

# 从指南更新看高血压治疗策略的变迁

冯颖青<sup>1</sup>, 周春水<sup>2</sup>

(1. 广东省心血管病研究所心内科 广东省人民医院 广东省医学科学院, 广州 510080;

2. 北京诺华制药有限公司医学部, 广州 510000)

**关键词:** 高血压; 抗高血压药; 阶梯疗法; 单药序贯治疗; 起始联合治疗; 个体化治疗

**中图分类号:** R544.1

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1007-9688(2013)00-0017-07

**专家简介:** 冯颖青, 女, 硕士生导师, 主任医师。研究方向为高血压。

最近对广东省 13 889 名年满 20 岁的居民进行调查的结果显示, 原发性高血压(高血压)的患病率为 20.5%, 这意味着广东省有 980 万高血压患者。广东省农村高血压患者患病率、知晓率、治疗率和控制率分别是 16.1%, 17.6, 10.4 和 3.4%<sup>[1]</sup>, 血压管理的形势是严峻的。在血压管理中, 药物治疗对高血压控制率的提高起着至关重要的作用。随着抗高血压药物增多, 围绕着如何正确使用这些药物, 先后出现过阶梯疗法 (stepped care approach), 单药序贯治疗 (sequential monotherapy) 和联合治疗等治疗策略。本文主要通过对高血压药物发展历程和美国预防、检测、评估与治疗高血压全国联合委员会报告 (JNC) 等指南更新的解读, 看高血压治疗策略的变迁。

## 1 高血压药物发展历程

高血压的发病机制与体内多个系统有密切关系。降压药物作用于影响血压调节的任一环节。交感神经过度兴奋被认为是发病机制的基础环节, 而人们最早使用的降压方法是通过切除交感神经来控制血压。早在 20 世纪 30 年代, 有文献报道用胸、腹交感神经切除术治疗重度高血压一例, 患者血压恢复正常。因此, 内脏神经切除术是当时治疗重度或有合并症高血压的重要手段, 但手术死亡率高达 5%, 副作用大而且频发, 包括严重的体位性低血压、尿失禁等。本着“化学性的交感神经切除术”的思想, 20 世纪 40 年代第一个神经节阻滞剂四乙胺作为抗高血压药物应用于临床, 能显著降低血压。交感神经节阻滞剂引起口干、恶心、便秘和体位性低血压等副作用, 且其大多为盐制剂,

口服吸收差且胃肠道副作用大, 曾一度静脉注射用于重度高血压, 这类药物对交感和副交感的非特异性作用, 也被以后的新药物克服。

除了化学合成的途径, 天然药物的发掘也在进行。20 世纪 40 年代末曾报道印度萝芙木根的提取物里一种生物碱有降压作用, 由此从提取物中分离出利血平并且证明其能耗竭交感神经末梢的神经递质儿茶酚胺, 阻滞去甲肾上腺素能神经对血管平滑肌的作用, 从而发挥降压作用; 其于 1953 年被美国食品和药物管理局 (FDA) 批准为降压药物, 同期还有胍乙啶等。此时的降压药物主要针对交感神经的作用靶点。

人们对高血压的认识不断深入, 发现盐与血压水平关系密切, 故限制盐的摄入能使血压下降。针对这一制剂, 四十年代发现汞利尿剂有降压作用, 但是其毒性限制了其使用。而到了 20 世纪 50 年代, 有文献首次报告了氯噻嗪可以治疗高血压, 从此开启了降压治疗的新纪元<sup>[2]</sup>。

20 世纪 60 年代开始, 对受体的研究不断深入, 药物对受体的影响也很受重视。第一个  $\beta$  受体阻断药 (dichlorisoprenaline) 是在  $\beta$  受体被发现以后 10 年才合成的, 但该化合物的内在拟交感活性限制了其使用。直至 1964 年, 有文献报道了普萘洛尔的降压作用。

但到了 20 世纪 70 年代, 由于给予大剂量的利尿剂或  $\beta$  受体阻断药, 影响代谢等副作用明显, 这就限制了其使用, 也为这两类药在高血压治疗领域的缓慢发展埋下了伏笔。

钙拮抗剂 (calcium channel blocker, CCB) 用于高血压已有 30 多年历史, 通过抑制平滑肌的 L-型钙通道降低细胞内钙离子通道的钙离子浓度, 使平滑肌舒张, 血管扩张而发挥降压作用。

1898 年 Tigerstedt 和 Bergma 首次描述了肾

素-血管紧张素系统。1970年, Ferreira等<sup>[3]</sup>发现从巴西毒蛇的毒液中分离的一种肽可以阻断血管紧张素 I 转化为血管紧张素 II。第一个口服的血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI) 卡托普利于 1981 年在美国上市。

同时, 1981 年发现具有选择性的非肽类血管紧张素受体阻断药 (angiotensin receptor blocker, ARB) 分子, 随后的第一个应用于临床的 ARB 氯沙坦, 也只是对这个化合物分子的修饰。20 世纪 90 年代中后期是 ARB 发展的时期, 2007 年第一个肾素抑制剂阿利吉仑也在美国上市。具有代表性的高血压药物发展历程见表 1。

随着对高血压发病机制研究的不断深入, 将会有更多、更好的新型降压药物问世, 中枢受体激动剂, 血管肽酶抑制剂, 内皮素受体抑制剂以及双受体拮抗剂等正在研发当中。

## 2 降压治疗策略发展历程

### 2.1 降压药物阶梯治疗方案

20 世纪 60 年代, 随着降压药物的不断发现, 美国市场上已经出现了将近 20 种的降压药物, 如利尿剂、利血平及其衍生物、肼苯哒嗪、胍乙啶、甲基多巴、帕吉林和神经节阻滞剂等。而围绕着如何正确使用这些药物, 在不断的经验总结中, 慢慢的出现了以利尿剂为基础治疗的阶梯疗法。

1977 年, 阶梯治疗方案在美国高血压国家联合委员会第一次报告 (JNC I) 中首次被正式提出来, 是指从小剂量的单一药物开始, 逐渐增加至可耐受的最大剂量, 若血压没有达标, 则加用第二、第三或更多种药物。阶梯疗法的好处是提高血压达标率, 减少药物的副作用。在 JNC I 的阶梯疗法中, 第一步推荐的是噻嗪类利尿剂, 如血压未达标建议查找治疗失败的原因; 第二步可加用  $\beta$ -受体阻断药, 如普萘洛尔、甲基多巴或利血平; 第三步可加用血管扩张剂, 如肼苯哒嗪; 第四步可加用胍乙啶或使用胍乙啶、可乐定、哌唑嗪替代第二步中的药物。

利尿剂作为阶梯疗法基础用药的原因是, 当时认为钠的摄入是血压升高的重要原因, 而利尿剂从排钠和减低血容量着手, 同时其也具有丰富的循证医学证据。1957 年, 氯噻嗪用于 17 例高血压患者, 降压疗效显著。利尿剂不但单独使用有效, 而且其能加强利血平, 肼苯哒嗪, 胍乙啶, 帕吉

表 1 降压药物发展历程

临床应用时间	代表药物
1951	藜芦生物碱, 硫氰酸盐
1950~1955	神经节阻滞药: 如六羟季铵
1953	肼苯哒嗪
1953	萝芙木属: 如利血平
1957	氯噻嗪, HCT
1959	螺内酯
1960	胍乙啶
1963	$\alpha$ -甲基多巴, 呋塞米
1964	普萘洛尔
1963~1970	帕吉林
1966	可乐定
1967	阿米洛利
1968	米诺地尔
1976 (FDA)	哌唑嗪
1978 (FDA)	美托洛尔
1981 (FDA)	卡托普利, 硝苯地平
1982 (FDA)	吲哚洛尔, 地尔硫草
1982	尼群地平
1983 (FDA)	吲达帕胺, 硝苯地平缓释片
1984 (FDA)	拉贝洛尔
1985 (FDA)	依那普利
1986 (FDA)	维拉帕米缓释片
1987 (FDA)	赖诺普利
1988 (FDA)	尼卡地平
1989 (FDA)	地尔硫草缓释片
1991 (FDA)	贝那普利, 福辛普利
1991 (FDA)	非洛地平
1992 (FDA)	氨氯地平, 比索洛尔
1992 (FDA)	培哚普利
1995 (FDA)	氯沙坦, 卡维地洛
1996 (FDA)	缬沙坦
1997 (FDA)	厄贝沙坦
1998 (FDA)	替米沙坦, 坎地沙坦
2002 (FDA)	奥米沙坦, 埃普利酮
2007 (FDA)	阿利吉仑

注: FDA 为美国食品和药物管理局

林和甲基多巴的效果。但对于舒张压在 105 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa) 的患者, 建议进行同时多个药物联合治疗。

实际上, 20 世纪 60 年代到 70 年代期间进行了一系列利尿剂降压治疗的临床研究, 这为阶梯疗法奠定了基础。1962 年发表的美国退伍军人管理局降压药物协作研究 III (VACSAA-III) 比较了轻、中度高血压患者使用氯噻嗪、氯噻嗪联合利血平或氯噻嗪联合利血平及肼苯哒嗪的降压效果。1967 年起, 美国退伍军人降压药协作研究组进行

了系列研究,证实以利尿剂为基础的降压治疗对临床事件的影响,是降压药物领域具有里程碑意义的研究。降压治疗对临床事件的影响研究结果之一(VA-I)入组了 143 例舒张压在 115~129 mm Hg 的高血压患者,随机接受氢氯噻嗪 100 mg 加利血平和胍苯哒嗪或安慰剂,结果与安慰剂组相比,治疗组事件的相对风险减少达 92%。1970 年发表的降压治疗对临床事件的影响研究结果之二(VA-II)的研究设计和治疗与 VA-I 相似,但不同的是入组患者舒张压在 90~114 mm Hg,结果显示治疗组较对照组相对风险减少达 59%。对 VA-II 的进一步分析降压治疗对临床事件的影响研究结果之三(VA-III)表明,对于舒张压>105 mm Hg 的患者,降压治疗组相对于安慰剂组的风险减少为 58%~69%。从以上研究,我们看到了阶梯治疗的原型,同时也看到了以利尿剂为基础的降压治疗的获益。这些研究的结果也为 JNC I 的制定提供了证据,所以在 JNC I 中,阶梯疗法的适用对象就是舒张压 105~129 mm Hg 的患者。

事实上,在 JNC I 之前设计的降压治疗临床研究,如 1971 年开始进行的高血压检测和随访计划(HDPF)和 1974 年开始的多种因素干预试验(MRFIT)使用的设计也是以利尿剂为基础阶梯疗法。

阶梯疗法自 JNC I 提出来以后,作为经验总结的升华,一直被广大医生和患者实践着,并在高血压检测和随访计划和澳大利亚轻型高血压治疗试验(ATTMH)中得到了验证。

在 JNC I 的阶梯疗法中,第二步加用的是抗肾上腺素药物(adrenergic inhibitors),这是因为利尿剂和肾上腺素抑制剂的协同作用:利尿剂可以减少肾上腺素能抑制剂引起的肾钠重吸收的增加而导致血容量和细胞外液容量的增加。

JNC II 和 JNC III 对 JNC I 的阶梯疗法做了一些修正, JNC II 阶梯疗法的起始药物仍然是利尿剂;而在 1984 年制定的 JNC III,起始治疗药物除了利尿之外,还有  $\beta$  受体阻断药,其中,利尿剂适用于 50 岁以上、黑人、外周血管疾病、哮喘或其他慢性阻塞性肺疾病患者,而  $\beta$  受体阻断药适用于 50 岁以下,特别是心率快和脉压大的患者,以及缺血性心脏病患者。

这期间进行的多项的  $\beta$  受体阻断药临床研究促进了这种改变。轻型高血压治疗的五年对照药物研究(Oslo Study)和多种危险因素干预试验——危险因素变化和病死率的结果(MRFIT)的

亚组分析显示,利尿剂会增加患者的病死率,尤其是冠心病死亡高于对照组,利尿剂对血脂、血糖、血钾等不良反应凸显,这动摇了利尿剂的地位;同时, $\beta$  受体阻断药的研究显示: $\beta$  受体阻断药可以提高心肌梗死后患者的长期生存率<sup>[4]</sup>。JNC III 之后的多个利尿剂和  $\beta$  受体阻断药相互比较的大型临床研究进一步验证了这个结果。轻型高血压治疗试验(MRC)<sup>[5]</sup>和高血压心脏发作的初级预防研究(HAPPHY)<sup>[6]</sup>等  $\beta$  受体阻断药的研究显示, $\beta$  受体阻断药的降压疗效以及对预后的改善与利尿剂等同,但能进一步减少心脏猝死。这些临床研究奠定了  $\beta$  受体阻断药在高血压治疗中的地位。

20 世纪 80 年代初期,ACEI 和 CCB 降压治疗的临床研究陆续发表,这两类药物与安慰剂对比,显示了良好的降压疗效,并降低主要心血管事件的风险。与此同时,老药如直接血管扩张剂反射性激活交感活性及引起水钠潴留等副作用逐渐明显,因此,1988 年制定的 JNC IV<sup>[7]</sup>首次建议药物治疗宜个体化,即根据每个患者的具体情况,选择适合的药物;其次是实行分级阶梯治疗,体现了个体化的阶梯疗法,第一步可以选用利尿剂、 $\beta$  受体阻断药、CCB 或 ACEI,标志着药物选择从 20 世纪 70 和 80 年代初期流行的阶梯治疗向比较灵活的个体化治疗原则发展。JNC V<sup>[8]</sup> 的高血压治疗策略和 JNC IV<sup>[7]</sup>没有实质性的差异,仍然提出个体化的阶梯治疗,但在 JNC V 里已看到首选降压药物应根据患者的血压水平,合并的靶器官损害以及危险因素,提示个体化治疗有了更明确的定义。

从 JNC VI<sup>[9]</sup>到 JNC VII<sup>[10]</sup>虽然再没有出现“阶梯疗法”这个词,但是我们从 2007 年的欧洲高血压指南<sup>[11]</sup>部分患者的降压治疗策略中都能找到“低剂量—大剂量—加用其他药物”这样的阶梯,这种阶梯疗法的精髓已经变成了个体化治疗的方法之一。阶梯治疗的原则:开始用有效而副作用较小的单一药物,以适度降低血压;用小剂量逐渐增量的方法;如疗效不佳时,可晋级联合用药;不同种类的降压药物互相联合;对患有严重高血压的患者首次治疗即可选用联合用药;当血压得到控制后,可考虑降级用药。

## 2.2 个体化阶梯治疗方案

从 JNC IV<sup>[7]</sup>开始,阶梯治疗就修正为“个体化的阶梯治疗”,延续至 JNC V<sup>[8]</sup>也没有太大的变化,直到 JNC VI<sup>[9]</sup>,则已经看到个体化治疗的雏形,而 JNC VII<sup>[10]</sup>及后来的高血压指南都提倡个体

化的治疗,在个体化的治疗策略里,就包含了阶梯治疗和起始联合治疗。

### 2.3 单药序贯治疗方案

在 JNC IV<sup>[7]</sup>和 JNC V<sup>[8]</sup>中,对于起始治疗血压不达标的患者,可以有三个选择,一是增加药物至推荐的最大剂量;二是换用另一种不同类型的降压药物;三是加上另一种不同类型的药物。这第二种高血压的治疗方法就是所谓的单药序贯治疗。

序贯治疗方案采用不同降压机制的药物先后轮换治疗,试图根据具体患者的升压机制寻找一种药物进行针对性治疗。为什么会有单药序贯治疗?可能有如下原因。首先,存在这样一种现象,患者对一种药物没有反应,而用不同类型的另一种药物的效果却非常好,具体原因可能与高血压的不同发病机制有关,如肾素-血管紧张素系统激活、交感神经激活或水钠潴留等。其次,可能和药物的副作用有关系。在 JNC IV<sup>[7]</sup>中,和单药序贯治疗平行的另外两种方法是药物加量或是加用不同类型的另一种药物,在当时的药物水平,这两种方法都有增加副作用的报道。利尿剂和  $\beta$  受体阻断药联用可能会增加患者的糖脂代谢异常。单药序贯治疗体现了一个原则:尽可能用一个药物的最小剂量来控制血压。

单药序贯治疗一个重要的假设:大多数单一降压药物的有效率大概为 30%~60%,然而不是每种药物都对同样的 30%~60%的患者有效,假定单药序贯治疗能转变 30%对第一种药物无反应的患者,那么,单药序贯治疗的总的有效率就大概为 70%~80%<sup>[12]</sup>。

JNC VI 对单药序贯治疗也做出了修正,起始治疗的单药在剂量滴定后,如果患者没有反应或是不能耐受其副作用,可以换用不同类型的另一种降压药物,这和 JNC IV<sup>[7]</sup>略有不同,之所以要在药物剂量加倍后再使用单药序贯治疗,可能是药物发展的结果。JNC V<sup>[8]</sup>提到急需解决的问题是开展 ACEI 和 CCB 的临床研究,以证实这两种药物对终点的优势。20 世纪 90 年代,临床研究陆续发表,明确了 ACEI 和 CCB 降压治疗的有效性,并且最重要的是其耐受性优于老药。从表 1 可以看出,在 JNC VI<sup>[9]</sup>发布的 1997 年,作为起始治疗的药物 ARB,ACEI 及 CCB 已广泛应用于临床,药物品种比 1988 年发布 JNC IV<sup>[7]</sup>时多了很多,而且这些药物剂量加倍时副作用的增加却不明显,特别是

ARBs,因此,在单药疗效不佳时可加量。同时,单药序贯治疗方案被实践证明疗效甚低,也耗费时间,理论上严重缺陷。高血压发生、发展过程涉及始动、代偿、维持等多种机制,抑制某种升压机制造必然激活代偿机制。在这之后的指南中再也没有出现单药序贯治疗。

### 2.4 联合治疗方案和起始联合治疗

与阶梯治疗相比,联合治疗的长处之一是治疗方案的多样性,初始降压药物并不一定局限于利尿剂或  $\beta$  受体阻断药。近十几年来,降压治疗已从单药序贯治疗或阶梯治疗向联合治疗发展。临床研究表明,大多数的高血压患者(70%以上)都需要采用联合治疗方案。降血压降脂预防心脏病发作的研究(ALLHAT)<sup>[13]</sup>和 CONVINCe(The Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints)研究<sup>[14]</sup>提示,大部分患者需要两种或以上的药物才能使血压达标。前者 63%的患者使用了两种以上的降压药物,血压达标率(<140/90 mm Hg)为 66%;后者 70%以上使用两种以上降压药物,血压达标率(<140/90 mm Hg)为 66.9%。

JNC VI<sup>[9]</sup>明确推荐联合药物治疗,并推荐了有效的各种联合治疗方案:利尿剂和  $\beta$  受体阻断药,利尿剂和 ACEI 或 ARB,CCB 和 ACEI 等。随后发布的 1999 年国际高血压学会 (ISH)/世界卫生组织 (WHO)高血压指南<sup>[15]</sup>和 2003 年欧洲高血压指南<sup>[16]</sup>又推荐了 CCB 和 ARB,CCB 和  $\beta$  受体阻断药, $\alpha$  受体阻断药和  $\beta$  受体阻断药等的联合,证据来源于高血压理想治疗研究(HOT)<sup>[17]</sup>等。

联合治疗有很多优势:由于联合治疗能有效干预多种升压机制,可明显增强降压效应并延长降压作用持续时间;不同降压机制药物通过不同的药理作用能中和或对抗不良反应,甚至通过降低或限制某些药物的剂量来减少、减轻不良反应。JNC VI<sup>[9]</sup>指出:联合低剂量的 ACEI 和二氢吡啶类 CCB 比单一药物能更好地减少蛋白尿;ACEI 可以减少二氢吡啶类 CCB 引起的踝部水肿。

起始联合治疗是指没有进行单药治疗的过程就使用的联合治疗。早在 JNC I 中,起始联合治疗就是重度高血压患者的治疗策略之一;而在 JNC VI 中,起始联合治疗针对的就不仅是重度高血压的患者,但是在该指南中,起始联合治疗并没有得到肯定的推荐,只是提示“低剂量的起始联合治疗可能合适”;在 JNC VII<sup>[10]</sup>中,对血压高于目标值 20/10 mm Hg 的患者,明确推荐起始联合治疗(自

由联合或单片复方制剂)。

2007 年欧洲高血压指南<sup>[11]</sup>、台湾高血压指南<sup>[18]</sup>均推荐起始联合治疗。除了上面提到的联合治疗的优点之外,这两个指南均强调了早期达标的重要性。缬沙坦抗高血压长期应用评价(VALUE)研究中显示,六个月内降压达标的患者较未达标的患者的主要心血管事件的发生风险显著降低<sup>[19]</sup>,同时也指出,不同类型的药物联合的降压效果 5 倍于单药加倍剂量<sup>[20]</sup>。

在 2010 版中国高血压防治指南中,优化的联合降压方案和美国的略有不同,二氢吡啶类 CCB+噻嗪类利尿剂也是优化的联合降压方案。非洛地平事件下降研究(FEVER)<sup>[21]</sup>显示,这种组合的治疗,可降低高血压患者脑卒中的发生风险。

20 世纪 90 年代,ACEI、CCB 及 ARB 的众多临床研究结果公布,其中,卡托普利预防研究(CAPPP)<sup>[22]</sup>、北欧依那普利生存试验(CONSENSUS)<sup>[23]</sup>奠定了 ACEI 在糖尿病及心力衰竭患者中的治疗地位;老年收缩期高血压研究(SHEP)<sup>[24]</sup>、欧洲老年收缩期高血压试验(Syst-Euro)<sup>[25]</sup>显示,CCB 和利尿剂能减少老年单纯收缩期高血压患者的主要心血管事件风险,因此,在 JNC VII<sup>[10]</sup>中,首次启用了药物强适应证及禁忌证,建议不同的高血压患者首选不同的降压药物。这为多样化的联合治疗方式以及针对不同的人群选择个体化的优化的联合治疗模式奠定了基础。

### 3 固定配比复方制剂

固定配比复方制剂,也称单片复方制剂(single pill combination, SPC)可以简化治疗,从而提高患者的依从性。早在 JNC I,单片复方制剂已经被提及。SPC 的发展概况详见表 2。第一个 SPC 是利血平-胍苯哒嗪和氢氯噻嗪,复方利血平氨苯蝶啶片的配方与其相像;第一个不含利尿剂的 SPC 是贝那普利/氨氯地平(Lotrel),1995 年被美国食品和药物管理局批准上市。SPC 比自由联合治疗能显著提高患者的血压达标率和依从性<sup>[26]</sup>。2012 年美国心脏病学会(ACC)报道的 CHINA STATUS II 2 000 例的中期分析结果表明,对单药治疗不达标的患者,换用缬沙坦/氨氯地平 SPC 治疗后,血压达标率高达 71%。在 CHINA STATU 的调查里,中国三甲医院的门诊高血压患者 SPC 的使用率低于 5%,但是,在中国,单片复方制剂的发展迅速。

表 2 单片复方制剂发展历程

时间	单片复方制剂
20 世纪 60 年代	利血平-胍苯哒嗪-利尿剂; 甲基多巴-噻嗪类利尿剂; 利血平-利尿剂
20 世纪 70 年代	噻嗪类利尿剂-保钾利尿剂; 噻嗪类利尿剂-螺内酯; 噻嗪类利尿剂-β 受体阻断药噻嗪类利尿剂-可乐定
20 世纪 80 年代	噻嗪类利尿剂-ACEI
20 世纪 90 年代	低剂量利尿剂-β 受体阻断药 ACEI-CCB ARB-HCT
2000 年	ARB-CCB;直接肾素抑制剂-HCT
2010 年	直接肾素抑制剂-CCB

注: HCT 为氨氯地平+缬沙坦+氢氯噻嗪片复方制剂

### 4 三种不同治疗方法降压疗效的比较

MOURAD 等<sup>[27]</sup>比较了阶梯治疗、单药序贯治疗和起始联合治疗的降压效果。533 例高血压患者随机接受以下一种降压策略:(1)阶梯治疗为第一步使用缬沙坦,第二步使用缬沙坦/氢氯噻嗪;(2)单药序贯治疗为阿替洛尔-氯沙坦-氨氯地平;(3)起始联合治疗为培哚普利/吲达帕胺,剂量从 2 mg/0.625 mg 到 4 mg/1.25 mg 不等。随访 6 个月后,阶梯治疗、单药序贯治疗和起始联合治疗的血压达标率(<140/90 mm Hg)分别为 47%、49% 和 62%。

对于二级及以上的高血压患者,起始联合治疗效果好于单药序贯和阶梯疗法的效果。在多种联合治疗方案中,哪种是优化联合是当今乃至今后探讨的热点话题。少数研究,如盎格鲁-斯堪的纳维亚心脏终点试验(ASCOT)<sup>[28]</sup>和联合治疗预防收缩期高血压患者心血管事件临床试验(ACCOMPLISH)<sup>[29]</sup>显示了 ACEI 联合 CCB 的优势,但对于不同年龄、合并不同疾病、不同血压水平、不同种族优化联合的模式是否一致,则尚需设计更多临床研究进行探讨。

### 5 总结

降压药物不断涌现,如何正确使用这些药物显得尤为重要。阶梯疗法是一种经验的总结,在 JNC I 中正式提出,在高血压检测和随访计划和澳大利亚轻型高血压治疗试验等研究中得到验证,直至 JNC IV<sup>[7]</sup>,个体化的阶梯疗法出现了。虽然在以后的指南中没有再出现这个名词,但是直到现在,

阶梯疗法还是适合于部分的患者,这种方法也体现在个体化的治疗之中。单药序贯治疗在 JNC IV<sup>[7]</sup>中正式提出来,这种方法包含在个体化的阶梯治疗策略中,到 JNC VII<sup>[10]</sup>,则其已经成为历史名词。起始联合治疗在 JNC I 中正式提出,是重度高血压患者的治疗策略之一,但在 JNC VI<sup>[9]</sup>中,其则已经不再只针对重度高血压患者了,直到 JNC VII<sup>[10]</sup>,则更明确地提出其适用于血压高于目标值 20/10 mm Hg 的患者。虽然现在已经是个体化治疗的年代,但是单药治疗只能针对某一类型的发病机制,所以联合治疗显得尤为重要,研究表明,大多数的高血压患者都需要联合治疗。SPC 起始联治疗可以改善患者依从性,让更多的患者血压达标。

#### 参考文献:

- [1] MA W J, TANG J L, ZHANG Y H, et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment, control, and associated factors in adults in Southern China [J]. *Am J Hypertens*, 2012, 25(5): 590-596.
- [2] HOLLANDER W, WILKINS R W. Chlorothiazide: a new type of drug for the treatment of arterial hypertension[J]. *BMQ*, 1957, 8(3): 69-75.
- [3] FERREIRA S H, GREENE L J, ALABASTER V A, et al. Activity of various fractions of bradykinin potentiating factor against angiotensin I converting enzyme [J]. *Nature*, 1970, 225(5230): 379-380.
- [4] HJALMARSON A, ELMFELDT D, HERLITZ J, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomized trial [J]. *Lancet*, 1981, 2(8251): 823-827.
- [5] MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council Working Party [J]. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1985, 291(6488): 97-104.
- [6] WILHELMSEN L, BERGLUND G, ELMFELDT D, et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men; main results from the HAPPY trial [J]. *J Hypertens*, 1987, 5(5): 561-572.
- [7] 1988 Joint National Committee. The 1988 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure [J]. *Arch Intern Med*, 1988, 148(5): 1023-1038.
- [8] The Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V) [J]. *Arch Intern Med*, 1993, 153(2): 154-183.
- [9] The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure [J]. *Arch Intern Med*, 1997, 157(21): 2413-2446.
- [10] CHOBANIAN A V, BAKRIS G L, BLACK H R, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report [J]. *JAMA*, 2003, 289(19): 2560-2572.
- [11] MANGIA 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]. *J Hypertens*, 2007, 25(6): 1105-1187.
- [12] BRUNNER H R, MÉNARD J, WAEBER B, et al. Treating the individual hypertensive patient: considerations on dose, sequential monotherapy and drug combinations [J]. *J Hypertens*, 1990, 8(1): 3-11.
- [13] CUSHMAN W C, FORD C E, CUTLER J A, et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT) [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2002, 4(6): 393-404.
- [14] BLACK H R, ELLIOTT W J, NEATON J D, et al. Baseline Characteristics and Early Blood Pressure Control in the CONVINCE Trial [J]. *Hypertension*, 2001, 37(1): 12-18.
- [15] GUIDELINES SUB-COMMITTEE. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. Guidelines sub-committee of the World Health Organization [J]. *Clin Exp Hypertens*, 1999, 21(5-6): 1009-1060.
- [16] European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension [J]. *J Hypertens*, 2003, 21(6): 1011-1053.
- [17] ZANCHETTI A, HANSSON L, MÉNARD J, et al. Risk assessment and treatment benefit in intensively treated hypertensive patients of the hypertension Optimal Treatment (HOT) study [J]. *J Hypertens*, 2001, 19(4): 819-825.
- [18] CHIANG C E, WANG T D, LI Y H, et al. 2010 guidelines of the Taiwan Society of Cardiology for the management of hypertension [J]. *J Formos Med Assoc*, 2010, 109(10): 740-773.
- [19] WEBER M A, JULIUS S, KJELDSEN S E, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial [J]. *Lancet*, 2004, 363(9426): 2049-2051.
- [20] WALD D S, LAW M, MORRIS J K, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials [J]. *Am J Med*, 2009, 122(3): 290-300.
- [21] LIU L, ZHANG Y, LIU G, et al. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients [J]. *J Hypertens*, 2005, 23(12): 2157-2172.
- [22] HANSSON L, LINDHOLM L H, NISKANEN L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with

conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension; the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial[J]. *Lancet*, 1999, 353(9153): 611-616.

[23] SWEDBERG K, KJEKSHUS J, SNAPINN S, et al. Long-term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril. Ten years follow-up of CONSENSUS I[J]. *Eur Heart J*, 1999, 20(2): 136-139.

[24] 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). SHEP Cooperative Research Group[J]. *JAMA*, 1991, 265(24): 3255-3264.

[25] STAESSEN J A, 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 [J]. *Lancet*, 1997, 350(9080): 757-764.

[26] ZENG F, PATEL B V, ANDREWS L, et al. Adherence and persistence of single-pill ARB/CCB combination therapy compared to multiple-pill ARB/CCB regimens [J]. *Curr Med Res Opin*, 2010, 26(12): 2877-2887.

[27] MOURAD J J, WAEBER B, ZANNAD F, et al. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension; a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach[J]. *J Hypertens*, 2004, 22(12): 2379-2386.

[28] DAHLÖF B, SEVER P S, POULTER N R, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2005, 366(9489): 895-906.

[29] JAMERSON K, WEBER M A, BAKRIS G L, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(23): 2417-2428.

(收稿日期:2012-10-11)



(上接第 16 页)

chronic heart failure[J]. *Circulation*, 2000, 102(25): 3060-3067.

[12] ROSENSON R S, ELLIOTT M, STASIV Y, et al. Randomized trial of an inhibitor of secretory phospholipase A2 on atherogenic lipoprotein subclasses in statin-treated patients with coronary heart disease[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(8): 999-1005.

[13] ANKER S D, EGERER K R, VOLK H D, et al. Elevated soluble CD14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 1997, 79(10): 1426-1430.

[14] NIEBAUER J, VOLK H D, KEMP M, et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure; a prospective cohort study[J]. *Lancet*, 1999, 353(9167): 1838-1842.

[15] TORRE-AMIONE G, KAPADIA S, BENEDICT C, et al. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction; a report from the Studies on Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1996, 27(5): 1201-1206.

[16] CRANE F L. Biochemical functions of coenzyme Q10[J]. *J Am Coll Nutr*, 2001, 20(6): 591-598.

[17] MOLYNEUX S L, FLORKOWSKI C M, GEORGE P M, et al. Coenzyme Q10: an independent predictor of mortality in chronic heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(18): 1435-1441.

[18] KJEKSHUS J, APETREI E, BARRIOS V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(22): 2248-2261.

[19] GISSI-HF Investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2008, 372(9645): 1223-1230.

[20] GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2008, 372(9645): 1231-1239.

(收稿日期:2012-12-17)