

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。

3大研究的结果为高血压领域带来了治疗的新策略及新证据。

ONTARGET (ongoing telmisartan alone and in combination with ramipril global endpoint trial) 研究是一项针对心血管风险高危患者进行的随机、双盲临床研究, 比较了血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 雷米普利与血管紧张素受体拮抗剂 (ARB) 替米沙坦单独或联合应用的疗效及安全性^[1]。研究随机入选了 25 620 例心血管风险高危的患者, 其中雷米普利组 8576 例, 替米沙坦组 8542 例, 雷米普利与替米沙坦联合应用组 8502 例。随访期间, 与雷米普利组相比, 替米沙坦组收缩压/舒张压进一步降低 0.9/0.6 mmHg, 联合用药组进一步降低 2.4/1.4 mmHg。心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性脑卒中以及心力衰竭住院等一级终点发生率三组间无显著差异 (雷米普利、替米沙坦、联合用药组事件分别为 1412 例、1423 例和 1386 例)。新发糖尿病、新发房颤等二级终点三组间无显著性差异。但联合用药组的肾脏损害 (33%, $P < 0.001$) 及高钾血症 (血钾 $> 5.5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 70%, $P < 0.001$) 的发生率显著增加, 并且因低血压、晕厥以及腹泻等不良反应终止试验药物治疗的患者比例明显增加。替米沙坦组中终止试验药物治疗的患者比例略低于雷米普利组 (分别为 23.0%, 24.5%, $P = 0.02$), 咳嗽与血管性水肿发生率显著低于后者, 但低血压发生率显著高于后者。

ONTARGET 研究公布后, 针对心血管风险高危的患者, 如何选择 ACEI 或 ARB 及两类药物联合应用的利弊引起广泛争论与思考。该研究显示: 替米沙坦和雷米普利同等有效, 经非劣效性检验, 替米沙坦不劣于雷米普利, 但也未能证明其优于雷米普利。和以往 ARB 对比 ACEI 的临床研究相似, 替米沙坦组心肌梗死和心衰住院率较雷米普利组有增加趋势, 但无统计学差异。

ACEI 与 ARB 可阻断肾素-血管紧张素-醛固酮

系统 (RAAS), 但两类药物作用机制不同。人们一直对 RAAS 系统双重阻断寄予厚望。有关两类药物联合应用, 是否降低心血管事件的研究结果不一致。但 ONTARGET 研究显示, 在心血管高危患者中, ACEI 与 ARB 联合应用疗效并不优于单一种药物, 但不良反应 (肾功能损害、血钾 $> 5.5 \text{ mmol/L}$) 却明显增加。为何联合治疗不能带来更多的获益? 联合治疗肾功能损害增多的原因是什么? 是否与低血压有关? ONTARGET 研究给我们提出的这些问题, 有待更新的循证证据来回答。但至少目前已一致认为, 对心血管高危患者和急性心肌梗死后患者, 不宜联合使用 ACEI 和 ARB。

HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) 试验是一项在 80 岁以上高龄高血压患者中进行的大规模随机、双盲对照的研究^[2], 共入选 3845 例患者, 平均年龄 (84 ± 3) 岁, 平均入选血压为 ($173/91 \pm 9/8$) mmHg, 其中收缩压入选的标准为 160 ~ 199 mmHg。积极治疗组 1912 例, 安慰剂组 1933 例。积极治疗组以吲达帕胺缓释剂为基础, 必要时加用培哚普利。随访 2 年, 吲达帕胺组全因死亡率降低 21% ($P = 0.02$), 脑卒中发生率减少 30% ($P = 0.06$), 致命性脑卒中发生减少 39% ($P = 0.05$), 心力衰竭发生率降低 64% ($P < 0.001$), 心血管事件发生率降低 34% ($P < 0.001$)。安全性方面, 两组间血钾、血糖、血肌酐、血尿酸等各种代谢指标均无显著差异。

以往研究结果显示: 80 岁以下的高血压患者降压治疗可减少卒中和心血管事件的发生。然而, 对于 80 岁以上患者是否能从降压中获益并不清楚。一些规模较小的研究显示, 80 岁以上的老年人接受降压治疗, 虽然卒中的发生率降低, 但总死亡率并不降低甚至有所增加。

HYVET 研究首次证实了降压治疗 (吲达帕胺缓释片和培哚普利) 使 80 岁以上高血压患者卒中的发生率和死亡率显著降低, 明确了降压治疗对

高龄高血压患者的益处；同时该研究为高龄高血压患者降压方案的选择提供了理论依据。针对高龄高血压患者应用小剂量具有噻嗪类利尿和类似钙拮抗剂扩张血管双重作用的吲达帕胺缓释片 $1.5\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ，可有效、平稳降压，同时不影响血钾、血糖、尿酸及肌酐等代谢指标；另外，HYVET 研究的结果为高龄高血压患者明确了降压目标。对于 80 岁以上高龄高血压患者，将血压降至 $<150/80\text{ mmHg}$ ，进一步的血压下降是否有益，有待进一步研究；高龄高血压患者心力衰竭患病率较高，HYVET 研究结果显示，吲达帕胺缓释片和培哚普利治疗使心力衰竭发生率降低 64%，说明这两类药物联合治疗是高龄高血压患者预防心力衰竭发生的有效措施。HYVET 研究的主要负责人伦敦皇家学院老年医学部 Christopher Bulpitt 教授说：“HYVET 研究的结果是个重大的好消息，因为对于老年高血压患者，通过降压治疗延长患者生命，这是全世界医生和患者的共同愿望”。

HYVET 研究证实高龄高血压患者降压治疗有益，应给予积极治疗。降压治疗药物从小剂量开始，根据患者血压下降的情况及耐受性缓慢增加剂量。收缩压目标为 $<150\text{ mmHg}$ ，同时注意舒张压不低于 70 mmHg 。需指出的是，HYVET 试验入选的高龄高血压患者相对健康，入选标准规定 DBP 为 $90 \sim 109\text{ mmHg}$ ，虽然后来改变入选方案，舒张压改为低于 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 mmHg 以上，并不符合大多数老年高血压患者舒张压低的情况。因此，对于高龄高血压的高危患者（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。

ACCOMPLISH (avoiding cardiovascular events in combination therapy in patients living with systolic hypertension) 研究是在高危心血管风险的高血压患者中进行的随机、双盲临床试验，比较了贝那

普利与氢氯地平或氢氯噻嗪组成的两种固定复方制剂的疗效^[3]。该研究随机入选 1 1462 例高危高血压患者，其中氢氯噻嗪 + 贝那普利组 5741 例，氢氯地平 + 贝那普利组 5721 例。观察两组降压疗效和心血管事件风险，结果表明：贝那普利与氢氯地平联合治疗使心血管发病率及死亡率危险降低 20%，显著优于贝那普利与氢氯噻嗪的联合治疗；降压达标方面，治疗 6 个月后受试者血压达标率为 73%，30 个月时贝那普利 + 氢氯噻嗪组达标率 78.5%，贝那普利 + 氢氯地平组则为 81.7%，高于以往大型抗高血压研究中降压的达标率，从而为优化高血压治疗方案提供了有力的证据。

ACCOMPLISH 研究是第一个比较两种联合治疗方案作为起始治疗，对高危高血压患者心血管事件发生率和死亡率影响的大型临床研究。2007 ESC/ESH 高血压指南明确提出，针对心血管高危的高血压患者，起始降压治疗应采用联合治疗。ACCOMPLISH 研究对美国高血压指南以利尿剂作为初始治疗药物的推荐提出了挑战，为我们提供了以 RAAS 阻滞剂及钙拮抗剂 (CCB) 为初始联合治疗的典范，证实了 ACEI 与钙拮抗剂联合降压效果好，对血糖、血脂代谢无不利影响，同时两类药物协同增加一氧化氮生物利用度，改善血管内皮功能。ACCOMPLISH 研究结果为采用联合治疗进行初始治疗提供了有力的证据，并证明 ACEI 与长效钙拮抗剂的固定剂量复方制剂将有广阔的应用前景，早期足量联合用药对于血压达标和临床预后具有显著的益处。

ACCOMPLISH 研究再一次强调了降压治疗并非单纯是为了血压的降低，最主要目的是为了减少靶器官损害，从而最大程度地降低心血管事件的危险。因此，针对高危高血压患者应联合降压，特别是 RAAS 抑制剂与长效钙拮抗剂的联合降压治疗，不仅能更大程度地降低血压，还能最大程度地降低心血管事件风险。

2008 ACC 公布的高血压领域新的循证证据证实了强化、优化降压治疗的重要性。为了更大程度地降低心血管事件的发生率,临床医生应重视降压达标,优化的联合治疗是高血压治疗的主要趋势。

【参考文献】

[1] The ONTARGET Investigators. Telmisartan, Ramipril, or both in

patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*, 2008, 358: 1547-1559

[2] HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*, 2008, 358, 1877-1898

[3] Jamerson, Kenneth, Bakris, et al. Avoiding cardiovascular events in combination therapy in patients living with systolic hypertension. 2008, ACC

文章编号: 1672-3384 (2008) -06-0011-03

ENHANCE 研究中我们对脂质代谢的认识又获得了什么

【作者】 程远植

武汉亚洲心脏病医院 (武汉 430022)

【摘要】 ENHANCE 研究中,对于家族性高胆固醇血症患者,被寄予厚望的依折麦布/辛伐他汀(Vytorin)未能延缓动脉中脂质斑块的生长,本文初步分析了 ENHANCE 研究为什么会出现这样的结果,并指出人们探索脂质代谢的研究不会停止。

【关键词】 ENHANCE 研究;依折麦布;ASAP 研究;动脉粥样硬化;脂质斑块

【中图分类号】 R972.6

【文献标识码】 B

2008 年美国心脏病学会年会(ACC)上,ENHANCE 研究结果正式公布,对于家族性高胆固醇血症患者,被寄予厚望的依折麦布/辛伐他汀(Vytorin)未能延缓动脉中脂质斑块的生长。文章同时发表在新英格兰医学杂志上^[1]。他汀类药物在动脉粥样硬化防治中的地位毋庸置疑,但是人们从未停止对新靶点、新治疗的探索。令人遗憾的是,从 Torcetrop 到依折麦布,这些新的治疗手段都没有经得住“循证”的考验,但人们不应只是肤浅地了解循证医学的简单结论,我们在扼腕之余理智思考,这个研究为什么会出现这样的结果?我们对脂质代谢的认识又获得了什么?

ENHANCE 研究中共有 720 位患者被随机分为 2 组:辛伐他汀组 363 例,辛伐他汀-依折麦布组 357 例。两组之间低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)

基础水平无显著差异($317.8 \pm 319 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$; $P=0.85$)。约 81% 患者入选前已经接受他汀类药物治疗。两组之间平均颈动脉内膜中层厚度(IMT)测量基础值相似。

主要测定结果:平均颈动脉 IMT 从基础值到研究终点的变化为辛伐他汀组(0.0058 ± 0.0037) mm,而辛伐他汀-依折麦布组(0.0111 ± 0.0038) mm ($P=0.29$);以 $\text{IMT} > 1.3 \text{ mm}$ 确定的新斑块形成在辛伐他汀组为 9/320 (2.8%),而辛伐他汀-依折麦布组为 15/322 (4.7%) ($P=0.20$),两组在一般颈动脉、颈动脉球、颈内动脉和股动脉平均 IMT 或平均颈动脉和股动脉 IMT 值的平均数没有发现显著差异。

单独辛伐他汀组和辛伐他汀-依折麦布组在心血管临床事件的发生率上没有差异:心血管死亡