

文章编号: 1672-3384 (2008) -06-0006-03

HYVET——高龄高血压治疗里程碑

【作者】 朱文玲

中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院心内科 (北京 100730)

【中图分类号】 R972.4

【文献标识码】 B

人口老龄化已成为全球问题。据联合国统计,目前全世界 60 岁以上人口超过 6.3 亿,其中 80 岁以上高龄的人口占 12%。80 岁以上的高龄人口正以每年 3.8% 的速度增长,预计到 2025 年,将占总人口的 4%~5%。老龄人口的增长导致了心脑血管病的增长,Framingham 研究表明,高血压患病率随年龄增长而增加,两者呈正比关系。高血压患者心脑血管病风险和病死率显著高于血压正常人群。血压水平与卒中、冠心病、心力衰竭以及心血管病死亡呈显著正相关。研究发现收缩压超过 180mmHg 的患者致死性卒中风险是血压正常者的 15 倍,致死性冠心病的风险是血压正常者的 7 倍。过去 10 年的研究表明,降压治疗可以有效预防卒中、心肌梗死、心力衰竭及其他心血管事件的发病率和死亡率^[1]。然而,80 岁以上高龄患者降压治疗能否获益还没有结论性的证据^[2],流行病学资料发现高龄患者中全因死亡与血压存在反向的关系,可能与高龄患者常合并癌症、痴呆、心肌梗死和心力衰竭等极易导致低血压的合并症有关^[3]。一些证据显示在高龄患者,病死率与血压水平呈 J 形曲线关系,Framingham 数据显示收缩压(SBP)和舒张压(DBP)都与冠心病死亡相关,但 SBP 对高龄患者冠心病事件影响很小,DBP 对预后也无预测价值,由于 60 岁以后 DBP 增长停止甚至逐渐下降,故单纯收缩期高血压(ISH)成为老年人高血压的主要临床类型。高龄这种类型的高血压患者是否需要治疗?既往的老年患者降压研究中常将 80 岁以上高龄老年患者排除在外或仅纳入少量高龄老年患者^[4-7]。一些荟萃分析发现,80 岁以上高血压患者降压治疗

虽减少卒中,但未能减少心血管死亡,而且全因死亡率增加^[8]。流行病学研究表明,高龄人群的血压水平和死亡的风险呈负相关,提示这类人群降压治疗的风险升高。高龄高血压的治疗成为一大难题,高龄高血压患者降压治疗的受益和风险多年来一直不清楚。当前美国、欧洲及英国的高血压指南对于高龄高血压的建议非常含糊,缺乏明确的临床研究证据。

2008 年第 57 届美国心脏病学学会(ACC)年会上公布了高龄老年高血压治疗的临床研究(HYVET)的结果。HYVET(the hypertension in the very elderly trial)研究^[9]是迄今为止规模最大的高龄老年高血压降压治疗试验,是一项多国(13 个国家)、多中心(195 个中心)、随机双盲、安慰剂对照前瞻性试验。

试验入选标准:年龄 80 或 80 岁以上的高血压患者,SBP 160~199mmHg,DBP 90~109mmHg,试验开始 3 年后试验方案进行了修改,放宽了 DBP 的入选标准,改为 110mmHg 以下,这样就允许单纯收缩期高血压患者可以入选。

试验排除标准:有治疗药物禁忌证,急进性高血压,继发性高血压,过去 6 个月内出血性卒中,心力衰竭需要抗高血压治疗者,血肌酐 $> 150\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($1.7\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$),血钾 $< 3.3\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 或 $> 5.5\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,痛风、痴呆以及生活不能自理者。患者停用所有降压药并经过 2 个月清洗期(服用安慰剂,每天 1 片),符合入选和排除标准的患者随机分组,分别接受吲达帕胺缓释片 $1.5\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ (治疗组)或安慰剂(安慰剂组)治疗。靶目标血压为 150/80 mmHg。每次随

诊时如果血压未达靶目标值,治疗组加用培哚普利 $2\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$,再次随诊仍未达靶目标者,培哚普利加至 $4\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。安慰剂组治疗方案同治疗组。

随诊方法:第一年至少每3个月随诊1次,以后至少每半年随诊1次。随诊血压、当前疾病、其他药物使用情况、生化检测(肾功能、电解质、血糖、尿酸)、血脂、血红蛋白、红细胞压积、心电图以及认知功能评价。

试验主要终点:致命和非致命性卒中。

次要终点:全因死亡、心血管死亡、心源性死亡(致死性心肌梗死,致死性心力衰竭和猝死)和卒中。

试验结果:3845例接受随机治疗(治疗组1933例,安慰剂组1912例)。年龄80~105岁(平均83.5岁),73%患者的年龄为80~84岁,22.4%为85~89岁,4.6%为90岁或以上。90%患者知道有高血压,但1/3既往未抗高血压治疗。仅11.8%有心血管疾病史,6.9%有糖尿病史。试验因治疗组显著降低卒中和死亡事件而提前终止,中位数随访时间为1.8年(最长随访时间6.5年,平均2.1年)。2年时血压降低幅度:治疗组 $29.5/12.9\text{ mmHg}$,安慰剂组 $14.5/6.8\text{ mmHg}$,平均血压下降幅度治疗组较安慰剂组多下降 $15/6.1\text{ mmHg}$ 。治疗组降压显著优于安慰剂组。治疗组48%患者达到降压目标,安慰剂组仅19.9%达标($P<0.001$)。25.8%患者单用吲达帕胺缓释片,23.9%联合吲达帕胺缓释片和培哚普利 $2\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$,49.5%联合吲达帕胺缓释片和培哚普利 $4\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ (73.4%患者需要联合治疗)。

以吲达帕胺缓释片为基础,必要时加用培哚普利的治疗方案显著降低老老年高血压患者全因死亡率21%($P=0.02$),致死性卒中39%($P=0.046$),致死和非致死性心力衰竭64%($P<0.001$),全部心血管事件(心血管死亡、卒中、心肌梗死及心力衰竭)34%($P<0.001$)。两组血钾、血糖、肌酐和尿酸等均无显著性差异,治疗组严重不良事件显著低于安慰剂组($P=0.001$)。

HYVET研究是第一个高龄患者的降压研究,是老老年高血压治疗的里程碑,对老老年高血压的医疗实践具有重要意义。该研究证实80岁以上高龄患者能够从降压治疗中获益,经过以吲达帕胺缓释片为基础,或加用培哚普利的2年治疗,几乎50%的患者达到 $150/80\text{ mmHg}$ 的目标,显著降低全因死亡、卒中死亡、心力衰竭和心血管事件,高龄高血压患者选择适当的降压治疗能够延长患者生命。以吲达帕胺缓释片为基础的降压治疗降低血压,随之降低卒中危险的结果和既往研究结果一致^[8,10],但本试验显示降低全因死亡是新的意想不到的结果。HYVET降低心力衰竭64%也具有非常重要的意义,因为70岁以上的老年患者中心力衰竭极为常见,而高血压恰是心力衰竭的主要危险因素^[11],本试验中应用利尿剂和ACEI的治疗方案对高龄高血压患者减少致死性和非致死性心力衰竭是合理的用药选择。HYVET研究再次肯定了利尿剂在老年高血压的治疗地位,利尿剂更适合老年人,因为老年人对盐更加敏感,利尿剂可促进水钠排出,老年人的肾素-血管紧张素系统(RAS)反应能力下降,低肾素型高血压多见,而利尿剂对这类高血压效果较好。吲达帕胺(纳催离)缓释片是一种具有多重效应的降压药,可抑制钠重吸收,阻滞钙离子内流,选择性扩张血管平滑肌,故具有噻嗪类利尿和钙拮抗剂扩血管的双重作用。缓释制剂使它能24h平稳降压,研究证明其良好的安全性,不影响血钾、血糖、血脂、尿酸及肌酐等代谢指标^[12]。HYVET研究为临床医生对高龄患者的降压治疗和今后的高血压指南的制定提供了重要的证据。

HYVET试验入选的老老年高血压患者比较低危,表现在有心血管病史或糖尿病史的患者比较少。老年高血压患者以单纯收缩期高血压患者为主要特征,但该试验入选标准规定DBP为90~109 mmHg,虽然后来改变入选方案,DBP改为低于110 mmHg,允许单纯收缩期高血压患者也可入选试验,但是受试者基线平均DBP还是在90 mm-

Hg 以上,并不符合大多数老年高血压患者的情况。因此,对于老年高血压的高危患者(即合并心血管疾病,糖尿病)以及老年单纯性收缩期高血压患者的降压靶目标还需更多临床试验探讨。然而无论如何,HYVET 试验毕竟取得了 80 岁及 80 岁以上老老年高血压低危患者降压治疗的循证医学证据,经小剂量吲达帕胺缓释片或联合培哚普利($2\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 或 $4\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$)将血压降至 150/80 mmHg,可以获得降低卒中死亡、全因死亡和心衰死亡的危险。

【参考文献】

- [1] Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet*, 2000, 356: 1955-1964
- [2] 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
- [3] Satish S, Freeman DH jr, Ray L, et al. The relationship between blood pressure and mortality in the oldest old. *J Am Geriatr Soc*, 2001, 49: 367-374
- [4] Amery A, birkenhäger W, Brixko P, et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet*, 1985, 1: 1349-1354
- [5] Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet*, 1991, 338: 1281-1285
- [6] Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*, 1991, 265: 3255-3264
- [7] Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension: the Systolic Hypertension in Europe (syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*, 1997, 350: 757-764
- [8] Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet*, 1999, 353: 793-796
- [9] Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. for the HYVET Study Group. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med*, 2008, 358: 1887-1898
- [10] Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, et al. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly trial. *J Hypertens*, 2003, 21: 2409-2417
- [11] Stewart S, MacIntyre K, Capewell S, et al. Heart failure and the aging population: an increasing burden in the 21st century? *Heart*, 2003, 89: 49-53
- [12] Ambrosioni E, Safar M, Degaut JP, et al. Low-dose antihypertensive therapy with 1.5mg sustained-release indapamide: results of randomized double-blind controlled studies. *J Hypertens*, 1998, 16: 1677-1684

文章编号: 1672-3384 (2008) -06-0008-04

高血压治疗的新证据及新策略

——2008 ACC 高血压领域三大里程碑式临床研究的启示

【作者】 郭丹杰

北京大学人民医院心脏中心 (北京 100044)

【中图分类号】 R972.4

【文献标识码】 B

第 57 届美国心脏病学会 (ACC) 年会于 2008 年 3 月在美国芝加哥召开,大会的热点之一

是公布了 3 项大型抗高血压临床研究,即 ONTARGET 研究、HYVET 研究及 ACCOMPLISH 研究。