

• 综述 •

## 聚焦高血压指南：合理选择降压策略

荆珊

(首都医科大学附属北京安贞医院 临床药理中心, 北京 100029)

**【摘要】** 目的：分析高血压指南，促进合理选择降压策略。方法：依据我国高血压相关指南，阐述如何合理选择降压策略。结果：高血压指南提供了详尽的高血压管理信息，更强调高危患者相对严格的血压管理目标。结论：高血压指南是高血压防治工作的依据。

**【关键词】** 高血压；指南；降压药

**【中图分类号】** R544.1

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2017)07-0001-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.07.001

### Focused on hypertension guidelines: choose the strategy of antihypertensive drugs reasonably

JING Shan

(Department of Clinical Pharmacology, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China)

**【Abstract】 Objective:** To analyze hypertension guidelines, and promote the rational choice of antihypertensive strategy. **Methods:** How to select a reasonable antihypertensive strategy was expounded according to the hypertension related guidelines in China. **Result:** Hypertension guidelines provided detailed information on the management of hypertension, more emphasis on the management of blood pressure target high-risk patients relatively strict. **Conclusion:** The basis of hypertension prevention and control work were hypertension guidelines.

**【Key words】** hypertension; guideline; antihypertensive drug

我国高血压患病率高，治疗率和控制率低，高血压所致的心脑血管疾病发生率和死亡率也越来越高，高血压已成为我国一项重大的公共健康问题。虽然近几十年高血压治疗药物种类越来越多，但高血压控制率的改善情况仍不满意。我国大陆现行的《中国高血压防治指南 2010》<sup>[1]</sup>于 2011 年发布，是规范我国高血压防治、最大限度减少由血压升高所致靶器官损伤的指南性文件。指南中强调科学合理地开展高血压的防治工作并着力提高高血压诊断率、治疗率与控制率，可明显降低因血压升高所致心血管疾病发生风险。中国高血压防治指南修订委员会结合临床现状和最新循证医学证据对旧版指南进行修订，并将于 2017 年发布。2015 年由国家卫生计生委合理用药专家委员会和中国医师协会高血

压专业委员会共同发布了《高血压合理用药指南》<sup>[2]</sup>，这也是国内首次推出针对高血压用药方面的权威指南；遵循立足国情、定位于基层、体现药物的可获得性和经济性等编写原则，进一步提高基层医疗机构高血压治疗的合理用药水平。

虽然世界各国高血压治疗指南及建议从制订流程、方法学、涵盖内容、形式等各有不同，但焦点仍然是血压管理，均明确指出有效降低血压才能减少高血压患者心脑血管病事件。2015 年中国台湾地区心脏病学会与中国台湾地区高血压学会联合更新了《中国台湾地区高血压管理指南》<sup>[3]</sup>，虽然这一地区指南的国际影响远逊于欧美日等国家学术机构所颁布的指南性文件，但其制定过程中更多考虑到了包括中国大陆与台湾地区在内的亚洲具体情

[收稿日期] 2017-04-28

[作者简介] 荆珊，女，副主任医师；研究方向：心血管临床药理；E-mail: jingshan\_sxz@sina.com

况。因此,对我国的高血压防控工作仍有一定参考价值。2017年加拿大高血压教育计划(Canadian hypertensive education program, CHEP)专家委员会发布了2017 CHEP高血压指南,2017 CHEP高血压指南新增了10条建议,修订了3条既往建议,去除了5条既往建议<sup>[4]</sup>。

本文主要介绍我国大陆和台湾地区的高血压指南,简要介绍2017 CHEP高血压指南;从血压目标值、合理选择降压药物等内容深入理解指南,把握血压管理的精髓、合理选择降压策略,减少高血压患者心脑血管病事件。

## 1 高血压靶目标值

高血压患者的首要治疗目标是最大程度地降低长期心血管发病和死亡的总危险。在治疗高血压的同时,需要治疗所有已明确的、可逆的危险因素,包括吸烟、血脂异常和糖尿病,还要合理控制并存临床疾患。不同特征人群的最佳血压水平并不相同,因此高血压目标值应结合患者自身状况,进行个性化设定。对于高血压患者应提倡精准治疗,降压治疗的强度以及血压目标水平需结合患者的具体情况确定(表1、表2)<sup>[1,3]</sup>。

对于一般高血压患者,国内外各种指南性文件一致推荐将血压控制在140/90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)以下。对于无明显合并症或靶器官损害的高血压患者,老年人群的降压目标值仍有争议,多数指南均认为对于老年人应采取相对宽松的降压治疗策略,其降压目标值较一般中青年患者稍高,多将<150/90 mmHg作为老年患者目标值。但关于老年

表1 《中国高血压防治指南》治疗目标值

类型	目标值(mmHg)
一般高血压患者	<140/90
高血压伴慢性肾病	<130/80
高血压伴糖尿病	一般其降压目标为<130/80,老年或伴严重冠心病者目标值为<140/90
高血压冠心病	非ST段抬高和ST段抬高心肌梗死目标血压<130/80 mmHg,如有闭塞性冠心病、糖尿病或年龄>60岁舒张压应维持在60 mmHg以上
高血压合并心力衰竭	<130/80
高血压伴脑卒中	<140/90
老年高血压	SBP<150/90;如能耐受可<140/90,80岁以上高龄患者目标值<150/90

表2 《中国台湾地区高血压管理指南 2015》降压治疗靶目标值

类型	目标值(mmHg)	证据水平	推荐级别
一级预防(年龄<80岁,不伴糖尿病、冠心病、蛋白尿)	<140/90	IIa	B
二级预防			
糖尿病	<130/80	I	B
冠心病	<130/80	I	B
卒中	<140/90	I	A
慢性肾病	<140/90	I	A
合并蛋白尿的慢性肾病	<130/80	IIa	C
老年	<150/90	IIb	B

人的年龄界定有很大差别。2010版中国大陆指南以65岁为界限,将<150/90 mmHg作为≥65岁的患者的降压目标值。2015年中国台湾地区高血压管理指南建议80岁高龄患者的目标值为<150/90 mmHg。在临床实践中,需要结合患者具体情况、特别是一般健康状况与耐受性确定降压目标。当血压达到<150/90 mmHg的目标后,在患者能够耐受的情况下,可以尝试将其血压进一步降低至<140/90 mmHg。对于衰弱高龄老年人群,临床干预仍只能由临床医生自行判断,基于安全性的原则进行治疗。

对于已经存在靶器官损害或合并其他心血管高危因素的患者,其血压控制目标也尚存争议。与一般高血压患者相比,伴有糖尿病的高血压患者具有更高的心血管危险水平,因此既往指南多建议将糖尿病患者血压控制在<130/80 mmHg。然而现有研究证据发现,与<140/90 mmHg的目标值相比,迄今并无证据表明将血压降至<130/80 mmHg可以使糖尿病患者更多获益。因此在近年更新的指南中,美国与欧洲指南均将此类患者的血压目标值放宽至<140/90 mmHg或140/85 mmHg。考虑到在亚洲人群中,降压治疗对于降低卒中风险具有更为重要的意义,我国大陆高血压指南2010版将<130/80 mmHg作为我国糖尿病患者降压目标值,2015年我国台湾地区高血压指南仍建议将糖尿病患者的血压控制在<130/80 mmHg。

已有证据提示,老年高血压患者与年轻高血压患者均可从降压中获益。本指南去除了既往指南中关于老年高血压患者的不同降压目标。治疗目标:收缩压<140 mmHg(C级),舒张压<90 mmHg(A级)<sup>[4]</sup>。

## 2 药物治疗的起始血压值

并非所有的高血压患者一经确诊即应启动降压药物治疗。对于中重度高血压患者（血压 $\geq 160/100$  mmHg）应在改善生活方式的同时予以药物治疗。

若血压仅为轻度升高（140/90~159/99 mmHg），应首先进行生活方式干预。数月后若血压仍不能得到满意控制方考虑应用降压药物。由于轻度高血压患者合并心血管病、高血压性靶器官损害、糖尿病、慢性肾病或终身心血管风险增高者也应接受降压药物治疗，但对于无上述情况患者应进行生活方式干预并加强随访评估。

2017 CHEP 高血压指南关于药物治疗起始值建议如下<sup>[4]</sup>：①无大血管靶器官损害或其他心血管疾病危险因素的患者，平均收缩压 $\geq 160$  mmHg 或平均舒张压 $\geq 100$  mmHg 应予降压治疗（A 级）。②存在大血管靶器官损害或其他心血管疾病独立危险因素时，平均收缩压 $\geq 140$  mmHg（140~160 mmHg 为 B 级； $> 160$  mmHg 为 A 级；修订的建议）、平均舒张压 $\geq 90$  mmHg（A 级）则应强烈建议给予降压治疗。

## 3 合理选择降压药物——单药治疗

合理选择降压药物、持久的临床疗效以及良好的耐受性和依从性，是高血压慢病管理并最终降低心脑血管事件的关键环节。

### 3.1 利尿剂

噻嗪类利尿剂和噻嗪样利尿剂（吲达帕胺、氯噻酮等）均是降压基本药物。其优势表现为：①临床试验及荟萃分析均显示利尿剂是降低心力衰竭最好的药物。② ACEI 或 ARB 降压幅度不足时可作为联合用药。③未应用利尿剂控制不好的高血压不能称之为“顽固性高血压”。

应用利尿剂的主要顾虑在于其较多的代谢不良反应，包括降低血钾、升高尿酸和血糖、增加胆固醇和甘油三酯。降压治疗应小剂量应用，以减少电解质紊乱的不良反应。利尿剂诱发的糖尿病对心血管事件的长期影响尚存争议。对于心血管保护作用，不同利尿剂间尚无头对头的比较。随机对照研究中氯噻酮均取得良好结果，meta 分析显示其心血管保护作用优于氢氯噻嗪。上述资料显示氯噻酮可能是高危高血压患者降压治疗首选的噻嗪样利尿剂。

但头对头研究出台前，尚不能得出最终结论。

袢利尿剂降压效果较噻嗪类利尿剂弱，主要用于心力衰竭合并水肿或更严重的慢性肾脏病[eGFR $<30$  mL $\cdot$ min $^{-1}\cdot(1.73\text{m}^2)^{-1}$ ]患者。不应作为一线降压药物。可以与噻嗪类利尿剂合用。其他保钾利尿剂，如阿米洛利、氨苯蝶啶等，阻断上皮钠通道，广泛用于已经服用其他排钾利尿剂的高血压患者，可作为二线用药。尚无临床研究评价这类药物降压的有效性，不应常规应用。

### 3.2 $\beta$ 受体阻滞剂

$\beta$  受体阻滞剂是否可以作为一线降压药物可能是高血压指南最具争议的问题。根据最大的 meta 分析结果，所有几大类降压药物与安慰剂相比均能降低冠心病和卒中发生风险。指南建议阿替洛尔以外的  $\beta$  受体阻滞剂作为一线药物，尤其适用于合并冠心病、有心肌梗死病史及心率偏快（ $>80$  次 $\cdot$ min $^{-1}$ ）的患者。

我国的专家指导建议推荐，高血压伴交感活性增高及心率偏快（静息心率 $\geq 75$  次 $\cdot$ min $^{-1}$ ）的中青年患者、高血压合并冠心病或心力衰竭、高血压合并心房颤动（心室率快者）优先使用  $\beta$  受体阻滞剂<sup>[5]</sup>。而老年、肥胖、糖代谢异常、脑卒中、间歇跛行、严重慢性阻塞性肺疾病患者不宜首选  $\beta$  受体阻滞剂。 $\beta$  受体阻滞剂禁用于合并支气管哮喘、二度及以上房室传导阻滞、严重心动过缓的患者。支气管哮喘是  $\beta$  受体阻滞剂的绝对禁忌证，包括  $\beta_1$  受体选择性或非选择性者，但慢性阻塞性肺疾病不是其禁忌证。 $\beta$  受体阻滞剂主要的不良反应为减弱性功能、乏力、降低运动能力和增加体重。另一重要的不良反应是增加新发糖尿病（尤其与利尿剂合用时）。

### 3.3 钙通道阻滞剂

钙通道阻滞剂是亚洲应用最广泛的降压药物，没有绝对禁忌证。几项大型临床研究已显示，钙通道阻滞剂不仅能够降低血压，而且降低高血压或高危患者心血管发病率和死亡率。meta 分析显示，钙通道阻滞剂预防卒中的效果优于其他类降压药物，原因可能来自于其强大的降压效果和降低血压变异性的能力。但二氢吡啶类钙通道阻滞剂与其他降压药物相比，降低心力衰竭的作用较弱。二氢吡啶类钙通道阻滞剂的主要不良反应为周围水肿（高剂量时多见）。联合使用血管紧张素转化酶抑制剂、血



管紧张素受体拮抗剂或直接肾素抑制剂可能减轻这种不良反应。由于钙拮抗剂扩张血管、降低血压,必然出现反射性交感激活,故应尽量使用长效制剂,其降压平稳、持久有效,不良反应小,患者耐受性好,依从性高。钙拮抗剂如硝苯地平、维拉帕米与地尔硫草均有明显的负性肌力作用,应避免用于左心室收缩功能不全的高血压患者。

非二氢吡啶类钙通道阻滞剂包括地尔硫草和维拉帕米,较二氢吡啶类药物效果稍弱,但随机对照研究中其疗效并不逊于对照药物。地尔硫草和维拉帕米均经 CYP3A4 代谢,因此有较多的药物间相互作用,一般不作为一线降压药物应用。非二氢吡啶类钙拮抗剂有明显的负性传导作用,存在心脏房室传导功能障碍或病态窦房结综合征的高血压患者应慎用维拉帕米、地尔硫草。同时非二氢吡啶类钙拮抗剂与  $\beta$  受体阻滞剂联用可诱发或加重缓慢性心律失常和心功能不全。

### 3.4 肾素—血管紧张素系统阻滞剂

血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂与直接肾素抑制剂同为肾素—血管紧张素系统阻滞剂,分别通过直接抑制肾素转换、抑制血管紧张素转化酶或阻断血管紧张素 II 的 I 型受体而发挥降压作用。大量的大规模临床试验结果显示此类药物对高血压患者在有效降压的同时,具有良好的靶器官保护和心血管终点事件预防作用,对糖脂代谢无不良影响。尤其适用于伴慢性心力衰竭、心肌梗死后伴心功能不全、糖尿病肾病、非糖尿病肾病、代谢综合征、蛋白尿或微量白蛋白尿患者。

但需要注意的是,高危糖尿病患者已经在已经使用血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂的基础上加用阿利吉仑,由于一级终点未达统计学意义的升高及高血钾、低血压等不良反应增加而提前终止<sup>[6]</sup>。同样方案在心力衰竭患者中的临床研究也是中性结果,但高血钾、低血压和肾脏损害的不良反应也有所增加<sup>[7]</sup>。阿利吉仑的禁忌证同血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂。血管紧张素转换酶抑制剂主要的不良反应为咳嗽和血管性水肿。通常认为咳嗽在亚洲人更常见,是血管紧张素转换酶抑制剂的类效应。血管性水肿最危险,但其发生率不足 1%,尤其在人群中罕见。血管紧张素受体拮抗剂的耐受性较好,咳嗽和血管性水肿少见。

### 3.5 其他抗高血压药物

值得一提的是 LCZ696,一种双重作用的血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂,该药 III 期 PARADIGM-HF 研究<sup>[8]</sup>是在心衰患者群体中开展的有史以来规模最大的研究。研究数据表明,LCZ696 疗效和安全性超越临床标准药物依那普利,包括显著降低心血管死亡或心衰住院风险。有研究显示<sup>[9]</sup>,与缬沙坦相比,LCZ696 可使血压进一步降低。

$\alpha$  受体阻滞剂降压治疗应用不多,尤其在 ALLHAT 研究<sup>[10]</sup>中显示与氯噻酮相比,多沙唑嗪增加心力衰竭的风险。多沙唑嗪可与其他药物联用治疗顽固性高血压,对良性前列腺增生有效,适用于老年男性高血压的治疗。中枢降压药物,如可乐定、 $\alpha$ -甲基多巴,不良反应多且未在随机对照研究中验证,不作为一线降压药物。直接血管扩张剂,如肼屈嗪和米诺地尔,也无降压治疗的随机对照研究,不应作为一线降压药物。

## 4 合理选择降压药物——联合治疗

联合应用降压药物已成为降压治疗的基本方法。许多高血压患者为达到目标血压需应用多于 2 种的降压药物。两药联合时,应具有相加的降压作用,同时可互相抵消或减轻各自的不良反应。临床通常用神经内分泌阻滞剂如 RAS 阻滞剂或  $\beta$  受体阻滞剂联合影响容量的降压药物如利尿剂或钙拮抗剂。为了使用方便,同时改善治疗的依从性及疗效,固定配比复方制剂逐渐成为常用的 1 组高血压联合治疗药物,是联合治疗的新趋势。

我国传统固定配比复方制剂如复方利血平/氨苯蝶啶片等,其复方制剂组成成分的合理性虽有争议,但仍在基层广泛使用,尽管传统的固定复方制剂已不是当前抗高血压治疗的主流,但相信在未来很长一段时期内这类药物仍然会在高血压治疗中发挥非常重要的作用。

### 4.1 自由联合治疗

为达到目标血压,大多数高血压患者需要联合用药,目前更推荐早期联合治疗。对于两药联合的方案推荐以下 5 种组合血管紧张素转换酶抑制剂+钙拮抗剂,血管紧张素受体拮抗剂+钙拮抗剂,血管紧张素转换酶抑制剂+利尿剂,血管紧张素受体拮抗剂+利尿剂,钙拮抗剂+ $\beta$ 受体阻滞剂。不推荐以下联合方案,血管紧张素转换酶抑制剂+血管

紧张素受体拮抗剂，血管紧张素抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂 + 阿利吉仑， $\beta$  受体阻滞剂 + 利尿剂（慢性心力衰竭患者除外）。根据高血压发病的病理生理机制可推荐血管紧张素转换酶抑制剂（或血管紧张素受体拮抗剂）+ 钙通道阻滞剂 + 噻嗪类利尿剂的 3 种降压药物联合应用。

#### 4.2 单片固定复方制剂

目前已上市的单片固定复方制剂多为血管紧张素转换酶抑制剂（或血管紧张素受体拮抗剂）+ 利尿剂，血管紧张素转换酶抑制剂（或血管紧张素受体拮抗剂）+ 钙拮抗剂。其在临床中的应用越来越多，可减少药丸数量和显著提高患者的治疗依从性。加拿大 STITCH 研究<sup>[11]</sup> 初始固定复方制剂与自由联合相比，患者收缩压显著降低 5.4 mmHg，达标率提高 20%。初始血压  $>160/100$  mmHg 或特殊人群血压  $\geq 150/90$  mmHg 时，单片固定复方制剂可以作为初始治疗。

### 5 无特殊药物强适应证的成年高血压患者的血管保护治疗<sup>[4]</sup>

2017 CHEP 高血压指南中对成年高血压患者的血管保护治疗给出了以下建议：①合并 3 种或以上心血管危险因素（年龄  $>40$  岁，A 级）或动脉粥样硬化性疾病（不论年龄，A 级）的高血压患者，推荐使用他汀类药物治疗。②年龄  $\geq 50$  岁的高血压患者，应考虑使用小剂量阿司匹林治疗（B 级）。如果血压未控制则需谨慎（C 级）。③应定期了解所有患者的烟草使用情况，医护人员应明确建议患者戒烟（C 级）。④应为全部有戒烟目标的吸烟者提供联合药物治疗的建议（如伐尼克兰、安非他酮或尼古丁替代疗法）（C 级）。⑤对于年龄  $\geq 50$  岁且收缩压  $\geq 130$  mmHg 的高危患者，应考虑进行目标收缩压  $\leq 120$  mmHg 的强化治疗。通过自动化诊室血压测量指导强化治疗。推荐选择合适的患者进行强化治疗，强化治疗在某些高危患者中需谨慎（B 级）。

### 6 结语

高血压指南提供了详尽的高血压管理信息，更强调高危患者相对严格的血压管理目标。2016 年中国高血压联盟与国家心血管病中心等机构组织专家正式启动了对 2010 版指南的修订工作，预计新指南修订过程中将围绕不同基线特征高血压患者的

血压控制目标、降压药物选择、 $\beta$  受体阻断剂类药物的临床定位等问题进行充分阐述，结合现有研究证据特别是以我国大陆地区人群为基础的研究结果，制订出符合我国实际情况的推荐建议，给出合理选择降压策略，更好地指导高血压的治疗。在我国最新高血压指南未发布前，也可以借鉴其他国家和地区的最新指南指导临床实践。

#### 【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 2010[J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(7): 579-616.
- [2] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国医师协会高血压专业委员会. 高血压合理用药指南 [J]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2015, 7(6): 22-64.
- [3] Chiang C E, Wang T D, Ueng K C, et al. 2015 guidelines of the Taiwan Society of Cardiology and the Taiwan Hypertension Society for the management of hypertension[J]. J Chin Med Assoc, 2015, 78(1): 1-47.
- [4] Leung A A, Daskalopoulou S S, Dasgupta K, et al. Hypertension Canada's 2017 guidelines for diagnosis, risk assessment, prevention, and treatment of hypertension in adults[J]. Can J Cardiol, 2017, 33(5): 557-576.
- [5] 冯颖青, 李勇, 张宇清, 等.  $\beta$  受体阻滞剂在高血压应用中的专家指导建议 [J]. 中华高血压杂志, 2013, 21(8): 719-727.
- [6] Parving H H, Brenner B M, Mc Murray J J, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes [J]. N Engl J Med, 2012, 367(23): 2204-2213.
- [7] Gheorghide M, Böhm M, Greene S J, et al. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial[J]. JAMA, 2013, 309(11): 1125-1135.
- [8] Mc Murray J J, Packer M, Desai A S, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. N Engl J Med, 2014, 371(11): 993-1004.
- [9] Ruilope L M, Dukat A, Böhm M, et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study[J]. Lancet, 2010, 375(9722): 1255-1266.
- [10] 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.
- [11] Feldman R D, Zou G Y, Vandervoort M K, et al. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension[J]. Hypertension, 2009, 53(4): 646-653.