

高血压合理用药指南解读——高血压特殊并发症药物治疗原则

张梅, 李玉明 (武警后勤学院附属医院 心血管病研究所, 天津 300162)

高血压是常见慢性病, 是以动脉血压持续升高为特征的“心血管综合征”, 主要并发症包括脑卒中、心肌梗死、心力衰竭和慢性肾脏病(CKD)等, 致残率及致死率高。近年来, 高血压治疗药物进展不断, 但高血压药物临床应用仍有诸多不合理之处, 因此也影响了患者治疗的依从性、持续性和血压控制率。基于此, 2015年由国家卫生计生委合理用药专家委员会及中国医师协会高血压专业委员会联合制定了《高血压合理用药指南》^[1]。该指南的推出是为了给高血压诊治提供规范可行的方案, 指导临床医师合理用药, 改善高血压患者治疗依从性和持续性, 提高血压控制率, 预防与高血压相关的心脑血管疾病和(或)肾脏并发症的发生和进展, 同时也考虑患者合并的疾病状态。本文就该指南中关于高血压特殊并发症的药物治疗原则进行分析与解读。

1 高血压伴冠心病

高血压患者冠心病的患病率是血压正常者的3~4倍, 冠心病是高血压患者最常见的并发症之一。高血压降压治疗目标是最大限度地降低长期心血管发病和死亡的总体风险。

高血压伴冠心病患者, 应根据两种疾病的病理生理、血流动力学和患者的整体情况, 有选择地进行个体化治疗。其治疗与单纯高血压或冠心病明显不同, 一种疾病的诊治, 可因伴随的另一种疾病而变得复杂, 对高血压伴冠心病患者而言, 需注意“降压又护心”。

1.1 血压目标 2015年美国心脏学会/美国心脏病学会/美国高血压学会联合发布《冠心病患者高

血压治疗的科学声明》(简称“声明”)^[2], 年龄>80岁, 血压<150/90 mmHg (II a/B), 其他年龄冠心病合并高血压人群血压<140/90 mmHg (I /A), 包括急性冠状动脉综合征(II a/B)、心力衰竭(II b/C)、心肌梗死后、脑卒中(包括短暂性脑缺血发作)、动脉粥样硬化以及外周血管病患者血压<130/80 mmHg (II a/C)。声明也特别放宽了老年患者的降压目标值。《中国高血压防治指南2010》推荐^[3], 高血压伴冠心病患者目标血压<130/80 mmHg。

研究发现, 年龄≥60岁人群舒张压与冠心病发生风险呈负相关, 脉压增大是冠心病最强的预测指标之一。因此, 冠心病患者的降压问题值得充分关注。

重要脏器均有最低灌注压, J曲线也应客观存在。当冠状动脉灌注维持在高于冠状动脉自动调节的最低限度时, 舒张压的降低才可改善心血管预后。冠状动脉狭窄血流动力学更复杂, 冠状动脉灌注取决于心肌内壁张力、降压药物对这些变量的影响、冠状动脉狭窄的严重程度等。舒张压降至低于自动调节下限的水平可致冠状动脉血流减少, 心血管疾病发生率增加。舒张压与冠状动脉事件的关系有“J型曲线”现象。但缺乏健康人或高血压伴冠心病人群关于自动调节低限的舒张压水平的数据, “J型曲线”存在争议。

冠心病二级预防, 一般目标血压<140/90 mmHg。有心肌缺血的冠心病, 血压应缓慢降低, 尤其年龄>60岁者舒张压降低<60 mmHg时; >80岁, 血压目标<150/80 mmHg; 60~79岁保留<140/90 mmHg。

通讯作者: 李玉明 E-mail: cardiolab@live.com

但实际上, 比较不同靶目标血压值的随机对照研究很少, 2015年美国心脏学会科学年会公布了收缩期血压干预试验(Systolic Blood Pressure Intervention Trial, SPRINT)^[4]。研究结果显示, 强化降压组和标准降压组患者实际达到的平均血压水平分别为121.5 mmHg与134.6 mmHg, SPRINT研究再次论证了积极降压治疗可以为高血压患者带来显著的临床获益。尽管SPRINT研究的确切临床含义尚待深入分析, 但该研究结果无疑为积极的降压治疗策略增添了一个分量较重的砝码。

1.2 高血压和冠心病患者中心血管事件的预防
降压治疗主要获益来源于血压降低本身。高血压并发症一级预防, 没有证据支持任何一类降压药物启动治疗优于另一类。相反, 二级预防并非所有类型药物均可同样获益。

一项荟萃了147项临床研究的资料显示, 除 β 受体阻滞剂在心肌梗死后以及钙通道阻滞剂(CCB)预防卒中有额外的益处, 其他类降压药物在同等降压的情况下, 预防冠心病和卒中的作用相似。与安慰剂相比, 收缩压每降低10 mmHg, 舒张压每降低5 mmHg, 冠心病减少22%, 卒中减少41%。

噻嗪类和噻嗪样利尿剂氯噻酮和吲哒帕胺, 对降压和预防心脑血管事件非常有效。醛固酮受体拮抗剂螺内酯和依普利酮对有轻度症状或严重慢性心力衰竭、心肌梗死后心力衰竭均有保护作用。血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)可减少缺血性心脏病事件、预防/改善心力衰竭和CKD的进展, 被推荐用于心肌梗死后、缺血性心脏病。血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)可替代不能耐受ACEI的治疗。ACEI与ARB联用有更多不良反应, 获益并不增加。

β 受体阻滞剂具有异质性, 对阻力血管、心脏传导和收缩力有不同作用。CCB具有异质性, 对心脏传导和心肌收缩力有不同的影响。二氢吡啶类CCB(如氨氯地平)对心血管具有保护作用。非二氢吡啶类CCB(如维拉帕米、地尔硫草)是 β 受体阻滞剂的一种替代, 但不推荐作为二级预防, 因其预防心力衰竭相对缺乏获益。

肾素抑制剂(如阿利吉仑)可降低血压, 但对心血管疾病未显示保护作用, 存在安全问题, 包括肾功能不全、高血钾、低血压和过多的脑卒中。

2 高血压伴心房颤动

高血压是新发心房颤动最重要的危险因素^[5]。高血压通过血流动力学改变和肾素-血管紧张素、醛固酮系统(RAAS)的过度激活引起心房结构重构和电重构, 为心房颤动的发生和维持提供病理生理基础。尤其左心室肥厚和左心房扩大是新发心房颤动的独立危险因素。控制血压在逆转心室肥厚的同时, 心房颤动的发生率也会下降^[6]。心房颤动显著增加心源性脑栓塞的发生风险, 并使心血管事件的发生率和死亡率增加2.5倍^[7]。高血压也增加了慢性心房颤动患者脑卒中与动脉栓塞的发生风险^[8]。

国际主要指南对高血压伴心房颤动患者的降压目标均无特殊推荐。《中国高血压防治指南2010》^[4]指出, 中国人群目标血压为140/90 mmHg, ≥ 65 岁老年患者的收缩压应控制为 < 150 mmHg, 高于此值即应启动降压治疗。

高血压与出血性脑卒中发生风险密切相关。合并心房颤动的高血压患者, 如应用了抗凝药物, 血压控制显得尤为重要。亚洲人对华法林敏感, 与西方人相比, 出血风险(尤其是颅内出血风险)较高。日本BAT研究是一项前瞻性、多中心、观察性队列研究, 结果显示口服抗凝药物治疗患者预测颅内出血的血压界值 $> 130/81$ mmHg。2015年台湾指南推荐, 接受抗凝药物治疗的患者血压应控制为 $< 130/80$ mmHg^[9]。

高血压伴心房颤动患者的降压治疗原则包括降低血压和左心房负荷。ACEI和ARB推荐用于预防心房颤动的发生和进展, 单药控制不良时, 优先推荐ACEI/ARB与CCB或噻嗪类利尿剂联用。

3 高血压伴心力衰竭

流行病学资料显示高血压是心力衰竭最常见的潜在病因。心力衰竭是各种心脏疾病的严重和终末阶段, 其在各年龄段的病残率和病死率均高于其他心血管疾病。降压治疗可大幅降低高血压患者心力衰竭的发生率, 也可减少伴心力衰竭患者的心血管事件, 降低病死率, 改善预后。

全身神经内分泌的过度激活与高血压密不可分, 也是导致和促进心脏病理性重构进而发展为心力衰竭的关键机制, 其中RAAS和交感神经系统过度激活发挥重要作用。因此, 在高血压的临床治疗中, 降压达标同时有效抑制RAAS和交感神经活性, 是预防和治疗高血压伴心力衰竭的基础。

在高血压伴心力衰竭患者群中，尚无随机对照研究“头对头”比较不同降压药物或不同血压控制水平对心血管转归的影响。现有指南建议均基于流行病学数据、高血压或心力衰竭临床试验的亚组分析及专家建议。《中国高血压防治指南2010》^[3]：对既往曾患心力衰竭，或目前仍有心力衰竭症状与体征，或左心功能障碍但尚未出现心力衰竭症状和体征，或合并左心室肥厚的高血压患者，应积极控制高血压，血压控制目标均为 $< 130/80$ mmHg。

3.1 射血分数下降的心力衰竭 国内外指南均推荐高血压伴心力衰竭的药物选择原则：优先选择ACEI或ARB、 β 受体阻滞剂及醛固酮受体拮抗剂。推荐采取联合治疗，ACEI或ARB与 β 受体阻滞剂联用，或ACEI或ARB与 β 受体阻滞剂及醛固酮受体拮抗剂联用。在上述联合药物治疗下，血压仍不能控制，需应用CCB，可选用氨氯地平或非洛地平。

需要指出的是，大规模的试验研究指出RAAS抑制剂和 β 受体阻滞剂对心力衰竭预后的用药剂量远大于高血压用药剂量。但在射血分数下降的心力衰竭的治疗中，应由常规降压治疗剂量的 $1/8 \sim 1/4$ 起始，缓慢递增，以避免出现心力衰竭、心动过缓和低血压。直至达到抗心力衰竭的目标剂量或患者最大耐受剂量，最终应用的剂量往往会明显高于高血压治疗中的剂量。

3.2 射血分数保留的心力衰竭 因心力衰竭住院的患者至少50%均为舒张功能受损即射血分数保留的心力衰竭患者。高血压是左室射血分数保留的心力衰竭最常见的潜在病因^[10]。高血压引起舒张功能下降主要因为心肌肥厚和心肌纤维化，因此降压能够逆转心肌肥厚和心肌纤维化。除此之外，如心房颤动等快速性心律失常诱发心力衰竭，潜在的心肌缺血也增加心力衰竭的发生风险，RAAS抑制剂可降低射血分数保留的心力衰竭患者的死亡率。对射血分数保留的心力衰竭患者，需积极控制高血压，将血压水平降至 $< 130/80$ mmHg，5类降压药物均可使用，优先选用 β 受体阻滞剂、ACEI或ARB，水钠潴留时可选用利尿剂。

4 高血压伴卒中

血压与卒中发病危险呈对数线性关系，脑血管病的发病、复发和预后均与高血压密切相关。然而

过度降压又可导致低灌注性脑损害，促进卒中恶化，是卒中后认知功能障碍的重要原因。

卒中后患者的降压治疗策略取决于卒中的类型和分期。急性卒中的降压治疗仍有争议。国内外指南建议在急性卒中发病72小时内如收缩压 > 220 mmHg或舒张压 > 120 mmHg，应于24小时后使血压逐渐降低 $15\% \sim 25\%$ ^[11]。

卒中后患者长期的血压控制和降压达标依然十分重要。2014年日本高血压学会（Japanese Society of Hypertension, JSH）指南提出脑血管病慢性期血压应控制在 $140/90$ mmHg以下^[12]。《中国高血压防治指南2010》指出，卒中后高血压患者的血压目标值一般 $< 140/90$ mmHg，如患者不能耐受，则应降至可耐受的最低水平。《中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南（2010）》指出，在参考年龄、基础血压、平时用药、可耐受性的情况下，缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作患者降压目标一般应 $\leq 140/90$ mmHg，理想降压目标应 $\leq 130/80$ mmHg。

有3项试验入选既往卒中患者，提示强化血压控制能够减少卒中和心血管事件，但血压并未达到 130 mmHg。因此，国内外及中国台湾指南均推荐稳定性脑血管病患者血压目标值 $< 140/90$ mmHg。

5 高血压伴CKD

CKD是继发性高血压最常见的原因，高血压又可导致肾损伤，而肾小球滤过率（GFR）降低和蛋白尿增加全因死亡、心血管死亡和终末期肾病的发生。既往指南均推荐CKD患者的血压目标值 $< 130/80$ mmHg，而实际上少有证据支持^[13]。几项研究中严格的血压控制与血压 $< 140/90$ mmHg相比并未显示更多获益。合并蛋白尿者较低的血压（ $< 130/80$ mmHg）也仅带来肾脏结局事件的减少。

3项血压控制与糖尿病肾病相关的大型临床研究显示，ARB阻止蛋白尿的发展或延缓糖尿病肾病的进展，但这种肾脏保护作用独立于血压水平，获益组患者收缩压 > 130 mmHg。对于估算肾小球滤过率（eGFR）正常的糖尿病患者，更加严格的血压控制（ $119/67$ mmHg： $134/73$ mmHg）与显著的肾损伤有关。因此，2~4期CKD患者目标血压值为 $< 140/90$ mmHg。尚无随机对照研究评估透析患者的血压靶目标值。血压目标值应个体化，

基于患者心脏和神经系统状态、并发症、年龄以及其他临床情况来确定。美国肾脏病指南(K/DOQI)提出,患者透析前和透析后的血压应分别 $< 140/90$ mmHg和 $< 130/80$ mmHg。2015年中国台湾新指南推荐,终末期肾病患者血压靶目标值 $< 150/90$ mmHg,持续透析者血压靶目标值透析前应 $< 140/90$ mmHg,透析后应 $< 130/80$ mmHg。

CKD患者降压药物的选择除普遍适用的降压疗效、安全性和依从性外,还需综合考虑患者是否合并糖尿病和蛋白尿,心、肾保护作用以及对特殊人群如血液透析、肾移植、儿童、老年CKD患者的药物选择注意事项。可选择的药物主要包括ACEI、ARB、CCB、噻嗪类利尿剂、 β 受体阻滞剂等。

高血压患者若出现肾功能受损的早期表现,如微量白蛋白尿或血肌酐水平轻度升高,应积极控制血压,在患者能够耐受的情况下,可将血压降至 $< 130/80$ mmHg(年轻伴大量蛋白尿者),必要时可联用2~3种降压药物,其中应包括1种RAAS抑制剂。对于高血压伴CKD,尤其是伴肾功能不全的患者,饮食及血压控制最为重要。若患者肾功能明显受损,如血肌酐 $> 265.2 \mu\text{mol/L}$ 或 $\text{eGFR} < 30 \text{ ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ 或有大量蛋白尿,此时应给予二氢吡啶类CCB,噻嗪类利尿剂可改为袢利尿剂(如呋塞米)。对于终末期肾病未透析者一般不使用ACEI或ARB及噻嗪类利尿剂,可给予CCB、袢利尿剂等降压治疗,必要时增加 α/β 受体阻滞剂。对维持性血液透析患者,应密切监测血钾和血肌酐水平,降压目标 $< 140/90$ mmHg。

6 小结

有效选择和合理使用抗高血压药物,管理好患者的血压是提高血压控制率的重要环节。当高血压伴冠心病、心力衰竭、心房颤动、卒中及CKD等并发症时更需汇总分析,合理使用降压药物,将血压控制在合理范围内,提高高血压患者血压达标率,以期预防与高血压相关的心脑血管疾病和(或)肾脏并发症的发生及进展,延缓靶器官损害,减少心血管事件。

参考文献

[1] 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, 6(7): 22-64.

- [2] Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, et al. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: A scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension[J]. J Am Soc Hypertens, 2015, 9(6):453-498.
- [3] 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]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2011, 3(5): 42-93.
- [4] Perkovic V, Rodgers A. Redefining Blood-Pressure Targets--SPRINT Starts the Marathon[J]. N Engl J Med, 2015, 373(22): 2175-2178.
- [5] Conen D, Tedrow UB, Koplan BA, et al. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women[J]. Circulation, 2009, 119(16):2146-2152.
- [6] Okin PM, Wachtell K, Devereux RB, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension[J]. JAMA, 2006, 296(10):1242-1248.
- [7] Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study[J]. Am J Med, 2002, 113(5):359-364.
- [8] Rienstra M, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, et al. Enhanced cardiovascular morbidity and mortality during rhythm control treatment in persistent atrial fibrillation in hypertensives: data of the RACE study[J]. Eur Heart J, 2007, 28(6):741-751.
- [9] Chiang CE, Wang TD, Ueng KC, 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.
- [10] Lee DS, Gona P, Vasan RS, et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute[J]. Circulation, 2009, 119(24):3070-3077.
- [11] Daskalopoulou SS, Rabi DM, Zarnke KB, et al. The 2015 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension[J]. Can J Cardiol, 2015, 31(5):549-568.
- [12] Shimamoto K, Ando K, Fujita T, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2014)[J]. Hypertens Res, 2014, 37(4):253-390.
- [13] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC 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]. J Hypertens, 2013, 31(7):1281-1357.

收稿日期: 2016-02-03