

DOI: 10.12037/YXQY.2017.07-07

# 高血压合理用药指南(第2版)

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

## 前言

高血压作为一种慢性非传染性疾病, 也是我国患病率较高、致残率较高及疾病负担较重的慢性疾病。2016年国家卫生计生委发布的数据显示: 我国18岁及以上成人高血压患病率为25.2%。尽管近些年我国人群的高血压知晓率、治疗率、控制率已有改善, 但仍处于较低水平。全球疾病负担研究显示: 中国人群因高血压造成的伤残调整寿命年(DALY)高达3794万人年, 占总DALY的12.0%, 占心血管病总DALY的63.5%; 其中伤残损失寿命年(YLD)为3557万人年, 早逝损失寿命年(YLL)为236.5万人年, 占心血管病YLD和YLL的50.1%和64.5%, 是心血管病负担的首位危险因素。全国每年因血压升高所致的过早死亡人数高达200余万, 每年直接医疗费用达366亿。2016年我国一项发表于JAMA杂志的队列研究结果显示, 我国治疗后的高血压患者的血压达标率为29.6%。高血压作为心脑血管病最重要的危险因素, 流行态势严重, 其主要并发症如卒中、心肌梗死、心力衰竭及慢性肾脏病等的致残致死率高, 严重消耗医疗和社会资源, 给家庭和社会造成沉重负担, 已成为我国一项重要的公共卫生问题。尽管近年来高血压的诊断和治疗取得了长足进展, 高血压治疗药物也层出不穷, 但高血压药物治疗亦存在诸多不合理之处, 由此也影响了患者治疗的依从性、持续性及血压控制率。国家卫生计生委近年颁布了高血压分级诊疗策略, 提出高血压治疗要规范, 并下沉到基层医疗服务中心, 这将使药物的合理应用提升至更高的位置, 希望高血压治

疗药物不仅在等级医院应用合理, 在基层医院也能规范地合理应用。基于此, 在第1版《高血压合理用药指南》颁布2年之后, 顺应高血压治疗形势的改变, 国家卫生计生委合理用药专家委员会和中国医师协会高血压专业委员会组织进行该指南的更新和再版。第2版指南增加了药物基因组学内容、正在研究的新药、药物的循证推荐, 同时增加具有知识产权的国产创新降压药物章节, 丰富了药物治疗的内容。我们希望此版《高血压合理用药指南》能够帮助医生认识规范使用降压药物的重要性, 指导医生在不同血压水平、不同高血压并发症情况下恰当、合理地使用降压药物, 提高自身的治疗水平, 使高血压患者的治疗依从性和持续性有所改善, 提高高血压控制率, 减少心脑血管事件。

北京大学人民医院高血压研究室主任  
国家卫生计生委合理用药专家委员会  
心血管药物专业组副组长  
中国医师协会高血压专业委员会  
名誉主任委员

孙宁玲

## 循证医学相关方法说明

2016年10月13日, 由国家卫生计生委合理用药专家委员会和中国医师协会高血压专业委员会组成指南修订联合委员会, 经4次联合会议讨论后最终确定了指南修订的总体原则及新指南拟回答的核心问题。指南工作组针对这些核心问题制定了具体的文献检索和评价策略, 综合评价、筛选出相关文献。修订过程主要包括下列几项特点:

合我国高血压患者防治需求。

**4.3 阿利沙坦酯** 阿利沙坦酯(商品名:信立坦™)是由我国自主研发的原化学药品 1.1 类口服抗高血压药物,属于非肽类  $AT_1$  受体拮抗剂,具有全新的化学结构。阿利沙坦酯是我国第一个自主研发的 ARB,深圳信立泰药业股份有限公司已申请到 7 项化学专利,填补了我国抗高血压药物研究和开发领域的空白。

#### 4.3.1 临床药理学

(1) 主要药效动力学:阿利沙坦酯经大量存在于胃肠道的酯酶代谢产生活性代谢产物 EXP-3174。EXP-3174 与  $AT_1$  受体选择性结合,阻断任何来源或任何途径合成的 Ang II 产生的相应生理作用。

(2) 主要药代动力学:阿利沙坦酯口服吸收较好,活性代谢产物 EXP-3174 的达峰时间为 1.5~2.5 小时,半衰期约为 10 小时。在 60~240 mg 剂量范围内,  $C_{max}$  与药物剂量的比例关系成立;  $AUC_{last}$  随剂量的增加而增加,单次口服本品 80、120、240 mg 的 EXP-3174  $AUC_{last}$  分别为 1.33、2.62 和 4.43 h·mg/L; 单次口服阿利沙坦酯 240 mg 和氯沙坦钾 100 mg 代谢生成的 EXP-3174 的  $AUC_{last}$  相似。活性代谢产物在血浆中无明显蓄积,与人血浆蛋白结合率大于 99.7%,表观分布容积可达 766 L,血浆表观清除率为 44 L/h,肾清除率为 1.4 L/h。在人血浆和尿液中未检测到原形药物,原形和活性代谢产物经三通道排泄:约 80% 经粪便排泄,剩余的经胆汁和尿排泄。

**4.3.2 创新点** 其原创点在于口服后原药不经过肝脏代谢,在体内经胃肠道酯酶代谢产生活性代谢产物 EXP-3174,不需经肝脏 CYP 代谢。

**4.3.3 临床效果** 目前已有的临床研究表明阿利沙坦酯可有效降低轻、中度高血压患者的血压<sup>[99]</sup>,服药 2 周明显起效,血压降幅达 13.8/8.7 mmHg,收缩压下降幅度显著高于氯沙坦 50 mg,4 周降压作用达最大,达标率高达 55.5%。中低危原发性高血压患者为期 56 周的长期研究结果表明,阿利沙坦酯治疗 8 周后有效率高于 70%,治疗 24~56 周时有效率维持在 80% 以上<sup>[201]</sup>。ABPM 研究表明阿利沙坦酯具有长效、平稳的降压作用,可有效降低白天、夜

间及 24 小时收缩压和舒张压,且谷峰比值大于 60%。

**4.3.4 安全性** 目前已有的临床研究表明阿利沙坦酯的耐受性较好,一般不良反应轻微且短暂,大多以头晕和头痛为主,可自行缓解或对症处理后缓解。

**4.3.5 禁忌证** 对本品任何成分过敏者禁用;妊娠中末期及哺乳期女性禁用。

**4.3.6 药物相互作用** 阿利沙坦酯体内代谢不经过 CYP,减少了药物相互作用发生的可能性。但与其他抑制 Ang II 及其作用的药物相同,须慎重与锂剂、引起血钾水平升高的药物等联用。

**4.3.7 用法与用量** 对大多数患者,通常起始和维持剂量为每日 1 次,每次 240 mg。治疗 4 周可达到最大降压效果。食物会降低本品的吸收,建议不与食物同时服用。

**4.3.8 制剂与规格** 阿利沙坦酯片:80 mg;240 mg。

**4.4 马来酸依那普利叶酸片** 马来酸依那普利叶酸片(商品名:依叶片)是 2008 年中国国家食品药品监督管理局(CFDA)批准上市的 1.5 类原创单片复方制剂,由深圳奥萨制药有限公司研发和生产,获得化合物发明专利。2010 年被列入国家医保目录(乙类),2013 年进入国家基本药物目录。

**4.4.1 药理学** 马来酸依那普利叶酸片口服吸收后其活性成分依那普利和叶酸分别发挥作用。其中,依那普利口服后在体内快速而完全水解为依那普利拉,主要通过 RAAS 发挥降压作用。叶酸可作用于蛋氨酸循环,其一碳单位转化为甲基可使同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)再甲基化生成蛋氨酸。因此,外源性补充叶酸能够促进 Hcy 甲基化过程,降低血浆 Hcy 水平,同时缓解机体低叶酸水平状态。

**4.4.2 适应证** 马来酸依那普利叶酸片为目前国内唯一治疗伴有血浆 Hcy 水平升高的原发性高血压的上市药物。其中依那普利降低血压,叶酸降低血浆 Hcy 水平、升高叶酸水平。

**用法用量:** 根据血压控制情况选择不同规格的马来酸依那普利叶酸片。通常推荐起始剂量为每日 5 mg/0.4 mg,根据患者的反应调整给药剂量,可逐渐调至每日 10 mg/0.8 mg。肝肾功能异常患者和老年患者酌情减量或遵医嘱。

**4.4.3 原创点**

(1) 国内首个作用于多靶点, 具有同时降压、降低Hcy水平、提高叶酸水平等特点的单片复方制剂; 独有控制卒中风险的最佳叶酸剂量——0.8 mg/d。

(2) 具有确凿的、中国人群的循证医学证据: 针对我国高血压人群自身特点, 较单纯降压更能够有效控制卒中、肾脏病及高尿酸血症的发生风险。

4.4.4 开发背景 我国是卒中发病大国, 卒中是我国居民首位死亡原因。高血压是导致卒中的最重要危险因素, 中国高血压人群最主要的特征之一是约75%的患者伴有Hcy水平升高<sup>[202]</sup>。Hcy与血压、心脑血管事件呈正相关, 且显著影响降压药物疗效<sup>[203]</sup>。我国人群研究显示, 高血压合并Hcy水平升高显著增加卒中发病风险达11.7倍<sup>[204]</sup>。亚甲基四氢叶酸还原酶(methylene-tetrahydrofolate reductase, MTHFR)是Hcy代谢过程关键酶之一, MTHFR基因C677T位点突变导致酶的耐热性和活性下降, 是导致人群Hcy中度升高的主要因素之一。Casas等<sup>[205]</sup>组织的纳入111项研究的荟萃分析表明, TT基因型人群较CC基因型人群Hcy水平高约1.93 μmol/L (95%CI: 1.38 ~ 2.47), 相应卒中风险增加26% (OR: 1.26; 95%CI: 1.14 ~ 1.40); 而在中国汉族人群中, TT基因型患者卒中风险增加了1.55倍 (OR: 1.55; 95%CI: 1.26 ~ 1.90)<sup>[206]</sup>, 表明该基因多态性对中国人群的卒中易感性具有更强的修饰效应。同时, 在中国高血压人群中, 与CC基因型比较, TT基因型人群恶性肿瘤风险增加86% (HR: 1.86; 95%CI: 1.07 ~ 3.22)<sup>[207]</sup>。同时, 一系列荟萃分析结果显示, 叶酸可以降低11%的卒中发病风险; 叶酸剂量为0.8 mg疗效更佳<sup>[208-211]</sup>。另有研究表明, ACEI与叶酸在降低心血管病风险方面存在协同作用<sup>[212]</sup>。因此, 在降压的同时降低Hcy水平, 对防治我国高血压所致卒中的发生和死亡均具有重要意义, 将是减轻我国当前卒中沉重疾病负担的重要策略。

4.4.5 临床疗效和安全性 注册临床试验结果显示, 马来酸依那普利叶酸片10.8 mg组、马来酸依那普利叶酸片10.4 mg组、依那普利组降低血压或降低Hcy水平的有效率分别为65.1%、59.6%及45.8%, 2个马来酸依那普利叶酸片治疗组的有效

率均显著优于依那普利组; 同时, 马来酸依那普利叶酸片各种不良事件发生率与依那普利类似, 表明马来酸依那普利叶酸片可以安全、有效地降低轻、中度原发性高血压患者的血压和Hcy水平<sup>[213]</sup>。另有研究显示, 马来酸依那普利叶酸片降低Hcy的疗效也显著优于降压药物和市售叶酸的联合用药<sup>[214]</sup>, 显示该复方药物在服药依从性、药物搭配、制剂工艺方面均具有优势。

马来酸依那普利叶酸片安全性、耐受性均良好, 与相同剂量的依那普利类似。马来酸依那普利叶酸片自上市以来, 使用患者已达数百万例, 国家药监部门和生产企业均未收到药品说明书所载之外的严重不良事件报告。

#### 4.4.6 循证证据

(1) 卒中: 中国卒中一级预防研究(China Stroke Primary Prevention Trial, CSPPT)<sup>[184]</sup>是一项多中心、随机、双盲对照临床试验。该研究共纳入了20 702例原发性高血压患者, 随机给予马来酸依那普利叶酸片10.8 mg或依那普利10 mg每日1片治疗, 允许根据指南合并其他降压药物控制血压, 观察时间为4.5年(中位数)。结果表明: 与以依那普利为基础的降压治疗方案相比, 以马来酸依那普利叶酸片为基础的降压治疗方案可进一步显著降低21%的首发卒中风险 (HR: 0.79; 95%CI: 0.69 ~ 0.93; P = 0.003)、20%的复合心血管事件风险(心血管死亡、心肌梗死及卒中3项之和) (HR: 0.80; 95%CI: 0.69 ~ 0.92; P = 0.002)和24%的缺血性卒中风险 (HR: 0.76; 95%CI: 0.64 ~ 0.91; P = 0.002); 两组间不良事件发生率均无显著差异。进一步分析表明, 随着Hcy水平的升高, 马来酸依那普利叶酸片降低卒中发生风险的疗效增加, 高血压患者在Hcy < 10 μmol/L时未见显著获益, 而在Hcy 10 ~ 15 μmol/L (HR: 0.78; 95%CI: 0.63 ~ 0.98)和≥ 15 μmol/L (HR: 0.74; 95%CI: 0.57 ~ 0.98)时, 马来酸依那普利叶酸片较单纯降压均可进一步显著降低卒中发生风险; 同时, 马来酸依那普利叶酸片较单纯降压可以降低31%胆固醇水平升高导致的卒中风险 (HR: 0.69; 95%CI: 0.56 ~ 0.84)<sup>[215]</sup>, 降低34%糖尿病人群



卒中风险 ( $HR: 0.66; 95\%CI: 0.46 \sim 0.97$ )<sup>[216]</sup>。

(2) 肾脏疾病: 与单纯降压相比, 马来酸依那普利叶酸片能够降低高血压患者 21% 的肾脏病进展风险 ( $OR: 0.79; 95\%CI: 0.62 \sim 1.00$ ), 降低基线合并 CKD 患者 56% 的肾脏病进展风险 ( $OR: 0.44; 95\%CI: 0.26 \sim 0.75$ )<sup>[217]</sup>; 降低 51% 高蛋白尿导致的死亡风险<sup>[218]</sup>; 降低基线合并糖尿病患者 52% 新发蛋白尿风险 ( $OR: 0.48; 95\%CI: 0.29 \sim 0.81$ )<sup>[219]</sup>。

(3) 高尿酸血症: 与单纯降压相比, 马来酸依那普利叶酸片可以显著降低高血压患者尿酸水平, 降低 11% 新发高尿酸血症的发病风险 ( $OR: 0.89; 95\%CI: 0.79 \sim 0.99$ ), 提高 31% 高尿酸血症的控制率 ( $OR: 1.31; 95\%CI: 1.01 \sim 1.70$ )<sup>[220]</sup>。

(4) 针对基因分型的血压管理: 马来酸依那普利叶酸片降低 TT 基因型人群 Hcy 水平的效果显著优于 CC 基因型人群<sup>[221]</sup>。CSPPT 显示, 在非 TT 基因型人群, 马来酸依那普利叶酸片降低 18% 卒中风险 ( $HR: 0.82; 95\%CI: 0.68 \sim 0.99$ ), 而在 TT 基因型人群疗效升高至 28% ( $HR: 0.72; 95\%CI: 0.53 \sim 0.97$ )<sup>[184]</sup>; 在 TT 基因型且叶酸不足人群, 马来酸依那普利叶酸片显著降低 53% 恶性肿瘤风险 ( $HR: 0.47; 95\%CI: 0.24 \sim 0.94$ )<sup>[207]</sup>。同时, TT 基因型由于遗传性 Hcy 升高和叶酸降低, 对其损伤更为敏感, 在较低 Hcy 水平及相对较高叶酸水平即可观察到明显损伤, 需要更强化的生活方式干预和更高剂量的叶酸干预<sup>[222,223]</sup>。

4.4.7 药物规格 马来酸依那普利叶酸片的药物活性成分为依那普利和叶酸, 有下述 3 种规格 (表 22)。

高血压伴高 Hcy 患者应用马来酸依那普利叶酸片的推荐见表 23。

4.5 左旋氨氯地平 左旋氨氯地平是我国拥有独立知识产权的抗高血压药物, 于 1999 年获得全球首个上市, 属于国家 1.3 类创新药。经过系列基础

表 22 马来酸依那普利叶酸片药物规格

序号	规格	批准文号
1	马来酸依那普利 10 mg/ 叶酸 0.8 mg	国药准字 H20103723
2	马来酸依那普利 10 mg/ 叶酸 0.4 mg	国药准字 H20103724
3	马来酸依那普利 5 mg/ 叶酸 0.4 mg	国药准字 H20103783

表 23 高血压伴高 Hcy 患者应用马来酸依那普利叶酸片的推荐

推荐建议	推荐等级	证据质量	参考文献
高血压血管并发症: 降低脑血管病的发生风险, 减少复合心脑血管事件; 减缓肾脏疾病进展	I	A	184, 214
降低尿酸水平	I	B	217

注: Hcy: 同型半胱氨酸

与临床研究证实了该类药物在防治高血压和心血管病中的可靠作用。

#### 4.5.1 药学部分

(1) 左旋氨氯地平是降压药物中的手性药物。手性药物是以单一对映体使用, 以达到减小剂量、降低不良事件发生风险和人体对药物代谢、清除负担。1992 年美国 FDA 要求外消旋体药物必须以光学纯的单一对映体上市应用。CFDA 也同样作出了类似规定。我国自主研发的第一个手性降压药物左旋氨氯地平是由施慧达药业集团 (吉林) 有限公司通过手性拆分技术, 去除了氨氯地平中的右旋成分, 首次得到了纯净左旋体并获得化合物发明专利和知识产权, 以“苯磺酸左旋氨氯地平 (施慧达)”命名上市。2003 年由石药集团通过改变酸根方法生产出第二个手性左旋体的氨氯地平药物, 称为“马来酸左旋氨氯地平 (玄宁)”, 并获得知识产权。这两种药物均为我国制药工业研发的具有专利权和自主知识产权的创新药物。

(2) 左旋氨氯地平的药学特征: ①药效学特征: 苯磺酸左旋氨氯地平和马来酸左旋氨氯地平降压作用是右旋体的 1000 倍, 是 1 : 1 外消旋体的 2 倍, 右旋体几乎无降压作用, 在敏感患者个体可引起头痛、肢端水肿、面部潮红等症状, 但弱于消旋体的苯磺酸氨氯地平。②药代动力学特征: 服用外消旋体氨氯地平后, 左旋体半衰期明显长于右旋体, 前者为 50.6 小时, 后者为 35.5 小时。且左旋体吸收优于右旋体。终末消除半衰期健康者约为 35 小时, 高血压患者延长为 50 小时, 老年患者延长为 65 小时, 肝功能受损者延长为 60 小时, 肾功能不全者不受影响。

#### 4.5.2 药理作用及临床循证

(1) 降压疗效: 通过手性药物拆分技术去除右旋体的左旋氨氯地平有效地保留了外消旋体氨氯地

中的地位(I, B)<sup>[64]</sup>。

(2)  $\beta$ 受体阻滞剂:一级预防荟萃分析提示 $\beta$ 受体阻滞剂降低卒中风险的作用不及其他几类降压药物,但与安慰剂比较仍能降低卒中风险(II b, A)<sup>[371,372]</sup>。阿替洛尔的2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,部分指南不推荐 $\beta$ 受体阻滞剂用于卒中合并高血压患者。

(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)<sup>[77,373,374]</sup>,还是与活性药物对照(STOP-2、INSIGHT、NORDIL、ALLHAT、VALUE等)<sup>[54,93,126,301,375]</sup>,均显著降低卒中风险。荟萃分析显示,CCB在预防卒中方面稍优于其他类降压药物(I, A)<sup>[376-378]</sup>。然而迄今为止,尚无CCB在卒中二级预防中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)纳入2368例脑血管病病史患者,非洛地平组患者血压较安慰剂组下降了4.0/1.8 mmHg,首次卒中发生率降低26%,但两组卒中再发差异无显著性(II a, B)<sup>[55]</sup>。

(4) ACEI:在培哚普利防止复发性卒中研究(PROGRESS)中,ACEI+利尿剂组患者卒中风险降低43%<sup>[70,379]</sup>,该试验奠定了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(I, B)。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。

(5) ARB:荟萃分析显示,ARB对卒中二级预防具有更好的作用<sup>[380]</sup>。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,依普沙坦组患者再发卒中风险显著降低<sup>[91,381]</sup>。但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,替米沙坦组患者卒中风险未显著降低<sup>[382,383]</sup>。因此,ARB在卒中二级预防中的地位尚未确定(II a, B)。

(6) 联合治疗方案:联合治疗降压达标是减少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研究比较了CCB+ACEI与利尿剂+ $\beta$ 受体阻滞剂对高危患者的作用,前者卒中风险降低23%<sup>[61]</sup>。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卒中风险降低21%<sup>[184]</sup>。老年人高血压试验(HYVET)研究入选 $\geq 80$ 岁老年高血压患者,随机给予培哚普利+吲达帕胺治疗,与安慰剂相比,治疗组患者卒中风险降低30%,其中致死性卒中减少39%<sup>[48]</sup>。

高血压合并卒中药物治疗推荐见表33。

表33 高血压合并卒中药物治疗推荐

推荐建议	推荐等级	证据质量	参考文献
预防卒中复发首选利尿剂、ACEI或二者联合	I	B	64, 70, 379
ARB或CCB对卒中的二级预防可能有益	II a	B	55, 91, 381-383
$\beta$ 受体阻滞剂与安慰剂相比可能降低卒中风险,与活性药物相比增加卒中风险,不推荐卒中一级和二级预防的初始选择	II b	A	371, 372

注:ACEI:血管紧张素转化酶抑制剂;ARB:血管紧张素II受体拮抗剂;CCB:钙通道阻滞剂

### 5.6.3 药物使用注意事项

(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。

(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。

(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。

(4) 含服短效硝苯地平,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