

抗高血压药物不良反应的回顾性分析与展望

叶宇 曾国治 赵小宁

(广东省新兴中药学校 广东新兴 527400)

【摘要】本文旨在系统回顾与更新抗高血压药物不良反应的流行病学特征与临床启示。通过搜集2000年至2025年间国内文献报道的抗高血压药物不良反应案例,结合近五年(2021-2025)最新研究进展,对患者人口学特征、用药模式、不良反应谱及其机制进行综合分析。相较于早期研究,近年来新型抗高血压药物(如血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂ARNI、新型非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂)的临床应用与安全性数据积累,以及关于老年、共病患者群安全用药的深入研究,为不良反应监测与防范提供了新视角。本文通过梳理历史与当代数据,分析当前临床用药实践中存在的问题,旨在为促进抗高血压药物的精准选择、个体化应用及风险最小化提供循证参考,最终服务于患者的用药安全与长期心血管获益。

【关键词】抗高血压药物; 药物不良反应; 合理用药; 个体化治疗;

Retrospective Analysis and Prospects of Adverse Drug Reactions to Antihypertensive Drugs by

Ye Yu Zeng Guozhi Zhao Xiaoning

(Guangdong Xinxing Traditional Chinese Medicine School, Guangdong Xinxing 527400)

[Abstract] This article aims to systematically review and update the epidemiological characteristics and clinical implications of adverse drug reactions (ADRs) to antihypertensive drugs. By collecting case reports of ADRs to antihypertensive drugs from domestic literature between 2000 and 2025, combined with the latest research progress in the past five years (2021-2025), a comprehensive analysis was conducted on patient demographic characteristics, medication patterns, ADR spectra, and their mechanisms. Compared with early studies, the clinical application and safety data accumulation of newer antihypertensive drugs (such as angiotensin receptor-neurotensin inhibitor (ARNI) and novel nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists) in recent years, as well as in-depth research on safe medication use in elderly and comorbid patient populations, have provided new perspectives for ADR monitoring and prevention. Through the analysis of historical and contemporary data, this study identifies issues in current clinical medication practices, aiming to provide evidence-based references for promoting precise selection, individualized application, and risk minimization of antihypertensive drugs, ultimately serving patient medication safety and long-term cardiovascular benefits.

[Key words] Antihypertensive drugs; Adverse drug reactions; Rational drug use; Individualized treatment;

高血压是全球及我国最主要的慢性疾病负担之一,其患病率持续攀升且发病年龄前移^[1]。有效控制血压是预防心、脑、肾等靶器官损害及心血管事件的关键^[2]。抗高血压药物是治疗的基石,然而,药物的双重性决定了其在带来疗效的同时,亦可能引发不良反应(Adverse Drug Reactions, ADRs)^[3]。这些ADR不仅影响治疗依从性和血压达标率,严重者甚至导致住院、残疾或死亡,构成重要的公共卫生问题^[4]。

早期研究(如2000-2010年)已初步描绘了抗高血压药物ADR的轮廓,以钙通道阻滞剂(CCB,如硝苯地平)、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI,如卡托普利)、 β 受体阻滞剂(如美托洛尔)等的ADR报告为主,重点关注心血管系统、神经系统及皮肤等常见反应。然而,随着新型药物的不断上市(如ARNI、新型非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂)、临床用药理念的更新(如单片复方制剂的推广、血压管理目标的变化),以及药物警戒体系的日趋完善^[5],抗高血压药物ADR的谱系、认知和管理策略均在不断演变。此外,人口

老龄化及多病共存的现状,使得老年、合并心衰、慢性肾病、糖尿病等特殊人群的用药安全性问题日益凸显^[6]。

因此,有必要对近25年(2000-2025)的文献数据进行整合分析,在延续历史观察的基础上,纳入最新证据,以期更全面、动态地了解抗高血压药物ADR的现状与趋势,为临床安全、合理用药提供更具时效性的指导。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究数据主要来源于两个阶段:

历史数据(2000-2010):沿用原分析中通过检索《中国知网》(CNKI)等中文数据库,以“抗高血压药物不良反应”或具体药物名称为关键词搜集的132篇文献,共计453例ADR案例。此部分数据反映了二十一世纪前十年的ADR报告特点。

更新数据(2011–2025):检索2011年1月至2025年12月期间,CNKI、万方数据、维普资讯、PubMed、Embase等中英文数据库的相关文献。中文检索词包括“抗高血压药/降压药”、“不良反应/副作用”、“药物警戒”、“安全性”;英文检索词包括“antihypertensive drugs”、“adverse drug reaction”、“safety”、“pharmacovigilance”。重点搜集近五年(2021–2025)的队列研究、荟萃分析、大型数据库回顾性研究及具有代表性的个案报道。最终筛选纳入近15年相关文献约80篇,新增ADR典型案例及流行病学数据,用于趋势对比和现状描述。

1.2 调查内容与与方法

系统提取所有纳入病例的人口统计学信息(年龄、性别)、基础疾病诊断、用药详情(药物名称、剂量、给药途径、联合用药)、ADR的临床表现、累及器官系统、严重程度、处理及转归。利用Excel软件构建数据库进行统计分析,主要采用描述性统计方法(频数、构成比)。对比分析不同时期(2000–2010 vs. 2011–2025)ADR报告的分布特点变化。对新出现的药物及ADR类型进行重点评述。

2 结果

2.1 不良反应患者的年龄与性别分布(综合趋势)

综合两个阶段的数据显示,抗高血压药物ADR在男性患者中的报告比例仍略高于女性(总体男女比约1.2–1.5:1),这与男性高血压患病率相对较高、用药基数大有关。年龄分布呈现明显的“老龄化”特征,60岁以上老年患者占比最高,超过总报告数的50%,且近年来这一比例有上升趋势。这与老年患者肝肾功能减退、药代动力学改变、多重用药(Polypharmacy)现象普遍密切相关。值得注意的是,近年来有研究关注到中青年(30–50岁)患者因工作压力、生活方式等因素导致血压升高,初始用药阶段也可能出现ADR,尤其是首剂低血压、干咳(ACEI类)等。

2.2 患者疾病诊断与用药模式变化

与早期数据相似,原发性高血压仍是发生ADR最主要的基础疾病。然而,近年来报告中合并症复杂的患者比例显著增加,如高血压合并心力衰竭(特别是射血分数降低型心衰HFrEF)、慢性肾脏病(CKD)、2型糖尿病、肥胖等。这反映了临床实践中面对的患者群体更为复杂。

用药模式上,单片复方制剂(SPC)的使用在2015年后日益普及,其ADR报告也相应增多,但多为已知组分的反应叠加。新型药物的应用带来了新的ADR关注点:

沙库巴曲缬沙坦(ARNI):在HFrEF和部分高血压患者中应用增加。其ADR除含有缬沙坦可能引起的血管性水肿(罕见但严重)、血钾升高、肾功能一过性减退外,低血压(尤其是在起始剂量过高或血容量不足时)的报告需要警惕。与ACEI/ARB相比,干咳发生率显著降低是其优势。

非奈利酮(新型非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂):在合并2型糖尿病的CKD患者中应用。需密切关注高钾血症风险,尤其在基线血钾已偏高或与RAAS抑制剂联用时。相较于螺内酯,其性激素相关副作用(如男性乳房发育)显著减少。

2.3 主要药物类别不良反应谱的演进

钙通道阻滞剂(CCB):硝苯地平(尤其是普通片剂)的ADR报告在总案例中仍占相当比例,但近年来随着缓控释制剂的广泛应用,由快速降压引发的严重心血管事件(如急性心肌梗死、脑缺血)报告有所减少。外周水肿、牙龈增生、头痛、面部潮红等仍是其常见且典型的ADR。氨氯地平的长效特性使其耐受性相对较好,但水肿和罕见的神经系统反应(如帕金森样症状)仍有报告。

血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)与血管紧张素II受体阻滞剂(ARB):干咳(ACEI类,发生率约5–20%)仍是导致停药最常见的原因之一。ARB类此反应罕见。血管性水肿(ACEI>ARB)虽发生率低(<1%),但可能危及生命,需立即处理。两者均可引起血钾升高、血肌酐一过性升高,在肾功能不全、脱水或与保钾利尿剂、非甾体抗炎药联用时风险增高。ARB(如氯沙坦、缬沙坦)的肝脏毒性报告非常罕见。

β 受体阻滞剂:脂溶性 β 阻滞剂(如美托洛尔、普萘洛尔)通过血脑屏障,可能引起疲劳、抑郁、失眠、多梦、性功能障碍等中枢神经系统副作用,在老年人中更敏感。水溶性 β 阻滞剂(如阿替洛尔)此类反应较少。此外,心动过缓、传导阻滞、诱发或加重哮喘/慢性阻塞性肺疾病(COPD)、掩盖低血糖症状(糖尿病患者需注意)仍是其经典注意事项。长期使用后突然停药可能引发反跳性高血压或心绞痛。

利尿剂:噻嗪类利尿剂(如氢氯噻嗪)可引起电解质紊乱(低钾血症、低钠血症、低镁血症)、血糖及尿酸升高、光过敏等。祥利尿剂(如呋塞米)主要用于心衰或严重水肿,大剂量使用易致电解质紊乱和耳毒性。醛固酮受体拮抗剂(如螺内酯)常见高钾血症和性激素相关副作用(男性乳房发育、女性月经紊乱)。

α 受体阻滞剂及其他: α 受体阻滞剂(如多沙唑啉)易引起首剂体位性低血压,建议睡前服用小剂量起始。

2.4 不良反应累及系统分析(趋势更新)

综合长期数据,ADR累及系统排序与早期报告类似,但各系统内具体表现的认识有所深化:

心血管系统:仍是最常报告的ADR系统(约占35–40%)。包括低血压、心动过缓/过速、心律失常、心衰加重等。新型药物如ARNI需警惕症状性低血压。

呼吸系统:ACEI相关的顽固性干咳是最突出的问题。 β 阻滞剂可能诱发支气管痉挛。

肾脏与电解质:急性肾损伤(AKI,尤其与RAAS抑制剂、利尿剂、NSAIDs联用时)、高钾血症(RAAS抑制剂、

保钾利尿剂、非奈利酮)是近年关注重点,对合并 CKD、糖尿病患者风险更高。

代谢与内分泌:噻嗪类利尿剂对血糖、血脂、尿酸的不利影响被反复证实。螺内酯的性激素干扰作用明确。

神经系统与精神:脂溶性 β 阻滞剂和部分 CCB 的中枢副作用(抑郁、震颤、头痛)持续受到关注。

皮肤及其附件:CCB(尤其是二氢吡啶类)相关的牙龈增生、外周水肿,以及各类药物引起的皮疹、瘙痒、光敏感等。

消化系统:相对常见但多轻微,如恶心、腹泻,通常可耐受或停药后缓解。

2.5 特殊人群用药安全问题凸显

老年人:药代动力学改变、多病共存、多重用药使其成为 ADR 的高危人群。易发生体位性低血压、电解质紊乱、肾功能恶化、认知功能影响等。需遵循“起始低剂量、缓慢滴定”原则,并定期监测。

妊娠期妇女 ACEI、ARB、直接肾素抑制剂在妊娠中晚期禁忌使用(致胎儿畸形)。甲基多巴、拉贝洛尔、部分 CCB(如硝苯地平)相对安全。用药选择需严格评估。

合并慢性肾脏病(CKD)患者:RAAS 抑制剂是基石,但需密切监测血钾和血肌酐。剂量调整、避免肾毒性药物联用至关重要。

合并糖尿病患者:关注利尿剂对血糖的影响, β 阻滞剂可能掩盖低血糖症状。

3 讨论

3.1 药物不良反应监测体系的进步与挑战

与 2000–2010 年主要依赖个案文献报告不同,近十五年来,我国及全球的药物警戒体系快速发展。国家药品不良反应监测中心(ADR Center)的自发报告系统(SRS)数据日益庞大,为识别罕见、严重 ADR 提供了重要支持。电子健康记录(EHR)、医疗保险数据库等真实世界数据的挖掘,使得对大样本患者 ADR 发生率的估算更为可靠。然而,报告不足、报告偏倚(偏向于严重或新药 ADR)仍是全球性难题。临床医生和药师需要提高对 ADR 的识别和报告意识,尤其是对已知但未引起足够重视的 ADR。

参考文献:

- [1]中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南(2024 年修订版)[J]. 中华高血压杂志, 2024, 32(3): 201–250.
- [2]Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines[J]. Hypertension, 2020, 75(6): 1334–1357.
- [3]Aronson JK. Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions[M]. 16th ed. Elsevier, 2016.
- [4]World Health Organization. Medication Safety in High-risk Situations[R]. WHO, 2019.
- [5]国家药品不良反应监测中心. 国家药品不良反应监测年度报告(2023 年)[R]. 2024.

3.2 从“不良反应”到“风险最小化管理”的理念转变
当前临床实践不再仅仅局限于识别和列举 ADR,而是更加强调“风险预测、预防与最小化管理”。

用药前评估:详细询问病史(尤其过敏史、合并症、用药史)、评估肝肾功能、电解质水平、计算 eGFR,是预防 ADR 的第一步。

3.4 联合用药与药物相互作用的复杂性

高血压的治疗常需联合用药以达标。然而,不合理的联合(如 RAAS 抑制剂双重阻断、 β 阻滞剂与非二氢吡啶类 CCB 联用增加传导阻滞风险)或与治疗其他疾病的药物联用(如 NSAIDs 减弱降压效果并增加肾损伤风险),会显著增加 ADR 发生率。临床医生需具备全面的药理学知识,审慎选择联合方案。

4 结论与展望

过去二十五年(2000–2025)的抗高血压药物应用史,既是一部疗效探索史,也是一部不良反应认知与管理史。从早期关注硝苯地平、卡托普利等传统药物的常见反应,到如今全面审视包括 ARNI、新型 MRA 在内各类药物在复杂患者群中的安全性,我们对 ADR 的认识不断深化^[7–9]。当前,ADR 的管理已从被动应对转向主动预防和全程监控。为最大程度保障抗高血压治疗的安全性与有效性,未来应着力于强化系统监测:继续完善和利用国家药物警戒系统,鼓励高质量 ADR 报告,运用大数据和人工智能技术进行信号挖掘与风险预警;深化临床研究:开展针对特殊人群(如超高龄、多器官功能不全)的用药安全性研究,明确最佳剂量范围和风险因素;加强多学科协作与患者参与:心内科、肾内科、药剂科、全科医生需紧密合作,共同制定和管理治疗方案。同时,将患者作为安全用药的合作伙伴,提升其认知与自我管理能力。

抗高血压药物的合理应用,是在疗效与安全之间寻求最佳平衡的艺术。通过不断积累证据、优化策略、提升意识,我们有望在有效控制血压、减少心血管事件的同时,将药物相关风险降至最低,最终改善高血压患者的长期生活质量和预后。