老年高血压药物治疗临床研究进展

刘　颖　张　萍　徐凤芹　丛伟红

摘　要　高血压是老年人群常见疾病，其发生率随年龄增长而增长。老年人具有与其他年龄层明显不同的生理、病理特点，合理选用降压药物、保护靶器官、减少心脑血管事件发生率及病死率成为近年临床研究的关注焦点。本文对老年高血压、高龄老年高血压的药物治疗临床研究进行综述，以期为临床用药提供参考。

关键词　高血压　老年　降压药　临床试验

中图分类号　R5　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2018.12.002

老年高血压发生率在全球范围内呈上升趋势。有调查发现高血压发生率在 65～74 岁年龄段中将达到男性 63.4%、女性 64.3%，超过 75 岁的人群中男性发生率为 72.3%，女性为 79.9%[1]。有研究认为收缩压每升高 10mmHg(1mmHg=0.133kPa)，全因病死率将增加 14%、心血管病死率增加 12%、心血管事件增加 8%、脑卒中发生率提高 12%，故适当降低血压可有效降低上述事件发生风险[2]。老年高血压与其他年龄层比较具有收缩压高为主、脉压差大、血压波动大、假性高血压多见、昼夜节律异常、并发症多等特点。合理选用降压药物对提高老年高血压患者的生存率及生活质量尤为重要。因此，本文对近年来部分老年高血压多中心临床研究进行相关综述，以期为临床用药提供参考。

一、药物控制老年高血压的风险与获益

目前指南多将 60 岁和 80 岁作为老年高血压及高龄老年高血压的年龄分界线(部分指南定义老年高血压患者年龄≥65 岁)[3～7]。Meta 分析发现老年高血压患者人群中，与非药物治疗比较，降压药治疗组血压下降 27.3mmHg/11.1mmHg，全因病死率、心源性病死率、脑卒中、心力衰竭发生率明显下降，使用不同降压方案使血压低于 150mmHg/80mmHg 对减少心血管及其他原因引起的死亡、脑卒中及心力衰竭发生等均有相似获益[8]。收缩期血压干预试验(SPRINT)则发现在合并心血管危险因素的高血压患者中(除糖尿病外)，强化降压组(收缩压 < 120mmHg)比标准治疗组(收缩压 < 140mmHg)主要心血管终点事件减少 25%，心力衰竭、心源性病死率、全因病死率分别降低 38%、43%、27%，且 75 岁以上的亚组强化降压仍可获益[9]。对控制糖尿病患者心血管风险行动降压分支研究(ACCORD－BP)中符合 SPRINT 研究心血管危险因素纳入标准的 2 型糖尿病患者进行事后分析，结果同样支持强化降压使心血管获益，但不良事件发生率更高[10]。

高龄老年高血压研究(HYVET)是目前国际上唯一针对高龄患者降压治疗的大型临床研究，该研究证实高龄高血压患者降压治疗可以使主要终点事件卒中发生率降低 30%，总病死率降低 21%；致死性卒中及心力衰竭分别减少 39%、64%[11]。对 HYVET 研究数据分析发现虚弱指数与降压风险无关，虚弱和健康老人均能从治疗中获益[12]。但该研究中仅纳入了一般状况良好的患者，未观察非常虚弱、并存多种疾病及存在认知障碍的患者，与实际情况仍有差异，且研究平均随访时间仅为 1.8 年，降压治疗产生的远期预后仍不明确。

基于 SPRINT 等研究发现强化降压的明显获益，AHA/ACC 2017 版指南推荐更为严格的血压控制目标，建议可自行活动的 65 岁以上患者的收缩压应 < 130mmHg，提倡更早进行生活方式改善或药物干预[7]。然而 ACCORD－BP 等研究发现强化降压会使低血压、晕厥等不良反应增加；强化血压是否会导致心脏、脑、肾脏等器官灌注不足，增加脑卒中、阿尔茨海默病等疾病的风险，仍需相关评估。同时 AHA/ACC 2017 版指南也认为针对合并症多或预期寿命有限的患者可酌情放松降压目标。AHA/ACC 指南更新对我国的意义可能更在于提高提前进行心血管疾

基金项目：国家自然科学基金资助项目(81373821)；北京市自然科学基金资助项目(7152125)；医疗卫生“三名工程”项目(SZSM201612049)

作者单位：100091　北京，中国中医科学院西苑医院(刘颖、张萍、徐凤芹、丛伟红)；101300　北京中医医院顺义医院(刘颖)

通讯作者：丛伟红，电子信箱：congcao@188.com

病防治的意识,降低老年高血压患者心血管事件的风险。参考 2016 年 ESH/EUGMS 高龄老年高血压专家建议首次明确高龄虚弱老年人收缩压不宜低于 130mmHg,同时结合 JNC8 等指南推荐的降压目标值[6]。我国老年高血压的诊断与治疗中国专家共识(2017 年版)建议老年患者血压应降至 150mmHg/90mmHg 以下,如能耐受或合并糖尿病、冠心病、心力衰竭和肾功能不全患者则可降至 140mmHg/90mmHg 以下;高龄老年高血压患者降压目标值设定在 <150mmHg/90mmHg[3~6]。

二、药物治疗临床研究现状

随着年龄增加,主动脉弹性减退,动脉顺应性降低,僵硬度增加,从而收缩压升高、脉压增加。与舒张压相比,收缩压与心脏、脑、肾脏等靶器官损害关系密切,是心血管事件更为重要的独立预测因素。脉压是心血管事件危险性的重要预测因子。老年高血压可损害靶器官,导致各种并发症的发生,包括动脉粥样硬化、冠心病、心力衰竭、脑卒中等心脑血管疾病,并常伴代谢异常及肾脏损害,严重影响患者的生存质量和生存期。老年高血压患者常多病并存,参考并发症及合并病选择合理降压药物,保护靶器官、减少心血管事件发生率及病死率极为重要,故本部分以合并疾病为分类标准,旨在为临床医师药物选择提供便利。

1. 高血压合并心血管疾病:由于血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(angiotensin Ⅱ receptor blockers, ARB)、β 受体阻滞剂可以在降压的同时减少心肌耗氧量,改善心肌重塑,被 JNC8 等指南推荐为高血压合并冠心病时的首选用药。目前有较多临床研究证实了 ACEI/ARB 类药物对老年高血压患者的心脑血管保护作用。心脏后果预防评估研究(HOPE)受试对象为 55 岁以上心血管事件的高风险患者(有证据的血管疾病或糖尿病合并其他高危因素),发现雷米普利组受试者心血管源性病死率、脑卒中、心肌梗死发生率均较安慰剂组下降[13]。依普沙坦和尼群地平对脑卒中二级预防影响的前瞻性对照研究(MOSES)则证实了 ARB 类药物的相似获益[14]。一项系统回顾发现在老年高血压患者中单独使用 β 受体阻滞剂并不能降低心血管事件发生率[15]。近年来对于其在老年高血压治疗中是否是一线地位尚存争议,但由于 β 受体阻滞剂可以减弱心肌收缩力、减慢心率,从而减少心肌耗氧量,仍适用于合并冠心病、慢性心力衰竭和心房颤动时的降压治疗。

对于高血压合并慢性心力衰竭的患者,除 β 受体阻滞剂、ACEI、ARB 类药物外,利尿剂可以抑制钠、氯离子在肾小管的重吸收,早期降低血管内容量和外周血管阻力,降低血压,并且可以减轻水钠潴留,同样推荐使用。同时由于老年高血压患者盐敏感和低肾素活性的特点,利尿剂更适合老年高血压患者使用。抗高血压和降脂治疗预防心脏病发作试验(ALLHAT)纳入年龄 >55 岁,均合并至少一个冠心病危险因素的高血压患者,发现利尿剂在减少心血管事件发生率、预防脑卒中等方面优于 α 受体阻断剂、钙离子通道阻滞剂(calcium channel blocker, CCB)及 ACEI 类药物[16]。但如果大量长期使用利尿剂,会提升患者发生电解质紊乱、心律失常的风险,并有诱发糖、脂代谢异常的倾向,治疗时需监测肾脏功能、电解质情况[17]。

对于高血压合并心血管疾病的患者,CCB 可广泛作用于心肌、窦房结功能、房室传导、周围动脉和冠脉循环,和 ARB、ACEI 、小剂量利尿剂共同被推荐为老年高血压患者一线降压用药。针对冠状动脉,CCB 主要直接作用冠状动脉平滑肌,ACEI 拮抗动脉壁增生;对于心脏,CCB 可以舒张心肌,增加舒张期心肌充盈量,ACEI 则可以防止心肌重构,预防充血性心力衰竭。由于 ACEI/ARB 与 CCB 联合使用不仅可以降压,而且具有同时作用于冠状动脉、心脏的协同作用,近年有较多临床研究倾向于这种药物组合。对收缩期高血压患者进行联合治疗以减少心血管事件研究(ACCOMPLISH)发现,高血压合并冠状动脉疾病的患者中,与利尿剂联合 ACEI 组比较,CCB 联合 ACEI 组心血管事件发生风险及复合终点事件(心源性死亡、心肌梗死和脑卒中)发生率更低[18]。奥美沙坦组合研究(COLM)纳入合并心血管疾病或心血管危险因素(包括糖尿病)的高血压患者,发现尽管心血管事件发生率没有显着差异,但 ARB + CCB 组严重不良事件的发生率比 ARB + 利尿组低,且 75 岁以上的人群脑卒中发生率更低[19]。

2. 高血压合并脑卒中:高血压与脑血管病的发生、复发及预后均有密切关系,同时过度降压导致脑灌注不足反而增加脑卒中的风险。目前认为脑卒中风险降低多是由于血压降低本身,降压药物的独立保护机制缺乏相关“头对头”研究。如何适度、合理降压是药物选择权衡的重点。有 Meta 分析证实阿替洛尔与其他类降压药比较使老年高血压患者(≥60 岁)脑卒中风险提高 17%,且不能有效减少主要心血管

事件,但其他 β 受体阻滞剂对脑卒中发生率的影响尚不明确,CCB 与利尿剂、ACEI 类降压药在降低脑卒中风险上并无差异[20]。ACEI/ARB、利尿剂、长效 CCB 均适用于合并脑卒中患者,β 受体阻滞剂对此类人群的疗效尚待研究。

3. 高血压合并代谢疾病:ACEI 和 ARB 可以提高胰岛素敏感性,降低 2 型糖尿病的风险,并改善内皮功能,减少动脉粥样硬化和心血管疾病的风险。HOPE 研究发现雷米普利组受试者糖尿病并发症减少 16%,新诊断糖尿病减少 34%[12]。对心血管健康研究(CHS)数据进行分析,将 777 例合并代谢综合征的老年高血压患者(排除基线糖尿病和心血管事件)分为 ACEI/ARB 组及其他类降压药治疗组,发现 ACEI/ARB 组心血管事件风险比其他治疗组明显降低,其中血管成形术和冠心病降低疗效突出,从而对 HOPE 研究结论进行了补充[21]。奥美沙坦与钙拮抗剂的随机对照研究(OSCAR)发现,合并 2 型糖尿病或冠心病的高血压患者,ARB 联合 CCB 类药物比 ARB 药物剂量加倍效果更佳[22]。

4. 高血压合并肾脏疾病:肾小球滤过率(GFR)是老年人及高血压患者心血管事件和全因病死率的独立危险因素。ACEI 对于高肾素活性的高血压患者降压疗效良好,并具有明确的肾脏保护作用,适用于合并慢性肾脏疾病或蛋白尿的老年高血压患者。ARB 的肾脏保护作用及降压作用与 ACEI 类似。中外指南目前均推荐高血压合并肾脏疾病首选 ACEI/ARB,血压不达标可联合使用 CCB,或联合袢利尿剂减少液体潴留。厄贝沙坦治疗高血压合并 2 型糖尿病肾病研究(IDNT)发现,ARB 可以延缓 2 型糖尿病肾病的发展速度,且肾病保护机制独立于血压降低的影响之外[23]。对于非糖尿病导致的肾脏疾病合并高血压患者,血管紧张素转换酶抑制剂预防事件试验(PEACE)纳入合并稳定的冠状动脉疾病并且左心室功能正常或轻度降低的高血压患者,发现群多普利与肾脏功能降低患者的全因病死率更为相关,认为 ACEI/ARB 可能对肾脏功能降低的患者具有更明显的心血管保护作用[24]。

CCB 与 ACEI 分别扩张入球小动脉及出球小动脉,联用时疗效互补,ACCOMPLISH 研究证明对于心血管事件高危高血压患者使用 ACEI + CCB 治疗可以降低慢性肾病的进展[25]。OSCAR 研究发现在合并慢性肾病亚组中,高剂量 ARB 治疗组心脑血管疾病、心力衰竭发生率及非心源性病死率明显高于 ARB + CCB 联合用药组,CCB 联合 ARB 治疗对高血压合并肾病的患者心血管保护作用突出[26]。

5. 高龄老年高血压治疗:利尿剂、CCB、ACEI、ARB 类药物仍可用于 80 岁以上患者的治疗,对合并心肌梗死、慢性心力衰竭或心律失常的患者,若无禁忌证,可加用 β 受体阻滞剂,若耐受性良好,进入高龄期后仍可沿用既往治疗方案[5,6]。

HYVET 研究中,当单用小剂量利尿剂血压不能达标时,联合应用小剂量 ACEI 能使血压达标率加倍[11]。有研究表明高龄老年高血压患者并发症显著增多,且 32.0% 属于衰弱状态,故治疗时应充分评估患者身体、精神状态,选择合适降压方案[27]。另外,即使联用 2 种低剂量降压药,仍有引起低血压等潜在风险的可能,并且可能因药物相互作用产生不良影响,故联合用药当更加谨慎。

三、问题与展望

关于老年高血压是否应进行强化降压,现有指南尚不统一。AHA/ACC 2017 版指南推荐以心血管风险确定降压目标及起始治疗切点,但对于低风险患者,仍以强化生活方式干预为主。老年高血压的诊断与治疗中国专家共识(2017 版)建议个体化、分级达标的降压方案,避免多度、过快降压。由于药物互相作用、特殊的生理病理特点等影响,老年人血压控制较其他年龄层更加复杂。靶器官损伤同样影响降压药的选择。对于老年高血压患者,特别是高龄老年高血压患者的治疗,需全面评价心脑血管、肾脏、代谢疾病等各种风险,以提高生活质量、降低并发症发生率及病死率为主要目的,而非单纯追求血压降低。

近年来临床药物研究重点逐渐从安慰剂或单药对照试验转向研究联合降压方案的疗效及心脑血管获益。目前大量研究认为,尽管降压效果没有显著差异,CCB 与 ACEI/ARB 联合降压的方案保护心血管和肾脏功能的效果优于利尿剂、β 受体阻滞剂为基础的治疗方案。利尿剂、β 受体阻滞剂联合其他降压药治疗方案的靶器官获益仍需进一步研究。

随着人均寿命的延长,高龄老年高血压的治疗需要更多的关注。目前对于高龄老年高血压舒张压治疗目标及 1 级高血压治疗是否获益尚有待于进一步研究。高龄老年高血压患者大多呈虚弱状态,虚弱程度是否与降压药物种类的选择相关尚待进一步观察,制定对患者机体状态及虚弱程度便捷合理的快速评估标准将更有利于临床快速制定降压方案。

参考文献

1 Department of Health and Human Service, Center for Disease Control and Prevent, National Center for Health Statistics. Health, United States, 2015; with special feature on racial and ethnic health disparities [M]. Washington DC: Government Printing Office, 2016: 203

2 Li Y, Yang L, Wang L, *et al*. Burden of hypertension in China: A nationally representative survey of 174,621 adults [J]. Int J Cardiol, 2017, 227: 516 - 523

3 James PA, Oparil S, Carter BL, *et al*. 2014 evidence - based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) [J]. JAMA, 2014, 311(5): 507 - 520

4 中国老年学和老年医学学会心脑血管病专业委员会, 中国医师协会心血管内科医师分会. 老年高血压的诊断与治疗中国专家共识(2017 版)[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(11):885 - 893

5 Kjeldsen SE, Stenehjem A, Os I, *et al*. Treatment of high blood pressure in elderly and octogenarians: European Society of Hypertension statement on blood pressure targets [J]. Blood Press, 2016, 25(6): 333 - 336

6 Benetos A, Bulpitt CJ, Petrovic M, *et al*. An Expert Opinion From the European Society of Hypertension - European Union Geriatric Medicine Society Working Group on the Management of Hypertension in Very Old, Frail Subjects [J]. Hypertension, 2016, 67(5): 820 - 825

7 Carey RM, Whelton PK. Prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: synopsis of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guideline[J]. Ann Intern Med, 2018, 168(5): 351 - 358

8 Briasoulis A, Agarwal V, Tousoulis D, *et al*. Effects of antihypertensive treatment in patients over 65 years of age: a meta - analysis of randomised controlled studies [J]. Heart, 2014, 100(4): 317 - 323

9 Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, *et al*. A randomized trial of intensive versus standard blood - pressure control [J]. N Engl J Med, 2015, 373(22): 2103 - 2116

10 Buckley LF, Dixon DL, Wohlford GF 4th, *et al*. Intensive versus standard blood pressure control in PRINT - eligible participants of the ACCORD - BP trial[J]. Diabetes Care, 2017, 40(12): 1733 - 1738

11 Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, *et al*. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older [J]. N Engl J Med, 2008, 358(18): 1887 - 1898

12 Warwick J, Falaschetti E, Rockwood K, *et al*. No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty upon treatment effect in the HYpertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double - blind, placebo - controlled study of antihypertensive in people with hypertension aged 80 and over [J]. BMC Med, 2015, 13: 78 - 86

13 Yusuf S, Sleight P, Pogue J, *et al*. Effects of an angiotensin - converting - enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high - risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators [J]. N Engl J Med, 2000, 342(3): 145 - 153

14 Boulanger JM, Hill MD. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES) [J]. Stroke, 2006, 37(2): 335 - 356

15 Vögele A, Johansson T, Renom - Guiteras A, *et al*. Effectiveness and safety of beta blockers in the management of hypertension in older adults: a systematic review to help reduce inappropriate prescribing [J]. BMC Geriatr. 2017, 17(224): 120 - 157

16 The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. 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) [J]. JAMA, 2002, 288(23): 2981 - 2997

17 Wehling M. Morbus diureticus in the elderly: epidemic overuse of a widely applied group of drugs [J]. Am Med Dir Assoc, 2013, 14(6):437 - 442

18 Bakris G, Briasoulis A, Dahlof B, *et al*. Comparison of benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide in high - risk patients with hypertension and coronary artery disease [J]. Am J Cardiol, 2013, 112(2): 255 - 259

19 Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, *et al*. Combinations of olmesartan and a calcium channel blocker or a diuretic in elderly hypertensive patients: a randomized, controlled trial [J]. Hypertens, 2014, 32(10): 2054 - 2063

20 Kuyper LM, Khan NA. Atenolol vs nonatenolol beta - blockers for the treatment of hypertension: a meta - analysis [J]. Can J Cardiol, 2014, 30(5): 47 - 53

21 Zreikat HH, Harpe SE, Slattum PW, *et al*. Effect of Renin - Angiotensin system inhibition on cardiovascular events in older hypertensive patients with metabolic syndrome [J]. Metabolism, 2014, 63(3): 392 - 399

22 Ogawa H, Kim - Mitsuyama S, Matsui K, *et al*. Angiotensin II receptor blocker - based therapy in Japanese elderly, high - risk, hypertensive patients [J]. Am J Med, 2012, 125(10):981 - 990

23 Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, *et al*. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy [J]. N Engl J Med, 2001, 345:861 - 869

24 Solomon SD, Rice MM, A Jablonski K, *et al*. Renal function and effectiveness of angiotensin - converting enzyme inhibitor therapy in patients with chronic table coronary disease in the prevention of events with ACE inhibition (PEACE) trial [J]. Circulation, 2006, 114(1):26 - 31

25 Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, *et al*. Renal outcomes with different fixed - dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial [J]. Lancet, 2010, 375(9721):1173 - 1181

26 Kim - Mitsuyama S, Ogawa H, Matsui K, *et al*. An angiotensin II receptor blocker - calcium channel blocker combination prevents cardiovascular events in elderly high - risk hypertensive patients with chronic kidney disease better than high - dose angiotensin II receptor blockade alone [J]. Kidney Int, 2013, 83(1):167 - 176

27 Fan L, Li JH, Hu YX, *et al*. Comparative analysis on morbidity of weakness in elderly hypertensive patients of different ages [J]. Chin J Hypertens, 2015, 23 (12):1151 - 1155

（收稿日期:2018 - 01 - 16）
（修回日期:2018 - 02 - 12）