

第二十四章 抗高血压药 (anti-hypertensive drugs)

李 玲

第二军医大学药理学教研室



血压水平分类和定义

分类	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)
正常血压	<120 和	<80
正常高值血压	120~139 和 (或)	80~89
高血压	≥ 140 和 (或)	≥ 90
1级高血压 (轻度)	140~159 和 (或)	90~99
2级高血压 (中度)	160~179 和 (或)	100~109
3级高血压 (重度)	≥ 180 和 (或)	≥ 110
单纯收缩期高血压	≥ 140 和	<90

注：当收缩压和舒张压分属于不同级别时，以较高的分级为准。

高血压的分型



❖ **原发性高血压**（95%）：病因不明

❖ **继发性高血压**（1%~5%）：常见病因为

肾实质性：急慢性肾炎、多囊肾、痛风性肾病、
糖尿病肾病、狼疮性肾炎、肾肿瘤等

内分泌性：原醛症、嗜铬细胞瘤、库欣综合征、

肾血管性：肾动脉狭窄（主干或分支）

睡眠呼吸暂停综合征

精神心理问题



高血压病的概况

- ❖ 高血压是最常见的心血管病。
- ❖ 高血压常常无症状，也称为“无声杀手”。
- ❖ 全球高血压患者**15亿**，其引发的心脏病和脑卒中，每年可导致全球**940万人**死亡。
- ❖ 中国高血压患者已突破**3.3亿**，每3人名成人中有1人患高血压，每年**350万人**死亡与高血压有关。
- ❖ 我国高血压患病越来越年轻化，25岁至34岁的年轻男性中高血压患病率高达**20.4%**。
- ❖ 我国高血压普遍存在着**患病率高、死亡率高、残疾率高的“三高”**和**知晓率低（30.2%）、治疗率低（24.7%）、控制率低（6.1%）**的“三低”特点

高血压是心血管疾病的危险因素*



冠脉综合征



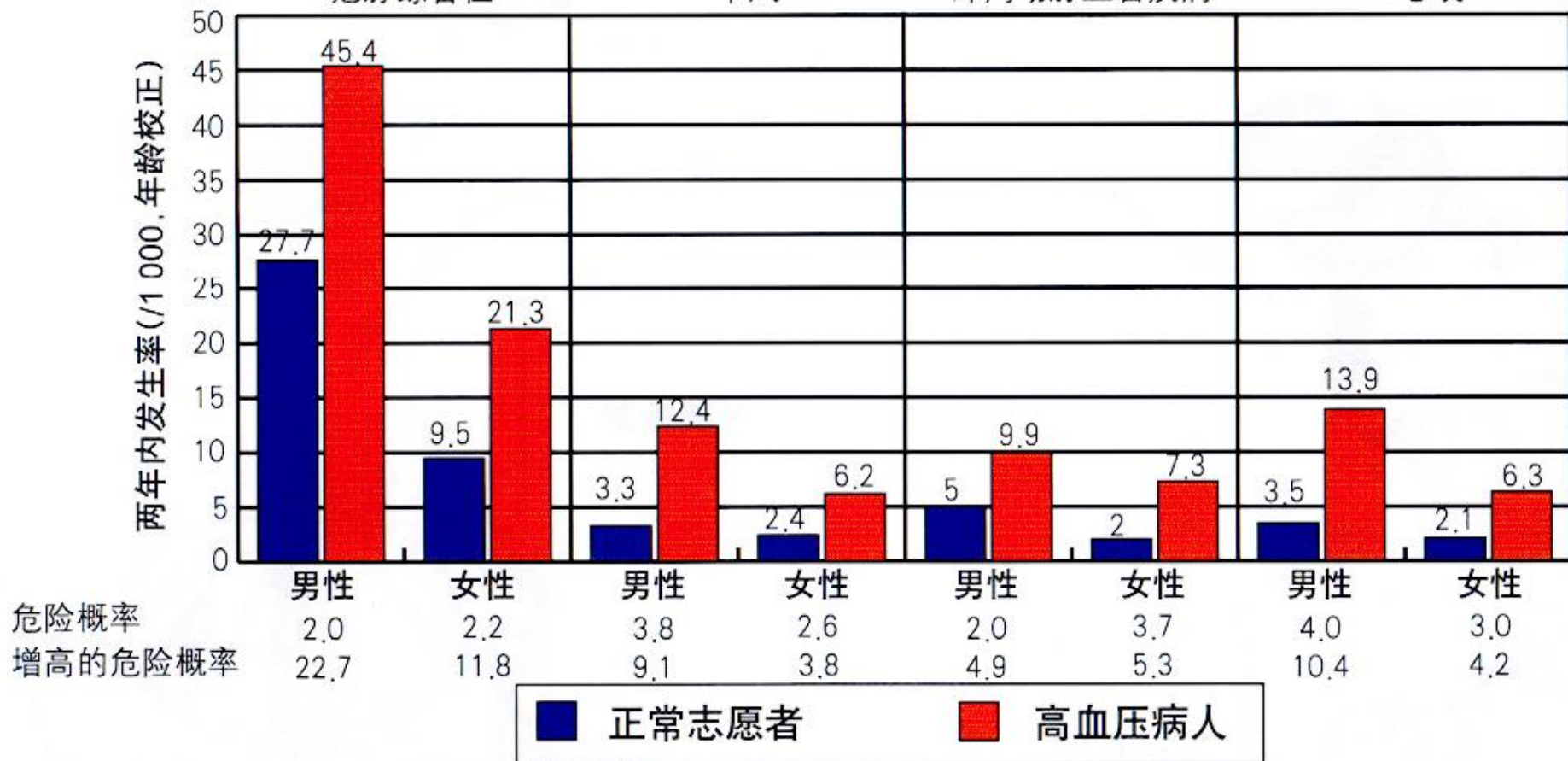
中风



外周动脉血管疾病



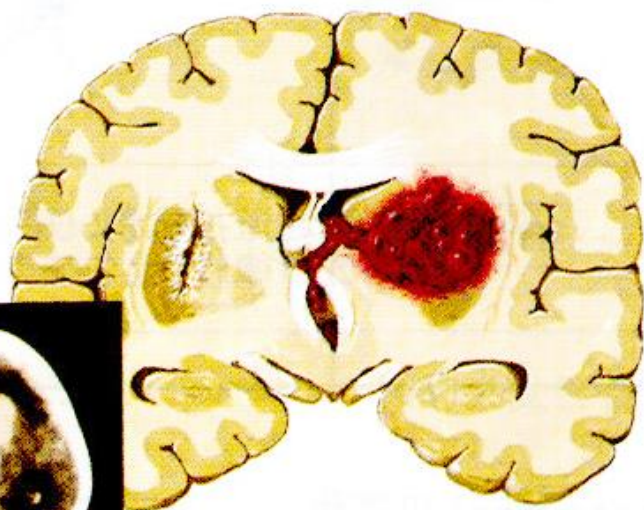
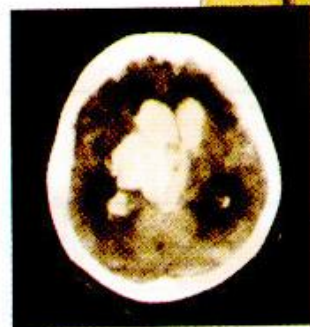
心衰



* 根据 Framingham 研究中 35-64 岁高血压病人的状况

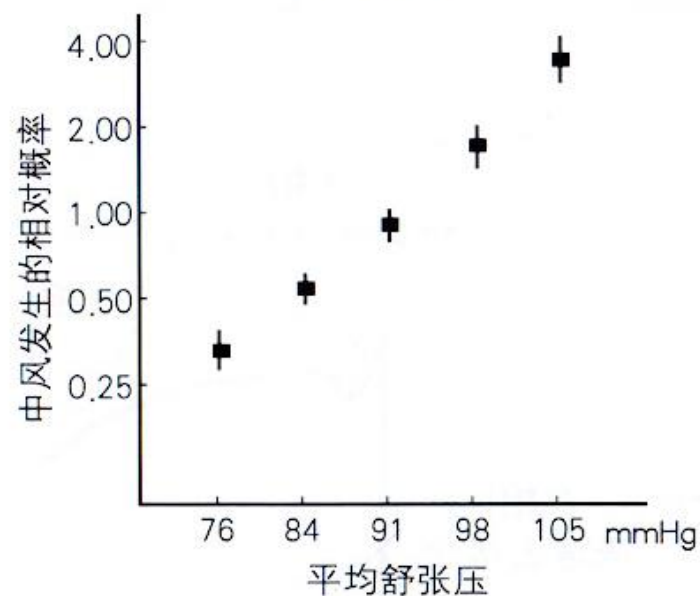
血压的水平与心血管疾病事件的相关性[†]

中风



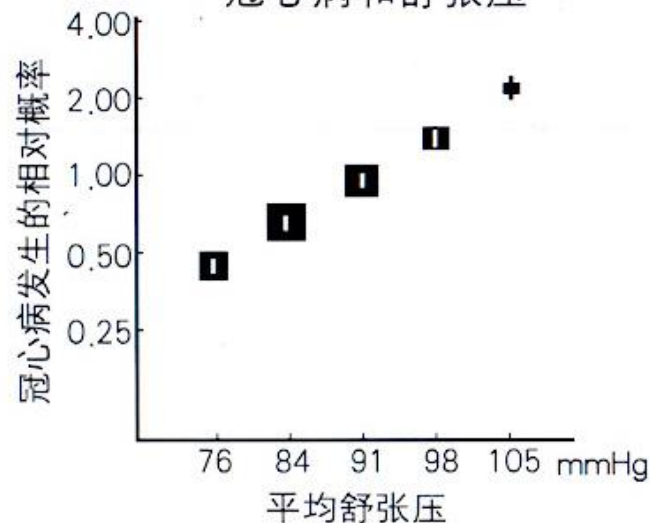
中风引起颅内
壳和脑室出血

中风和舒张压

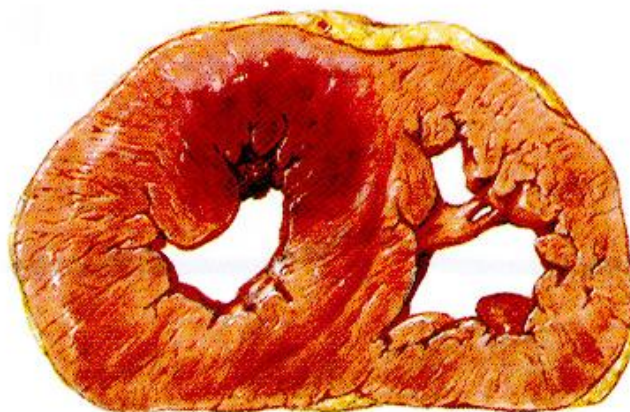


冠心病

冠心病和舒张压



冠心病中的心肌肥厚

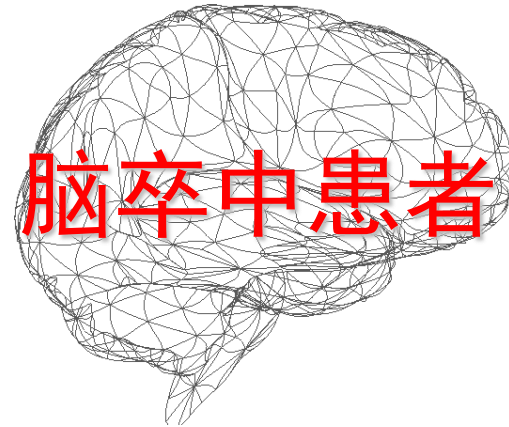


心绞痛

[†]舒张压对中风和冠心病相对发生概率的影响

高血压病的危害

- 高血压是**心脏病、脑卒中、肾病和糖尿病**发病和死亡的最大的危险因素，70%脑卒中、50%心脏病发生与高血压有关；医药费每年400亿元。
- 每年的**10月8日**定为“**全国高血压日**”。
- 每年5月7日为世界高血压日。



定期测量高血压



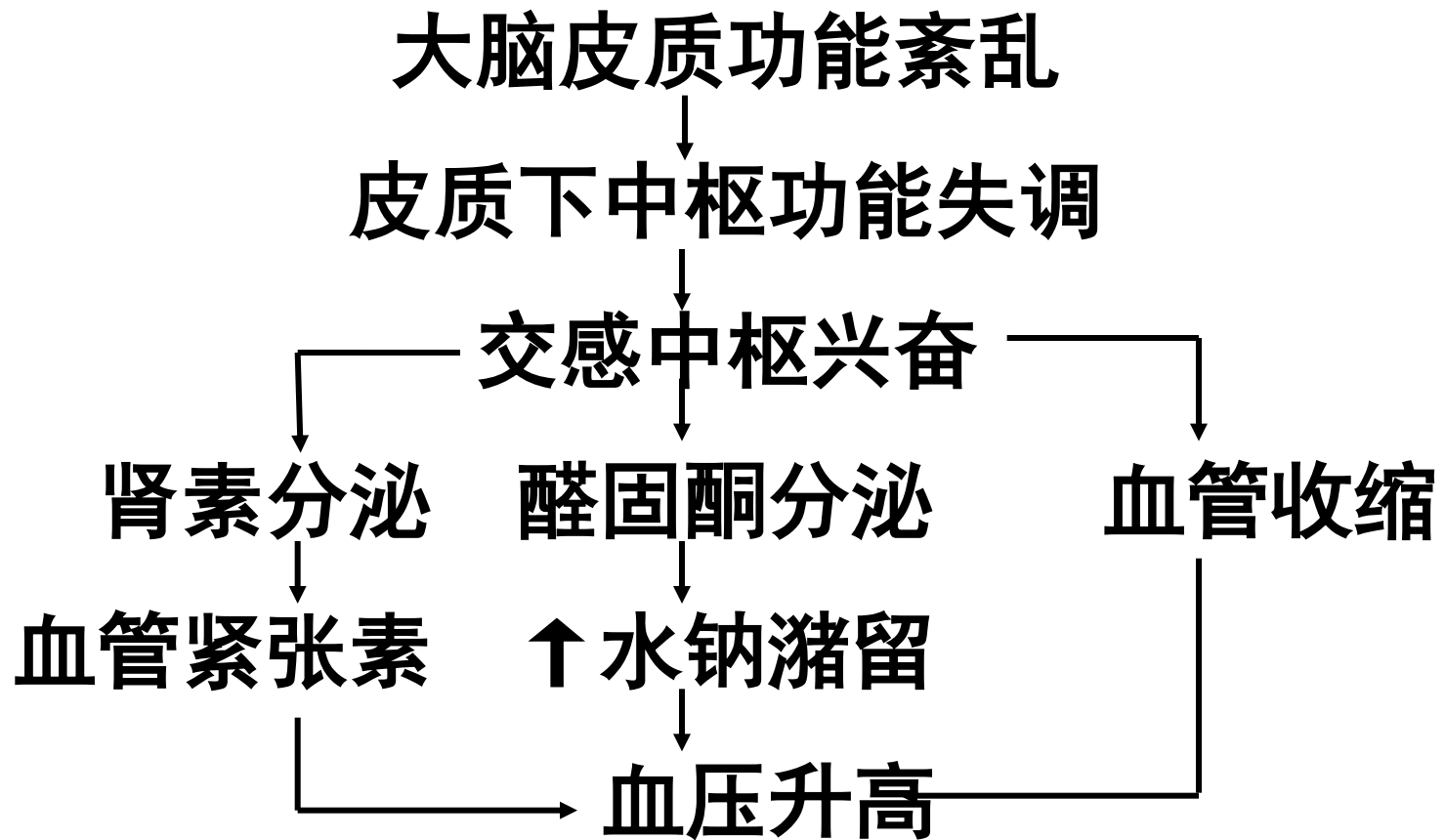
- ❖ 正常成年人每2年至少测量1次BP
- ❖ 35岁以上的所有就诊患者均应测量BP
- ❖ 易患高BP的高危人群，每6个月至少测量1次BP
- ❖ 高BP患者BP达标者，每周测量血压1~2天；BP未达标者，每天测量1次BP
- ❖ 提倡高BP患者进行家庭BP测量

高血压的治疗

- ❖ 长期坚持改变不良生活方式
- ❖ 定期测量血压（家庭，诊所）
- ❖ 大多数患者需要**规范化降压药**长期治疗
- ❖ 降压治疗要使BP达标， $BP < 140/90 \text{ mmHg}$
- ❖ 不听信小广告或伪科学宣传；不能用保健品、保健理疗或食疗替代降压药
- ❖ 控制高BP可降低40%~50%的脑卒中和15 %~ 30%心脏病发生风险



高血压的神经-肾素学说





抗高血压药物分类（一）

- **利尿药**：氢氯噻嗪
- **交感神经抑制药**
 - 中枢性抗高血压药：可乐定、利美尼定
 - 神经节阻断药：樟磺咪芬
 - 去甲肾上腺素能神经末梢阻滞药：利血平、胍乙啶
 - 肾上腺素受体阻断药**：哌唑嗪、普萘洛尔
- **扩血管药**：肼屈嗪、硝普钠



抗高血压药物分类（二）

- 肾素-血管紧张素系统抑制药

血管紧张素转化酶(ACE)抑制药：卡托普利

血管紧张素II受体阻断药：氯沙坦

肾素抑制药：雷米克林

- 钙通道阻滞药：硝苯地平



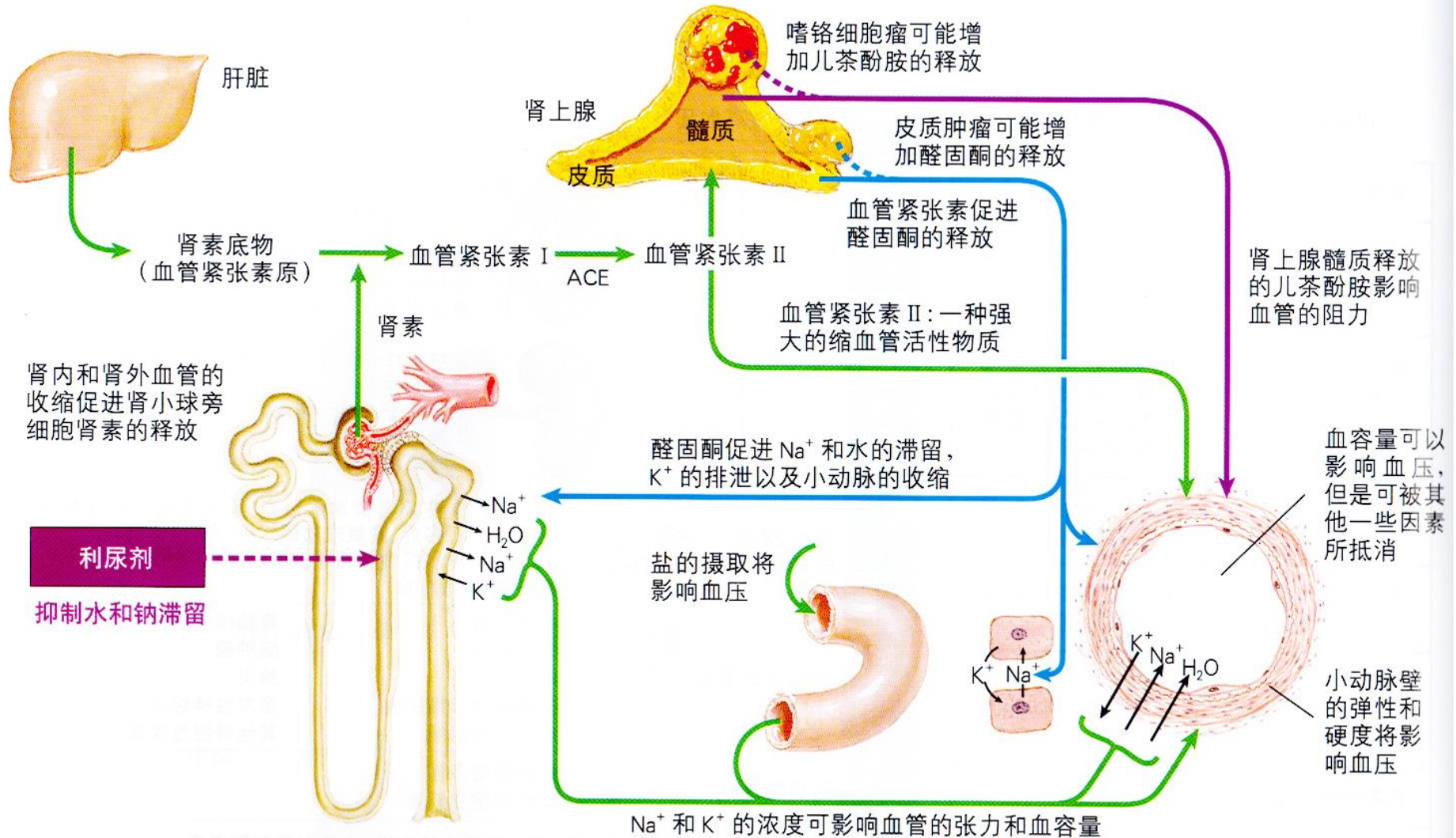
利尿药降压的作用机制

- 早期：排钠利尿→ 血容量↓
- 长期：降低血管阻力，非直接作用

排 Na^+ →VSMC内 Na^+ ↓→ $\text{Na}^+\text{Ca}^{2+}$ 交换↓
→ 胞内 Ca^{2+} ↓→ 血管扩张

利尿药降压的作用机制

利尿剂的降压作用



利尿药-氢氯噻嗪

■ 临床应用

单用-轻度；合用-中重度

■ 不良反应

长期大剂量用，低血钾、高血糖、
高血脂、高尿酸



吲达帕胺

- 为磺胺类利尿药，具有利尿和钙拮抗作用，是一种强效，长效的降压药
- 用于治疗高血压。对轻、中度原发性高血压效果良好，可单独服用，也可与其他降压药合用。
- 治疗充血性心力衰竭时的水钠潴留





钙通道阻滞药的作用机制

❖ 高血压的病理基础

小动脉痉挛性收缩 → 周围血管阻力↑
→ 血压↑。

❖ 钙通道阻滞药的作用机制

Ca^{2+} 内流↓ → 血管舒张 → 外周阻力↓ → 血压↓。



钙通道阻滞药的作用特点

- ❖ 药效与治疗前血压水平有关；
- ❖ 药效与剂量有关；
- ❖ 不良反应较少；
- ❖ 能保护血管，减轻对心脏和肾的损害。



钙通道阻滞药的分类

	代表药物	作用特点
第一代	硝苯地平、维拉帕米、地尔硫卓	量效关系难以预测；引起反射性心动过速；作用时间短；血管选择性差
第二代	第一代缓释制剂； 尼群地平、非洛地平	血管扩张所致的副作用减轻； 血管选择性提高；但生物利用度较低，血药浓度波动较大
第三代	氨氯地平、苕普地尔、拉西地平	生物利用度高，血药浓度波动小； 作用时间长；选择性舒张外周血管以发挥持续稳定的降压作用



硝苯地平

nifedipine,心痛定

- ❖ **短效，价廉，国内最常用，适于各型高血压；**
- ❖ **扩张血管明显；**
- ❖ **起效快且完全：口服20min或舌下含服2min起效**
- ❖ **不良反应：短效制剂能增加心梗危险；
给药5h后血压会反跳，难于平稳控制；**
- ❖ **应优选缓释制剂：硝苯地平（波依定）。**



尼群地平

nitrendipine, 落普思

- ❖ 选择性作用于血管平滑肌；
- ❖ 对心脏抑制轻，不影响传导功能；
- ❖ 首过效应明显，生物利用度低。



氨氯地平

Amlodipine, 络活喜

- ❖ 长效： $t_{1/2}$ 为 35~50h， 1次/1日
- ❖ 生物利用度高： 达90%
- ❖ 血药浓度波动小



β 受体阻断药的概述

❖ 作用机制

阻断心脏 β_1 -R, 心输出量↓

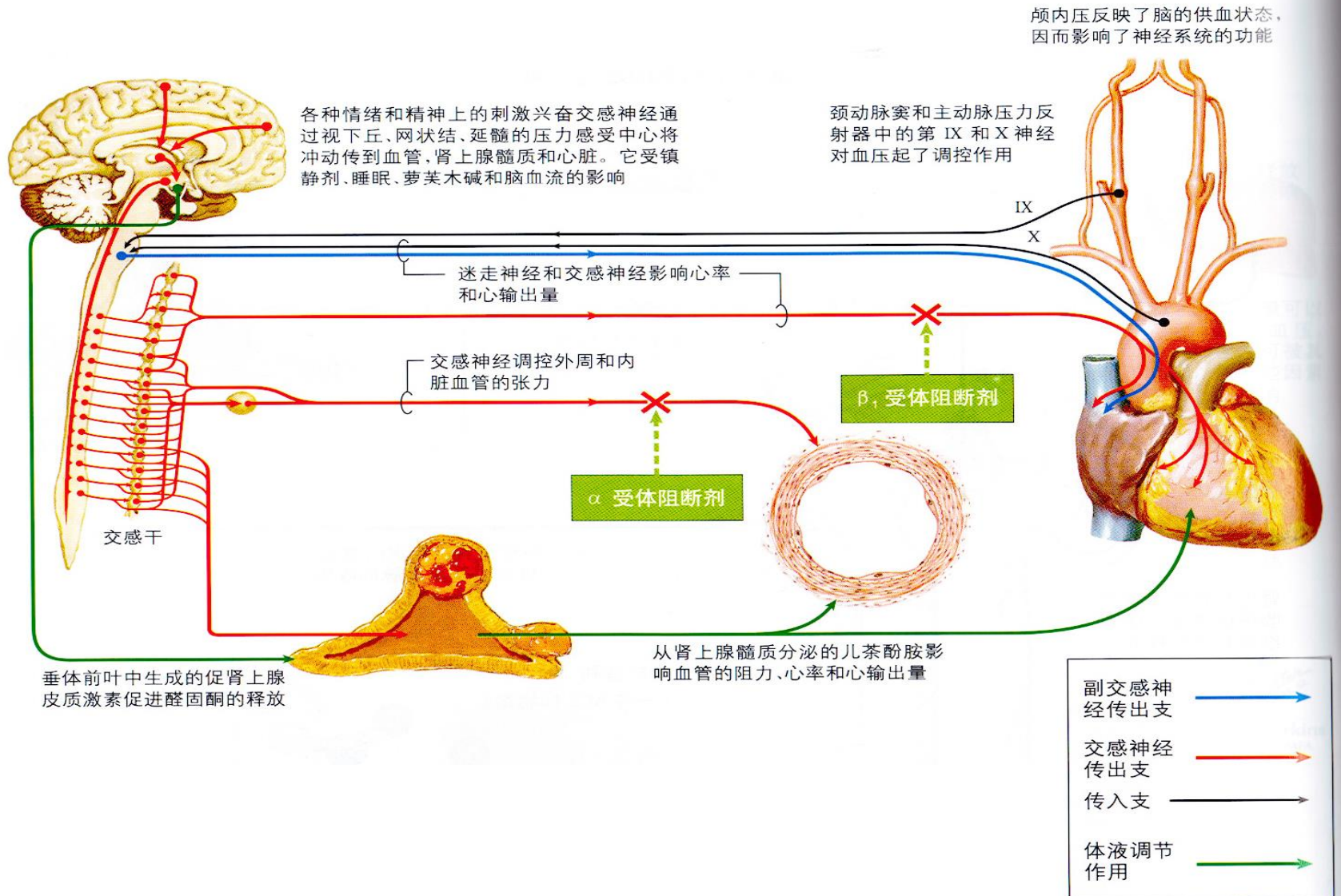
阻断近球小体 β_1 -R, 肾素分泌↓

↓交感神经末梢突触前膜 β -R, 抑制正反馈

阻断中枢 β -R, ↓外周交感N敏感性

β 受体阻断药

β 和 α 受体阻断剂的抗高血压作用





β 受体阻断药的概述

- ❖ **临床应用**：轻、中度高血压有效；
高血压伴心绞痛者
- ❖ **不良反应**：心血管反应、诱发或加剧支气管哮喘、反跳现象
- ❖ **常用药物**：普萘洛尔、美托洛尔、
阿替洛尔



拉贝洛尔 labetalol

❖作用机制

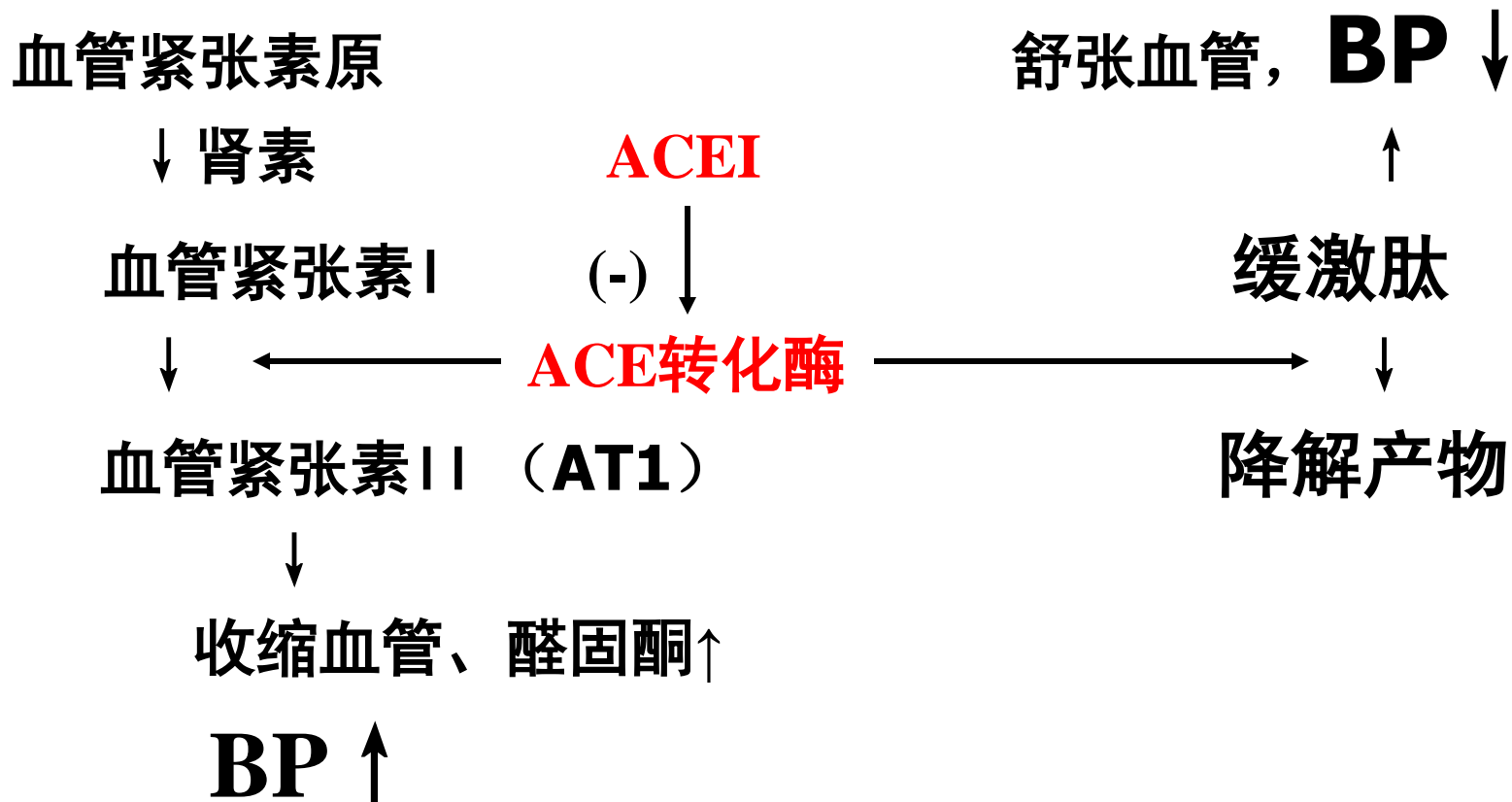
阻断 β 受体 $>$ α_1 受体 $>$ α_2 受体
抑制心脏，扩张血管， \downarrow 血压

❖临床应用

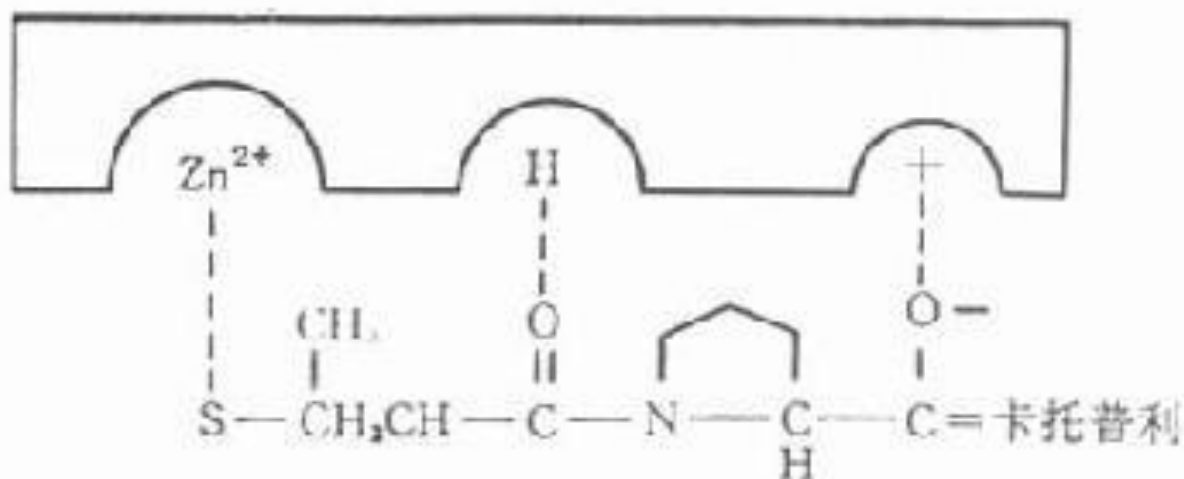
治疗各型高血压、高血压危象。

肾素-血管紧张素系统

(renin angiotensin system)



血管紧张素转化酶抑制剂的结构和分类



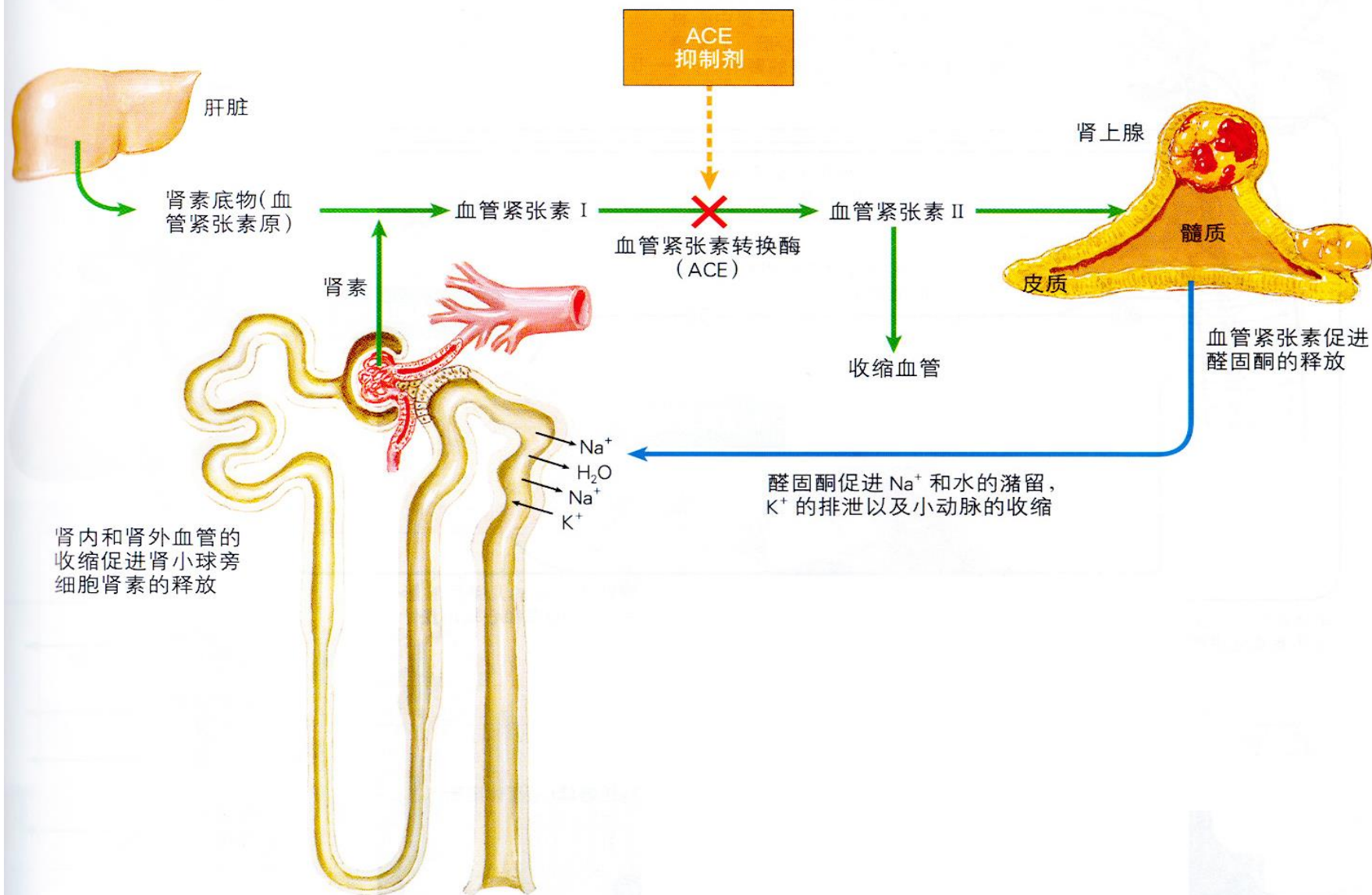
1. 含有巯基($-SH$): 如卡托普利
2. 含有羧基($-COOH$): 如依那普利, 雷米普利, 赖诺普利
3. 含有磷酸基(POO^-): 如福辛普利

血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)的作用机制

- ❖ 阻止AngII的生成及其作用
- ❖ 保存缓激肽的活性：舒张血管
- ❖ 保护血管内皮细胞与抗动脉粥样硬化作用：
逆转高BP、心衰、动脉硬化与高血脂引起的
内皮细胞损伤
- ❖ 抗心肌缺血与心肌保护作用
- ❖ 增加对胰岛素敏感性
- ❖ 阻止心血管病理性重构

血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)的作用机制

ACE 抑制剂的降压作用





ACEI的特点

- ❖ 适于各型高血压，降压时不伴有反射性心率加快；
- ❖ 长期应用，不易引起电解质紊乱和脂质代谢障碍，可降低肾小球损伤的可能性；
- ❖ 可防止和逆转血管壁的增厚和心肌细胞增生肥大。



ACEI的临床应用

❖ **高血压**：轻中度高BP单用，加用利尿药增效；
肾血管性高血压特别有效；逆转心血管病理
性重构。

**高血压伴心力衰竭或糖尿病、肾病，ACEI是
首选**

❖ **充血性心力衰竭与心肌梗死**：降低死亡率，
改善预后

❖ **糖尿病肾病和其他肾病**：肾保护作用与降压
无关，是舒张肾出球小A结果

血管紧张素转化酶抑制剂的不良反

- ❖ 咳嗽：刺激性干咳（8%-15%）（缓激肽和前列腺素、P物质在肺内蓄积）交叉性 依那普利与赖诺普利咳嗽发生率高于卡托普利，福辛普利较低
- ❖ 首剂低血压：首次半片
- ❖ 高血钾：Ang II \downarrow \rightarrow 醛固酮 \downarrow \rightarrow 血钾 \uparrow
- ❖ 致畸：妊娠第2和第3期可引起胎儿畸形，发育不良甚至死胎
- ❖ 低血糖：特别是卡托普利能增强对胰岛素的敏感性，降低血糖
- ❖ 肾功能损伤：对肾A阻塞或肾A硬化造成的双侧肾血管病患者，ACEI加重肾功能损伤， \uparrow 血浆肌酐，甚至氮质血症（ACEI舒张出球小A， \downarrow 肾灌注压，导致GFR和肾功能 \downarrow ）
- ❖ 味觉异常，皮疹，血管神经性水肿（发生于嘴唇，舌头，口腔，鼻部与面部其他部位，与缓激肽或其代谢产物有关

卡托普利

captopril, 开博通



- ❖ 首个临床口服有效的含巯基ACE抑制药（1981年FDA批准）；
- ❖ 常用量：口服25~100mg，一日2~3次，饭前1小时服用。（不方便）
- ❖ 能有效治疗糖尿病性高血压；
- ❖ 临床最常见的不良反应是干咳。

长效强效ACEI



❖ 福辛普利（蒙诺）：强效、长效

较卡托普利强3倍；适用于各种类型的高血压患者，对心脑血管有保护作用。有10%~20%的患者使用后，会有干咳的反应。妊娠及肾动脉狭窄时应慎用。

❖ 贝那普利（洛汀新）：治疗各期高血压、充血性心力衰竭及进行性慢性肾功能不全等

1次/日





血管紧张素 II 受体阻断药的概述

- ❖ 1994年首次上市，已形成“沙坦类”系列药物；疗效确切，全球市场份额已据各类抗高血压的首位。
- ❖ **作用机制**：选择性阻断 AT_1 受体，阻断AngII收缩血管和刺激醛固酮分泌的作用。
- ❖ **临床应用**：各型高血压。
- ❖ **不良反应**：较少。
- ❖ **常用药物**：氯沙坦、缬沙坦、厄贝沙坦。

氯沙坦

losartan, 科素亚



- ❖ 1994年上市，为首个沙坦类药物；
- ❖ 药效强、作用时间长、耐受性好；
- ❖ 无干咳；
- ❖ 对肾有保护作用。

缬沙坦

valsartan, 代文



- ❖ 缬沙坦胶囊，ARB，
- ❖ 用于治疗轻、中度原发性高血压及肾损害所致继发性高血压
- ❖ 与留钾利尿剂（如螺内脂、氨苯喋啶、阿米洛利）联合应用时，补钾或使用含钾制剂可导致**血钾浓度升高**。因此，联合用药需要格外注意

Angiotensinogen

Renin

Ang I (1-10)

ACE2

Ang-(1-9)

ACE

Endopeptidases

ACE

Ang II (1-8)

ACE2

Ang-(1-7)

AT₁R

Vasoconstriction

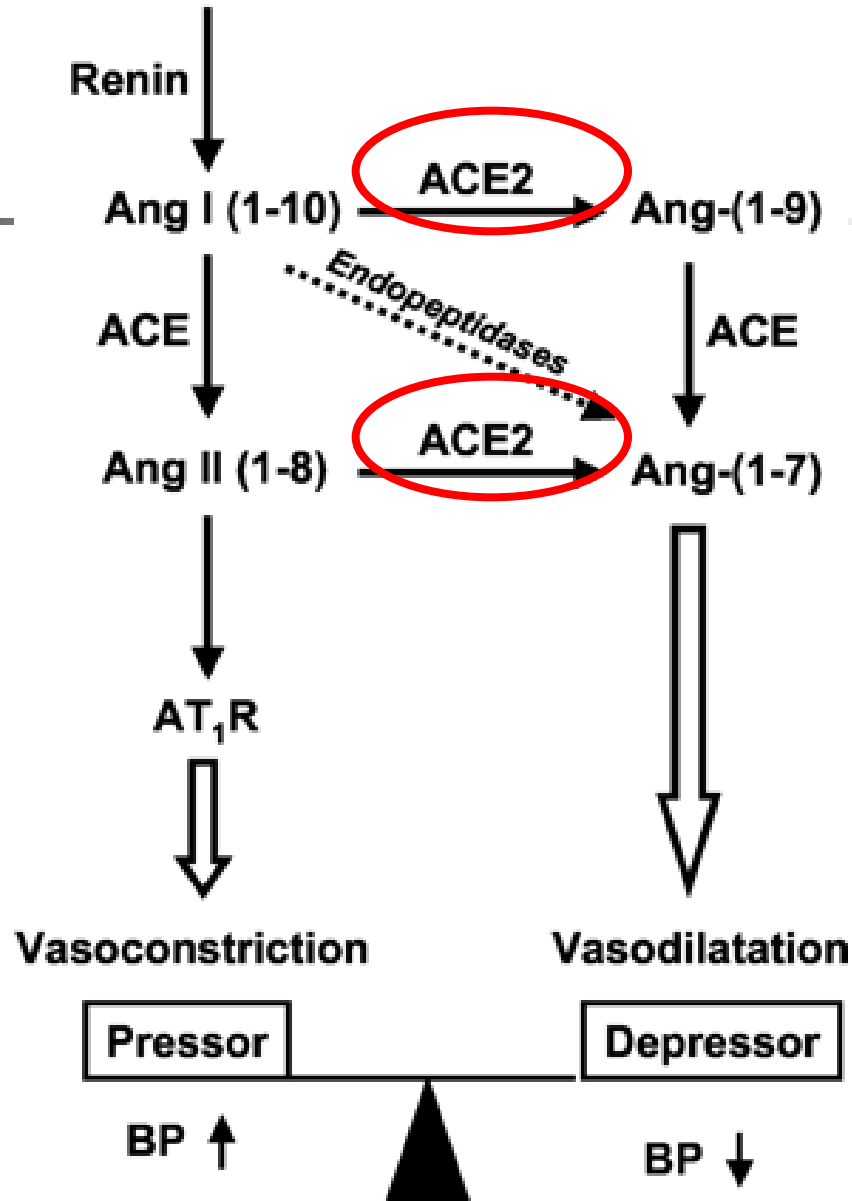
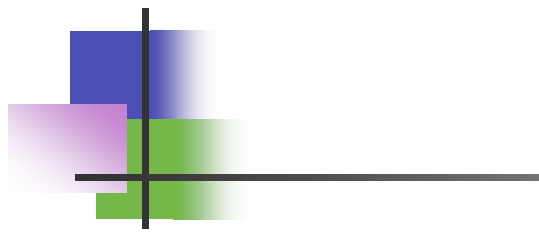
Vasodilatation

Pressor

Depressor

BP ↑

BP ↓



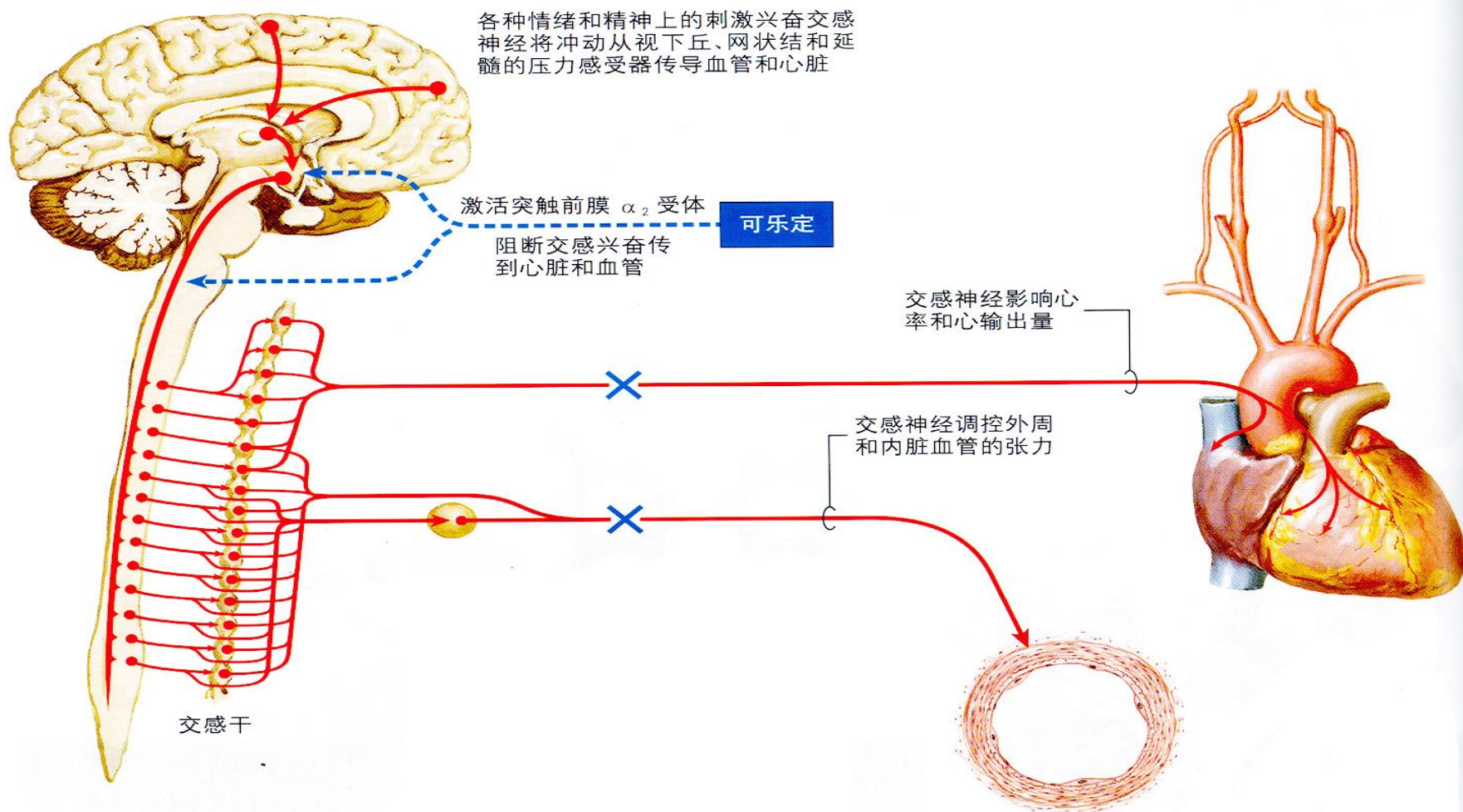


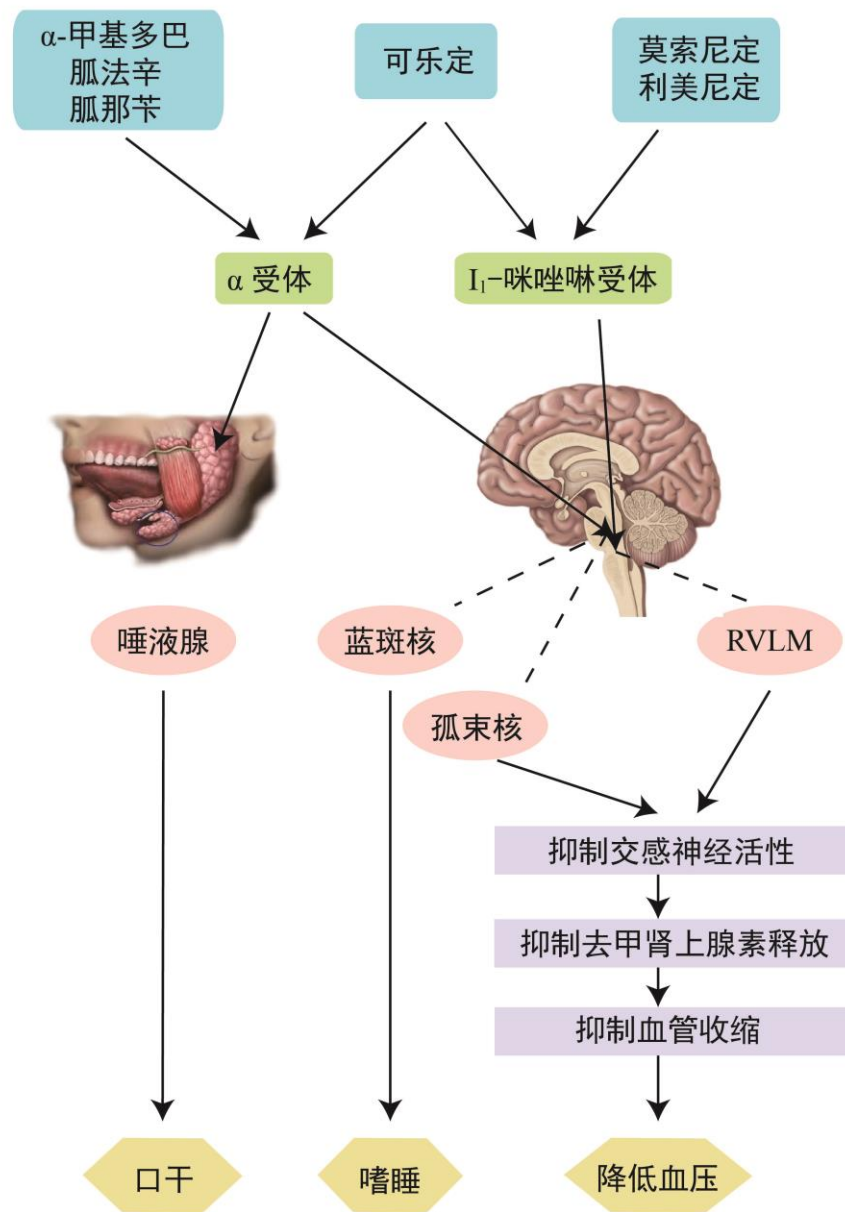
中枢性抗高血压药的作用机制

- ❖ 激动延髓孤束核次一级神经元突触后膜的 α_2 受体和延髓头端腹外侧部的 I_1 -咪唑啉受体 $\rightarrow \downarrow$ 外周交感神经活性 \rightarrow BP \downarrow （产生镇静等不良反应的原因）
- ❖ 激动外周交感神经突触前膜的 α_2 受体及其相邻的咪唑啉受体 $\rightarrow \downarrow$ NA释放 \rightarrow BP \downarrow
（高浓度 \uparrow 突触后膜的 α_2 受体，血管收缩， \downarrow 降压作用）

中枢性抗高血压药的作用机制

可乐定的抗高血压作用





RVLM (rostral ventrolateral medulla medulla): 延髓嘴端腹外侧区



中枢性抗高血压药的作用机制

- ❖ 激动中枢阿片受体，外周血管扩张，BP ↓; 治疗吗啡类药物的戒断症状。(也可戒烟、戒酒、戒毒甚至戒赌)
- ❖ 代表药物：**可乐定、甲基多巴、莫索尼定**



中枢性抗高血压药

❖ 临床应用

其他药无效的中度高血压；

↓胃肠道分泌和运动，兼患**溃疡病**者；

控制吗啡类的戒断症状。

❖ 不良反应

口干,便秘,嗜睡,抑郁,眩晕,血管性水肿,腮腺肿痛,恶心,心动过缓,食欲不振,停药反跳



甲基多巴

methyldopa

❖ 作用机制

在脑内转变为 α -甲基NA，作用于抑制性神经元突触后膜 α_2 -R， \downarrow NA的释放。

❖ 临床应用

中、重度高血压，尤其适合肾性高血压



莫索尼定

moxonidine

- 第二代中枢性降压药
- 激动中枢咪唑啉受体而发挥降压作用
- $t_{1/2}$ 较长，1次/1日
- 用于轻、中度高血压患者
- 对 α_2 受体作用弱，不良反应较少

硝普钠

Sodium nitroprusside

直接扩血管药

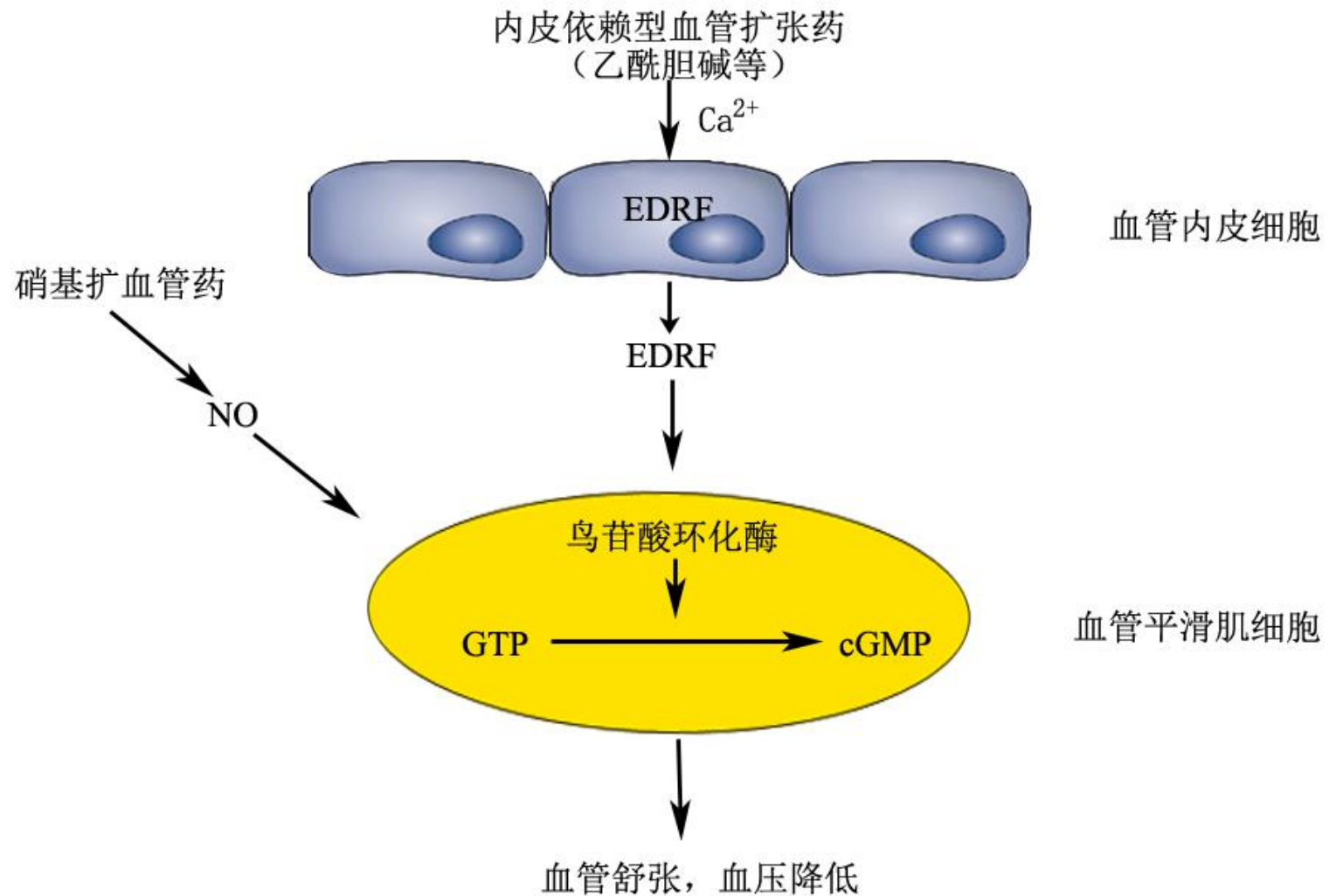
■ 作用特点：

对小动脉、小静脉及微静脉均有扩张作用
降压作用强，起效快，维持时间短

■ 临床应用：高血压危象、高血压脑病、伴有急性心肌梗死或心力衰竭的高血压患者

硝普钠作用机制

直接扩血管药





肼屈嗪

hydralazine, 肼苯哒嗪

直接扩血管药

- **作用机制**
 - 促进血管内皮细胞NO生成→血管舒张
 - 血管平滑肌细胞膜超极化，钙内流受阻，血管平滑肌松弛
- **作用特点**
 - 舒张小动脉，TPVR↓，伴心肾脑血流↑
 - 伴P↑，CO↑，肾素↑，水钠潴留。
- **临床应用**：合用治疗中、重度高血压。
- **不良反应**：系统性红斑狼疮。

哌唑嗪 Prazosin

α_1 受体阻断药

■ 作用机制

高度选择性阻断突触后膜 α_1 受体→容量血管和阻力血管扩张→血压↓

■ 作用特点

不引起心率加快，对心输出量无明显影响；
对肾血流量和肾小球滤过率无影响；
显著↓TG、LDL和VLDL，↑HDL；
对糖耐量无影响

■ 不良反应：

首剂现象：眩晕，头痛，心悸，出汗

CNS：紧张，头晕，精神不振，抑郁，视物模糊

恶心，呕吐，腹泻，阳痿，尿失禁，鼻塞，耳鸣及口干

利血平

reserpine 去甲肾上腺素能神经末梢阻滞药



- **作用机制：**递质耗竭
- **作用特点：**缓慢、温和、持久
1周显效，2~3周达峰，停药3~4周仍有效
降压时 $P\downarrow$ ， $CO\downarrow$ ，肾素 \downarrow ，水钠潴留
- **临床应用：**合用治疗轻度高血压。
- **不良反应：**鼻塞,口干,镇静,**抑郁**,腹泻,皮疹,大剂量可出现面红,心律失常,心绞痛,心动过缓等



米诺地尔 minoxidil

钾通道开放药

❖**作用机制**：促进血管平滑肌细胞膜ATP敏感钾通道开放，钾外流 \uparrow ，膜超极化，钙通道难于激活，钙内流减少，松弛血管平滑肌。

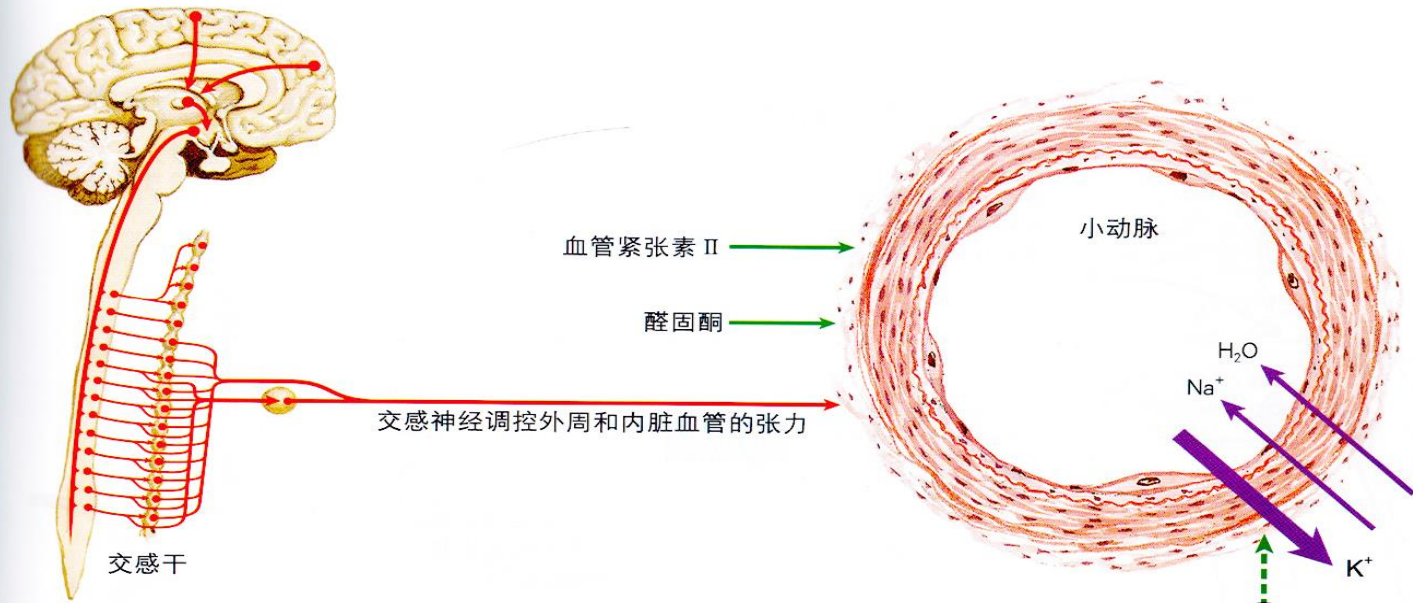
❖**作用特点**

强大，持久：服药后2~3 h 出现最大降压作用，持24h或更长75 h

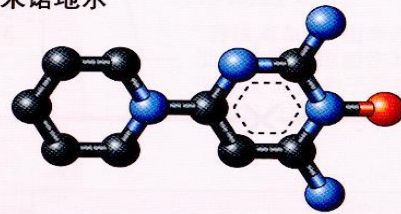
降压时伴 $P\uparrow$ ， $CO\uparrow$ ，肾素 \uparrow ，水钠潴留

❖**临床应用**：**难治性高血压**（严重原发性或肾性高血压）

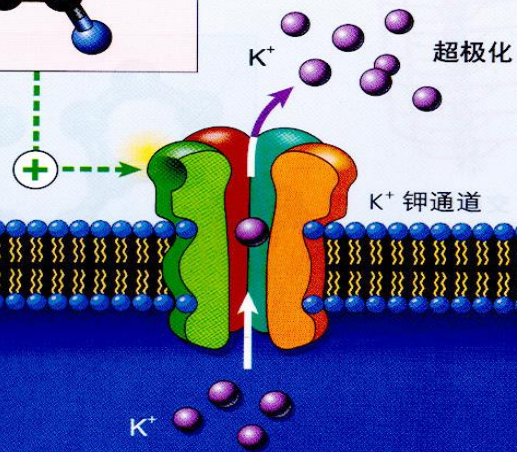
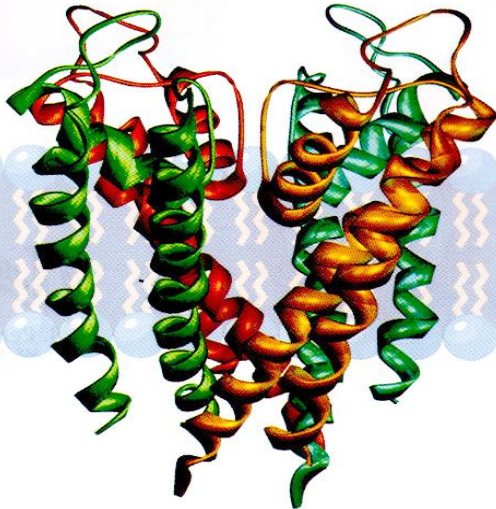
米诺地尔的降压作用



米诺地尔



K⁺ 钾通道



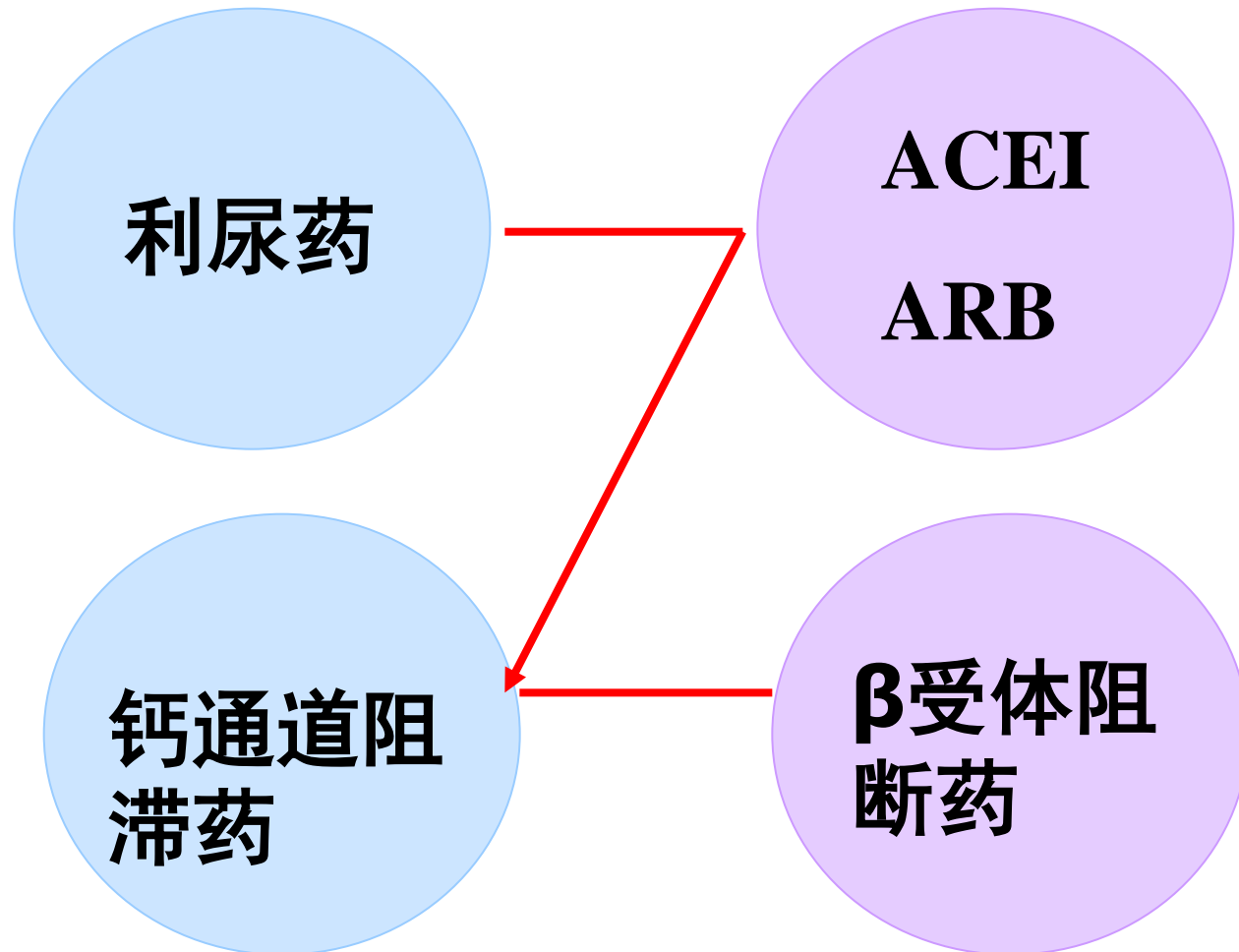


抗高血压药的用药原则

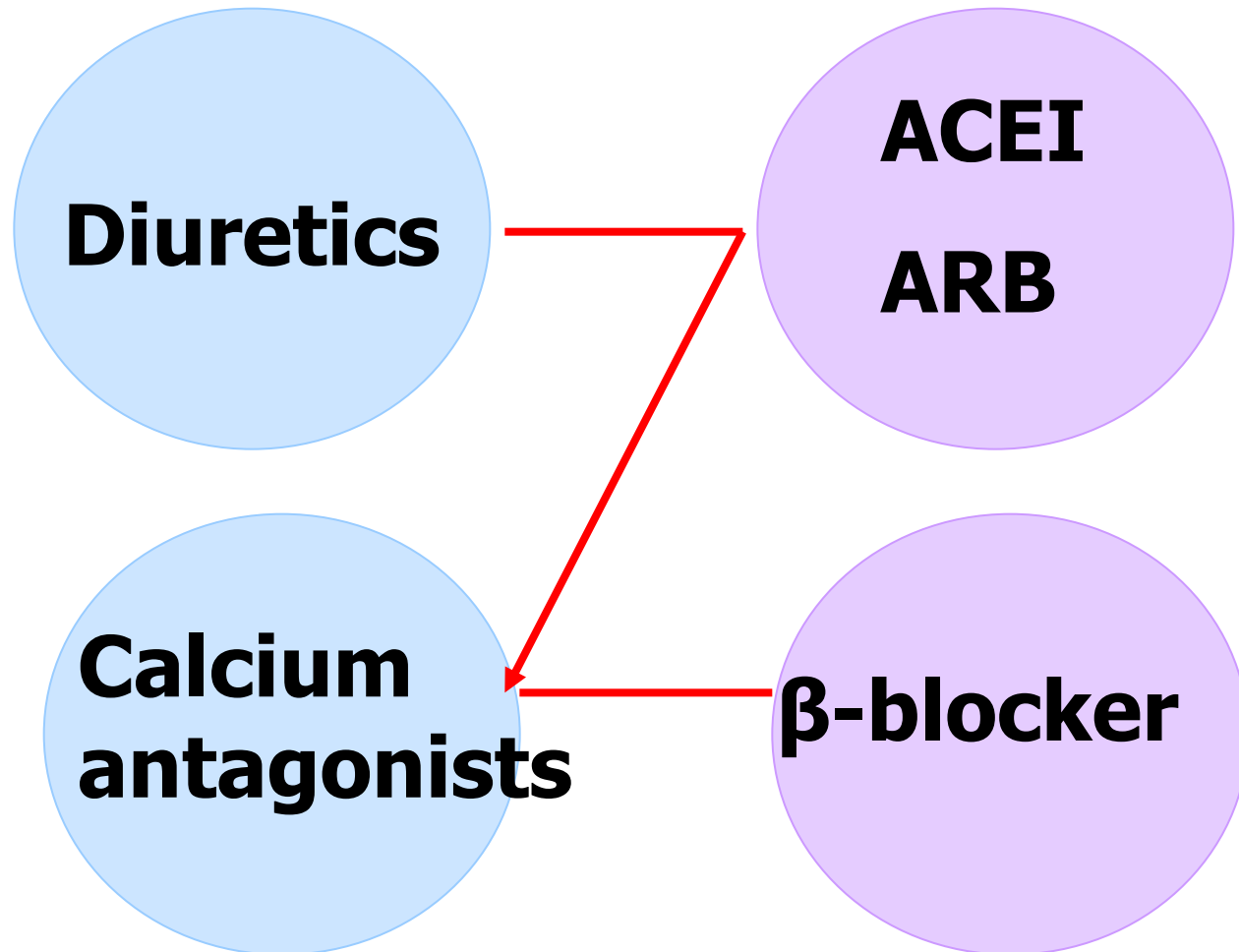
- ❖ 有效治疗和长期治疗
- ❖ 逐渐增量和缓慢降压
- ❖ 急症急治和慢症缓治
- ❖ 联合用药和个体化给药



联合用药原则



联合用药原则



2010年中国高血压治疗指南推荐的药物联合治疗方案

优先推荐	一般推荐	不常规推荐
D-CCB+ARB	利尿剂+ β 受体阻断药	ACEI+保钾利尿药
D-CCB+ACEI	α 受体阻断药+ β 受体阻断药	<u>ARB+ β 受体阻断药</u>
ARB+噻嗪类利尿药	D-CCB+保钾利尿药	ACEI+ARB
ACEI+噻嗪类利尿药	噻嗪类利尿药+保钾利尿药	中枢降压药+ β 受体阻断药
D-CCB+噻嗪类利尿药		
<u>D-CCB+ β 受体阻断药</u>		

注：D-CCB：二氢吡啶类钙拮抗剂；ARB：血管紧张素 II 受体拮抗剂；ACEI：血管紧张素转换酶抑制剂