

• 述 评 •

注重老年高血压规范化治疗,提高降压治疗质量

王士雯 曹雪滨

HYVET 试验^[1]为老年高血压的管理带来新的启示。该研究的结论扩展了降压治疗获益患者年龄范围的上限,显示高龄老年高血压患者用药可降低全因死亡率,为医生选择合理方案治疗高龄老年高血压提供了明确的循证医学证据。年龄本身不是拒绝降压治疗的理由,高龄人群开始降压治疗为时不晚。有选择地在高龄老年高血压患者中进行适度降压仍能获益。高血压作为一个强力、独立、可调控的危险因子,极易导致动脉粥样硬化性心血管病,包括脑卒中、冠心病、充血性心力衰竭、周围血管病变、肾功能衰竭、痴呆和死亡^[2]。尽管有为数较多的循证医学研究结果证实,在老年人群中积极有效地控制血压可使患者显著获益,但在实际工作中仍有众多问题需不断探索和总结。

1 老年高血压的特点

高血压发病率随年龄增长而显著增加,已成为老年人致死、致残的主要原因之一。老年高血压患者常伴有其他多重危险因素如糖尿病、高脂血症、吸烟及老龄本身,仅20%不合并年龄以外的其他危险因素,若按危险因素聚集度分层多属高危或极高危。随着年龄的增长血管弹性降低,外周血管的阻力和大动脉的阻抗均增加。中年高血压延续至老年是最常见的类型。收缩期高血压比舒张期高血压更危险,单纯收缩期高血压也很常见。

随着年龄的增长,增高的收缩压比舒张压能更好地预测心血管病危险。NHANES III 中数据^[3]显示,在 ≥ 70 岁的老年人中,90%以上未予充分治疗的高血压患者是单纯收缩期高血压,而这个数值在 ≤ 40 岁的人群中只占22%。超过25%的 ≥ 60 岁的人属于1级单纯收缩期高血压(收缩压140~159 mmHg,且舒张压 < 90 mmHg)。这种类型的高血压是老年高血压的主要类型,但常常被忽视。老年人的收缩压比舒张压更容易测量,而且根据收缩压可以更适当地对患者进行危险程度分层。Framingham 心脏研

究的一项分型显示,只有收缩压可以把99%的60岁以上成年人的血压正确地分层,而仅利用舒张压只能将60%的人正确分层^[4]。

对老年人来说,高血压对心血管病的危险性是年轻人的3~4倍^[2]。对于40~70岁之间的人来说,从115/75 mmHg的血压开始,到185/115 mmHg的水平,血压每增加20/10 mmHg,心血管病的危险增加2倍^[5]。在50岁以下的人群中收缩压和舒张压均是心血管病的独立危险因子,而对于50岁以上的人群,收缩压相对舒张压而言,是心血管病更好的预测因子^[6]。

2 老年高血压的控制目标

从20世纪70年代末开始,高血压患者的最低降压目标就定在140/90 mmHg以下。2003年美国高血压预防与治疗指南(JNC7)针对那些高危人群,包括糖尿病和肾功能损害,提出了一个更严格的目标,即130/80 mmHg以下^[2]。老年高血压的最佳血压水平还没有定论。总的来说,降压治疗的目标取决于高血压的类型(是单纯收缩期高血压还是收缩期/舒张期高血压)和是否合并有糖尿病及肾脏疾病。血压治疗试验协作组通过对29个试验(纳入了162 341名平均年龄为65岁的老人)进行荟萃分析得出:任何使得血压降低的降压治疗方案均可降低心血管事件的危险,而且收缩压降得越多,患病危险也降得越多^[7]。在大多数临床随机对照试验中,包括高血压最适治疗(HOT)试验^[8]、抗高血压和降脂治疗预防心脏病发作试验(ALLHAT)^[9]和应用维拉帕米控制心血管终点事件研究(CONVINCE)^[10],有90%的参与者将舒张压控制在90 mmHg以下,而只有60%的人将收缩压控制在140 mmHg以下。总之,正是不能有效地控制收缩压使得患者不能达到目标血压。HYVET试验的降压治疗目标值为150/80 mmHg,比较贴近实际,但与当前指南中^[7,11] $< 140/90$ mmHg,若伴糖尿病则 $< 130/80$ mmHg的要求不尽相同。

收稿日期:2009-08-12

作者单位:100853 北京市,解放军总医院老年心血管病研究所。Tel:010-66936761

老年人卒中有随血压升高而增加的倾向,并且血压从极低水平——收缩压约为 115 mmHg,一直到 200 mmHg 之间,卒中和心脏事件的可能性进行性增加。因此,根据流行病学或观察性数据,可以说血压目标应该更低。这里存在两个问题:首先,通常老年人的收缩压很高,但舒张压很低。这与老年人的动脉基础僵硬度有关,其能导致收缩压增加,舒张压下降。有证据显示舒张压存在 J 曲线;因此,对于一位血压 180/70 mmHg 的典型老年患者,尝试降低收缩压,如到 140 mmHg,可能使舒张压降低至少 10 mmHg,过低的舒张压可能使患者更加危险,尤其对合并冠心病的患者。如何避免老年高血压患者在治疗中出现舒张压过低,是一个挑战性的问题。幸运的是在治疗时,收缩压的减少明显超过舒张压的减少,所以一般情况下患者很好。例外的是患者合并冠心病时,如果治疗收缩压过分激进,有可能因为冠状动脉血流减少而引发心绞痛或心脏事件。冠状动脉血流增加主要在舒张期,而不是收缩期。我们需要关注收缩压,认真观察患者,确保知晓患者的心脏状态。在对老年患者降压时,相对中年或年轻患者应更加谨慎和更加缓慢,非紧急情况应当缓慢降压。血压保持在收缩压 140~150 mmHg、舒张压高于 60 mmHg,可能对老年高血压患者是合适的水平。

3 老年高血压的治疗措施

老年高血压患者的治疗应遵循个体化原则,需考虑危险因素、靶器官损害、药物的耐受性、不良反应等诸多因素,进行合理有效地治疗。

3.1 老年高血压的非药物治疗 生活方式的改变(尤其是减轻体重和限盐)对老年高血压患者的血压控制有很大的益处,并且可以减少药物治疗。减轻体重是最有效的生活方式干预措施,特别是对于超重的老年高血压患者。老年高血压患者比年轻人有更高盐敏感性,因此更容易成功限盐,部分是通过限制高盐含量食品的摄入种类。其他改变生活方式的措施还包括采取 DASH(防治高血压的饮食途径)饮食。这个饮食食谱即低脂肪、富含蔬菜和水果和低脂乳制品,可以成功地降低老年患者的血压,即使是对于维持平均食盐摄入量的老年人同样有效^[12]。减少酒精的摄入和增加体育锻炼同样也是降低老年患者高血压的必不可少的一部分。

最近出现了几种治疗高血压的新技术——颈动脉窦刺激器^[13]与肾神经消融术,对少数现存药物未能控制血压的患者或者不能耐受降压药的患者而

言,这些技术令人振奋。但因为只是少数患者完成的初步试验,仍需确定哪类患者将是最适用这些新技术的患者,哪些类型的顽固性高血压最适用该治疗,是否会带来长期的解剖学后果,是否存在对该治疗完全无效的人群,目前这些问题仍待解决。

3.2 老年高血压的药物治疗 2007年ESH/ESC高血压治疗指南指出,在重视对生活方式干预的基础上,老年人的降压药物应选择利尿剂、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)及钙离子拮抗剂(calcium-channel blocker, CCB),这5大类药物中至少一种药物是有效的^[11]。老年人对不同药物的反应不同,通常对抑制肾素的药物反应欠佳,包括 β 受体阻滞剂、ACEI和ARB、直接肾素抑制剂;对利尿剂和CCB反应略好。然而,这里的不同仅指单药治疗时,如果联合治疗,如利尿剂和ARB,老年人的反应会很好。这也被HYVET研究所证实,该研究首选利尿剂,根据需要加用ACEI,以使血压达到设定的目标值。对于老年高血压患者,可使用任何一类的降压药,但应除外 β 受体阻滞剂用于卒中或心脏事件的一级预防。这来自对许多 β 受体阻滞剂相关试验的分析。 β 受体阻滞剂的降压效果与其他药物相同,但 β 受体阻滞剂治疗的患者更容易见到卒中。如果用于一级预防,可选用 β 受体阻滞剂之外的任何药物;但如果患者有心肌梗死或心力衰竭, β 受体阻滞剂有明确的应用指征。

单纯收缩期高血压患者的起始治疗给予噻嗪类利尿剂或者二氢吡啶类CCB效果均优于安慰剂对照组。随着年龄的增长,左室肥厚逐渐增加,对于老年患者,减少左室肥厚非常重要。降压治疗可逆转或防止左室肥厚,但针对老年左室肥厚的研究很少。年龄并不是阻碍逆转左室肥厚的因素,因此基于年轻高血压患者的试验结果可外推至老年患者。对左室肥厚的患者来说,ARB类药物的疗效优于 β 受体阻滞剂。在报道的临床试验中,仅仅60%的老年患者只用一种降压药就可以使单纯收缩期高血压控制达标。因此,大多数高血压患者,包括单纯收缩期高血压患者,为了使收缩压达到目标值(<140 mmHg)应该同时至少应用2~3种降压药。JNC7指出,要使血压达标,大多数高血压患者需要两种或两种以上的抗高血压药物联合治疗。当血压水平高于目标值20/10 mmHg以上时,初始治疗即应该联用两种药物,这样可使血压尽快达标,尽早发挥靶器官保护作用

用^[2]。开始联合治疗的患者更容易达到目标血压,并且实现得更快,可能更具有费效比,更易获得良好的结果。CCB能非常有效地降低老年患者高血压和卒中风险,而肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system,RAS)抑制剂具有心血管保护作用。老年高血压 SELECT^[14]、SOLACE^[15]研究均证实,ACEI贝那普利和CCB氨氯地平联合疗效显著优于单药治疗。ACCOMPLISH研究结果显示,与ACEI联合利尿剂相比,ACEI联合CCB可使心血管病死率显著降低20%^[16]。因此,可将CCB和RAS抑制剂两者联用,或将CCB、RAS抑制剂和利尿剂三者联用来治疗老年高血压病。研究显示,年龄在60~69岁,血压为150/90mmHg的老年人应用标准剂量的单药治疗,可降低冠心病风险24%,卒中风险33%。联合应用仅为标准剂量一半的三种药物,其预防效果即可加倍,可降低冠心病风险45%,降低卒中风险60%。

HYVET研究^[1]首次为80岁以上高龄高血压患者的降压治疗提供了重要的临床研究证据。但是HYVET研究之后,高龄高血压患者药物降压治疗依然有诸多问题。HYVET研究纳入的患者,既往无心血管疾病、糖尿病史及痴呆,这与临床常见的高龄老年患者有所不同,因此该研究结果并不能无限地推广到所有的高龄人群,尤其是合并冠心病的老年人群。HYVET研究中高龄患者高血压起始治疗值是收缩压 ≥ 160 mmHg,而对于收缩压 < 160 mmHg者的降压益处尚不明确。HYVET研究中仅1/3患者为单纯收缩期高血压,而且所入选的单纯收缩期高血压患者的舒张压多数较高,尚未纳入舒张压低于正常的患者。HYVET研究的降压目标值为150/80 mmHg,对于更低目标血压的益处则不得而知。

3.3 关注老年人高血压的降压治疗效益 老年高血压的治疗过程中,更应当关注对靶器官的保护作用,降低冠心病、脑卒中的发病率,改善血糖、血脂代谢紊乱,保护肾功能,以获得最大的降压效益。对于老年高血压患者,为更大地从降压治疗中获益,不仅要关注降压的目标,而且降压的速度也是非常重要的。对已有明显靶器官损害或心脑血管并发症的患者,快速大幅度降压有可能会给患者带来危害。冠心病患者一般在2~3个月内使血压达标为宜,老年患者可能需要更长时间内达标。

HOT试验结果表明,降压治疗使平均血压达138.5/82.6 mmHg,使冠心病的发生率降低15%^[7]。

循证医学证实,选择ACEI+CCB优化联合降压治疗方案对降低冠心病的发生率、死亡率具有更明显的优势。尽可能选择和缓起效的长效降压药物,平稳控制血压,才可以充分发挥降压治疗的作用。氨氯地平是惟一有证据显示能够有效降低心肌梗死风险的CCB。

多项临床试验证明,有效的降压治疗可减少40%左右的脑卒中发生率。急性缺血性脑卒中在老年高血压患者中发病率很高。在早期急性缺血性脑卒中,除非血压很高(如 $> 180/105$ mmHg),应暂停降压药物的使用,否则过多降压会明显减少脑血流量。

肾脏疾病是高血压危险分级及分级治疗的重要指标,对伴有肾脏疾病的高血压患者应更早干预。2007 ESC高血压指南中强调,一旦确诊肾脏疾病,即使血压在正常范围的极高危患者,均应立即进行药物治疗。

2008年多个高血压临床研究的结果为高血压防治提供了更多的循证医学证据,新的WHO高血压指南、ESC高血压指南、日本及加拿大等国家高血压指南相继推出。我国发布了老年高血压的诊断与治疗2008年中国专家共识,新的《中国高血压防治指南》修订工作已经开始,相信这些工作都对我国老年高血压的防治大有裨益。如何引导广大医生特别是基层医师正确全面理解指南,在实际工作中自觉结合患者的具体情况践行指南是高血压防治过程中面临的重大问题,需要不断地积极探索和付出艰苦的努力。

参考文献

- [1] Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years or older. *N Engl J Med*, 2008, 358: 1887-1898.
- [2] The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA*, 2003, 289: 2560-2572.
- [3] Franklin S, Jacobs M, Wong N, et al. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly USA hypertensives; analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Hypertension*, 2001, 37: 869-874.
- [4] Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, et al. Differential impact of systolic and diastolic blood pressure level on JNC-VI staging. *Hypertension*, 1999, 34: 381-385.
- [5] Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality.

- Lancet, 2002, 360, 1903-1913.
- [6] Kannel WB. Elevated systolic blood pressure as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol*, 2000, 15: 251-255.
- [7] Blood Pressure Lowering Treatment Trialists/Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events; results of prospectively-designed overviews of randomized trials. *Lancet*, 2003, 362: 1527-1535.
- [8] Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension; principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. HOT Study Group. *Lancet*, 1998, 351: 1755-1762.
- [9] Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA*, 2002, 288: 2981-2997.
- [10] Black HR, Elliot WJ, Grandits G, et al. For CONVINCE Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints (CONVINCE) trial. *JAMA*, 2003, 289: 2073-2082.
- [11] Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 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 Hypertens*, 2007, 25: 1105-1187.
- [12] Appel L, Moore T, Obarzanek E, et al. The effect of dietary patterns on blood pressure: results from the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) randomized clinical trial. *N Engl J Med*, 1997, 336: 1117-1124.
- [13] Goldmann A, Herzog T, Schaffer J, et al. Prevalence of neurovascular compression in patients with essential and secondary hypertension. *Clin Nephrol*, 2007, 68: 357-366.
- [14] Neutel JM, Smith DHG, Weber MA, et al. Efficacy of combination therapy for systolic blood pressure in patients with severe systolic hypertension: the Systolic Evaluation of Lotrel Efficacy and Comparative Therapies (SELECT) study. *Clin Hypertens (Greenwich)*, 2005, 7: 641-646.
- [15] Jamerson KA, Nwose O, Jean Louis L, et al. Initial angiotensin converting enzyme inhibitor/calcium channel blocker combination therapy achieves superior blood pressure control compared with calcium channel blocker monotherapy in patients with stage 2 hypertension. *Am J Hypertens*, 2004, 17: 495-501.
- [16] Weber MA, Pitt B, Velazquez E, et al. Baseline characteristics in the Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) trial; a hypertensive population at high cardiovascular risk. *Blood Press*, 2007, 16: 13-19.

• 消息 •

《中华老年多器官疾病杂志》欢迎来稿, 欢迎订阅

《中华老年多器官疾病杂志》是由解放军总医院主管, 解放军总医院老年心血管病研究所主办的医学学术期刊。2002年6月创刊, 由王士雯院士任总编辑, 国内多学科知名专家组成编委会。该刊旨在交流老年心脏病和老年多器官疾病的诊治经验与教训, 探讨老年病的发病机制和有效防治措施, 重点报道我国在老年心脏病尤其是涉及多器官疾病的临床、基础和预防方面的最新成果和经验, 努力推广老年心脏病和老年多器官疾病的新观点、新方法、新措施和新药物。主要栏目: 专家述评、专题笔谈、临床研究、基础研究、论著摘要、经验交流、综述、讲座、病例报告、学术动态及英文医学论文和摘要写作方法等。本刊已经或即将开辟老年多器官疾病、妇女冠心病、老年肿瘤等读者非常关注的特色专栏; 每期均有英文临床病理(病例)讨论, 附有中文摘要, 供读者阅读参考。本刊是一本具有可读性和指导性的杂志, 业已进入国家统计局源期刊。欢迎广大老年医学和心脏病学临床或基础研究人员踊跃投稿, 本刊将于接到稿件后尽快告知稿件的处理意见。本刊为双月刊, 大16开本, 96页, 铜版纸印刷, 每期订价12.00元, 全年72.00元。邮发代号: 82-408, 国内统一刊号: CN 11-4786/R, 国际标准刊号: ISSN 1671-5403。欲订本刊的单位及读者请到当地邮局办理订购手续或直接汇款至本刊编辑部。

地址: 北京市复兴路28号《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

邮编: 100853

电话: (010)66936756; E-mail: zhldnqg@yahoo.com.cn