

淺論降血壓藥物

ANTI HYPERTENSIVE AGENT

施宏哲 李靜慧 吳麗娟 林瑞生 中山醫學院藥理學科

高血壓治療的目標，不僅單單在尋求使血壓降低而已。而是在尋求出一種能使高血壓患者過着與平常人一樣，不受高血壓折磨的舒適生活。換句話說，在經年累月的降壓療法中，要小心注意在精神和身體上的副作用，並且要防止血管病變的發生。以前一般都以階梯療法來做為降血壓療法，以利尿劑和 β 遮斷劑為第一選擇藥。然而最近對利尿劑的安全性有或多或少的疑點被發掘出來。幸而，鈣拮抗劑，Angiotensin 轉換酵素（ACE）阻斷劑，於目前已漸漸的廣被採用，且有成為第一選擇藥的趨勢。又有一些於藥理學上具有新特點的降壓藥物也陸續在開發中。

本文針對一些傳統使用以及新開發出來的降血壓藥物和今後降血壓藥物的動向加以分類，並對其作用機轉和副作用簡單的介紹，使能針對每一位高血壓患者的病況，對症下藥，以使高血壓病患能早日解除病痛的折磨而過着與常人一般的舒適生活。

高血壓的分類

目前高血壓以及由高血壓引起的腦血管病變所造成的死亡率，已位居十大死亡率前幾位。

一般正常的年輕人，在安靜時的坐姿和臥姿，臂部之血壓為 120 / 70 mmHg。表 1，2 中所示的是 WHO 以及美國高血壓委員會對高血壓的定義和分類。

血流量、動脈血管壁的彈性，心輸出量……等因子與血壓有着密切的關係。如：心輸出量會影響到心縮期的血壓值。末稍血管壁的阻力則與心舒壓有着密切的關係。無論本態性高血壓或是次發性高血壓，都會使心縮壓值和心舒壓值上升。若單只是心縮壓上升時，則是屬於左心室心輸出量的增加和降低大動脈的伸展性所引起的高血壓。

平常所見到的高血壓病症，大部分是屬於本態性高血壓。然而，很遺憾的是到目前為止，對於本態性高血壓的成因，尚沒法很透徹的明白。但是在大致上，可歸納出以下幾個因素：遺傳，環境，食物攝取的習性。而次發性高血壓則是由於心，腎，副腎，腦，胎盤……等臟器以及動脈狹窄性，血液的流量……等所引起。

高血壓治療的主要目的，是在預防血管併發症之發生與惡化，進而降低因血壓病變所引起的死亡率。換句話說，即是不僅僅在尋求使血壓值降低而已，而是在經由藥物的使用之後，對血壓能有良好的控制，同時亦能防止和高血壓有相關連的腦，心，腎，……等臟器與血管系障害和病變的產生，且使主要臟器的機能與血流量能保持着良好的狀況，進而使每一位病患能過着與常人般快適的生活，以減少或消除痛苦恐懼的折磨。

目前對降壓藥的使用法，大多是採用對症下藥法。對於次發性高血壓則針對其主要病因的治療為優先。對本態性高血壓則以長期治療為原則，若只是僅做一時的降壓療法是不具有醫療上的意義，因為一旦停止給藥，反而會使血壓值顯着的上升，而得到負面的結果。因此在治療高血壓時，應使病人的日常生活有一定的規律，更要對症狀的輕重，臟器損害的程度加以詳細的了解，然後以適當的藥物做長期的控制與治療。

降壓藥物使用的歷史是悠久的，最初是由利尿降壓藥開始，隨着時間的轉移和醫學的進步，到了西元 1980 年左右大放異彩。在本文中對具有悠久使用的降壓藥物稱為傳統使用的藥物，於近代中陸續被開發出來的藥物稱為新的藥物。於此針對傳統使用的藥物和新的藥物做個簡單的敘說與比較。

表一 表二

表 1. WHO 的分類 (1978)

高 血 壓：收縮期血壓 160 mmHg 以上，舒張期血壓 95 mmHg 以上
 境界域高血壓：收縮期血壓 141 ~ 159 mmHg，舒張期血壓 91 ~ 94 mmHg
 正 常 血 壓：收縮期血壓 140 mmHg 以下，舒張期血壓 90 mmHg 以下

表 2. 美國高血壓委員會的分類 (1984)

①舒張期血壓：
 重症高血壓：115 mmHg 以上
 中症高血壓：105 ~ 114 mmHg
 輕症高血壓：90 ~ 104 mmHg
 高值正常血壓：85 ~ 89 mmHg
 正常血壓：未滿 85 mmHg
 ②收縮期血壓：(舒張期血壓未滿 90 mmHg 時)
 單獨收縮期性高血壓：160 mmHg 以上
 境界域單獨收縮期性高血壓：140 ~ 159 mmHg
 正常血壓：未滿 140 mmHg

傳統使用的降壓藥

此類藥物大致可區分為(a)利尿降壓藥。(b)β遮斷藥，(c)交感神經抑制藥。(d)血管擴張藥。

(a)利尿降壓藥

①Thiazides 利尿降壓藥

此類藥物在投與初期，循環血液量和心輸出量會降低，末稍血管阻力會代償性稍上升，經幾星期後，心輸出量會趨向正常化，同時，末稍血管阻力亦會呈現出輕度的減少，再經過長期投與後，因末稍血管阻力的降低而使血壓值呈現出持續性的降低。在藥理學上來說，這類利尿降壓藥是具有較多的副作用，如：低血鉀症、低血鎂症、高血脂症，高尿酸血症、糖代謝機能下……等的代謝性副作用以及對高血氮症會呈現出惡化的情形，所以對腎機能低下和高血氮症的病患來說是禁忌的。而 tripamide, metolazone, indapamide 等，即是為減少這些副作用而開發出來的藥物。

在大規模長期對降壓藥物做效價之研究時，大多是採用利尿降壓劑來做為研究的對象。研究後所得到的結果是 thiazide 類利尿降壓藥不但可以降低血壓，而且可以預防高血壓引起的心血管合併症（腦中風、心衰竭、腎衰竭……等）之發生。但此類藥物所引起的血脂增高會使動脈硬化的情形出現，因而與高血壓治療的效果呈現出相殺的情

形，所以對有動脈硬化性血管合併症之病人來說，效果不佳。雖然如此，但是此類藥物仍具有其它的優點，一天只要服用一次即可得到安定的降壓效果；價格低廉；不具有其他藥物一樣容易引起水，鈉離子貯留的傾向……等。因此，對於性喜多鹽且腦中風頻率高的地區，此類利尿降壓藥可視為是一種治療高血壓之良好基礎藥物。

②鉀保持性利尿劑

Spiranolactone, Triamterene 是屬於此類的藥物，這類藥物對 Aldosterone 分泌亢進所引起的高血壓症有效。Spiranolactone 在遠位細尿管與 aldosterone 產生拮抗作用，而 triamterene 則直接作用於遠位細尿管，它不僅對 Na 的再吸收有抑制的效果，而且對 K⁺ 的排法也具有抑制的效果。本類藥物的副作用有：乳房女性化、乳房痛，性機能障害。對於腎衰竭病患的利尿效果不佳，且容易引起高鉀血症。對於治療本態性高血壓時，應避免單獨使用，應與 thiazide 類利尿降壓劑併用，以防止 thiazides 產生低血鉀症。

③亨利氏環利尿藥

此類的藥物有 Furosemide (Lasix), Bumetanide (Burinex)……等，其作用機轉是於亨利氏環的上升枝部降低對氯、鉀、鈉的共吸收，進而使細胞外液量以及循環的血液量減少致使血壓降低。本類藥物具有類似 Thiazide 類利尿藥物的代謝性副作用，且又具有很強的利尿作用，所以極易破壞電解質的平衡。本類藥物常用於伴隨急性腎衰竭，慢性腎衰竭，心衰竭等所引起的高血壓症之第一選擇藥，對於其他不具有合併症之本態性高血壓症的治療是鮮少被採用的。

(b)β遮斷藥

雖然此類藥物的降壓機轉至目前為止尚未很充分的明白，但大概可以推測出有下列 4 個作用機轉：①降低心輸出量。②抑制 Renin 的分泌。③藉由中樞的作用而降低交感神經的機能。④遮斷交感神經末端的 β receptor 而抑制 Noradrenaline 的釋放。

此類藥物的副作用大多是由 β₁ receptor 以及 β₂ receptor 之阻斷作用所引起，例如：心衰竭的惡化，心傳導抑制的發生是與 β₁ receptor 阻斷有關；支氣管喘息惡化，四肢末端循環的不良，糖代謝不良……等，則與 β₂ receptor 阻斷作用有關。在療程中，若突然中止使用此類藥物，則會出現出異常的血壓上升，以及使缺血性心臟病情較為惡化。因此要停用此類藥物時，應採用緩慢的減量投與法。又有研究報告指出 β 遮斷藥可以使心臟擴大的情形得到改善。更有報告指出 β 遮斷藥可以有有效的預防心肌梗塞的再發生。以往所使用的本類藥物大多是屬於短效性，所以服用的次數較多（2~3 次/天），但是最近將劑型改良為長效性，所以給藥的次數就減少了。如：pindolol, atenolol……等。又此類藥物的降壓作用是緩慢的，雖然和 thiazide 類利尿降壓藥具有類似的脂質，糖

質代謝性的副作用，且會使尿酸值升高，但是程度較輕。與其他交感神經抑制藥不同的地方是有較輕的起立性低血壓和對中樞的抑制。除了一些有特別禁忌的病患之外，無論重症高血壓病患都可以單獨使用此類藥物或與其他藥物合併使用。

(c) 交感神經抑制藥(在此不包括 α 和 β 遮斷劑)

Methyldopa, clonidine, trimethaphan, reserpine, guanethidine...等，其降壓的機轉是抑制交感神經而產生降壓作用的，雖然此類藥物具有良好的降壓效果，但卻有某些程度的副作用，如：起立性低血壓，容易疲勞，精神集中力的降低，性機能障礙...等，Trimethaphan常以靜脈注射法來治療剝離性大動脈瘤，高血壓性急性左心衰竭。Guanethidine具有強力的降壓作用，但是副作用也是不小的。Methyldopa, Clonidine, Reserpine等對重症高血壓的控制是較其他多數的降壓藥為好。

(d) 血管擴張藥

此等藥物是直接作用於小動脈上的平滑肌，使得末稍血管的阻力降低而引起血壓下降。因為血管擴張，所以容易出現反射性頻脈以及體液貯留的情形，因此單獨使用的機會不多。Hydralazine·HCl是屬於本類的藥物，其副作用有頭痛，頻脈、心悸、心絞痛、噁心、眩暈，當單獨使用於狹心症的病患時，會使病情惡化，對中等症及重症高血壓的病患而言，與 β 遮斷藥併用或再增用利尿劑，則可獲得極為優良的降壓效果。

新的降壓藥

鈣拮抗藥， α_1 阻斷藥，Angiotensin變換酵素阻斷藥(ACEI)，這些的新藥與傳統使用的降壓藥物，其最大的不同點是在作用機轉。大致上來說雖然有較好的優點，但是至目前為止，在臨床使用上尚沒有一定的結論。

(a) 鈣拮抗劑

Nifedipine, nifedipine, diltiazem, verapamil...等，是本類目前被使用的代表藥物。其作用機轉是對細胞膜電位具有依存性的 Ca^{2+} channel (voltage dependent Ca^{2+} channel)有抑制的作用，選擇性的抑制 Ca^{2+} 進入心肌或血管平滑肌細胞。此類藥物亦具有 Na^+ 利尿作用，不具有因血管擴張而引起體液貯留的現象，且具有腦、心、腎血管擴張作用，因此對於因臟器障害所引起的高血壓亦有效用。Nifedipine和nifedipine對末稍血管有強力的弛緩作用，但相隨而來的會因降壓而產生反射性的心跳數增加。要注意的是Nifedipine有時會發生血壓大量下降的情形。Verapamil和diltiazem對末稍血管的弛緩作用較弱，但是對心臟傳導系統有強力的抑制作用，以致於心跳數呈現減少的情形。當Verapamil或diltiazem與 β 阻斷藥併用時，對心臟傳導系和心肌收縮的抑制作用會增強，此點也是要格外的注意。

(b) α 遮斷劑

α receptor可分為 α_1 與 α_2 兩種，一般而言位於作用器細胞膜上的是 α_1 ，位於神經終端的是 α_2 (但 α_2 亦存在於一些鏈後平滑肌膜上)。Phentolamine, Phenoxybenzamine, prazosin...等是隸屬於本類藥物。前二者是屬於舊藥，但在此合併討論，其對 α_1 , α_2 receptor都有阻斷的作用，後者對 α_1 receptor有阻斷的效果。其主要的降壓機轉是由於末稍血管擴張所引起降壓的作用。本類藥物不會引起臟器內血液循環量的減少，所以可儘情發揮出降壓的效果，對於由腎衰竭，心衰竭，缺血性心疾患所伴隨而起的高血壓病患都可以使用。又對血糖、尿酸、電解質的代謝等都不會有不良的影響。然而，若長期使用時，會引起Na貯留的現象，使降壓的效果降低。於此時則必須與利尿藥併用。其副作用是：因血管運動調節的障害，引起起立性低血壓，反射性頻脈，縮瞳，鼻塞，射精障害，精神注意力不能集中...等。

(c) Angiotensin酵素變換阻害藥(ACEI)

ACEI的作用是將angiotensin I (AI)轉變成angiotensin II (AII)之生化途徑予以阻斷，因此使AII的生成量減少，同時亦抑制kinin的分解使得kinin量相對的增加。其降壓作用的機轉是因AII量的降低使得末稍血管阻力減少，又抑制了aldosterone的分泌而降低血液循環量，Kinin量的增加而遂使血管擴張。由以上的因素而產生了降壓的作用。此類藥物的副作用有：皮疹、味覺異常、蛋白尿、發熱、腎機能障害...等。因為容易發生造血障害所以對腎衰竭的人要注意用藥。Captopril, enalapril為本類的代表藥物，對60~70%的輕中等病例有效，其降壓的效果是緩慢的，長期的使用對精神方面的活動雖不可說沒有任何的不良影響，但是促使生活舒適的提高卻是不少的。

結 語

以上所報告的僅是降壓藥的一部分，正猶如冰山的一角，尚有 $\alpha\beta$ 阻斷藥，Serotonin的拮抗藥以及我們的國粹一中藥...等均是極為良好的抗高血壓藥物，這些尚待下次再報告。對降壓藥的使用法是以對症下藥為主，對發性的高血壓則要對主要的疾病加以優先的治療，對本態性高血壓則應長期投藥。同時應使日常生活與攝食規律化，時常對血壓值加以偵測，同時更要預防會引起高血壓的臟器病變，如此才是預防高血壓的良好方法。

對患有高血壓的病患，降壓療法並不僅限於降壓而已，應防止合併症的發生，以使病人能過着舒適，免除痛苦恐懼的生活，才是今後發展降壓藥物的主要方向。

參考資料

1. Drayer, J.I.M. "Cardiac left ventricular hypertrophy" Martinus Nijhoff publisher,

- Boston, P225-237, 1987.
2. 雜誌 Progress in Medicine. (日本), P1535-1600, 1986.
 3. 雜誌 Medicament News. (日本) No. 1148, 1152, 1153, 1986.
 4. 新藥理學入門 澁谷 健 編著 日本南山堂, P 263 ~ 279, 1981