

优化联合降压治疗的证据 ——CHIEF 研究的早期结果的启示

王 文

〔作者简介〕 王文,男,心血管内科学教授,博士生导师,现在中国医学科学院阜外心血管病医院/卫生部心血管病防治研究中心工作,任防治资讯部主任,循证医学部副主任。目前兼职有:国际高血压学会会员;中国医师协会循证医学委员会常委;卫生部心血管病防治中心专家委员会专家;中国高血压联盟秘书长;北京高血压防治协会会长;中华高血压杂志副主编等。组织协调及参加了多项大规模心血管病随机临床研究,如 CCS-1、PROGRESS、ADVANCE、CCS-2、FEVER、HYVET 等。目前牵头承担国家“十一五”科技支撑项目《高血压综合防治研究》(CHIEF)和卫生部《全国社区高血压规范化管理》项目;负责《中国心血管病报告》编撰工作。发表学术论文 140 篇,出版著作 3 部,获国家及卫生部科技进步奖 3 项。

随着人们生活方式的变化,人群高血压患病率呈持续增长态势。2002 年调查表明,我国人群高血压患病率为 18.8%,较 1991 年增加 31%。估算目前有 2 亿高血压患者,每 10 个成人中有 2 人是高血压。由于高血压控制不良,导致脑卒中和心脏病的发生和病死率居高不下。我国心脑血管病死亡占总死亡的首位,约 36%。每年 300 万人死于心脑血管病,其中 50%~60% 的死亡与高血压有关^[1]。改善高血压的控制率是当前的重要课题。临床实践表明,联合治疗是血压达标的关键。国家“十一五”科技支撑计划课题《中国高血压综合防治研究》(CHIEF)是联合治疗的临床试验^[2]。研究目的是探讨以钙拮抗剂为基础的两种联合治疗方案对高血压患者心血管事件的影响;提出适合中国特点的高血压综合治疗方案^[2]。早期阶段结果刚发表。本文重点讨论从 CHIEF 研究的早期结果看低剂量联合降压治疗证据。

一、优化联合降压治疗的进展

以往高血压以单药为起始的阶梯式治疗,病人依从性差,达标率低。单药治疗长期血压控制率一般为 40% 左右。临床实践表明,2/3 的高血压患者需要联合治疗血压才能达标,联合治疗成为大部分高血压患者血压达标的关键。在大多数抗高血压试验中,为使血压达标,均使用两种或两种以上降压药,如英国糖尿病前瞻性研究和缬沙坦长期抗高血压评估研究等试验均使用了两种以上降压药。

近期完成的有代表性的大规模随机抗高血压联合治疗临床试验主要有:北欧心血管干预研究(ASCOT)^[3]、通过联合治疗—避免心血管事件研究(ACCOMPLISH)^[4]、降压降糖治疗 2 型糖尿病预防心血管结局的研究(ADVANCE)^[5]等。均为大样本联合降压治疗随机对照试验,但各自有其特点。ASCOT 研究研究联合降压与调脂治疗的效果,ASCOT 随机为先用钙拮抗剂或 β 受体阻滞剂,如血压控制不满意,再分别加 ACE 抑制剂或利尿剂。结果是钙拮抗剂加 ACE 抑制剂组比 β 受体阻滞剂加利尿剂组降低了心血管事件风险。ACCOMPLISH 入选老年收缩期高血压患者,起始治疗随机用利尿剂加 ACE 抑制剂或钙拮抗剂加 ACE 抑制剂。结果钙拮抗剂加 ACE 抑制剂组比利尿剂加 ACE 抑制剂组降低主要终点事件 20%。ADVANCE 起始用固定复方制剂培哚普利/吲达帕胺治疗,轻度降低血管事件和肾脏疾患。

以上研究表明 ACEI 加钙拮抗剂、ACEI 加利尿剂均为优化联合降压治疗的方案。但钙拮抗剂加血管紧张素受体拮抗剂(ARB)联合降压的大规模随机试验未见报道。

国家“十一五”科技支撑计划课题《高血压综合防治研究》(CHIEF)比较钙拮抗剂加 ARB 组与钙拮抗剂加利尿剂组对心血管复合事件的影响。本研究与以上同类研究比较,有明显的特点和优势。病人入选范围宽,包括大部分中老年高血压患者;起始用小剂量两种降压药,是 ACCOMPLISH 和 ASCOT 剂量的 1/2;ARB 无咳嗽等不良反应(国人对 ACEI 咳嗽发生率较西方人高);本研究还包括小剂量他汀的调脂试

基金项目:国家“十一五”科技支撑计划课题(2006BAI01A03)

作者单位:100037 北京,中国医学科学院阜外心血管病医院/卫生部心血管病防治研究中心

验和对不良生活方式进行干预的试验。

二、CHIEF 研究的设计的特点^[2]

CHIEF 是全国多中心前瞻性大规模随机开放对照盲终点评估临床试验。其设计有以下特点:

1. 明确入选标准和排除标准:受试者同时具备以下 4 项条件者方可进入研究:原发性高血压患者;年龄 50~79 岁(性别不限);伴有 1 项或 1 项以上心血管病危险因素;有提供知情同意的能力。排除标准:有以下之一项者不入选:继发性高血压、急性心脑血管事件发作 3 个月内、伴有严重心肌病、风心病、先心病、不稳定型心绞痛、严重肝或肾脏疾病、对研究药物有明确禁忌证者等。

2. 可靠的随机方法:采用互联网进行中心随机,各协作单位将申请随机患者的简要情况(填写随机申请表)报告随机办公室,随机办公室分配随机治疗号码。各协作单位根据随机治疗号码给患者分发相应的研究药品。随机号码由统计学专业人员用计算机程序产生。随机号码标记在研究药品包装盒上,按 2×2 析因方式分配。将全部随机患者分为降压治疗 A 组或 B 组,A 组用复方阿米洛利;B 组用替米沙坦。将其中血总胆固醇水平 4.0~6.1 mmol/L 的患者随机分为他汀调脂治疗组或常规调脂治疗组。

3. 小剂量的初始联合降压治疗:患者被随机分配到联合降压治疗 A 组或联合降压治疗 B 组,A 组用氨氯地平 2.5 mg 和复方阿米洛利半片(含阿米洛利 1.25 mg,氢氯噻嗪 12.5 mg),每日 1 次。B 组用氨氯地平 2.5 mg 和替米沙坦 40 mg,每日 1 次。均为常规量的一半。随机后第 2 周末门诊血压 $\geq 140/90$ mmHg 的,A 组复方阿米洛利加量至 1 片/天;B 组替米沙坦加量至 80 mg/d。随机后第 4 周末血压仍未达标($\geq 140/90$ mmHg)的,两组氨氯地平均可加量至 5 mg/d,随机后第 2 个月或第 3 个月,血压仍未达标的,A 组和 B 组可根据主管医生的判断加用合适的其他降压药。如用较低剂量使血压达标者,则不要再增加剂量。本研究的初始剂量是 ACCOMPLISH 研究初始剂量(氨氯地平 5 mg 和贝那普利 20 mg)和目标量(此后视情加量至氨氯地平 10 mg 和贝那普利 40 mg)的 1/2。

4. 过硬的研究终点:研究的主要终点是心血管复合事件(包括非致命性卒中、非致命性心肌梗死、心血管死亡)。这些事件均为硬终点,均需提供相应证据材料,由独立的终点事件委员会评估。次要终点是总心血管事件、新发生房颤和糖尿病、血压控制率等。计划治疗随访 3~4 年。

三、CHIEF 研究早期阶段结果^[6]

CHIEF 研究是国际上第一个以钙拮抗剂为基础的分别联合 ARB 及利尿剂降压治疗大型综合干预临床试验。180 家单位联合攻关,随机高血压伴心血管危险因素的患者 13000 例。2007 年 10 月~2008 年 10 月,全国 180 家医院共随机治疗高血压患者 13542 例,2009 年 3 月统计的早期结果分析如下:

1. 两组患者基线临床特征相似:随机分配到氨氯地平+复方阿米洛利联合治疗组 6776 例,氨氯地平+替米沙坦联合治疗组 6766 例。氨氯地平+阿米洛利和氨氯地平+替米沙坦组平均年龄均为 (61.5 ± 7.7) 岁;男性均占 48%;60 岁以上老年人均占 50%;两组患者伴发心血管病危险因素均相近:脑血管病病史占 18%,冠心病病史占 12%,血脂异常占 42%,糖尿病占 19%,正在吸烟占 19%。提示多数属中高危病人。两组患者基线临床特征相似,说明随机分配良好,两组数据有可比性。

2. 随机治疗后 12 周血压水平显著下降:随机时氨氯地平+阿米洛利和氨氯地平+替米沙坦组两组血压为 $(157.3 \pm 10.8)/(93.1 \pm 8.0)$ mmHg 和 $(157.0 \pm 10.7)/(93.2 \pm 8.0)$ mmHg,随机治疗后第 2、4、8、12 周与随机时比较,血压水平均显著下降。治疗 8 周末加其他降压药的血压下降幅度为 $24/(12 \sim 13)$ mmHg,提示这两种联合方案均有良好的降压作用。氨氯地平+替米沙坦组舒张压明显低于氨氯地平+阿米洛利组约 $0.5 \sim 0.7$ mmHg ($P < 0.01 \sim 0.001$)。随机治疗 12 个月两组血压水平稳定于 130/79 mmHg 左右。

3. 早期血压控制率高:随机治疗 2 周,氨氯地平+阿米洛利与氨氯地平+替米沙坦组血压控制率[收缩压 < 140 mmHg 和(或)舒张压 < 90 mmHg]分别为 42.7% 和 45.2%;第 4、8、12 周控制率分别为 57.9% 和 58.5%,72.1% 和 72.6%,78.1% 和 78.9%,氨氯地平+替米沙坦组血压控制率略高于氨氯地平+阿米洛利组,但均无明显差异。本研究两个联合治疗方案治疗 8 周血压控制率均超过 70%,表明血压控制率较高。目前大部分患者已随机治疗 12 个月以上,两组血压控制率达到 80% 以上。

CHIEF 研究早期数据分析表明,氨氯地平+阿米洛利和氨氯地平+替米沙坦组两组均可明显降低高血压患者的血压水平,改善血压控制率。也说明联合治疗降压有利于改善血压控制率。

四、CHIEF 研究小剂量联合治疗提高血压控制率的原因

1. 二氢吡啶钙拮抗剂氨氯地平降压作用强。许多研究表明,氨氯地平治疗高血压患者,降压幅度较大,作用较强,降压作用时间维持超过 24h 以上,且不良反应较小。氨氯地平对靶器官保护作用明确。研究提示氨氯地平可阻遏颈动脉和冠状动脉粥样硬化的进程,有效逆转左心室肥厚;改善动脉弹性功能;延缓肾小球滤过率下降的速度。氨氯地平对糖脂代谢及电解质无不良影响。氨氯地平降压治疗证据多。许多大样本多中心随机对照临床试验提供了氨氯地平降压治疗的证据。如美国降压治疗预防心脏发作试验(ALLHAT),氨氯地平与依那普利预防血栓试验(CAMELOT),北欧心脏后果试验-降压分支(ASCOT-BPLA)等。我国学者的汇总分析提示氨氯地平预防卒中事件有一定的优势^[7]。

2. 血管紧张素受体拮抗剂(ARB)是一种有潜力的、不良反应少的降压药。近来有研究表明 ARB 可降低高血压患者的心脑血管事件发生危险^[8]。ARB 对靶器官有明确的保护作用,可逆转左心室肥厚,降低蛋白尿和微量蛋白尿。替米沙坦是一种长效 ARB,其保护靶器官作用较强,对糖脂代谢无不良影响,且无咳嗽等不良反应,最近发布的脑卒中二级预防试验(ProFESS)结果提示,替米沙坦与安慰剂比较,可降低脑卒中风险 12%^[9]。ARB 与钙拮抗剂合用,可减少下肢水肿等不良反应^[10]。目前日本学者也在进行单用 ARB 与 ARB 联合钙拮抗剂治疗高血压的研究^[11]。

3. 利尿剂作为抗高血压治疗的基础药已有多年的历史,目前仍为基础的抗高血压药物。其降压作用明确,小剂量应用对代谢不良影响小。多项大规模临床试验均证实其具有显著降低心血管并发症的作用,由我院主持完成的脑卒中后降压治疗试验(PATS)也证实使用利尿剂与安慰剂对照,前者通过有效的降压作用可明显降低脑卒中患者的再发卒中事件。复方阿米洛利包含阿米洛利 2.5mg(保钾利尿剂)及氢氯噻嗪 25mg(排钾利尿剂),二者合用,有利于保持血钾平衡,提高降压疗效和减少不良反应。氨氯地平与复方阿米洛利,均可增加降压效果,减少不良反应。

五、总结与展望

CHIEF 早期阶段结果表明,初始小剂量联合降压治疗方案有利于提高血压控制率。CHIEF 早期阶段分析表明两组患者基础特征相似,试验随机良好;氨氯地平与替米沙坦联合治疗、氨氯地平与复方阿米洛利联合治疗均可显著降低高血压患者的血压水平,改

善血压控制率。预测 CHIEF 研究的结果有 3 种情况:氨氯地平与替米沙坦联合治疗方案比氨氯地平与复方阿米洛利联合治疗好些;两种方案结果相似;后者好于前者。无论何种结局,对高血压的联合治疗方案的评估均是有意义的。我们期待氨氯地平与替米沙坦联合治疗方案成为最佳优化方案之一。

参考文献

- 1 卫生部心血管病防治研究中心. 中国心血管病报告 2006. 北京:中国大百科全书出版社,2007
- 2 王文,马丽媛,张宇清,等. 中国高血压综合干预效果-初始联合降压、适度调脂和生活方式干预的多中心随机对照试验. 中国循证医学杂志,2007,11:802-809
- 3 Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, *et al.* Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*,2005,366:895-906
- 4 Jamerson KA, ACCOMPLISH group. The first hypertension trial comparing the effects of two fixed-dose combination therapy regimens on cardiovascular events: Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH). *J Clin Hypertens*,2003,5 (4 Suppl 3):29-35
- 5 ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. *Lancet*,2007,370: 829-840
- 6 王文,马丽媛,刘明波,等. 初始低剂量氨氯地平加替米沙坦或复方阿米洛利联合治疗对高血压患者血压控制率影响的阶段报告. 中华心血管病杂志,2009,37(8):701-707
- 7 Wang JG, Li Y, Franklin SS, *et al.* Prevention of stroke and myocardial infarction by amlodipine and angiotensin receptor blockers: a quantitative overview. *Hypertension*,2007,50(1): 181-188
- 8 Sawada T, Yamada H, Dahlöf B, *et al.* Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study. *Eur Heart J*, 2009,30(20): 2461-2469
- 9 Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, *et al.* Telmisartan to Prevent Recurrent Stroke and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*,2008,359:1-13
- 10 Sierra A. Mitigation of calcium channel blocker-related oedema in hypertension by antagonists of the renin-angiotensin system. *J Hum Hypertens*,2009,23(8):503-511
- 11 Ogawa H, Kim-Mitsuyama S, Jinnouchi T, *et al.* Rationale, design and patient baseline characteristics of Olmesartan and calcium antagonists randomized (OSCAR) study: a study comparing the incidence of cardiovascular events between high-dose angiotensin II receptor blocker (ARB) monotherapy and combination therapy of ARB with calcium channel blocker in Japanese elderly high-risk hypertensive patients. *Hypertens Res*,2009,32(7):575-580

(收稿:2009-10-20)