

高血压、低血压的药物治疗

周国俊(什邡人民医院药剂科,什邡市 618400)

1 高血压的药物治疗

目前我国临床常见高血压治疗药物为钙离子拮抗药,血管紧张素转换酶抑制药,肾上腺受体阻断药和利尿药四类。中枢性交感神经抑制药(如可乐定、甲基多巴),肾上腺能神经末梢抑制药(如利血平、降血灵),直接扩张血管药(如肼苯哒嗪),已很少单独使用。但在联合用药复方制剂中(如复方降压片、复方罗布麻片等)仍有使用。神经节阻断药由于不良反应多,目前已基本不再使用。从临床用药实际情况出发,结合高血压药物治疗学研究进展。介绍以下四类药物。

1.1 钙拮抗药

钙通道阻滞药亦名钙离子拮抗药,主要抑制跨膜钙内流及细胞内钙释放,降低细胞内游离钙浓度及利用率,抑制ATP酶活性,降低心肌收缩力。其中二氢吡啶类钙拮抗剂是20世纪60年代后期研制的新型药物。1975年第一个药物硝苯地平(心痛定)上市以来已研制了十几个同类药物,该类药疗效显著,不良反应小,倍受重视。近年来,人们对二氢吡啶类药物的构效不断进行结构改造,使其在作用时间上、生物利用度、选择性方面取得了显著的改善,一些具有明显化学、生物学特点的新品种不断涌现(日本、意大利等国家有多个品种进行Ⅱ期、Ⅲ期临床研究,有的新药已上市)。

二氢吡啶类钙拮抗剂其降压的特点是不影响重要脏器的血流量,不引起脂肪代谢紊乱及葡萄糖耐受的改变。长期使用可有效控制血压,较少引起反射性心动过速或体立性低血压,对伴心绞痛、心律失常、偏头痛、高血压者可作为首选药物。长期用药可致血浆肾素活性增加引起体液滞留。

钙拮抗虽然高血压治疗中有相当重要的地位,但有文献指出,钙离子拮抗剂使心脏病发作的危险性高于其它高血压治疗药物,在德克萨斯州举行的第35届有关心脏病发作危险性比服用利尿药 β 受体阻断药高60%。

1.2 血管紧张素转换酶抑制药

肾素-血管紧张素-醛固酮(RAAS)在血压调节高血压发

病机制中有重要影响。

我院临床上使用较多的是卡托普利(巯甲丙脯酸),目前临床上有一种不含巯基的抑制剂—培哚普利(雅施达)是以强效、长效、产生缓慢,口服迅速吸收,1h达峰值,生物利用度65~95%, $T_{1/2}$ 为30h,食物对其无影响。卡托普利 $T_{1/2}$ 4h,作用维持时间6~8h。

此类药物其药理作用是抑制循环局部组织中RAAS;减慢缓激肽(BK)的降解,BK可促前列腺素(PGE₁)、(PGL)的形成,(舒张血管,降低外周阻力)。降压特点是降压同时不伴心率增快,适用于各型高血压长期应用不引起电解质紊乱,脂代谢障碍可降低糖尿病人、肾病人肾小球损伤的可能性,防止高血压病人血管壁增厚,对心脏起保护作用。与 β 受体阻断药合用,可提高疗效,减少不良反应。

使用本类药物需注意:典型的干咳是中断ACE-I抑制药治疗的重要原因,随着使用时间延长咳嗽强度可逐渐减弱或消失,当一种ACE-I引起咳嗽时,不要再试用另一种ACE-I抑制药。此外使用本类药物,可致高血钾,不宜与保钾利尿药和钾制剂联合使用。

1.3 肾上腺受体阻断药

1.3.1 α 肾上腺受体阻断药

我院临床使用的有哌唑嗪、特拉唑嗪、酚苄明、酚妥拉明等,其作用是选择性阻断突触后膜 α 受体拮抗肾上腺能神经末梢递质类药物,对突触前膜 α 受体阻断作用弱,机体仍可通过负反馈抑制NA释放;抑制交感神经反射功能,降压时不出现反射性交感神经兴奋引起的心率增快,及心输出量增加,肾素释放,水钠潴留。较直接扩张血管为优;降压同时对肾血流、肾小球滤过率影响不大,可用于伴肾功能障碍的高血压病人,增加中高密度脂蛋白(HDL-C)的浓度,有助于减轻冠脉病变。

1.3.2 β_2 受体阻断药

我院临床用普奈洛尔(心得安)、美多洛尔(倍他乐克)是

一类安全有效的临床广泛应用的降压药。其降压作用缓慢,降压过程平稳不易引起低血压,其药理作用是阻断肾小球动脉上 β 受体减少肾素分泌,阻断 RAAS 对血压的影响,使血容量减少;阻断 β_1 受体,减慢心率,减弱心肌收缩力,减少心输出量,使血压下降,阻断肾上腺能神经突触前膜 β_2 受体,取消递质正反馈机制,减少 NA 释放;阻断中枢 β 受体,使相关神经元被抑制引起外周交感神经活性下降,血管舒张血压下降。

美多洛尔对 β_1 受体选择性高对 β_2 受体影响小对伴有支气管哮喘的高血压病人仍可用(普本洛尔禁用)。

1.3.3 利尿降压药

噻嗪类的其药品:降压作用温和,长期使用很少产生耐药性,不良反应较轻。我院临床用双氢氯噻嗪(双氢克尿塞)。其药的作用是用排钠降低小动脉内 Na^+ 浓度,影响 $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{++}$ 交换,血管平滑肌钙减少,降低血管平滑肌对 NA 等升压物质反应性,使血管平滑肌张力下降,血管扩张,血压下降;诱导小动脉血管产生 BK、PG 等扩张血管物质。

本类药物使用时间较长,因尿酸增加而诱发痛风,所以痛风病人不宜使用。

1.3.4 其它辅助药物

在控制血压的同时,坚持服用阿斯匹林每天 50~75mg,可明显降低心肌梗死的危险,但不会增加大脑出血,应注意可能引起的胃部出血。使用阿斯匹林需注意有无出血性疾病,特别是胃溃疡、胃肠炎。如有这些疾病可选对胃刺激的其它抗血小板凝聚的药物如华法令、丹参等。

2 低血压的药物治疗

2.1 糖皮质激素和氯化钠

研究已肯定,盐与血压正相关,氯化钠可增加血容量,增加尿钙排泄。饮食中摄取钠每日应超过 150mmol/L 或给高盐饮食达到病人能耐受的最高水平。如高盐饮食无效可给与糖皮质激素,可使肾脏储钠排钾,长期用药可增加卧位血压,若发展为明显的高血压则应适当减少剂量,治疗初期有急性血容量扩张及心输出量增加,继续治疗则趋于正常。

2.2 消炎痛(朵美辛)

每日剂量 75~150mg 能使立位血压高 2.6~4.00Kpac (20~30mmHg)其作用机制是抑制前列腺素合成,降低前列腺素介导的血管紧张作用但阿斯匹林无此作用与消炎痛的水钠储留有关。

2.3 拟交感胺类

常用麻黄素每日服 150~400mg,直接兴奋肾上腺受体促肾上腺能神经释放 NA 激动肾上腺受体而使直接发挥升压作用。本品连续使用易产生耐受,宜间断给药。

直接作用于 α 受体的药物,去氧肾上腺素(新福林)也可采用。

2.4 肾上腺受体阻滞药

体位性低血压与肾上腺 β_2 受体高敏性引起血管扩张有关,用 β_2 受体阻滞药使受体作用加强而使血管收缩。

常用普萘洛尔,一般用小剂量每日 30~120mg,分 3~4 次服用,病人多能耐受。本品除表现 α 受体介导的缩血管作用外尚可促肾上腺髓质释放儿茶酚胺。

需注意本品仅限于对 α 受体激动剂有高敏反应的病人有效。

2.5 麦角胺

期口服本品每次 1~4mg 每日 1~2 次(每次作用维持时间 4~8h)。长期给药每日限用 6mg 以内,本品应收缩静脉和动脉血管而使血压升高,其作用机制部份通过 5-羟色胺(5-HT)所介导。

2.6 赖氨酸加压素

适用于外交感神经有严重功能障碍者。

2.7 单胺氧化抑制剂与饮食治疗,发酵食物或饮料如乳酪、啤酒含酪胺较多,酪胺可释放交感递质 NA,致血压升高,但 NA 易被单胺氧化酶(MAO)破坏,使用 MAO 抑制剂(如优降宁),酪胺可引起持久的升压反应。

食物(或饮料)中酪胺的含量难于控制而 MAO 与其药物相互作用复杂,有出现高血压危象的可能,难以掌握,不够安全需在医师指导下使用。