

· 老年人高血压专栏 ·

老年高血压降压治疗目标值争议

赵树梅, 李虹伟

(首都医科大学附属北京友谊医院心内科, 北京 100050)

【摘要】一直以来, 临床研究和实践中对老年患者降压治疗的目标值存在着争议。随着 HYVET 研究的公布, 以及近年来对降压治疗 J 型曲线的认识, 目前高血压指南和临床认识趋于一致: 老年患者可从降压治疗中获益, 降压目标值不宜过低; 同时强调个体化治疗。

【关键词】 高血压; 治疗; 老年人

【中图分类号】 R544.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-5403 (2011) 03-0204-03

Appropriate target blood pressure level in elderly patients with hypertension

ZHAO Shumei, LI Hongwei

(Department of Cardiology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

【Abstract】 There has been a debate about the target blood pressure level of anti-hypertensive treatment in elderly patients for a long time. With the publication of HYVET study, and the recognition of J curve in recent years, the recommendation and understandings in guideline and clinical practice for hypertension in elderly patients reached agreement: these patients can definitely benefit from the therapy of anti-hypertension, but too lower target blood pressure level may not be favourable; meanwhile therapy regimen should be made individually.

【Key words】 hypertension; therapy; elderly

目前全球面临着日益严重的老龄化问题, 中国也正在步入老龄化社会。统计资料显示, 2000 年我国 65 岁以上人群占人口总数的 7%, 预计这一数字于 2040 年将被改写为 19.7%。社会老龄化带来一系列问题, 其中包括高血压的患病率随着年龄的增长而显著增加。Framingham 研究显示, 在 < 60 岁的人群中高血压的患病率为 27%, 而在 80 岁左右的人群中患病率达到 75%。有效治疗老年高血压可降低并发症的发生率、改善老年人生活质量, 减轻社会负担, 因此, 积极、有效地控制老年高血压病具有重要意义。

1 老年高血压的定义

1999 年 WHO/ISH 高血压防治指南将老年高血压定义为, 年龄在 60 岁以上、血压持续或 3 次以上非同日坐位血压收缩压 (systolic blood pressure, SBP) ≥ 140 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 和 (或) 舒张压 (diastolic blood pressure, DBP) ≥ 90 mmHg。其中老年单纯收缩期高血压 (isolatd systolic hypertension,

ISH) 界定为, SBP ≥ 140 mmHg, DBP < 90 mmHg。老年高血压可使充血性心力衰竭、卒中、冠心病、肾功能衰竭、动脉病的发病率和病死率显著升高, 严重影响老年人的生活质量和生命安全。但是目前我国老年高血压治疗现状令人堪忧, 全国第三次高血压抽样调查资料显示, 我国老年高血压这个庞大的人群中, 仅 32.2% 的患者接受治疗, 控制率仅为 7.6%。

2 临床试验中老年高血压治疗目标值

老龄人群收缩期高血压项目研究 (SHEP)^[1]发布于上世纪, 目的是明确降压治疗能否降低年龄 ≥ 60 岁、ISH 患者的总体脑卒中 (致死性和非致死性) 的发病风险。研究采用随机、双盲、安慰剂对照设计, 平均随访 4.5 年。共有 4736 例年龄 ≥ 60 岁 (平均 72 岁) 患者入选, 基线收缩压均值为 170 mmHg, 舒张压均值为 77 mmHg, 氯噻酮或阿替洛尔的治疗组与安慰剂组比较。随访第 5 年时, 安慰剂组和治疗组的平均血压分别为 155/72 mmHg 和 143/68 mmHg;

治疗组与安慰剂组 5 年脑卒中发病率分别为 5.2% 和 8.2%，相对危险度为 0.64 ($P = 0.0003$)；二级终点非致死性心肌梗死与心源性死亡的相对危险度为 0.73；主要心血管事件相对危险度减少为 0.68；全因死亡的相对危险度下降为 0.87。欧洲收缩期高血压研究 (Syst-Eur)^[2] 的结果也显示，在年龄 ≥ 60 岁的老年 ISH 患者中，积极治疗使收缩压 $< 150\text{mmHg}$ ，可使整体脑卒中的发病率降低 42% ($P = 0.003$)，非致死性脑卒中降低 44% ($P = 0.007$)，所有致死性和非致死性心源性终点（包括猝死）降低 26% ($P = 0.03$)。中国老年人群降压治疗的循证证据显示了相似的结果。中国收缩期高血压研究 (Syst-China)^[3] 入选 2394 例平均年龄 66.5 岁的 ISH 患者，分别服用尼群地平 and 安慰剂治疗，降压的目标值为 $< 150\text{mmHg}$ 。随访第 2 年时，治疗组血压下降较安慰剂组多了 9/3mmHg；同时治疗组脑卒中发病率降低 38% ($P = 0.01$)，脑卒中死亡率降低 58% ($P = 0.02$)，全因死亡率下降 39% ($P = 0.003$)，心血管死亡率下降 39% ($P = 0.03$)，各种致死性和非致死性心血管终点减少 37% ($P = 0.004$)。

上述年龄 ≥ 60 岁（多数为 60~79 岁）的老年高血压患者随机试验表明，降压治疗可明显降低心血管发病率和死亡率。而对于 80 岁以上老老年人群的降压治疗曾存在较多争议。SHEP 研究中 80 岁以上亚组分析显示，卒中事件减少 45%，但全因死亡并未减少。Syst-Eur 研究中 80 岁以上亚组中，降压治疗使致死性和非致死性事件联合终点显著减少，但同样全因死亡和心血管死亡并未减少。1999 年，INDANA 小组荟萃分析了 7 个随机对照临床试验中年龄 ≥ 80 岁的高血压患者 1670 例，结果显示，80 岁以上高血压患者降压治疗可使致死性和非致死性卒中减少 36%，心血管事件减少 23%，心力衰竭减少 42%；但心源性死亡并未减少，更重要的是全因死亡增加 14%^[4]。面对这些研究结果，对于年龄 ≥ 80 岁的人群降压治疗是否获益令人顾虑；对于这个特定人群的降压治疗让人产生何去何从的感觉。

2008 年 HYVET 研究的公布让人们看到了老老年患者降压治疗的曙光和标准，也得到医学界的广泛认可^[5]。这是一项国际多中心、随机、双盲、安慰剂对照的大型临床研究，观察了利尿药呋塞米联合缓释片与培哚普利联合治疗 80 岁及 80 岁以上老老年高血压患者 ($n = 3845$) 的疗效，降压治疗目标是 150/80 mmHg。研究主要终点是致死性或非致死性卒中，次要终点是全因死亡、心血管事件引起的死亡、心脏病引起的死亡及卒中引起的死亡。

HYVET 研究中降压治疗使致死性卒中下降 39% ($P = 0.046$)，心力衰竭下降 64% ($P < 0.0001$)，全因死亡下降 21% ($P = 0.019$)。2007 年 10 月因治疗组明显受益提前终止试验。该研究结果证实，对于 80 岁及 80 岁以上老老年高血压患者降压治疗也能明显获益，150/90 mmHg 可能是适宜的降压目标值。HYVET 试验的重要意义在于，清晰地告诉我们高血压治疗没有年龄界线，血压控制在目标血压水平 ($< 150\text{mmHg}$) 是超高龄患者减少心脑血管事件、获得长寿的重要基础。

近年来一系列研究显示，血压下降水平与心血管事件的发生之间可能存在 J 型曲线关系。Framingham 研究中，对 > 65 岁有心血管并发症的老年人进行了 18 年的随访研究，发现收缩压在 140~150 mmHg 的患者组心血管风险最小，提示可能是老年人的合适血压水平，在血压水平与不良事件发生率之间存在 J 型曲线。2005 年 IDNT 研究分析结果显示，合并糖尿病肾病患者收缩压在 120 mmHg、舒张压在 85 mmHg 能达到最优的心血管保护效益，低于这一血压值时心血管事件增加^[6]。2006 年 INVEST 研究发现，共 22576 名 50 岁以上伴有冠心病的高血压患者中，DBP 低于 84 mmHg、SBP 低于 119 mmHg 使得全因死亡和心肌梗死发生率增加，血压水平和不良事件之间呈 J 型曲线关系^[7]。2008 年 ONTARGET 研究^[8]和 2010 年 ACCORD 研究^[9] 高血压亚组的结果也证实了 J 曲线关系的存在。上述系列研究的结果，引起人们对以往指南中确定的降压目标值的争论和思考；同时提示降压目标值过低可能带来的风险大于获益。但是目前关于 J 型曲线尚无最后定论，主要在于不同研究 J 型曲线的拐点不同；此外，关于 J 型曲线是否存在，不同研究结论也并不相同。

3 指南中老年高血压治疗目标值

老年高血压的治疗目标是保护靶器官，最大限度地降低心血管事件和死亡总风险。但是老年高血压患者临床特征复杂，常伴心脑血管疾病、糖尿病、血脂代谢异常等合并症，并联合使用多种药物，给降压治疗带来了更多困难，我们控制血压的同时，要注意治疗对合并疾病的影响和对靶器官保护作用。

随着循证医学证据的更新与积累，重要高血压治疗指南中老年患者降压治疗的目标值经历了一些变迁。2003 年 JNC7 指出，控制收缩压和舒张压应低于 140/90 mmHg (包括老年患者在内)，伴有糖尿

病或肾脏疾病的高血压患者, 血压目标为低于 130/80 mmHg, 此目标值的制定主要受到早期“强化降压、心血管获益”系列研究的影响。2004 年日本的高血压治疗指南考虑到老年人生理功能的变化和并发症发生率, 分为低龄老年(年龄 ≥ 65 岁)、中龄老年(年龄 ≥ 75 岁)和高龄老年(年龄 ≥ 85 岁)。指南指出对高龄老年患者, 需要充分考虑降压治疗对心血管并发症和心脑肾血流灌注的影响, 设定的初始降压治疗目标可略高, 但最终目标血压应 $< 140/90$ mmHg。2005 年中国高血压指南的陈述是, 普通高血压患者的血压应严格控制在 140/90 mmHg 以下; 糖尿病和肾病患者的血压则应降至 130/80 mmHg 以下; 老年人收缩压降至 150 mmHg 以下, 如能耐受, 还可以进一步降低, 这主要考虑到老年人收缩压控制的实际难度, 以及重要脏器的血流灌注。2007 年 ESC 高血压指南建议, 包括老龄患者在内的一般患者降压治疗目标为至少 $< 140/90$ mmHg, 对于合并糖尿病的患者, 以及高危和极高危的患者, 降压治疗的目标为至少 $< 130/80$ mmHg。本版指南中同时指出, 老年高血压患者舒张压 < 70 mmHg (特别是 < 60 mmHg) 可能是预后不良的高危因素; 包含数千例患者的 Meta 分析结果提示, 舒张压低于 60 mmHg 与心源性和非心源性死亡率增加相关; 因此, 本版指南呼吁进一步明确最安全的舒张压目标值。2009 年日本发布了新版高血压指南, 其中老年高血压治疗目标值是 $< 140/90$ mmHg, 并指出 65 岁以前血压控制良好者, 65 岁后应继续维持治疗; 同时强调老年患者的降压治疗应谨慎、缓慢, 注意药物不良反应及其对生活质量的影响。2009 年欧洲高血压指南(再评价)^[10]中普通高血压患者降压目标仍维持在 140/90 mmHg, 但由于缺乏直接证据, 高龄患者降压目标的推荐显得比较模糊; 指南中指出根据 HYVET 研究结果, 降压治疗可使 > 80 岁的高血压患者获益, 因此这一人群也应该接受降压治疗; 但同时指出, 高龄患者收缩压降至 140 mmHg 以下是否受益目前缺乏临床研究支持, 过低的血压值可能会导致心血管获益变小, 显然不主张对于高龄患者血压控制过低。

尽管对于老年高血压降压目标值的争论一直存在, 但更应该认识到, 我国老年高血压的整体治疗现状是知晓率、控制率非常低, 不是“过犹不及”的

问题, 而是远远没有得到满意控制。

【参考文献】

- [1] Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, *et al.* Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group[J]. JAMA, 1996, 276(23): 1886-1892.
- [2] Gasowski J, Staessen JA, Celis H, *et al.* Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial phase 2: objectives, protocol, and initial progress. Systolic Hypertension in Europe Investigators[J]. J Hum Hypertens, 1999, 13(2): 135-145.
- [3] 中国老年收缩期高血压临床试验协作组. 中国老年收缩期高血压临床试验阶段小结[J]. 中华心血管病杂志, 1992, 20(5): 270-275.
- [4] Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, *et al.* Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised clinical trials. INDANA Group[J]. Lancet, 1999, 353(9155): 793-796.
- [5] Beckett NS, Peters R, Fletcher AE. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older[J]. N Engl J Med, 2008, 358(18): 1887-1898.
- [6] Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, *et al.* Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial[J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(10): 3027-3037.
- [7] Messerli FH, Mancia G, Conti CR, *et al.* Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous[J]? Ann Intern Med, 2006, 144(12): 884-893.
- [8] Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, *et al.* Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial[J]. Lancet, 2008, 372(9638): 547-553.
- [9] ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, *et al.* Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus[J]. N Engl J Med, 2010, 362(17): 1575-1585.
- [10] Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, *et al.* Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document[J]. J Hypertens, 2009, 27(11): 2121-2158.

(编辑: 王雪萍)