

· 综 述 ·

## 血管紧张素受体拮抗剂治疗高血压

马 骏\*, 王延玲, 王 荣, 贾正平

(兰州军区兰州总医院药剂科, 兰州 730050)

**【摘要】** 肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 是调节血压的主要机制, 也是治疗高血压病的重要靶点。血管紧张素受体拮抗剂 (ARBs), 通过阻滞特异性血管紧张素受体, 干扰RAAS的活性, 成为治疗高血压的一线药物。临床结果显示ARBs作为单药或联合其他降压药物治疗高血压有其特殊的优势。在降压方面, 与血管紧张素转换酶抑制剂和其他类型的降压药物相比, ARBs具有良好的耐受性而适合用于治疗更广泛的患者。最近研究结果显示在12个月期间使用ARBs治疗高血压依从性明显高于其他降压药物, 而且副作用少。具备临床有效性和良好耐受性的ARBs药物, 可以作为治疗高血压的主要药物。

**【关键词】** 血管紧张素受体拮抗剂; 联合治疗; 高血压; 肾素-血管紧张素系统

**【中图分类号】** R544.1

**【文献标识码】** A

**【DOI】** 10.3724/SP.J.1264.2014.00073

## Angiotensin receptor blockers for management of hypertension

MA Jun\*, WANG Yan-Ling, WANG Rong, JIA Zheng-Ping

(Department of Pharmacy, Lanzhou General Hospital, Lanzhou Military Command, Lanzhou 730050, China)

**【Abstract】** The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) plays a major role in blood pressure regulation, and is thus an important therapeutic target in the management of hypertension. Angiotensin receptor blockers (ARBs), which interrupt RAAS overactivity by blocking a specific receptor of angiotensin II, act for the management of hypertension. Clinical evidence demonstrates that ARBs are effective in the management of hypertension as monotherapy or in combination with other agents. Although comparable to angiotensin-converting enzyme inhibitors and other major classes of antihypertensive agents in the treatment of hypertension, ARBs are attractive alternatives for many patients due to its favorable tolerability profile. Recent evidence suggests that treatment persistence with ARBs therapy during a 12-month period be typically higher than that with other antihypertensive classes, and fewer side effects are observed. The advantages of clinical efficacy and tolerability qualify the ARBs as major treatment alternatives for hypertension.

**【Key words】** angiotensin receptor blockers; combination therapy; hypertension; renin-angiotensin system

*This work was supported by the Major Specially Projection of National Science and Technology (Military Specialized Drug Closed Project) (2008ZXJ09014-010).*

*Corresponding author: MA Jun, E-mail: majun369@126.com*

肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 在心血管病发生、发展中具有重要作用, 本文简单概述RAAS功能, 就临床使用血管紧张素受体拮抗剂 (angiotensin receptor blockers, ARBs) 治疗高血压进行综述。

### 1 RAAS的生理特性

当肾素水解血管紧张素原, 形成无生物活性的十肽化合物血管紧张素 I (angiotensin I, A I),

则RAAS的相关酶通路已启动<sup>[1]</sup> (图1)。血管紧张素转换酶 (angiotensin-converting enzyme, ACE) 水解 A I 形成有生物活性的辛肽化合物血管紧张素 II (angiotensin II, A II)<sup>[2]</sup>, A II 主要可激活异常 RAAS 致病通路, 其他酶 (如糜蛋白酶或胰蛋白酶) 也参与 A II 的产生过程中<sup>[3]</sup>, 这些酶与 ACE 具有竞争性。A II 是系统中重要的效应肽, 以广泛途径发挥关键的升血压作用, 包括刺激醛固酮的合成和分泌引起水钠潴留、收缩肾脏及全身小动脉血管、激活交感神经系统等<sup>[4]</sup>。

收稿日期: 2013-11-11; 修回日期: 2014-01-15

基金项目: 国家科技重大专项 (军特药保密专项) (2008ZXJ09014-010)

通信作者: 马 骏, E-mail: majun369@126.com

特异性A II受体拮抗剂的发现促进了对A II本身和具有生物活性的大量A II受体亚型的认识,目前已发现4个血管紧张素受体亚型(AT1~AT4),其中AT1亚型主要涉及A II致病的调节<sup>[2]</sup>。

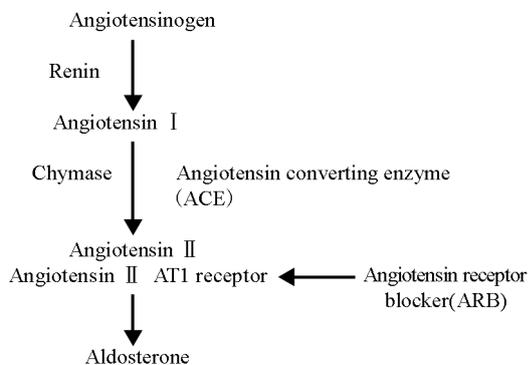


图1 肾素-血管紧张素-醛固酮系统  
Figure 1 The renin-angiotensin-aldosterone system

## 2 干预RAAS药物的药理作用

使用RAAS抑制剂治疗高血压具有广泛性、有效性和良好的耐受性。ARBs是AT1的特异性拮抗剂,ACE抑制剂(ACE inhibitors, ACEIs)具有抑制A II形成,使用ARBs或ACEIs阻断或抑制A II的产生而降低血压是此类药物治疗高血压的基础<sup>[2]</sup>。

ARBs的出现克服了ACEIs的不足<sup>[4,5]</sup>,ACE不仅水解A I,而且也影响缓激肽和P物质,加速了缓激肽的蓄积,在少数患者有发生干咳和血管性水肿的副作用<sup>[6]</sup>。与ACEIs不同,ARBs不改变缓激肽和P物质水平,可有效地减少干咳和血管性水肿<sup>[5]</sup>。因ARBs作用在RAAS的最后环节,不论是系统的或局部的ACE所产生的A II,最终由ARBs阻滞了所有的A II<sup>[3]</sup>。

阿利吉仑(aliskiren),是另一类作用在RAAS的药物,于2007年3月由美国食品药品监督管理局推出,它是一种直接肾素抑制剂<sup>[7]</sup>。按降低血压的效果,阿利吉仑既像ACEIs又像ARBs。阿利吉仑治疗期间可发生血管性水肿,不良反应干咳的发生率是ACEIs的1/3。

患者选用ACEIs或ARBs出现反常的“醛固酮脱逸”现象,这一现象是指长期治疗情况下,表现为A II再激活和醛固酮水平的升高超出了治疗前水平<sup>[8]</sup>。显然,这种反跳现象有重要的临床后果——干扰这些药物的抗高血压作用和促使终末器官的破坏。尽管这一现象的确切生物机制还不清楚,但是,当使用ACEIs或ARBs治疗期间,可观察到肾素和A I的蓄积,当蓄积水平达到某一点,可减弱上述治疗方式对A II的抑制<sup>[8]</sup>。另外,联合应用ACEIs或ARBs可引起钾浓度的升高,使醛固酮水平升高<sup>[9]</sup>。

## 3 血管紧张素受体拮抗剂治疗高血压指导原则

8个ARBs药品:阿奇沙坦(azilsartan)、坎地沙坦(candesartan)、依普沙坦(epsrosartan)、厄贝沙坦(irbesartan)、氯沙坦(losartan)、奥美沙坦(olmesartan)、替米沙坦(telmisartan)和缬沙坦(valsartan)目前用于临床(表1)。

表1 血管紧张素受体拮抗剂上市药品  
Table 1 Angiotensin receptor blockers on market

ARBs	Usual dose(mg/d)	Usual daily frequency(times/d)
Azilsartan	40-160	1
Candesartan	8-32	1
Eprosartan	400-800	1-2
Irbesartan	150-300	1
Losartan	25-100	1-2
Olmesartan	20-40	1
Telmisartan	20-80	1
Valsartan	80-320	1-2

ARBs: angiotensin receptor blockers

国内外使用ARBs治疗高血压的指导原则已颁布。

(1)《美国高血压防治指南》(JNC 8, 2014年版)<sup>[10]</sup>中ARBs的作用:对于非黑人的高血压群体(包括合并糖尿病的高血压患者),推荐起始用药包括ACEIs类药物、ARBs类药物、钙通道阻滞剂(calcium channel blocker, CCB)、以及噻嗪类利尿剂;对于黑人高血压群体,推荐起始用药为CCB或噻嗪类利尿剂。此外,推荐对于合并慢性肾脏疾病的高血压患者,治疗起始或继续抗高血压治疗时,应该使用ACEIs类药物或者ARBs类药物,以改善肾脏功能。2~3种抗高血压药物合用时,避免ACEIs和ARBs联合使用。

(2)《欧洲高血压管理指南》(ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension, 2013年版)<sup>[11]</sup>中ARBs的作用:噻嗪类利尿剂、β-受体阻滞剂、CCB、ACEIs和ARBs均是起始及维持单药或联合治疗的适宜之选,无等级排序,但联合治疗时不推荐ACEIs和ARBs联合应用;患者同时患有左心室肥原、动脉粥样硬化、肾功能障碍、先前心肌梗死、心力衰竭、复发性心房颤动,或患者伴有代谢性疾病和2型糖尿病,提倡考虑使用ARBs治疗。

(3)《中国高血压防治指南》(2010年版)中ARBs的临床应用:ARBs尤其适用于伴左室肥厚、心力衰竭、心房颤动预防、糖尿病性肾病、代谢综合征、微量白蛋白尿或蛋白尿患者,以及不能耐受ACEIs的患者;不良反应少见,偶有腹

泻, 长期应用可升高血钾, 应注意监测血钾及肌酐水平变化; 双侧肾动脉狭窄、妊娠妇女、高钾血症者禁用。

这些原则认为ARBs是降压药物的重要组成部分。特别是患有心力衰竭和2型糖尿病的高血压患者; 使用ACEIs不能耐受, ARBs是主要的选择。

#### 4 ARBs治疗高血压的临床试验

与ACEIs及其他类降压药物相比, ARBs有相似的降压效果。例如, 日剂量用氯沙坦100mg, 或缬沙坦320mg, 或奥美沙坦40mg, 在为期12周的临床试验中, 显示它们可有效地降低收缩压 (systolic blood pressure, SBP) 和舒张压 (diastolic blood pressure, DBP) [12]。此外, 临床研究表明ARBs单一疗法达到预期效果范围是48%~55% [1,5,12,13]。在降压方面, 对男女性别方面和老年年龄方面的患者, ARBs显示出相似的效果; 然而, ARBs和ACEIs对黑种人患者无效, 除非合用利尿剂或CCB [11]。

相当一部分高血压患者至少需要使用两种降压药才能控制血压达到其目标值 [10,11]。下文主要就ARBs结合其他类降压药物治疗高血压产生良好效果进行论述。

#### 5 ARBs联用利尿剂

当ARBs联用氢氯噻嗪 (hydrochlorothiazide, HCTZ), 随着剂量从初始到最大的调整, 降压效果逐渐提高 (63%~70%), 可明显降低SBP和DBP [13]。例如, 轻中度高血压患者使用替米沙坦 (telmisartan) 80mg/HCTZ 12.5mg治疗8周, SBP和DBP分别平均降低23.9和14.9mmHg (1mmHg = 0.133kPa), 而单独使用替米沙坦80mg, SBP/DBP降低8.5/3.4mmHg, 单独使用HCTZ 12.5mg, SBP/DBP降低17.0/7.6mmHg [14]。在538例中度高血压患者进行为期12周的随机双盲临床试验中, 使用厄贝沙坦 (irbesartan) /HCTZ治疗8周后, 血压下降幅度明显大于单独使用厄贝沙坦或HCTZ [15]。本项研究表明两种药物合用控制血压在SBP < 140mmHg, DBP < 90mmHg范围, 55%的患者有效; 而单独使用厄贝沙坦或HCTZ, 分别是34%和25%的患者有效。对于严重高血压患者 (DBP ≥ 110mmHg 或治疗后DBP ≥ 100mmHg), 厄贝沙坦/HCTZ合用治疗与厄贝沙坦单独治疗相比较, 效果同上。

#### 6 ARBs联用CCB

ARBs合用CCB氨氯地平 (amlodipine) 比ACEIs合用HCTZ有更好的降压效果 [16]。因此, 在患者单独使用ARBs血压控制不满意的情况下, ARBs合用氨氯地平或合用HCTZ可进一步降低血压。1项针对2期高血压患者 (SBP/DBP ≥ 160/100mmHg) 使用缬沙坦320mg/氨氯地平5mg进行为期8周的研究中, 结果SBP/DBP平均降低28.5/16.6mmHg, 与单独使用缬沙坦320mg或氨氯地平5mg相比较, 降低SBP/DBP分别为19.8/13.6mmHg和17.7/11.6mmHg [17]。另一项为期8周涉及中重度高血压患者使用替米沙坦80mg/氨氯地平10mg的研究中, 控制血压在SBP/DBP < 140/90mmHg范围的有效率是77%, 明显高于单独使用替米沙坦80mg或氨氯地平10mg控制血压有效率分别是36%或52%的效果 [18]。

#### 7 ARBs联用β-受体阻滞剂

β-受体阻滞剂与ARBs或ACEIs合用也支持降压。β-受体阻滞剂的药理作用是降低心输出量和交感神经系统的活性, 以及抑制RAAS系统而降低血压。临床试验显示β-受体阻滞剂联合ARBs或ACEIs用于治疗伴有2型糖尿病的高血压患者, 可增强降压效果 [19]。在这项研究中, 单独使用ACEIs或ARBs治疗, 1235名患者中仅4%的患者控制在SBP/DBP < 135/85mmHg, 而合用β-受体阻滞剂 [美托洛尔 (metoprolol) 或卡维地洛 (carvedilol)], 65%患者经7周治疗血压可控制在这一范围。对2型糖尿病患者血压控制目标是130/80mmHg或更低, 这项研究中, β-受体阻滞剂合用ARBs或ACEIs, 约36%的患者达到这一要求。

ARBs联用ACEIs临床应用少, 降压效果还需进一步研究, 这里不再叙述。

#### 8 ARBs药物代谢动力学

主要ARBs药物代谢动力学特性如表2所述。

#### 9 ARBs治疗高血压的耐受性

总的来说, ARBs和ACEIs具有良好的耐受性, 然而, 临床安全性评价资料中两类药还存在差异。选取1966~2006年间有关ARBs和ACEIs临床应用方面发表的文献, 用荟萃 (meta) 分析法进行比较研究, 研究者发现两种药物的不良事件发生率或共同的不良反应 (头痛和眩晕) 报告率是相同的 [21]。然而, 纵贯整个研究资料可发现用ACEIs治疗的患者

表2 主要血管紧张素受体拮抗剂药物代谢动力学特性<sup>[20]</sup>  
Table 2 Pharmacokinetic characteristics of angiotensin receptor blockers

ARBs	T <sub>1/2</sub> (h)	Bioavailability(%)	Route of elimination(%)		Vd(L)	CYP metabolism
			Renal	Biliary		
Losartan	2/6-9	33	70	30	34/12	2C9, 3A4, 1A2
Eprosartan	5-7	63	10	90	13	No
Irbesartan	11-15	60-80	75	25	53-93	2C9, 3A4
Valsartan	6	23	80	20	17	2C9
Telmisartan	24	43	100	0	500	No
Olmesartan	14-16	26	60	40	17	No
Candesartan	9-12	42	40	60	10	2C9
Azilsartan	11	60	55	42	16	2C9

ARBs: angiotensin receptor blockers; T<sub>1/2</sub>: plasma elimination half-life; Vd: volume of distribution; CYP: cytochrome P450

比用ARBs治疗的患者干咳发生率显著增高(10% vs 3%)。在整个研究中涉及血管性水肿的严重副反应发生率很少,所报道几例全是使用ACEIs的病例。这项分析研究也揭示出由于不良反应所导致的停药发生率是使用ACEIs高于使用ARBs(8% vs 4%)。

依据1995~2008年以来的文献,提取有关主要类型的降压药物,回顾性地研究了降压药物的依从性<sup>[22]</sup>。结果显示在超过12个月治疗的依从性方面,使用ARBs普遍高于使用ACEIs、CCBs、β-受体阻滞剂及利尿剂。就ARBs而言,12个月治疗的依从性为42%~64%。作者综合临床效果、耐受性和依从性得出的结论是,ARBs可作为长期治疗高血压的优选药物。尽管作者没有给出使用ARBs治疗高血压具有依从性良好的原因,但其相对好的安全性是主要因素。

## 10 结 论

在治疗高血压方面,ARBs具备优良的有效性和耐受性,临床可适用于大多数患者,包括用ACEIs治疗产生干咳副作用不能忍受的患者。最近研究发现,由于ARBs良好的耐受性,其已成为长期治疗高血压的理想药物。这些优点有重要的临床意义,可规范临床治疗效果,减少整个治疗的花费,避免了下游末端器官的损伤。总之,ARBs作为单用和联合其他药物治疗高血压具有好的有效性和耐受性。

### 【参考文献】

[1] Burnier M. Angiotensin II type 1 receptor blockers[J]. *Circulation*, 2001, 103(6): 904-912.  
 [2] Atlas SA. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition[J]. *J Manag Care Pharm*, 2007, 13(8 Suppl B): 9-20.  
 [3] Hoit BD, Shao Y, Kinoshita A, et al. Effects of angiotensin II generated by an angiotensin converting

enzyme-independent pathway on left ventricular performance in the conscious baboon[J]. *J Clin Invest*, 1995, 95(4): 1519-1527.

[4] Silverstein RL, Ram CV. Angiotensin-receptor blockers: benefits beyond lowering blood pressure[J]. *Cleve Clin J Med*, 2005, 72(9): 825-832.  
 [5] Barreras A, Gurk-Turner C. Angiotensin II receptor blockers[J]. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2003, 16(1): 123-126.  
 [6] Kaplan AP, Ghebrehiwet B. The plasma bradykinin-forming pathways and its interrelationships with complement[J]. *Mol Immunol*, 2010, 47(13): 2161-2169.  
 [7] Shen C, Gong KZ, Zhang ZG. Effects of lowering blood pressure and target organ protection of novel anti-hypertensive drug aliskiren, a direct renin inhibitor[J]. *Adv Cardiovasc Dis*, 2013, 34(5): 675-678. [申晨, 龚开政, 张振刚. 新型降压药——直接肾素抑制剂阿利吉仑的降压及靶器官保护效应[J]. *心血管病学进展*, 2013, 34(5): 675-678.]  
 [8] Athyros VG, Mikhailidis DP, Kakafika AI, et al. Angiotensin II reactivation and aldosterone escape phenomena in renin-angiotensin-aldosterone system blockade: is oral renin inhibition the solution[J]? *Expert Opin Pharmacother*, 2007, 8(5): 529-535.  
 [9] Werner C, Pöss J, Böhm M. Optimal antagonism of the renin-angiotensin-aldosterone system: do we need dual or triple therapy[J]? *Drugs*, 2010, 70(10): 1215-1230.  
 [10] 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*, 2013, 18: E1-E14.  
 [11] 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.
- [12] Giles TD, Oparil S, Silfani TN, *et al.* Comparison of increasing doses of olmesartan medoxomil, losartan potassium, and valsartan in patients with essential hypertension[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2007, 9(3): 187–195.
- [13] Conlin PR, Spence JD, Williams B, *et al.* Angiotensin II antagonists for hypertension: are there differences in efficacy[J]? *Am J Hypertens*, 2000, 13(4 pt 1): 418–426.
- [14] Lacourciere Y. A new fixed-dose combination for added blood pressure control: telmisartan plus hydrochlorothiazide[J]. *J Int Med Res*, 2002, 30(4): 366–379.
- [15] Croxtall JD, Keating GM. Irbesartan/hydrochlorothiazide: in moderate to severe hypertension[J]. *Drugs*, 2008, 68(10): 1465–1472.
- [16] Bakris GL. Combined therapy with a calcium channel blocker and an angiotensin II type 1 receptor blocker[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2008, 10(1 Suppl 1): 27–32.
- [17] Smith TR, Philipp T, Vaisse B, *et al.* Amlodipine and valsartan combined and as monotherapy in stage 2, elderly, and black hypertensive patients: subgroup analyses of 2 randomized, placebo-controlled studies[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2007, 9(5): 355–364.
- [18] Littlejohn TW 3rd, Majul CR, Olvera R, *et al.* Telmisartan plus amlodipine in patients with moderate or severe hypertension: results from a subgroup analysis of a randomized, placebo-controlled, parallel-group, 4×4 factorial study[J]. *Postgrad Med*, 2009, 121(2): 5–14.
- [19] Wright JT Jr, Bakris GL, Bell DS, *et al.* Lowering blood pressure with beta-blockers in combination with other renin-angiotensin system blockers in patients with hypertension and type 2 diabetes: results from the GEMINI Trial[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2007, 9(11): 842–849.
- [20] Taylor AA, Siragy H, Nesbitt S. Angiotensin receptor blockers: pharmacology, efficacy, and safety[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2011, 13(9): 677–686.
- [21] Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, *et al.* Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension[J]. *Ann Intern Med*, 2008, 148(1): 16–29.
- [22] Bramlage P, Hasford J. Blood pressure reduction, persistence and costs in the evaluation of antihypertensive drug treatment—a review[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2009, 8: 18.

(编辑: 周宇红)