

# 抗高血压药物噻嗪类利尿剂应用新进展

李 强, 沈丽霞, 李明春, 刘 旭<sup>△</sup>

(中国人民解放军海军第九七一医院, 山东 青岛 266071)

**摘要:**目的 介绍抗高血压药物噻嗪类利尿剂的应用新进展。方法 以“噻嗪类”“利尿剂”“高血压”“氢氯噻嗪”“吲达帕胺”“氯噻酮”为中文关键词,以“thiazide”“diuretic”“hypertension”“hydrochlorothiazide”“indapamide”“chlorthalidone”为英文关键词,利用计算机检索中国知网、维普、PubMed及ScienceDirect等数据库中2015年10月至2020年10月的相关文献,总结利尿剂在抗高血压中的作用地位、噻嗪类利尿剂作用特点、低剂量利尿剂的应用,比较常用噻嗪类利尿剂的有效性和安全性。结果 噻嗪类利尿剂氢氯噻嗪对收缩压的影响具有明显剂量依赖性,氯噻酮和吲达帕胺对舒张压影响小,且某些药物对血压的影响及其不良反应都存在剂量依赖性。噻嗪类利尿剂不同药物间存在差异性,多数文献支持噻嗪样利尿剂取代噻嗪型利尿剂,但噻嗪型利尿剂中的氢氯噻嗪在临床最常用。低剂量使用噻嗪类利尿剂可在保留大部分有效性的同时大幅降低不良反应发生率。结论 噻嗪类利尿剂存在诸多临床应用问题未解决,不同噻嗪类利尿剂药物间的直接对比研究尚需进行。

**关键词:**噻嗪类利尿剂;抗高血压;氢氯噻嗪;氯噻酮;吲达帕胺;应用进展

中图分类号:R972+.4

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)19-0001-04

## New Application Progress of Thiazide Diuretics as Antihypertensive Drugs

LI Qiang, SHEN Lixia, LI Mingchun, LIU Xu

(The 971th Hospital of the People's Liberation Army, Qingdao, Shandong, China 266071)

**Abstract: Objective** To introduce the application progress of thiazide diuretics as antihypertensive drugs. **Methods** The "thiazides" "diuretic" "hypertension" "hydrochlorothiazide" "indapamide" and "chlorthalidone" were taken as keywords, the relevant literature in CNKI, VIP, PubMed, ScienceDirect and other databases were searched from October 2015 to October 2020 to summarize the role of diuretics in antihypertension, the characteristics of thiazide diuretics and the application of low-dose diuretics, and to compare the effectiveness and safety of commonly used thiazide diuretics. **Results** Hydrochlorothiazide, a thiazide diuretic, had a significant dose-dependent influence on systolic blood pressure (SBP), chlorthalidone and indapamide had little influence on diastolic blood pressure, and some drugs had a dose-dependent effect on blood pressure and adverse reactions. There were differences among different thiazide diuretics. Most literature supported that thiazide-like diuretics should replace thiazide-type diuretics, but hydrochlorothiazide was the most commonly thiazide diuretics used in clinic. Low-dose use of thiazide diuretics could retain most of the effectiveness while significantly reduce the incidence of adverse reactions. **Conclusion** There are many unsolved problems in the clinical use of thiazide diuretics, and the head-to-head comparative study of different thiazide diuretics needs to be carried out.

**Key words:** thiazide diuretics; anti-hypertension; hydrochlorothiazide; chlorthalidone; indapamide; application progress

高血压是心血管疾病最主要的危险因素,噻嗪类利尿剂(TDs)被广泛用于治疗高血压已有50多年的历史<sup>[1]</sup>,该类药物降压效果确切,无论单用或与其他抗高血压药物联用都有良好的心脑血管保护作用<sup>[2]</sup>。但长期高剂量使用易发生代谢紊乱、高尿酸血症等副作用,新型抗高血压药物减弱了TDs在某些国家抗高血压中的作用<sup>[3]</sup>。TDs具有不可替代的优势,特别是在降低年轻人心力衰竭和老年人中风发生率方面略优于其他一线抗高血压药物<sup>[4]</sup>,可用于某些难治性高血压的治疗<sup>[5]</sup>。TDs可分为噻嗪型利尿剂和噻嗪样利尿剂,噻嗪型利尿剂的代表性药物有氢氯噻嗪(HCTZ),噻嗪样利尿剂的代表性药物有氯噻酮(CTD)与吲达帕胺(IDP)。在此,以“噻嗪类”“利尿剂”“高血压”“氢氯噻嗪”“吲达帕胺”“氯噻酮”

为中文关键词,以“thiazide”“diuretic”“hypertension”“hydrochlorothiazide”“indapamide”“chlorthalidone”为英文关键词,利用计算机检索中国知网、维普、PubMed及ScienceDirect等数据库中2015年10月至2020年10月的相关文献,比较3种常见TDs药物在抗高血压中的应用新进展。

### 1 利尿剂在抗高血压中的地位

TDs为我国一线降压药物<sup>[6]</sup>,但在实际临床应用中并非医师和患者首选,且在五大类一线降压药物中使用率最低,远低于钙通道阻滞剂(CCBs)和血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(ARBs)<sup>[7]</sup>。其原因可能有可被其他药物替换、副作用不耐受、需经常调整剂量等<sup>[8]</sup>。

英国未将TDs列为一类降压药物,其地位与我国

第一作者:李强,男,硕士,主管药师,研究方向为药剂学,(电子信箱)158626531@qq.com。

<sup>△</sup>通信作者:刘旭,女,硕士,副主任药师,研究方向为药理学,(电子信箱)xliu76@126.com。

类似,使用率较低,且逐年下降<sup>[9]</sup>。利尿剂是美国黑人的首选降压药物<sup>[10]</sup>,TDs 是一线降压药物且为第二大类最常用抗高血压药物,且呈上升趋势<sup>[11-12]</sup>。除英国外,多数国家将 TDs 作为一线降压药物<sup>[11,13-14]</sup>。因此,TDs 在不同国家的地位存在差异。详见表 1。

表 1 各地区高血压指南中噻嗪类利尿剂作为一线降压药物在特殊用药人群和种族中的地位

Tab. 1 The role of thiazide diuretics as first-line antihypertensive drugs in special drug groups and races based on the hypertension guidelines of various countries

| 国家及地区              | 推荐药物                      | Ds 是否为一线用药 |    |
|--------------------|---------------------------|------------|----|
|                    |                           | 黑种人        | 老人 |
| 中国 <sup>[6]</sup>  | ACEI, ARBs, BBs, CCBs, Ds | 否          | 是  |
| 英国 <sup>[9]</sup>  | ACEI, ARBs, CCBs          | *          | *  |
| 美国 <sup>[10]</sup> | ACEI, ARBs, BBs, CCBs, Ds | 是          | 否  |
| 欧盟 <sup>[14]</sup> | ACEI, ARBs, BBs, CCBs, Ds | 否          | 否  |

注:ACEI 为血管紧张素转换酶抑制剂,BBs 为  $\beta$  受体阻滞剂,Ds 为利尿剂。\* 为 CCB >> IDP/CTD。

Note: ACEI = angiotensin converting enzyme inhibitor, BBs =  $\beta$  Receptor blockers, Ds = diuretic. \* refers CCB >> IDP/CTD.

## 2 TDs 的作用特点

TDs 是五大常用降压药物中唯一影响电解质代谢的降压药物,我国盐敏感性高血压患者分布较广<sup>[15]</sup>,该类药物可对抗食盐摄入过多引起的血压升高。TDs 对收缩压的影响较大,临床 TDs 是治疗单纯收缩压高血压的常用药<sup>[16]</sup>。其中,HCTZ 对收缩压的影响具有明显剂量依赖性,详见表 2;较低剂量 CTD 和 IDP 未见类似于 HCTZ 剂量依赖性的报道,对舒张压的影响都较小。此外,该类药物对舒张压和收缩压的影响都存在最大效应<sup>[17]</sup>。TDs 低血钾和高尿酸药品不良反应 ADR 发生率存在剂量依赖性<sup>[18-19]</sup>。不同于对血压的影响,ADR 剂量依赖性未见最大效应,即当 TDs 增加到一定剂量时,降压效果不再增加,ADR 发生率反而大幅增加。高剂量时发生的 ADR 会抵消部分获益,选择高剂量 TDs 用于血压控制,患者未必获益最多。详见表 2。

表 2 氢氯噻嗪降压剂量依赖性<sup>[16]</sup>(mmHg)

Tab. 2 Antihypertensive dose-dependence of hydrochlorothiazide<sup>[16]</sup>(mmHg)

| 剂量      | 收缩压降幅 | 舒张压降幅 | 剂量     | 收缩压降幅 | 舒张压降幅 |
|---------|-------|-------|--------|-------|-------|
| 6.25 mg | 3.6   | 2.4   | 50 mg  | 10.5  | 5.0   |
| 12.5 mg | 6.3   | 3.1   | 100 mg | 9.9   | 3.9   |
| 25 mg   | 8.0   | 3.3   |        |       |       |

## 3 常用 TDs 的有效性和安全性比较

### 3.1 有效性

噻嗪样利尿剂的半衰期均比噻嗪型利尿剂长<sup>[20-22]</sup>。文献[23]通过 24 h 血压监测比较了 CTD 和 HCTZ 的降

压效果,发现二者对白天血压的控制相似,夜间前者明显优于后者,体现了噻嗪样利尿剂半衰期长的优势。降低相同的血压,一般后者至少需要前者剂量的 1.5 ~ 2.0 倍<sup>[24]</sup>。此外,CTD 可减少血小板聚集<sup>[25]</sup>,IDP 具有钙通道拮抗剂样的血管舒张活性<sup>[26]</sup>。有证据支持噻嗪样利尿剂在降低发病率和病死率方面优于噻嗪型利尿剂,患者远期获益更多<sup>[27-29]</sup>。

### 3.2 安全性

噻嗪型和噻嗪样利尿剂都存在低血钠、低血钾、电解质紊乱等 ADR,两类药物的安全性相似<sup>[29-31]</sup>,噻嗪样利尿剂中 CTD 的安全性不如噻嗪型利尿剂中的 HCTZ<sup>[32]</sup>,但并无定论。可见,噻嗪样利尿剂优于噻嗪型利尿剂,但实际临床中还是噻嗪型利尿剂 HCTZ 最常用。目前,有证据支持 CTD 取代 HCTZ<sup>[33-34]</sup>,有证据支持 IDP 取代 HCTZ<sup>[35]</sup>。常用 TDs 药物代谢动力学和药物效应动力学见表 3。

表 3 常用噻嗪类利尿剂药物代谢动力学和药物效应动力学参数

Tab. 3 Comparison of pharmacokinetic and pharmacological parameters of commonly used thiazide diuretics

| 药品名称 | 口服生物利用度(%) | 血浆蛋白结合率(%) | 消除途径    | 半衰期(h) | 作用时间(h) | 降压强度 | 多重作用 |
|------|------------|------------|---------|--------|---------|------|------|
| HCTZ | 60~70      | 40         | 95% 肾排泄 | 9~10   | 12~18   | 弱    | 否    |
| CTD  | 65         | 99         | 65% 肾排泄 | 24~60  | 24~72   | 强    | 是    |
| IDP  | 93         | 75         | 肝代谢     | 14     | 24~36   | 中    | 是    |

## 4 低剂量利尿剂的应用

早期为了有效控制血压,多采用高剂量利尿剂<sup>[36]</sup>。目前,多采用低剂量利尿剂,如 HCTZ,CTD 12.5 ~ 25 mg, IDP 缓释片 1.5 mg 或普通片 2.5 mg<sup>[9]</sup>。低剂量 TDs 保留了一定有效性,大幅降低了 ADR 的发生率,且有充分证据证明低剂量利尿剂可使患者长期获益<sup>[37]</sup>。临床以低剂量 HCTZ 最常用,但低剂量 HCTZ 的降压效果不如其他一线抗高血压药物<sup>[38]</sup>,且低剂量 HCTZ 降低心血管事件的证据也不足,其有效性多来自高剂量组<sup>[34]</sup>。优先选择低剂量 HCTZ 联合其他抗高血压药物,特别是联合 ARBs 类药物控制血压<sup>[39]</sup>,可提高血压的控制率,降低 ADR 发生率。

## 5 结语

TDs 临床应用虽广泛,但仍存在一些尚待研究的问题,如其作用机制尚未完全明确;虽为一类降压药物,但使用率较低;不同 TDs 间的比较多与安慰剂间接对比<sup>[29-31]</sup>,直接对比试验研究开展不足;虽然认为噻嗪型利尿剂的降压效果及远期获益不如噻嗪样利尿剂,但 HCTZ 是最常用的 TDs,噻嗪样利尿剂何时取代噻嗪型利尿剂的临床地位尚需解决。

## 参考文献

[1] Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihy-

- perceptive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mmHg[J]. JAMA, 1967, 202(11): 1028 – 1034.
- [2] AL BADARIN FJ, ABUANNADI MA, LAVIE CJ, et al. Evidence – Based Diuretic Therapy for Improving Cardiovascular Prognosis in Systemic Hypertension[J]. Am J Cardiol, 2011, 107(8): 1178 – 1184.
- [3] SUNDBØLL J, ADELBORG K, MANSFIELD KE, et al. Seventeen – year nationwide trends in antihypertensive drug use in Denmark[J]. Am J Cardiol, 2017, 120(12): 2193 – 2200.
- [4] THOMOPOULOS C, PARATI G, ZANCHETTI A. Effects of blood pressure – lowering treatment on cardiovascular outcomes and mortality: 14 – effects of different classes of antihypertensive drugs in older and younger patients: overview and meta – analysis[J]. J Hypertens, 2018, 36(8): 1637 – 1647.
- [5] VIERA AJ, HINDERLITER AL. Evaluation and management of the patient with difficult – to – control or resistant hypertension[J]. Am Fam Physician, 2009, 79(10): 863 – 869.
- [6] 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病学分会, 中国医师协会高血压专业委员会, 等. 中国高血压防治指南 2018 年修订版[J]. 心脑血管病防治杂志, 2019, 19(1): 1 – 44.
- [7] 蔡沓栗, 刘 晔, 孙 芳, 等. 2016 – 2018 年联勤保障部队第 900 医院军人门诊抗高血压药的使用情况分析[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(10): 3142 – 3148.
- [8] IZZO R, MANZI MV, TRIMARCO B. Diuretic therapy in hypertension: is it still the first choice? [J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2018(Suppl 1): e123 – e125.
- [9] MCNALLY RJ, MORSELLI F, FARUKH B, et al. A review of the prescribing trend of thiazide – type and thiazide – like diuretics in hypertension: A UK perspective[J]. Br J Clin Pharmacol, 2019, 85(12): 2707 – 2713.
- [10] SMITH DK, LENNON RP, CARLSGAARD PB. Managing Hypertension Using Combination Therapy[J]. Am Fam Physician, 2020, 101(6): 341 – 349.
- [11] WHELTON PK, CAREY RM, ARONOW WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines[J]. Circulation, 2018, 138(17): e484 – e594.
- [12] ROUSH GC, SICA DA. Diuretics for Hypertension: A Review and Update[J]. Am J Hypertens, 2016, 29(10): 1130 – 1137.
- [13] CHALMERS J. Hypertension Guidelines; Timely New Initiatives from East Asia[J]. Pulse (Basel), 2015, 3(1): 1 – 3.
- [14] WILLIAMS B, MANCIA G, SPIERING W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension[J]. Eur Heart J, 2018, 39(33): 3021 – 3104.
- [15] 刘 彬, 齐 涵, 刘 峥, 等. 我国北方人群血压盐敏感性的分布频率及其相关影响因素[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(4): 407 – 411.
- [16] KOSTIS JB, WILSON AC, FREUDENBERGER RS, et al. Long – term effect of diuretic – based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes[J]. Am J Cardiol, 2005, 95(1): 29 – 35.
- [17] MUSINI VM, NAZER M, BASSETT K, et al. Blood pressure – lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 29(5): CD003824.
- [18] ERNST ME, CARTER BL, ZHENG SM, et al. Meta – analysis of dose – response characteristics of hydrochlorothiazide and chlorthalidone: effects on systolic blood pressure and potassium[J]. Am J Hypertens, 2010, 23(4): 440 – 446.
- [19] PETERZAN MA, HARDY R, CHATURVEDI N, et al. Meta – analysis of dose – response relationships for hydrochlorothiazide, chlorthalidone, and bendroflumethiazide on blood pressure, serum potassium, and urate[J]. Hypertension, 2012, 59(6): 1104 – 1109.
- [20] ERNST ME, MOSER M. Use of diuretics in patients with hypertension[J]. N Engl J Med, 2009, 361(22): 2153 – 2164.
- [21] DÜSING R. Diuretics in the treatment of hypertension. Efficacy, safety and tolerability[J]. Internist (Berl), 2011, 52(12): 1484 – 1491.
- [22] DINICOLANTONIO JJ, BHUTANI J, LAVIE CJ, et al. Evidence – based diuretics: focus on chlorthalidone and indapamide[J]. Future Cardiol, 2015, 11(2): 203 – 217.
- [23] PAREEK AK, MESSERLI FH, CHANDURKAR NB, et al. Efficacy of Low – Dose Chlorthalidone and Hydrochlorothiazide as Assessed by 24 – h Ambulatory Blood Pressure Monitoring[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(4): 379 – 389.
- [24] SASEEN JJ, GHUSHCHYAN V, NAIR KV. Comparing clinical effectiveness and drug toxicity with hydrochlorothiazide and chlorthalidone using two potency ratios in a managed care population[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2015, 17(2): 134 – 140.
- [25] WOODMAN R, BROWN C, LOCKETTE W. Chlorthalidone decreases platelet aggregation and vascular permeability and promotes angiogenesis[J]. Hypertension, 2010, 56(3): 463 – 470.
- [26] WAEBER B, ROTARU C, FEIHL F. Position of indapamide, a diuretic with vasorelaxant activities, in antihypertensive therapy[J]. Expert Opin Pharmacother, 2012, 13(10): 1515 – 1526.
- [27] DORSCH MP, GILLESPIE BW, ERICKSON SR, et al. Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis[J]. Hypertension, 2011, 57(4): 689 – 694.
- [28] CHEN P, CHAUGAI S, ZHAO FJ, et al. Cardioprotective Effect of Thiazide – Like Diuretics: A Meta – Analysis[J]. Am J Hypertens, 2015, 28(12): 1453 – 1463.
- [29] OLDE ENGBERINK RH, FRENKEL WJ, VAN DEN BOGAARD B, et al. Effects of thiazide – type and thiazide – like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta – analysis[J]. Hypertension, 2015, 65(5): 1033 – 1040.