高血压等。

5.1.2 降压药物选择

5.1.2.1 药物选择原则 代谢性高血压的干预策略应兼顾血压控制和改善代谢紊乱两方面,在生活方式干预基础上,贯彻综合干预和个体化治疗原则,全面降低心血管病总危险性。

5.1.2.2 指南推荐 目前尚无专门针对代谢性高血压的诊疗指南,国内外指南中关于高血压合并糖尿病、肥胖、高尿酸血症、代谢综合征等的治疗建议可供参考。

(1)《中国高血压防治指南(2010)》对于高血压合并代谢综合征的降压药物主要推荐 ACEI 或 ARB,也可应用二氢吡啶类 CCB 和保钾利尿剂,慎用 β 受体阻滞剂和噻嗪类利尿剂。2013 ESH/ESC 高血压治疗指南则建议首选 ACEI、ARB 或 CCB; β 受体阻滞剂(除具有血管舒张作用者)和利尿剂(主要是保钾利尿剂)仅作为辅助药物使用。JNC 8 未就高血压合并肥胖或代谢综合征患者提出专门推荐意见,而建议对非黑人患者,包括糖

尿病患者，初始降压治疗均可选择噻嗪类利尿剂、CCB、ACEI或ARB。

(2)2012年ESH与欧洲肥胖研究学会(EASO)发布了肥胖和难治性高血压声明，建议RAAS抑制剂可作为肥胖相关性高血压或肥胖合并难治性高血压的一线药物选择。2013年ASH与美国肥胖协会联合发布了关于肥胖性高血压病理生理机制、心血管病风险及治疗的立场声明，明确提出ACEI和ARB可作为肥胖相关性高血压的一线用药。中华医学会心血管病学分会高血压学组2015年制定的《肥胖相关性高血压管理中国专家共识》也推荐RAAS抑制剂作为肥胖或糖尿病相关性高血压的一线用药。

5.1.2.3 降压药物选择流程 对于代谢性高血压患者，降压时通常优先选择ACEI或ARB，尤其糖尿病合并白蛋白尿或蛋白尿的患者，可减慢肾病进展。如ACEI和ARB不能耐受，可考虑使用二氢吡啶类CCB。

代谢性高血压一般合并多重代谢紊乱，单药治疗往往难以血压达标，需联合降压治疗。如ACEI或ARB单药降压不能达标，可联合使用CCB或其他降压药物。小剂量噻嗪类利尿剂与RAAS抑制剂联合可增加降压效果，醛固酮受体拮抗剂则可用于难治性高血压的联合治疗。对心率加快或合并冠心病及心功能不全的患者，可联合使用 β 受体阻滞剂。 α 受体阻滞剂和中枢性降压药也可作为联合用药，但一般不作为首选。代谢性高血压降压药物推荐见表18。

表18 代谢性高血压的降压药物推荐

药物	证据及推荐等级	临床试验
ACEI/ARB	I A	PROGRESS, TROPHY, LIFE
CCB	I B	ASCOT-BPLA
利尿剂	I C	ALLHAT
β 受体阻滞剂	I C	
α 受体阻滞剂	I B	Finnish Multicenter Study Group, ALLHAT

注：目前缺乏代谢性高血压降压治疗的循证医学证据，主要参照现有高血压合并代谢异常的临床试验；ACEI：血管紧张素转化酶抑制剂；ARB：血管紧张素受体阻断剂；CCB：钙通道阻滞剂

5.1.3 注意事项

5.1.3.1 降压目标 目前认为，降压治疗的获益主要与血压控制本身相关。不同指南推荐的高血压伴

肥胖/糖代谢紊乱降压目标值略有差异。《中国高血压防治指南(2010)》建议高血压合并代谢综合征患者降压目标可考虑 $< 130/80$ mmHg，如合并肾损伤，血压控制要求更严。但近年来国内外指南对高血压控制目标有逐渐放松趋势：2013 ESH/ESC高血压治疗指南推荐高血压合并代谢综合征患者降压目标 $< 140/90$ mmHg，对合并糖尿病的患者可降至 $< 140/85$ mmHg；2013年ASH与美国肥胖协会声明要求 $< 140/90$ mmHg；美国糖尿病学会(ADA)2015年指南则将高血压合并糖尿病的降压目标值进一步放宽至 $< 140/90$ mmHg。鉴于代谢性高血压多合并多重代谢紊乱，有较高的心血管病风险，血压达标十分重要，可将降压目标首先确定为 $< 140/90$ mmHg，如患者年轻或能耐受，可进一步降低；但 > 65 岁老年患者的降压目标可适当放宽，可 $< 150/90$ mmHg。

5.1.3.2 其他注意事项

(1) RAAS抑制剂：ACEI/ARB是代谢性高血压的首选用药，肾素抑制剂(阿利吉仑)和血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂(LCZ696)也因其代谢改善作用有望成为代谢性高血压的治疗选择。但应避免两种RAAS抑制剂(包括肾素抑制剂)联合应用。

(2) β 受体阻滞剂：尽管 β 受体阻滞剂可能会降低胰岛素敏感性，对于合并糖尿病的患者可能掩盖其低血糖症状，一般不作为一线用药，但联合用药控制血压很有效，特别是在同时合并冠心病及心功能不全的治疗中仍建议使用。高选择性 β 受体阻滞剂(美托洛尔、阿替洛尔、比索洛尔等)及兼具 α 、 β 受体双重阻断(对糖脂代谢影响较小)的卡维地洛、阿罗洛尔，可考虑优先使用。

(3) 利尿剂：噻嗪类利尿剂是降压治疗的基础，可显著增加降压疗效，但噻嗪类利尿剂可能影响电解质代谢、糖代谢和嘌呤代谢，因此应注意避免长期、大量使用该类药物，氢氯噻嗪的使用剂量不超过25 mg/d。噻嗪类利尿剂联合ACEI/ARB可降低其导致的低钾血症及影响糖代谢的不良作用。醛固酮受体拮抗剂与ACEI/ARB联用可导致高钾血症，应慎用。非选择性醛固酮受体拮抗剂(螺内酯)长

期使用可能导致男性乳腺增生等与性激素相关的不良反应,而选择性醛固酮受体拮抗剂(依普利酮)与性激素相关的不良反应则相对较少,但相应的降压作用也是减低的。

(4) 老年患者:对老年高血压患者除应注意缓慢降压,避免出现过度降压造成意外,一般选用长效或缓释剂型降压药物,服用方便,依从性好,且降压作用温和,血压波动小,有利于减少心血管不良事件。 α 受体阻滞剂对血脂紊乱、糖代谢、胰岛素抵抗均有改善作用,但老年患者更易出现体位性低血压,应予特别注意。

(5) 相关代谢紊乱的处理:所有代谢性高血压患者均应进行积极、持续的生活方式干预。多食果蔬、低盐摄入、低糖指数饮食、低嘌呤饮食、增加体力活动、限制酒精摄入有助于降低体重、改善伴随的代谢紊乱。对肥胖性高血压患者,生活方式干预不能减重3%以上者,可考虑使用减肥药物;但目前使用的减肥药物可能存在心血管病风险及其他不良反应,不宜作为常规使用。其他一些具有减轻体重的降糖药物,如二甲双胍、肠促胰岛素类药物[胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂、二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂]、肾脏钠糖转运子抑制剂[钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT2)抑制剂]等显示出一定的减肥、改善糖脂代谢和协同降压作用,可以在合并糖尿病、肥胖的代谢性高血压患者中选择使用。对于合并血脂紊乱的代谢性高血压患者,目前国内外指南趋向于更注重应用他汀类调脂药物对胆固醇水平进行持续控制。对于合并痛风,和虽无痛风,但血尿酸水平 $> 8 \text{ mg/dl}$ 的代谢性高血压患者,应给予降尿酸药物治疗,别嘌醇和非布索坦有一定的协同降压作用,可作为优先选择。高血压合并高同型半胱氨酸血症者,可补充叶酸,有助于降低同型半胱氨酸水平及具有一定的降低卒中风险作用。难治性代谢性高血压患者,在药物干预的基础上,可采用腹腔镜胃旁路转流术、腹腔镜袖状胃切除术等代谢手术治疗,代谢手术具有明确的减肥、改善糖脂代谢紊乱、降低血压和改善远期心血管病风险作用。

5.2 儿童青少年高血压

5.2.1 流行现状及影响因素 据中国健康和营养调查(CHNS)结果显示,6~17岁人群高血压患病率由1991年的7.1%上升至2009年的13.8%。大多数儿童高血压以继发性为主,其中肾性高血压是首位病因,随着年龄增长,原发性高血压所占比例逐渐升高,并呈现典型的“高血压轨迹现象”。原发性高血压患儿血压升高主要与遗传、胎儿生长发育、母亲妊娠高血压、肥胖、摄盐过多有关,继发性高血压病因主要包括肾性、血管性、肾上腺性和中枢神经系统疾患等。

5.2.2 诊断和评估

5.2.2.1 血压测量方法 取坐位右上臂肱动脉测量血压。选择合适袖带对于儿童血压的准确测量非常重要,理想袖带的气囊宽度应至少等于右上臂围的40%,气囊长度至少包绕上臂围的80%,气囊宽度与长度的比值至少为1:2。袖带过宽测得血压值偏低,造成漏诊;袖带过窄测得血压值偏高,造成误诊。儿童舒张压读数取柯氏音第IV时相(K4)还是第V时相(K5),国内外尚不统一。成人取K5为舒张压,考虑我国儿科教学和临床一直采用K4为舒张压,以及相当比例的儿童柯氏音不消失的显示状况,建议实际测量中同时记录K4和K5。

5.2.2.2 诊断和评估 目前国际上统一采用P90、P95、P99作为诊断标准(表19)。对个体而言,只有经过3次及以上不同时机测量的血压水平 $\geq P95$ 方可诊断为高血压,随后要进行高血压程度的分级。儿童中“白大衣高血压”现象较为常见,可通过动态血压监测予以鉴别。对儿童高血压的评估包括以下4个方面:高血压病因,血压水平的真实性,靶器官损伤及程度,其他心血管病及并发症。在评估基础上制订合理的治疗计划。

表19 儿童及青少年血压水平分类和定义

分类	定义
正常血压	SBP和(或)DBP $< P90$
高血压前期	SBP和(或)DBP $\geq P90$,但 $< P95$
高血压1级	SBP和(或)DBP $P95 \sim P99 + 5 \text{ mmHg}$
高血压2级	SBP和(或)DBP $\geq P99 + 5 \text{ mmHg}$
白大衣高血压	在诊室测量SBP和(或)DBP $\geq P95$,但在临床环境外血压正常
急性高血压和高血压危象	急性血压升高超过同龄儿童血压的P99,若同时伴有心、脑、肾、眼底等靶器官损伤称为高血压危象

注:SBP:收缩压;DBP:舒张压

5.2.3 综合干预

5.2.3.1 非药物治疗 绝大多数高血压患儿通过非药物治疗即可达到血压控制目标,非药物治疗还可减少高血压前期、1级高血压及可控制的2级高血压(不伴临床症状及靶器官损伤)临床症状的发生及靶器官损伤。非药物治疗总体来说即改变生活方式,包括:①坚持长期适量适度有氧运动,避免剧烈运动,控制体重,避免肥胖及超重;②调整饮食结构,低脂限盐饮食,多食含钾、钙、镁和锌高的食物,增加新鲜水果、蔬菜、纤维素和饱和脂肪酸的摄入;③改善生活习惯,戒烟戒酒,作息规律,改善睡眠质量;④进行高血压相关科学知识的宣传教育,引导儿童保持积极、乐观向上的生活态度,避免精神紧张和不良情绪刺激。

5.2.3.2 药物治疗

(1) 治疗时机:对于高血压前期患儿,着重生活方式调整,儿童青少年高血压如合并下述1种及以上情况,则需开始药物治疗:出现高血压临床症状,出现高血压靶器官损伤,糖尿病,继发性高血

压,非药物治疗6个月后无效者。

(2) 治疗目标:无论是原发性还是继发性高血压,降压药物治疗的目标是将血压控制在P95以下,当合并肾脏疾病、糖尿病或出现高血压靶器官损伤时,应将血压降至P90以下,以减少对靶器官的损害,降低远期心血管病发病率。

(3) 治疗原则和方法:儿童高血压药物治疗原则一般采用阶梯疗法,由单药最小剂量开始,逐渐增大剂量直至达到满意的血压控制水平,如已达到最大剂量,但疗效仍不满意或出现不能耐受的不良反应,则应考虑联合用药或换另一类药物。ACEI或ARB和CCB在标准剂量下较少发生不良反应,通常作为首选的儿童抗高血压药物;利尿剂通常作为二线抗高血压药物或其他类型药物联合使用,解决水钠潴留及用于肾脏疾病引起的继发性高血压;其他种类药物,如 α 受体阻滞剂和 β 受体阻滞剂,由于不良反应的限制多用于严重高血压和联合用药。儿童及青少年常用降压药物推荐剂量及用法见表20。

表20 儿童及青少年高血压常用降压药物名称、剂量及用法

药物分类	中文药名	英文药名	常用剂量*	用法
CCB	氯氯地平	Amlodipine	0.06 ~ 0.3 mg/ (kg•d)	qd
	非洛地平	Felodipine	2.5 mg/d	qd
	硝苯地平	Nifedipine	0.25 ~ 0.5 mg/ (kg•d)	qd ~ bid
ACEI	卡托普利	Captopril	0.3 ~ 0.5 mg/ (kg•次)	bid ~ tid
	依那普利	Enalapril	0.08 ~ 0.6 mg/ (kg•d)	qd
	福辛普利	Fosinopril	0.1 ~ 0.6 mg/ (kg•d)	qd
	赖诺普利	Lisinopril	0.08 ~ 0.6 mg/ (kg•d)	qd
	雷米普利	Ramipril	2.5 ~ 6 mg/d	qd
ARB	坎地沙坦	Candesartan	0.16 ~ 0.5 mg/ (kg•d)	qd
	厄贝沙坦	Irbesartan	75 ~ 150 mg/d	qd
	氯沙坦	Losartan	0.75 ~ 1.44 mg/ (kg•d)	qd
	缬沙坦	Valsartan	2 mg/ (kg•d)	qd
利尿剂	阿米洛利	Amiloride	0.4 ~ 0.6 mg/ (kg•d)	qd
	呋塞米	Furosemide	0.5 ~ 2.0 mg/ (kg•次)	qd ~ bid
	氢氯噻嗪	Hydrochlorothiazide	0.5 ~ 1 mg/ (kg•d)	qd
	螺内酯	Spironolactone	1 mg/ (kg•d)	qd ~ bid
β 受体阻滞剂	阿替洛尔	Atenolol	0.5 ~ 1 mg/ (kg•d)	qd ~ bid
	美托洛尔	Metoprolol	0.5 ~ 1 mg/ (kg•d)	qd
	普萘洛尔	Propranolol	1 mg/ (kg•d)	bid ~ tid

注: *: 药物常用剂量不能超过成人最大剂量,引自 Lurbe E, et al. *J Hypertens*, 2009; CCB: 钙通道阻滞剂; ACEI: 血管紧张素转化酶抑制剂; ARB: 血管紧张素受体阻断剂

(4) 治疗注意事项:儿童高血压治疗特别强调个体化,在选择降压药物时需结合患儿的病情、病理生理改变、有无并发症、降压药物药理作用、冠心病危险因素、费用等综合考虑。为既能达到疗效又尽

量减少药物不良反应,最好使用药效持续时间长(可持续24小时作用)的药物。经治疗血压控制满意后可逐步减少降压药物剂量直至停药,不可骤停,并注意治疗过程中定期监测血压及评价治疗效果。

5.2.3.3 其他治疗 对于肾动脉狭窄、主动脉缩窄等原因引起的高血压,经皮球囊导管扩张术和(或)血管内支架置入术治疗可取得良好效果;对于肾胚胎瘤、肾上腺肿瘤、嗜铬细胞瘤、颅内肿瘤、神经母细胞瘤等原因引起的高血压,可行手术治疗。

5.3 妊娠相关高血压

5.3.1 概述 妊娠合并高血压可增加胎儿生长受限、胎盘早剥、产妇弥散性血管内凝血、急性心力衰竭等并发症,适当控制血压可降低母婴死亡率。

5.3.2 降压药物选择

5.3.2.1 启动药物治疗和目标血压 轻度高血压(血压 $< 150/100$ mmHg)可以仅进行生活方式干预。指南推荐当血压 $\geq 150/100$ mmHg,特别是合并蛋白尿时,应考虑启动药物治疗;也有专家共识指出,若无蛋白尿及其他的靶器官损伤等危险因素,可于血压 $> 160/110$ mmHg启动药物治疗。血压控制目标值 $< 150/100$ mmHg。

5.3.2.2 药物选择原则 有效控制血压同时,应充分考虑药物对母婴的安全,如ACEI、ARB、肾素抑制剂的致畸等不良反应,禁用于妊娠高血压患者。

5.3.2.3 妊娠不同时期降压药物的选择和评估 对有妊娠计划的慢性高血压患者,如患者血压 $\geq 150/100$ mmHg,或合并靶器官损伤,需进行降压药物治疗,一般在妊娠计划6个月前停用ACEI或ARB类药物,换用拉贝洛尔和硝苯地平。妊娠早期原则上采用尽可能少的药物种类和剂量,同时应充分告知患者,妊娠早期用药对胎儿重要脏器发育影响的不确定性。妊娠20周后,胎儿器官已形成,《中国高血压防治指南(2010)》推荐可选药物:①甲基多巴:0.5~3 g/d,2~4次/天;②拉贝洛尔:50~100 mg,3次/天,最大剂量2400 mg;③美托洛尔:25~100 mg,每12小时1次;④氢氯噻嗪:6.25~25 mg/d;⑤硝苯地平:5~20 mg,每8小时1次,或缓释制剂,10~20 mg,每12小时1次,控释片30~60 mg,1次/天;⑥肼屈嗪:10 mg/次,3~4次/天,最大剂量300 mg/d。

5.3.2.4 重度妊娠合并高血压 可选择静脉用药或肌肉注射药物:①拉贝洛尔:20 mg,静脉注射;1~2 mg/min 静脉滴注。②乌拉地尔:10~15 mg,缓

慢静脉注射;静脉滴注最大药物浓度为4 mg/ml,推荐初始速度为2 mg/min,并根据血压情况调整。

③尼卡地平0.5~10 g/(kg·min),5~10分钟起效。因硝普钠可增加胎儿氰化物中毒风险,因此不建议使用,除非其他药物疗效不佳时可以考虑使用。对重度先兆子痫,建议硫酸镁5 g稀释至20 ml,缓慢静脉注射(5分钟),维持量1~2 g/h;或5 g稀释至20 ml,深部肌肉注射,每4小时1次。总量25~30 g/d。注意中毒反应。密切观察患者血压、腱反射和不良反应,并确定终止妊娠的时机。

5.3.2.5 联合用药 若效果不理想,可联合应用甲基多巴与肼屈嗪、拉贝洛尔与肼屈嗪,或拉贝洛尔与硝苯地平。

5.3.3 注意事项

5.3.3.1 妊娠合并轻度高血压患者,尚无证据表明药物治疗可以给胎儿带来益处或预防先兆子痫。此类患者可进行非药物治疗,并积极监测血压,定期复查尿常规等相关检查。

5.3.3.2 目前没有任何一种降压药物对妊娠高血压患者是绝对安全的。除甲基多巴及氢氯噻嗪在美国食品药品监督管理局的安全性评价中属于B类水平外,多数降压药物属于C类水平。因此,为妊娠高血压患者选择药物时,应权衡利弊,并在给药前对患者进行充分说明。

妊娠合并高血压患者可应用的口服降压药物见表21。

表21 妊娠合并高血压患者可应用的口服降压药物

药物	剂量	对孕妇的不良影响	证据水平 (临床研究)
拉贝洛尔	50~100 mg, tid 最大剂量2400 mg/d	持续的胎儿心动过缓,低血压,新生儿低血糖	C大型
甲基多巴	0.5~3 g/d, 分2~4次服用	外周水肿、焦虑、噩梦、嗜睡、口干、低血压、孕妇肝损伤,对胎儿无严重不良影响	B大型
氢氯噻嗪	12.5~25 mg/d, qd	胎儿畸形、电解质紊乱、血容量不足	B大型
硝苯地平	30~120 mg/d, bid~tid	低血压,抑制分娩(尤其与硫酸镁联用时)	C小型
肼屈嗪	50~300 mg/d, bid~qid	低血压、新生儿血小板减少	C中型

5.4 老年高血压

5.4.1 概述 我国60岁及以上的老年人接近半数

患有高血压,且多数为单纯收缩期高血压。老年高血压患者心脑血管病风险显著增加,而降压治疗获益也十分明确。治疗的最终目标是最大限度地降低心血管并发症和死亡的总体风险。除强调血压达标以外,需要干预所有可逆转心血管危险因素、靶器官损伤和并存临床疾病。由于老年高血压的病理生理特点导致临床表现特殊,因此降压治疗药物的选择与使用应充分考虑其特殊性。

5.4.1.1 老年高血压患者病理生理特点 老年患者随着年龄增加,动脉弹性功能下降,血管顺应性降低,导致脉压增大;同时血浆 RAAS 活性随年龄增长呈下降趋势,表现为低肾素,盐敏感性增强。同时,心排血量、肾灌流量和 GFR 亦逐渐降低,此外,老年人随年龄增长糖耐量减低,胰岛素抵抗增加。

5.4.1.2 老年高血压患者临床特点 老年高血压患者主要表现为收缩压升高、脉压增大,约 2/3 的老年性高血压为单纯收缩期血压升高。血压波动大,晨峰现象明显,昼夜节律异常,非杓型或超杓型改变增多。老年高血压患者多合并冠状动脉疾病、卒中、左室肥厚/心力衰竭等多种并发症,临床上多器官受损、代谢障碍等多见。此外,老年人易发生体位性低血压。近年来系列临床试验证明,老年高血压经降压治疗后可显著降低卒中、心力衰竭和心肌梗死的发生率以及心血管总死亡率。因此,国内外指南均强调了对老年高血压降压治疗的意义。

5.4.2 药物选择 老年高血压降压药物的选择应遵循平稳、有效、安全、不良反应少、服用简单方便、依从性好的原则。

5.4.2.1 利尿剂 多项临床研究证明利尿剂能够有效降低老年高血压患者的心血管并发症和死亡率。主要包括噻嗪样利尿剂如氯噻酮、呋达帕胺,噻嗪型利尿剂如氢氯噻嗪、苄氟噻嗪等。

5.4.2.2 二氢吡啶类 CCB 国内外多项临床研究证实此类药物在老年高血压治疗中的优势。CCB 有利尿、排钠及抗动脉粥样硬化作用;同时通过其直接扩血管作用以对抗增高的外周血管阻力。长效 CCB 平稳降压,减少血压波动。

5.4.2.3 ACEI 或 ARB 具有逆转左室肥厚,改善心脏功能;减少蛋白尿,保护肾脏;抑制血管重塑,改善血管内皮功能和动脉顺应性,保护血管等作用。特别适用于伴冠心病、心力衰竭、糖尿病和肾病等老年高血压患者。

5.4.2.4 β 受体阻滞剂 具有逆转心肌重塑、保护心脏功能、改善心肌供血等作用,主要适用于合并心绞痛、心力衰竭和曾有过心肌梗死的老年高血压患者。

老年高血压患者药物联合治疗,宜选择 RAAS 抑制剂(ARB/ACEI)与长效 CCB 或利尿剂联合,也可以采用 CCB 和利尿剂联合。

5.4.3 降压目标值与达标流程

5.4.3.1 老年高血压降压目标值 起始治疗血压 $\geq 150/90$ mmHg。降压目标值:① ≥ 65 岁患者血压应降至 $< 150/90$ mmHg,如能耐受可进一步降至 $< 140/90$ mmHg;② ≥ 80 岁高龄患者,一般血压不宜 $< 130/60$ mmHg;③老年高血压合并糖尿病、冠心病、心力衰竭和肾功能不全患者血压目标值 $< 140/90$ mmHg。国内外高血压指南对老年高血压目标值及降压药物推荐见表 22。

表 22 国内外高血压指南对老年高血压目标值及降压药物推荐

指南	年龄(岁)	目标值(mmHg)	首选药物
JNC 8	≥ 60	$< 150/90$	非黑人:利尿剂、CCB 黑人:利尿剂、CCB、ACEI、ARB
2013 ESH/ESC	< 80	$< 150/90$	β 受体阻滞剂、利尿剂、CCB、ACEI、ARB
2014 JSH	≥ 65	$< 140/90$ (65~74岁) $< 150/90$ (≥ 75 岁)	利尿剂、CCB、ACEI、ARB
2010 中国	≥ 65	$< 150/90$	β 受体阻滞剂、利尿剂、CCB、ACEI、ARB

注:JNC 8:美国成人高血压治疗指南;ESH:欧洲高血压学会;ESC:欧洲心脏病学会;JSH:日本高血压学会;CCB:钙通道阻滞剂;ACEI:血管紧张素转化酶抑制剂;ARB:血管紧张素受体阻断剂

5.4.3.2 达标流程 ①起始单药治疗适用于下列患者:血压 $< 160/100$ mmHg;收缩压 150~179 mmHg/舒张压 < 60 mmHg;危险分层为中危;②

起始联合药物治疗适用于下列患者:血压 $\geq 160/100$ mmHg;收缩压 > 180 mmHg/舒张压 < 60 mmHg;血压高于目标值 20/10 mmHg;危险分层为高危。

根据起始治疗的疗效决定是否需要第二、三步治疗措施。

5.4.4 老年单纯收缩期高血压的治疗 老年单纯收缩期高血压治疗应以改善血管顺应性、保护内皮功能及减轻靶器官损伤为出发点,在监控舒张压的基础上控制收缩压,最大限度地降低心脑血管风险。改善大动脉顺应性治疗,强调“优化反射波”,即减缓脉搏波的传导。从药物选择上看,RAAS抑制剂(ACEI/ARB)、长效CCB对脉搏波传导速度具有改善作用,而 β 受体阻滞剂是负性作用。因此,老年单纯收缩期高血压患者宜选择长效CCB、ARB、ACEI或利尿剂,根据血压情况单选或联合。

老年单纯收缩期高血压药物治疗流程:一般老年患者舒张压应 ≥ 60 mmHg。如收缩压 ≥ 150 mmHg,舒张压为 $60 \sim 90$ mmHg,可选用1种单药或联合治疗,尽可能使舒张压 ≥ 60 mmHg。如舒张压 < 60 mmHg,收缩压 < 150 mmHg,宜观察,可不使用药物治疗;如收缩压 ≥ 150 mmHg,可谨慎使用小剂量降压药物治疗,收缩压较高如 ≥ 180 mmHg,可药物联合治疗。

5.4.5 药物使用注意事项

5.4.5.1 老年高血压降压要强调个体化,结合患者年龄、体质、靶器官功能状态、合并疾病等选择合理的药物和剂量。

5.4.5.2 老年单纯收缩期高血压治疗,一方面强调收缩压达标,另一方面应避免过度降低舒张压,同时兼顾组织器官灌注。在能耐受降压治疗的前提下,逐步、平缓降压,起始降压药物剂量宜小,递增时间需更长,应避免过快降压,可选择长效制剂。

5.4.5.3 血压变异大、易波动是老年高血压的主要临床特点。老年心血管反射功能降低,对容量不足及交感神经抑制剂敏感。因此,应重视防治低血压包括体位性低血压,禁用易发生体位性低血压的药物(哌唑嗪、拉贝洛尔等);同时也应注意控制老年患者血压晨峰现象。

5.4.5.4 老年人禁用影响认知功能的药物,如可乐定等。

5.5 肾上腺性高血压 由肾上腺疾病引起的高血压称为肾上腺性高血压,是内分泌性高血压的一种。

与原发性高血压不同的是,此类高血压如能早期诊断、及时并正确治疗,大多数是可以治愈的,至少会明显减少高血压所致的靶器官(包括心、脑、肾)损伤。

5.5.1 原发性醛固酮增多症(原醛)筛查中的药物选择及治疗 原醛是因肾上腺皮质自主分泌过多醛固酮,醛固酮的保钠作用使机体钠潴留,血容量增多,导致肾素分泌受抑制的盐敏感性高血压。临床除表现高血压外,高醛固酮、低肾素是其突出的生化特征。因此国际指南及国内专家共识一致推荐测定血浆醛固酮与肾素比值(aldoosterone to renin ratio, ARR)为筛查原醛的首要指标。近年来,国内应用ARR大大提高了原醛的检出率,特别是检出了部分血钾正常的原醛患者。由于血浆醛固酮及肾素活性受许多降压药物影响,在筛查之前通常需考虑患者当时使用的药物对肾素活性及醛固酮分泌的影响。

5.5.1.1 药物对ARR筛查的影响

(1) 降压药物:① β 受体阻滞剂:已知 β 受体阻滞剂抑制血浆肾素活性明显超过对血浆醛固酮浓度的抑制,因此可以升高血浆ARR,导致假阳性可能。②利尿剂:噻嗪类利尿剂可造成低血钾及低容量,可激活RAAS,增加血浆肾素活性和醛固酮浓度;醛固酮受体拮抗剂螺内酯及依普利酮亦增加血浆肾素活性和醛固酮。但无论是保钾还是排钾利尿剂,对血浆肾素活性的激发均超过对血浆醛固酮浓度的激发,使ARR降低,引起假阴性可能。③RAAS抑制剂:ARB和ACEI增加肾素,减少血醛固酮,导致ARR降低,引起假阴性可能。④CCB:二氢吡啶类CCB,如硝苯地平(包括缓释与控释制剂)增加血浆肾素活性,可减少醛固酮合成,但也有报道对血浆醛固酮浓度影响不大,可能降低ARR(假阴性可能)。而非二氢吡啶类CCB如缓释维拉帕米、地尔硫草基本不影响血浆肾素活性及醛固酮浓度,可用于需要检测ARR但不能停用降压药物的患者。⑤ α_1 受体阻滞剂:如特拉唑嗪、多沙唑嗪等对RAAS影响较小,可用于需要检测ARR但不能停用降压药物的患者,但该类药物可增加心率,必要时可与缓释维拉帕米联合应用。

⑥中枢 α_1 受体阻滞剂：可乐定是其代表药物，可抑制 RAAS，减少肾素分泌，且对血浆肾素活性的抑制程度明显超过对血浆醛固酮浓度的抑制，升高 ARR，导致假阳性可能。

(2) 非降压药物对筛查的影响：已知非甾体类抗炎药物对血浆肾素活性的抑制程度明显超过对血浆醛固酮浓度的抑制，升高 ARR，导致假阳性可能，故患者在测定 ARR 之前应停用。

5.5.1.2 筛查过程中降压药物的选择 门诊通常可以在不停药（但避免使用利尿剂及 β 受体阻滞剂）的基础上进行 ARR 随机测定，若测定的血浆醛固酮绝对值增高，血浆肾素活性 $< 1.0 \text{ ng}/(\text{ml}\cdot\text{h})$ ，则认为高度有意义，可不换药继续检查，但需重复确认。当检查结果受现有药物影响而有解释困难时，则停用相关降压药物。具体原则如下：

(1) 如果患者的血压水平允许，可以考虑停用正在使用的降压药物。因药物的代谢及对 RAAS

激发或抑制的程度不同，所以停药时间不尽相同。一般而言， β 受体阻滞剂、ACEI、ARB、二氢吡啶类 CCB 和可乐定等停用 2 周以上，利尿剂停用 4 周以上。而醛固酮受体拮抗剂如螺内酯、依普立酮等，则需停用 6 周以上。需注意的是停用可乐定及 β 受体阻滞剂时需缓慢减量，避免撤药后血压反跳。

(2) 如患者不宜停药，则需换用对 RAAS 影响较小的药物。目前常用的药物有非二氢吡啶类 CCB（如缓释维拉帕米，地尔硫草）及 α_1 受体阻滞剂（如特拉唑嗪、多沙唑嗪等）。需注意的是非二氢吡啶类 CCB 对心脏传导系统有抑制作用，给药前需行心电图检查，若有二度或三度房室传导阻滞，或心功能不全表现，则应禁用。 α_1 受体阻滞剂有体位性低血压的不良反应，故需首剂减半，晚间入睡前服用，并嘱患者起身时动作需缓慢；心功能不全患者需慎用。

原醛诊断前的药物应用评估见表 23。

表 23 原醛诊断前的药物应用评估

必须停用药物	注意事项	首选用药	注意事项	可考虑用药	注意事项
β 受体阻滞剂	停用时间 2 周以上	非二氢吡啶类 CCB（如缓释维拉帕米，地尔硫草）	二度或三度房室传导阻滞及心功能不全患者禁用	不引起反射性交感兴奋的 α_1 受体阻滞剂（如氨氯地平，贝尼地平）	血压控制不佳时可使用
利尿剂	停用时间 2 周以上	α_1 受体阻滞剂（如特拉唑嗪、多沙唑嗪等）	首剂减半，晚间入睡前服用，心功能不全患者需慎用	缓释氯化钾	纠正低血钾至正常范围后行 ARR 筛查
醛固酮受体拮抗剂如螺内酯、依普立酮	停用时间 6 周以上			ACEI, ARB	血压控制不佳时可使用
中枢 α_1 受体阻滞剂（可乐宁）	停用时间 2 周以上				
二氢吡啶类 CCB	停用时间 2 周以上				
ACEI, ARB	停用时间 2 周以上				
非甾体类抗炎药	停用时间 2 周以上				
甘草类制剂	停用时间 4 周以上				

注：CCB：钙通道阻滞剂；ACEI：血管紧张素转化酶抑制剂；ARB：血管紧张素受体阻断剂；ARR：醛固酮与肾素比值；患者首选非二氢吡啶类 CCB 及 α_1 受体阻滞剂控制血压在安全范围，如使用上述降压药物仍难以控制血压，可适当使用二氢吡啶类 CCB、ACEI 及血管紧张素 II 1 型受体抑制剂，但不能使用利尿剂、 β 受体阻滞剂及中枢 α_1 受体阻滞剂

5.5.1.3 血钾等对 ARR 筛查的影响 原醛患者常伴有低钾血症，而低钾虽对血浆肾素活性作用不大或轻度激发，但是却抑制血浆醛固酮浓度，使 ARR 降低，引起假阴性可能。所以在测定血浆肾素活性与醛固酮浓度之前需纠正低血钾，可以口服缓释氯化钾片，且检测 ARR 与血清钾同步进行。补钾前需注意患者的肾功能，补钾时定期复查血钾。因甘草制剂有降低血钾的作用，故患者在测定 ARR 之前需停止使用此类制剂 4 周以上。

此外，患者的年龄、性别、体位、月经周期、采血时间、采血方法、饮食等对 RAAS 均有不同程度的影响，在检测 ARR 前应将影响因素控制至最低水平。

总之，由于 ARR 检测受多种因素影响，因此在分析 ARR 测定结果时，应考虑患者当时所用降压药物的种类、饮食状态等，必要时控制影响因素后重复测定。上述降压药物的调整及纠正低血钾等措施，不仅适用于原醛筛查，也应贯穿于原醛确诊

检查以及后续的肾上腺静脉取血检查。

5.5.2 嗜铬细胞瘤危象处理及术前准备用药 嗜铬细胞瘤以及被认为是嗜铬细胞瘤前期的肾上腺髓质增生症为起源于神经外胚层嗜铬组织分泌儿茶酚胺的肿瘤。根据肿瘤组织起源部位, 80%~90%起源于肾上腺髓质, 称为肾上腺嗜铬细胞瘤, 也可起源于肾上腺外交感或迷走神经节细胞, 称为副神经节瘤, 亦称肾上腺外嗜铬细胞瘤。肾上腺髓质或副神经节瘤可间歇或持续分泌过多的肾上腺素和去甲肾上腺素, 出现阵发性或持续性血压升高。因此临床症状及体征与儿茶酚胺分泌的性质及量有关。

5.5.2.1 嗜铬细胞瘤危象处理 嗜铬细胞瘤的发作频率、持续时间、严重程度以及伴随症状个体差异较大。可发生多种具有特征性的危急症状群, 称为嗜铬细胞瘤危象, 因其均与高儿茶酚胺血症有关, 故其实质为儿茶酚胺危象。

(1) 高血压危象: 高血压可以是自发性发作, 亦常在某种诱因, 如情绪激动、体位突然改变、腹部受压、妊娠分娩、手术探查等刺激下血压骤升, 发作时血压可高达 250/150 mmHg 或更高, 重者可因此出现高血压脑病和(或)脑血管病症群, 如脑出血、蛛网膜下隙出血等。可选用 α 受体阻滞剂酚妥拉明, 作用迅速, 持续时间短(5~10分钟), 易于控制。同时应尽快扩充血容量。根据血压下降情况及中心静脉压测定决定输液速度及补液量。应用 α 受体阻滞剂后应联用 β 受体阻滞剂, 防止出现心律失常。

(2) 高血压和低血压交替发作危象: 由于嗜铬组织分泌大量儿茶酚胺致血压急剧升高, 同时因小静脉及毛细血管前小动脉强烈收缩, 局部组织发生缺血缺氧, 血管通透性增加, 血浆外渗, 血容量减少, 加之强烈收缩的小动脉对儿茶酚胺敏感性降低, 可使血压下降, 后者又反射性引起儿茶酚胺进一步分泌导致血压再度升高, 如此反复, 临床表现为高低血压交替出现, 甚至可在短时间内血压频繁大幅度波动。对此类患者, 高血压时应用肾上腺素能受体阻滞剂, 低血压时以输液和补充血容量为主。总体原则为及早并恰当使用 α/β 受体阻滞剂, 同时补充液体, 行心电图、血压监护及中心静脉压监测。

(3) 发作性低血压危象或休克: 由于肿瘤组织内的儿茶酚胺突然变化可造成肾上腺髓质功能衰竭而导致循环衰竭, 其主要原因为: ①嗜铬细胞瘤内发生出血、坏死, 使儿茶酚胺分泌突然减少或停止; ②若肾上腺外肿瘤主要分泌肾上腺素者, β 肾上腺素能受体兴奋致血管扩张; ③大量儿茶酚胺使血管强烈收缩, 血容量锐减(可减少 20%~30%), 突然失去儿茶酚胺作用后血管床突然扩张, 有效血容量不足; ④儿茶酚胺短期内大量释放可损伤心肌, 造成心力衰竭或严重心律失常。患者可发生直立性低血压危象, 突然直立时动脉血压下降甚至测不出, 出现晕厥。应快速补充液体, 扩充血容量, 待血压回升后应静脉给予适量的酚妥拉明。

(4) 急性左心衰竭、肺水肿: 通常由血压过高所致, 治疗上主要应用 α 受体阻滞剂尽快控制血压, 减轻心脏负荷。其他治疗措施同一般急性左心衰竭肺水肿治疗。

(5) 心绞痛: 应尽早使用 α 受体阻滞剂迅速解除冠状动脉痉挛, 改善心肌供血。同时应用 β 受体阻滞剂防止心律失常。

(6) 心律失常: β 受体阻滞剂有良好效果, 但应同时联用 α 受体阻滞剂, 以免因 β_2 受体阻断后扩张小动脉作用消失, 加重高血压。心力衰竭患者慎用。有支气管哮喘病史者宜选用选择性心脏 β 受体阻滞剂。

(7) 低血糖危象和酮症酸中毒: 嗜铬细胞瘤导致的低血糖危象临床少见, 偶可见于恶性嗜铬细胞瘤患者, 尤其已有转移者。低血糖发作危象易与高-低血压交替发作型危象混淆, 故对肾上腺危象患者应常规检测血糖。低血糖昏迷应立即静脉注射 50% 葡萄糖 40~60 ml, 并以 10% 葡萄糖静脉滴注, 维持血糖在正常水平, 切忌用胰高血糖素或肾上腺素升高血糖。主要应用胰岛素治疗糖尿病酮症酸中毒, 宜用小剂量胰岛素连续静脉滴注。

(8) 其他对症治疗: 维持酸碱平衡及纠正电解质紊乱以及抗感染等。

5.5.2.2 术前准备 手术是目前治疗嗜铬细胞瘤唯一有效的方法, 因此一旦确诊、定位, 应尽快争取手术切除根治。多数嗜铬细胞瘤为良性, 预后良好,

是一种可治愈的继发性高血压。嗜铬细胞瘤的术前准备非常重要,是保证术中及术后血压平稳、减少心血管并发症及死亡率的关键。

(1) α 受体阻滞剂:传统非选择性 α 受体阻滞剂酚苄明(苯苄胺)产生持久的 α 肾上腺素能阻滞作用。初始剂量为10 mg,每12小时1次。后续根据血压情况调整剂量,不良反应包括体位性低血压、反射性心动过速等。选择性突触后 α_1 受体阻滞剂如哌唑嗪、特拉唑嗪、多沙唑嗪,均为选择性突触后 α_1 受体阻滞剂,且不作用于 α_2 受体,不良反应相对较轻。但首次应在睡前服用,避免突然起立造成直立性低血压。哌唑嗪半衰期为2~3小时,作用时间为6~10小时,初始剂量为1 mg/d,根据血压水平逐渐增至2~5 mg/d;特拉唑嗪半衰期为12小时,初始剂量为1 mg/d,逐渐增量为2~5 mg/d;多沙唑嗪半衰期约11小时,初始剂量为2~4 mg/d,逐渐增量至2~8 mg/d,最大剂量为12 mg/d。

(2) 肾上腺素能受体阻滞剂:使用 α 受体阻滞剂后, β 受体兴奋性增强而致心动过速、心肌收缩力增强、心肌耗氧量增加,因此使用 β 受体阻滞剂可改善症状。但应在使用有效的 α 受体阻滞剂的前提下(通常4~7天)使用,否则由于未拮抗 α 受

体介导的血管收缩, β 受体阻滞剂可能诱发高血压危象等。建议 β 受体阻滞剂应从低剂量开始,逐渐递增剂量。使用 α/β 受体阻滞剂进行术前准备至少要求达到部分阻断作用为好,如无明显直立性低血压,阵发性高血压发作减少减轻,持续性高血压降至接近正常。

(3) 补充血容量:由于瘤体分泌大量儿茶酚胺,使血管处于收缩状态,不仅升高血压且血容量不足,因此需充分认识低血容量性高血压是嗜铬细胞瘤的病理生理特点。酚苄明是非选择性 α 受体阻滞剂,阻滞 α_1 受体作用较 α_2 受体强,不仅控制血压,还可以扩张血管,在血容量充足情况下发挥扩容作用。一般由20 mg/d开始,根据血压情况逐渐加量,连续至少2周。术前还可给予低分子右旋糖酐、平衡液等。此外,术中也应充分扩容,因嗜铬细胞瘤摘除后,儿茶酚胺的周围效应被解除,血管扩张,血压下降,易出现低血容量性休克。

(4) 同时也可酌情联合使用其他降压药物如CCB,可用于术前和术中处理,阻滞细胞内 Ca^{2+} 信号,不引起低血压。另外,ACEI、血管扩张剂硝普钠等亦可使用。

嗜铬细胞瘤术前药物应用见表24。

表24 嗜铬细胞瘤术前药物应用

基本药物治疗			危象药物治疗		
名称	剂量	注意事项和使用时间	名称	剂量	注意事项
酚苄明(苯苄胺)	起始剂量10 mg,每12小时1次。后续根据血压情况调整剂量	2周以上	酚妥拉明	2~5 mg,静脉注射,根据血压水平可重复	如有低血压,需先扩容
哌唑嗪	初始剂量为1 mg/d,根据血压水平逐渐增至2~5 mg/d	首次应在睡前服用,避免突然起立造成直立性低血压发生,使用2周以上	低分子右旋糖酐、平衡液	出现低血压时使用	扩容后可使用 α 受体阻滞剂
特拉唑嗪	初始剂量为1 mg/d,逐渐增量为2~5 mg/d	同上			
多沙唑嗪	初始剂量为2~4 mg/d,逐渐增量至2~8 mg/d,最大剂量为12 mg/d	同上			
β 受体阻滞剂	低剂量开始,逐渐递增剂量	必须在使用 α 受体阻滞剂后(4~7天)使用			
低分子右旋糖酐、平衡液		术前,术中扩容			

5.5.2.3 预后 嗜铬细胞瘤90%为良性,患者术后大多可治愈。一般术后1周内血浆儿茶酚胺即降至正常,多数患者1个月内血压可恢复正常。如术前高血压病程长,血管损伤较严重,可使用其他降压药物控制,复发率<10%。恶性嗜铬细胞瘤预

后不良,手术风险大,5年存活率低。

5.5.3 库欣综合征的非手术治疗适宜人群及药物选择 库欣综合征又称皮质醇增多症,既往曾译为柯兴综合征,是由于多种病因引起肾上腺皮质长期分泌过量皮质醇产生的一组综合征,也称为内源性库

欣综合征；而长期应用外源性肾上腺皮质激素或饮用大量酒精饮料引起的类似库欣综合征的临床表现，称为外源性、药源性或类库欣综合征。近年来将仅有实验室检查异常而无明显临床表现的类型称为亚临床库欣综合征。

库欣综合征的分型是制订最佳治疗方案的关键，因此病因鉴别至关重要。根据血浆促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)浓度可将皮质醇增多症分为ACTH依赖性库欣综合征(ACTH“正常”或升高)和非ACTH依赖性库欣综合征(ACTH减低)。

5.5.3.1 治疗 库欣综合征的治疗包括手术、放疗和药物治疗。确定治疗方案取决于病因。治疗目标包括症状和体征改善，生化指标恢复正常或接近正常，长期控制防止复发。

(1) ACTH依赖性库欣综合征的治疗：首选治疗方法为选择性垂体腺瘤切除术，术后发生肾上腺皮质功能不全是手术成功的标志。由于疾病较轻或因药物治疗而术前皮质醇仅略高的患者，术后血清皮质醇水平可能正常而不需要替代治疗。在决定手术前是否使用药物降低血清皮质醇水平时，应考虑可能给术后疗效评估带来困难。所有患者均可能出现激素撤退症状，可补充生理剂量的糖皮质激素直至下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)轴恢复正常，对于症状严重者，可短期使用超生理剂量。对蝶鞍探查未能发现微腺瘤的患者，可采取全部或部分垂体切除术，但其缓解率低于选择性肿瘤切除术，且易并发垂体功能低下。

双侧肾上腺切除术是立即控制皮质醇增多症的有效方法，且采用微创肾上腺切除术可减少手术给患者带来的伤害，但手术会造成永久性肾上腺皮质功能减退，需终身使用糖皮质激素及盐皮质激素替代治疗。

异位ACTH分泌瘤种类很多，其治疗取决于对肿瘤的鉴别、定位和分类。手术效果最好。肿瘤已转移或隐匿性肿瘤等情况除外。

(2) ACTH非依赖性库欣综合征的治疗：①肾上腺皮质癌：有明显皮质醇增多症(24小时尿游离皮质醇 $> 1000 \mu\text{g}$)的患者和影像学显示最大浸

润直径 $> 6 \text{ cm}$ 的患者应考虑肾上腺皮质癌。应争取早期诊断，早期手术切除，未转移者经切除肿瘤后预后较好，但若已有远处转移者，手术切除原发肿瘤后应加用放疗和(或)化疗。血浆皮质醇水平仍升高者需配合阻滞肾上腺皮质激素合成的药物，如米托坦等治疗。②肾上腺腺瘤：手术切除肿瘤效果好，通常借助于腹腔镜，尽可能保留腺瘤外其他正常肾上腺组织，肾上腺皮质腺瘤常为单侧，故手术后复发者罕见，但可出现一过性肾上腺皮质功能减退，需及时补充糖皮质激素。HPA轴的恢复大约需4~18个月，早晨8点血浆皮质醇浓度达到或超过 $10 \mu\text{g/dl}$ 时可停用激素。

5.5.3.2 药物治疗 适用于轻症不愿手术者或作为手术、放疗后的辅助治疗。

(1) 肾上腺靶向治疗：①类固醇合成抑制剂：可抑制皮质醇合成，但对肿瘤无直接治疗作用，也不能恢复HPA轴的正常功能。甲吡酮和酮康唑的疗效和耐受性较好，故较常用；酮康唑可轻度短暂升高肝酶及可致男性性功能减退，甲吡酮可致女性多毛，故男性可选用甲吡酮，女性宜选用酮康唑。米托坦有特异的抗肾上腺作用，能够长期有效控制大多数ACTH依赖性库欣综合征患者的症状，但药物起效慢，有消化和神经系统不良反应，须严密监测药物浓度。②糖皮质激素受体拮抗剂-米非司酮：有拮抗肾上腺皮质激素的作用及抑制21-羟化酶的活性，适用于无法手术的患者以缓解库欣综合征的精神神经症状；每天剂量为 $5 \sim 22 \text{ mg/kg}$ ，长期应用可致血ACTH水平升高，少数患者发生类Addison病样改变，男性患者出现阳痿、乳腺增生。

(2) 垂体神经递质类药物：可影响下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素或ACTH合成和释放的药物包括赛庚啶、溴隐亭、生长抑素和丙戊酸等。赛庚啶可抑制ACTH的分泌，因疗效缓慢，停药后复发率高，不适于需迅速控制高皮质醇血症或长期治疗的患者。在 $> 75\%$ 的垂体ACTH腺瘤中有多巴胺D2受体的表达，但溴隐亭仅对少数患者有效，溴隐亭常见的不良反应为恶心、直立性低血压。奥曲肽等可抑制ACTH合成，但研究发现，ACTH瘤表达生长抑素sst1, sst2及sst5亚型，其中以

sst5 亚型占优势,而已上市的生长抑素类似物主要是选择性 sst2 配体,对抑制库欣病的肿瘤生长无效。丙戊酸可通过阻断下丘脑 γ -氨基丁酸再摄取,抑制促肾上腺皮质激素释放而降低 ACTH,短期静脉滴注虽可抑制 ACTH 释放,但长期治疗却不能使血皮质醇维持正常。

(3) 高血压治疗:库欣综合征患者中高血压较常见,多为轻中度高血压,少数也可高达 200/120 mmHg 以上,血压波动较嗜铬细胞瘤小,如库欣综合征得不到及时治疗,高血压引起的心血管损害和相关疾病,如心肌梗死、心律失常及脑血管事件是导致患者死亡的重要原因。

库欣综合征药物治疗及不良反应见表 25。

表 25 库欣综合征药物治疗及不良反应

药物名称	剂量	不良反应
甲吡酮	每次 0.2 g, 2 次/天。可根据病情调整用量为 1 g/次, 4 次/天	可致女性多毛
酮康唑	0.2 ~ 1 g/d, 由小剂量开始, 分 4 ~ 6 次口服	可轻度短暂升高肝酶水平及可致男性性功能减退
米托坦	4 ~ 10 g/d, 分 3 ~ 4 次口服, 数周至数月后改为维持量, 约 2 ~ 4 g	不良反应有胃肠道不适、头晕、头痛、皮疹等
米非司酮	5 ~ 22 mg/(kg·d)	少数患者发生类 Addison 病样改变, 男性患者出现阳痿、乳腺增生
溴隐亭	剂量为 7.5 ~ 10 mg/d, 分次口服	常见的不良反应为恶心、直立性低血压

注:药物治疗适用于轻症不愿手术者,或作为手术、放疗后的辅助治疗

库欣综合征患者的高血压主要与水盐代谢紊乱、钠水潴留有关,此外,发病机制还包括皮质醇促进血管紧张素原的形成,血管对儿茶酚胺的反应增加等。皮质醇本身具有潴钠排钾作用,但比较弱。库欣综合征患者因长期持续的高皮质醇血症使电解质紊乱表现明显,且 ACTH 依赖性库欣综合征患者肾上腺皮质不仅分泌过多的皮质醇,还分泌作用较强的盐皮质激素,如去氧皮质酮、皮质酮和 18-羟去氧皮质酮,使水电解质代谢紊乱加重,主要表现为肾小管对钠的重吸收增加,造成血容量增加、水肿和高血压。在各种病因的库欣综合征中,异位 ACTH 综合征的水电解质代谢紊乱最严重,库欣病次之,肾上腺腺瘤最轻。

与库欣综合征相关的高血压在手术治愈前应予以

治疗。用于治疗原醛的螺内酯剂量可以有效逆转低钾血症,二线治疗药物包括噻嗪类利尿剂、 β 受体阻滞剂、ACEI 和 CCB。与皮质醇增多症相关的高血压多于术后几周内消失,可逐渐减少或停用抗高血压药。

5.6 难治性高血压

5.6.1 概述 难治性高血压是指在改善生活方式的基础上,使用足够剂量且合理搭配的 3 种或 3 种以上抗高血压药物(包括利尿剂),血压仍不能控制为 $< 140/90$ mmHg,或服用 4 种或 4 种以上降压药物血压才能有效控制。对于高血压合并糖尿病和肾病(血肌酐 > 1.5 mg/dl 或 24 小时尿蛋白排泄 > 300 mg)未能降至 $< 130/80$ mmHg;对于老年单纯性收缩期高血压患者,其收缩压仍未降至 160 mmHg 以下者。

难治性高血压的治疗原则 在正确测量血压的前提下,按照正规流程认真分析患者是否存在降压治疗的依从性差、生活方式不健康、药物治疗是否合理及是否存在继发性高血压病因,去除上述影响因素,再次调整治疗方案和降压药物剂量;如患者血压仍不能控制至目标水平,应推荐患者至高血压专科就诊。

5.6.2 降压药物选择 难治性高血压药物治疗的成功与否很大程度上取决于经治医师的经验,有效的血压控制必须建立在对临床资料充分评估、对难治性高血压病因积极而全面干预的基础上。

5.6.2.1 强调利尿剂的应用 研究证实难治性高血压患者通常存在不同程度的容量负荷过重,由此可导致降压治疗的抵抗,部分患者血压难以控制是由于未使用利尿剂或利尿剂用量不足,因此为达到最大限度的血压控制,增加利尿剂的应用是非常必要的。故推荐在充分评估患者肾功能的前提下,对于血压控制不良的患者应常规应用利尿剂,增加原有利尿剂的剂量或更换利尿剂力求降压达标;对于肾功能正常的患者可首选噻嗪类利尿剂,氯噻酮的降压反应及稳定性优于氢氯噻嗪。

5.6.2.2 强调联合治疗 联合使用多种不同机制的降压药物可有效控制血压。虽然尚少有资料评估 3 种或 3 种以上降压药物联合使用的有效性,但三联

降压方案,如 ACEI/ARB + CCB + 利尿剂,临床观察降压疗效较好且患者耐受性也不错,非二氢吡啶类 CCB 联合 β 受体阻滞剂及袢利尿剂可拮抗前者引起的反射性心率快及钠水潴留的不良反。可以在固定复方制剂的基础上再联合其他种类降压药物。需要特别强调联合 3 种及以上的降压药物应注意个体化治疗原则。

5.6.2.3 适当选择盐皮质激素受体拮抗剂 近年来有报道显示,使用盐皮质激素受体拮抗剂如螺内酯治疗难治性高血压,可单用或联合噻嗪类降压药物,但对于非容量负荷的高血压患者,此药的降压疗效尚未明确。

5.7 阻塞性睡眠呼吸暂停相关性高血压

5.7.1 概述 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS) 是由于睡眠期间咽部肌肉塌陷,反复出现呼吸暂停或口鼻气流量明显下降 (口鼻气流中断 ≥ 10 秒或口鼻气流量下降 $\geq 50\%$, 并伴血氧饱和度下降 $\geq 4\%$), 主要临床表现为睡眠时打鼾、频繁的呼吸中断以及白天嗜睡和精神恍惚。

OSAS 导致血压升高的机制不清,多认为是睡眠分裂、呼吸暂停期间胸内压增高所致的机械效应、交感神经系统活动增强、血浆儿茶酚胺水平增加和低氧血症刺激血管内皮细胞释放内皮素等因素共同作用的结果。对于确定的 OSAS 合并高血压的患者应予以积极治疗,治疗原则为改善和纠正因睡眠呼吸暂停所致的间歇性低氧血症和高碳酸血症,有效控制血压,减少心脑血管事件发生,提高患者生活质量。治疗包括改变生活方式、口腔矫正器、五官科手术和持续气道正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP) 治疗,CPAP 是目前治疗 OSAS 首选和最有效的方法。

5.7.2 降压药物选择

5.7.2.1 睡眠呼吸暂停相关性高血压降压药物的选择对这一人群的管理至关重要。各类抗高血压药物对 OSAS 事件的效果不一致,证据也不足。仅几项规模小、样本量少、统计力度不强的横断面研究比较过不同种类抗高血压药物对这一人群的作用。药物治疗后,血压下降能够减少 OSAS 的发生,但

也可能是药物本身对 OSAS 的直接作用。这一方面目前尚缺乏相关研究验证,有待进一步研究证实。

5.7.2.2 根据小样本研究结果,首先推荐使用 ACEI、ARB、CCB 类降压药物,虽然也有研究认为 β 受体阻滞剂同样有效,但鉴于其对支气管平滑肌的潜在风险,如普萘洛尔可增加呼吸暂停次数,应慎用。可选用选择性 β 受体阻滞剂。

5.7.3 药物使用注意事项

5.7.3.1 OSAS 患者睡眠时经常发生心动过缓甚至心搏骤停,故不宜选择可导致心率减慢和心脏传导阻滞作用的 β 受体阻滞剂。

5.7.3.2 可乐定这一类中枢性降压药可加重睡眠呼吸紊乱,故不宜选用。

5.7.3.3 OSAS 人群普遍存在高血红蛋白和高黏血症,所以不推荐使用利尿剂。

5.7.3.4 在选择降压药物时应注意选择不具有镇静作用的药物,以免加重 OSAS。

根据临床经验和小样本临床研究的 OSAS 降压药物治疗意见见表 26。

表 26 OSAS 降压药物治疗意见

药物种类	意见	理由
ARB	推荐使用	有一定的降压作用,不改变睡眠结构,对代谢无不良影响
ACEI	推荐使用	有一定的降压作用,不改变睡眠结构,对代谢无不良影响
CCB	推荐使用	有一定的降压作用,不改变睡眠结构,对代谢无不良影响
β 受体阻滞剂	不积极推荐使用	有一定的降压作用,可能改变睡眠结构,对代谢有负面影响。减慢心率,可能加重 OSAS 患者的心律失常
利尿剂	不推荐使用	有一定的降压作用,不清楚是否改变睡眠结构,对代谢有负面影响,可能加重 OSAS 患者的高黏血症
中枢性降压药	不推荐使用	有一定的降压作用,可能改变睡眠结构

注: OSAS: 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征; ARB: 血管紧张素受体阻断剂; ACEI: 血管紧张素转化酶抑制剂; CCB: 钙通道阻滞剂

6 基层高血压患者的国家基本药物的应用原则

基层高血压患者的高血压药物治疗循证研究相对较少,依据《中国高血压防治指南(2010)》及《中国高血压基层管理指南(2014年修订版)》(征求意见稿)的建议,结合 2013 年欧洲高血压指南,综合我国基层高血压患者的具体现状,提出如下基

层高血压患者降压治疗的基本药物应用原则：

第一，基层高血压药物应指常用的价格相对较低的降压药物。根据国家基本药物制度，基层高血压药物的选择应考虑安全有效、使用方便、价格合理和可持续利用的原则，在国家基本药物目录基础上，基层降压药物更倾向于价格低的药物。高血压治疗的根本目标是将降压达标作为金标准，以期最大限度地降低心脑血管发病率及死亡风险，所以降低高血压患者血压水平较选择降压药物的种类更重要，尤其在基层，降压药物可以有效防治高血压及其并发症。《中国高血压防治指南(2010)》及《中国高血压基层管理指南(2014年修订版)》(征求意见稿)推荐CCB、ACEI、ARB、利尿剂和 β 受体阻滞剂等5类降压药物及固定低剂量复方制剂均可作为高血压初始和维持治疗药物，也可以选择其他传统降压药物。

第二，2013年欧洲高血压指南仍然指出降压获益来自于降压本身，很大程度上不依赖使用何种药物。基于上述观点，基层高血压药物同样包含CCB、ACEI、ARB、利尿剂和 β 受体阻滞剂等5类降压药物，均适用于高血压初始和维持治疗。在有效降压的前提下，不同类别降压药物均有降低心血管事件风险的能力。基层降压同所有降压治疗一致，降压达标是硬道理，医师选择用药需充分考虑高血压治疗的长期性和基层患者的经济承受能力，兼顾考虑治疗药物安全有效、使用方便、价格合理，需依据患者的并发症选择药物，尽量选择相关脏器不良反应小、长效及24小时平稳降压的药物，可以根据危险分层选择单药或联合药物治疗，联合用药应根据并发症合理选择。推荐CCB、利尿剂、ARB和ACEI以及 β 受体阻滞剂的单药和联合使用，最佳联合推荐CCB与利尿剂、CCB与ACEI或ARB、ACEI或ARB与利尿剂、CCB与 β 受体阻滞剂。传统降压药物如硝苯地平、卡托普利、阿替洛尔等有确切降压作用且价格低廉，也是推荐使用的基层降压药物，基层常用降压药物一览表见表27。

第三，当出现高血压的相关并发症或伴随其他疾病时，不同类别的降压药物各具优势，基层降压治疗也遵循同样的原则，如：①二氢吡啶类CCB

表27 基层常用降压药物一览表

种类	主要成分	常用剂量范围	每日服药次数
CCB	尼群地平	10 ~ 30 mg	bid
	氨氯地平	2.5 ~ 10 mg	qd
	拉西地平	4 ~ 8 mg	qd
	西尼地平	5 ~ 10 mg	qd
	非洛地平缓释片	2.5 ~ 10 mg	qd
	硝苯地平片	10 ~ 20 mg	bid ~ tid
	硝苯地平控释片	30 ~ 60 mg	qd ~ bid
	硝苯地平缓释片	20 ~ 40 mg	qd ~ bid
	左旋氨氯地平	2.5 ~ 5 mg	qd
	ACEI	依那普利	10 ~ 20 mg
卡托普利		12.5 ~ 50 mg	bid ~ tid
贝那普利		10 ~ 40 mg	qd ~ bid
ARB	氯沙坦	25 ~ 100 mg	qd
	缬沙坦	80 ~ 160 mg	qd
	阿利沙坦	80 ~ 240 mg	qd
	厄贝沙坦	75 ~ 150 mg	qd
	替米沙坦	20 ~ 80 mg	qd
利尿剂	氢氯噻嗪	6.25 ~ 25 mg	qd
	吲达帕胺	1.25 ~ 2.5 mg	qd
β 受体阻滞剂	阿替洛尔	12.5 ~ 25 mg	qd ~ bid
	美托洛尔	25 ~ 50 mg	bid
	比索洛尔	2.5 ~ 10 mg	qd
固定复方制剂	复方利血平	1 ~ 3 片	bid ~ tid
	复方利血平氨茶蝶啶	1 ~ 2 片	qd
	珍菊降压片	1 ~ 2 片	bid ~ tid
	氯沙坦钾/氢氯噻嗪	1 片	qd
	缬沙坦/氢氯噻嗪	1 片	qd
	卡托普利/氢氯噻嗪	1 ~ 2 片	qd
	尼群地平/阿替洛尔	1 ~ 2 片	qd ~ bid
阿米洛利/氢氯噻嗪	1 片	qd	

注：CCB：钙通道阻滞剂；ACEI：血管紧张素转化酶抑制剂；ARB：血管紧张素受体阻断剂

绝对禁忌证很少，降压作用强，对糖脂代谢无不良影响；可显著减少卒中事件，适用于大多数类型的高血压，尤其适用于老年高血压、单纯收缩期高血压、稳定性心绞痛、冠状动脉或颈动脉粥样硬化、周围血管病患者，可单药或与其他4类药物联合应用；②ACEI和ARB靶器官保护作用确切，对糖脂代谢无不良影响；适用于1~2级高血压，尤其对高血压合并慢性心力衰竭、心肌梗死后、心房纤颤预防、糖尿病肾病、非糖尿病肾病、代谢综合征、蛋白尿/微量白蛋白尿患者有益，均可与小剂量噻嗪类利尿剂或二氢吡啶类CCB联用，ARB还适用于ACEI引起的咳嗽而不能耐受者；③小剂量噻嗪类利尿剂适用于1~2级高血压或卒中二级预防，也是难治性高血压的基础药物之一，尤其对老年高血压、心力衰竭患者有益，是难治性高血压治疗的

基础药物,可与ACEI或ARB、CCB联用;④小剂量 β 受体阻滞剂适用于高血压伴心肌梗死后、冠心病心绞痛、快速性心律失常、慢性心力衰竭或心率偏快(心率 ≥ 80 次/分)的1~2级高血压。对心血管高危患者的猝死具有预防作用,可与二氢吡啶类CCB联用;⑤低剂量固定复方制剂为常用的一类高血压治疗药物,使用方便,改善患者治疗依从性。

7 小结

高血压是一种非传染性慢性疾病,流行病学调查结果显示,目前我国血压的控制率还很低。基层合理使用降压药还是不足,等级医院在联合治疗方面也还有欠缺。因此有效选择抗高血压药物,合理应用降压药物,管理好患者的血压是提高血压控制率的重要环节。本指南从高血压药物的分类、药理学和药效学特性、用药原则、用药规范以及临床疗效、等级推荐等方面进行了描述。同时对高血压并发症及特殊类型高血压提出了治疗原则。本指南在每一部分都展现了关键列表,使读者能够简单、清晰地了解药物正确的使用方法及推荐等级。其目的是指导医师在高血压治疗中要遵循规范、合理的原则。当医师逐渐掌握高血压治疗的技巧,合理、恰当地使用降压药物,将使其管理的高血压患者血压达标率提高,靶器官损害改善或减轻,心血管事件下降,亦达到编写本指南的目的。

指导委员会主任委员:霍勇 赵连友

撰写委员会主任委员:孙宁玲

撰写委员会副主任委员:(按姓氏拼音排序)

高平进 李南方 李玉明 孙英贤 陶军
谢良地

撰写委员会:(按姓氏拼音排序)

陈鲁原 陈晓平 陈源源 初少莉 冯颖青
高平进 郭艺芳 洪静 姜一农 郎静芳
李华 李玲 李勇 李南方 李玉明
林沁 林金秀 卢新政 马志毅 牟建军
倪银星 孙宁玲 孙英贤 陶军 王浩
王鸿懿 王丽敏 王增武 喜杨 谢良地
杨宁 张宇清 张子新 朱理敏 祝之明
邹花一阳

参考文献

- [1] 李红娟,刘军,郭翔宇,等.中国门诊高血压患者合并多重心血管病危险因素现状——CONSIDER研究[J].中华心血管病杂志,2011,39(5):252.
- [2] 孙宁玲,王鸿懿,霍勇,代表卫生部“医疗质量万里行”活动“降压在行动”项目组.我国高血压专病门诊患者血压控制及糖代谢调查现状分析[J].中华内科杂志,2013,52(8):654-658.
- [3] 刘明波,李镒冲,刘世炜,等.2010年中国人群高血压疾病负担[J].中华流行病学杂志,2014,35(6):65-68.
- [4] Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment: A Scientific Statement From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research[J]. Circulation, 2008, 117(25):e510-e526.
- [5] 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.
- [6] 中华医学会心血管病学分会高血压学组.利尿剂治疗高血压的中国专家共识[J].中华高血压杂志,2011,19(3):214-222.
- [7] Hayashi K, Wakino S, Sugano N, et al. Ca^{2+} channel subtypes and pharmacology in the kidney[J]. Circ Res, 2007, 100(3):342-353.
- [8] 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):569-72.
- [9] 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.
- [10] 孙宁玲.高血压治疗学[M].北京:人民卫生出版社,2009.
- [11] Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2014, 16(1):14-26.
- [12] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. J Hypertens, 2013, 31(7):1281-1357.
- [13] Zanchetti A, Hennig M, Baurecht H, et al. Prevalence and incidence of the metabolic syndrome in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) and its relation with carotid intima-media thickness[J]. J Hypertens, 2007, 25(12):2463-2470.
- [14] 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.血管紧张素转换酶抑制剂在心血管病中应用中国专家共识[J].中华心血管病杂志,2007,35(2):97-106.
- [15] López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology[J]. Eur Heart J, 2004, 25(16):1454-1470.

- [16] 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.
- [17] 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和治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(5): 353-367.
- [18] 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.
- [19] 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 Foundation/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.
- [20] No authors listed. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial[J]. *Lancet*, 1999, 353(9146):9-13.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] 刘力生. 高血压[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 1118-1128.
- [24] 第八届中华肾脏病学会慢性肾脏病高血压治疗专家协作组. α/β 受体阻滞剂在慢性肾脏病高血压治疗中的实践指南[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(48): 3813-3814.
- [25] 郭冀珍. β 受体阻滞剂及/或 α 受体阻滞剂在治疗高血压中的地位[J]. *心脑血管病防治*, 2006, 10(5): 275-277.
- [26] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(28):2159-2219.
- [27] 刘坚, 石磊. 国家基本药物应用指南[M]. 广州: 华南理工大学出版社, 2011: 188-190.
- [28] 师海波, 王克林. 临床最新药物手册[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2008: 676-680.
- [29] 《单片复方制剂降压治疗中国专家共识》专家组, 中华医学会心血管病学分会, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 单片复方制剂降压治疗中国专家共识[J]. *中华高血压杂志*, 2012, 20(7): 624-628.
- [30] 刘力生, 王文, 姚崇华, 等. 中国高血压防治指南(2009年基层版)[J]. *中华高血压杂志*, 2010, 18(1): 11-30.
- [31] 刘靖. 传统复方降压药与现代复方降压药的利弊[J]. *中华高血压杂志*, 2009, 17(11): 964-967.
- [32] 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国医师协会高血压专家委员会, 《中华高血压杂志》编辑委员会. 血管紧张素受体拮抗剂/氢氯噻嗪固定复方制剂治疗高血压临床应用中国专家共识[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2013, 5(2): 34-43.
- [33] 冯颖青, 孙宁玲, 李勇, 等. β 受体阻滞剂在高血压应用中的专家指导建议[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2013, 5(4): 58-66.
- [34] Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons[J]. *Circulation*, 2014, 130(19):1749-1767.
- [35] Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, et al. Treatment of Hypertension in Patients With Coronary Artery Disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension[J]. *Circulation*, 2015, 131(19):e435-e470.
- [36] Zoni-Berisso M, Filippi A, Landolina M, et al. Frequency, patient characteristics, treatment strategies, and resource usage of atrial fibrillation (from the Italian Survey of Atrial Fibrillation Management [ISAF] study)[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 111(5):705-711.
- [37] ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension[J]. *J Hypertens*, 2013, 31(10):1925-1938.
- [38] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(21):e1-e76.
- [39] Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, et al. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews[J]. *Stroke*, 2004, 35(3):776-785.
- [40] Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2014, 45(12):3754-3832.
- [41] Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2014, 45(7):2160-2236.
- [42] Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, et al. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: valsartan in elderly isolated systolic hypertension study[J]. *Hypertension*, 2010, 56(2):196-202.

- [43] Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the second international consensus conference on home blood pressure monitoring[J]. *J Hypertens*, 2008, 26(8):1505-1526.
- [44] 中华医学会老年医学分会, 中国医师协会高血压专业委员会. 老年人高血压特点与临床诊治流程专家建议[J]. *中华高血压杂志*, 2014, 22(7): 620-628.
- [45] Wachtell K, Lehto M, Gerds E, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) Study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45:712-719.
- [46] 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 randomised trial[J]. *Lancet*, 2004, 363(9426):2022-2031.
- [47] The ACTIVE I Investigators. Irbesartan in Patients with Atrial Fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(10):928-938.
- [48] Yamashita T, Inoue H, Okumura K, et al. Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs. dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II study)[J]. *Europace*, 2011, 13(4):473-479.
- [49] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(21):e1-e76.
- [50] Czernichow S, Ninomiya T, Huxley R, et al. Impact of blood pressure lowering on cardiovascular outcomes in normal weight, overweight, and obese individuals: the Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study trial[J]. *Hypertension*, 2010, 55(5):1193-1198.
- [51] Reisin E, Weir MR, Falkner B, et al. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. Treatment in Obese Patients With Hypertension (TROPHY) Study Group[J]. *Hypertension*, 1997, 30(1 Pt 1):140-145.
- [52] Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol[J]. *Lancet*, 2002, 359(9311):995-1003.
- [53] Gupta AK, Dahlof B, Dobson J, et al. Determinants of new-onset diabetes among 19, 257 hypertensive patients randomized in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Blood Pressure Lowering Arm and the relative influence of antihypertensive medication[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(5):982-988.
- [54] Reisin E, Graves JW, Yamal JM, et al. Blood pressure control and cardiovascular outcomes in normal-weight, overweight, and obese hypertensive patients treated with three different antihypertensives in ALLHAT[J]. *J Hypertens*, 2014, 32(7): 1503-1513.
- [55] Bombardier AS, Muskala P, Bald E, et al. Low-dose spironolactone, added to long-term ACE inhibitor therapy, reduces blood pressure and urinary albumin excretion in obese patients with hypertensive target organ damage[J]. *Clin Nephrol*, 2009, 72(6):449-456.
- [56] Garg R, Kneen L, Williams GH, et al. Effect of mineralocorticoid receptor antagonist on insulin resistance and endothelial function in obese subjects[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(3):268-272.
- [57] Kelly AS, Gonzalez-Campoy JM, Rudser KD, et al. Carvedilol-lisinopril combination therapy and endothelial function in obese individuals with hypertension[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2012, 14(2):85-91.
- [58] Lehtonen A. Doxazosin effects on insulin and glucose in hypertensive patients. The Finnish Multicenter Study Group[J]. *Am Heart J*, 1991, 121(4 Pt 2):1307-1311.
- [59] Davis BR, Cutler JA, Furberg CD, et al. Relationship of antihypertensive treatment regimens and change in blood pressure to risk for heart failure in hypertensive patients randomly assigned to doxazosin or chlorthalidone: further analyses from the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial[J]. *Ann Intern Med*, 2002, 137(5 Part 1):313-320.

收稿日期: 2015-05-31