

老年房颤合并高血压患者强化降压治疗的研究进展

姜 博¹ 贺利平²

1. 内蒙古医科大学 内蒙古呼和浩特 010050

2. 内蒙古自治区人民医院心血管内科 内蒙古呼和浩特 010017

摘要: 心房颤动 (Atrial fibrillation, AF) 和高血压 (Hypertension) 是两种常见的心血管疾病, 两种疾病患病率高, 且经常出现在老年患者中。二者相互共存, 互相影响, 其中高血压是引起心房颤动的独立危险因素之一, 占其发病因素中的14%, 与此同时心房颤动的患者多数合并有高血压, 数据高达53%。由于两种疾病严重影响老年患者生存周期, 近几年国内外指南表明更为严格的降压目标实施后对于老年患者的生存受益良多。故笔者对老年心房颤动合并高血压患者强化降压治疗效果的研究进展做一综述加以总结。

关键词: 强化降压; 高血压; 心房颤动

Research progress of intensive antihypertensive therapy in elderly patients with atrial fibrillation and hypertension

Bo Jiang¹, Liping He²

1. Inner Mongolia Medical University Hohhot, Inner Mongolia 010050

2. Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital cardiovascular Department Hohhot, Inner Mongolia 010017

Abstract: Atrial fibrillation (AF) and hypertension are two common cardiovascular diseases with high prevalence, often occurring in elderly patients. They coexist and mutually influence each other, with hypertension being an independent risk factor for AF, accounting for 14% of its etiology, while the majority of AF patients also have hypertension, with a prevalence rate of up to 53%. As both diseases significantly impact the survival of elderly patients, recent guidelines from both domestic and international sources have emphasized the benefits of implementing stricter blood pressure control targets for elderly patients. Therefore, in this review, the author summarizes the research progress on the intensified antihypertensive treatment effects in elderly patients with AF and hypertension.

Keywords: Enhanced depressurization; Hypertension; Atrial fibrillation

心房颤动和高血压是常见的心血管疾病, 二者经常并存且相互影响, 因为拥有共同的危险因素和条件^[1]。超过20%的新发心房颤动病例是由高血压引起的, 当收缩压 (SBP) 每增加20mmHg时会使心房颤动风险增加21%^[2]。以脑卒中和缺血性心脏病为主的心血管疾病是中国居民死亡的最主要原因^[3], 而心房颤动可以使缺血性卒中风险增加4~5倍。现在已经确定的是年龄越大患有心房颤动的风险越高^[4], 现今我国老年人中一半都患有高血压, 高血压不仅是最常见也是最重要的可改变的心房颤动的危险因素^[5], 所以老年人及时发现和控制高血压能够在一定程度上降低心房颤动终点事件的发生率, 在日常生活中必须及时控制血压才能更好地控制AF的发生率。目前已经确定治疗大多数高血压患者的目标血压为<140mmHg^[6], 但近几年国内外指南表明更为严格的降压目标实施后对于患者的生存获益匪

浅, 本综述总结老年心房颤动合并高血压患者强化降压治疗效果的相关进展。

一、心房颤动合并高血压患者强化降压治疗效果相关研究

1.1 高血压强化降压治疗有效降低心房颤动风险和终点事件发生率

2015年的SPRINT (收缩压干预试验) 将9361名 (年龄至少50岁且平均年龄68岁, 其中参与者28%为75岁或以上) 收缩压为130mmHg或更高且心血管风险增加但无糖尿病的患者随机分配到收缩压目标小于120mmHg的强化降压治疗或目标小于140mmHg的标准降压治疗, 研究结果表明强化降压 (收缩压<120mmHg) 较标准降压 (收缩压<140mmHg) 显著降低了主要终点事件发生率 (HR=0.75, 95% CI 0.64~0.89, 包括心肌梗死、脑卒中、心力衰竭

和心血管死亡)和全因死亡风险27%^[7]。根据SPRINT试验, Elsayed Z. Soliman等人继续对参与人员进行长达5.2年的随访, 发现针对SBP<120mmHg的强化血压控制可以降低AF的风险高达26%, 进一步证明了强化降压的好处超过了之前<140mmHg的标准, 但尚不清楚是否强化降压能够减少AF的下游并发症及其带来的长期影响^[8]。2020年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology)公布SPRINT试验再分析结果, 这增加了支持高血压患者应更大幅度降低血压的证据。该试验将心力衰竭事件从复合终点事件中排除, 结论表明: 首先与标准降压治疗相比, 强化降压治疗与重新定义的复合终点风险降低有关, 数据表明强化降压带来的好处并非是由于心力衰竭事件减少而导致的。其次, 排除心力衰竭事件对心血管死亡和全因死亡没有影响^[9]。由于2015年的SPRINT试验将糖尿病患者排除在外, 试验结论引起大众的思考与分析。因为糖尿病的存在可能是强化血压控制与新发房颤的重要影响因素^[10], 所以在2021年ESC公布了中国老年高血压患者血压干预策略(strategy blood pressure intervention elderly hypertensive patients, STEP)的研究结果, 该试验将糖尿病患者纳入选择标准, 在中国60~80岁老年高血压患者中进行强化降压治疗(收缩压目标范围110~<130mmHg, n=4243), 结果显示与标准降压治疗(收缩压目标范围130~<150mmHg, n=4268)相比, 强化降压治疗降低了老年患者主要终点事件发生风险26% [HR=0.74, 95% CI 0.60~0.92]。(主要终点事件为脑卒中、急性冠状动脉综合征(急性心肌梗死和不稳定型心绞痛住院)、急性失代偿性心力衰竭、冠状动脉血运重建、心房颤动或心血管病死亡的复合事件^[11]。)经过分析对比, 在STEP试验中, 强化治疗对心血管原因死亡风险(风险比, 0.72; 95% CI, 0.39至1.32)或任何原因死亡风险(风险比, 1.11; 95% CI, 0.78至1.56)没有显著影响, 但在SPRINT试验中强化治疗却可显著降低心血管原因死亡的风险(风险比, 0.58; 95% CI, 0.39)。虽然两个试验结果略有差异, 但是STEP试验中依旧表明在60至80岁的高血压患者中, 达到110至小于130mmHg的收缩压目标的强化治疗导致心血管事件的发生率低于达到130至小于150mmHg的收缩压目标的标准治疗。总的来说, 不管是哪个实验, 我们均发现强化降压治疗可以降低老年患者的主要心血管事件风险, 降低了主要终点事件发生率和全因死亡率^[7, 12]。

1.2 强化降压目标过低时增加心房颤动的风险

我们发现在心脏病研究(Cardio-Sis)^[13]中SBP<130mmHg时AF的风险较低, 但在由M.C. Thomas, MS, MPH等人主导的病例对照研究中对年龄、性别等校正后进行了分类分析, 发现极低或极高水平的平均收缩压均与AF发生率增加有关^[14]。研究者按照血压不同进行分类, 平均SBP按照<120mmHg, 130-139, 140-149, 150-59, 160-169和≥170mmHg进行分组研究, 发现AF发生的优势比(95% CI)分别为1.99 (1.10, 3.62)、1.19 (0.78, 1.81)、1.40 (0.93, 2.09)、2.02 (1.30, 3.15)、2.27 (1.31, 3.93)和1.84 (0.89, 3.80)。数据显示在接受高血压治疗的患者中, SBP升高和SBP<120mmHg均与房颤的高风险相关, 尤其是持续性/间歇性或持续性的房颤。

1.3 强化降压管降低AF和左心房重构之间的关系

心房重构通常早于心律失常的发作并为其发展和传播提供了基础^[15]。高血压导致左心室(LV)舒张期顺应性下降, 接着左心房(LA)舒张期压力增大导致左心室(LV)增大。左心房增大不仅可以单独存在, 而且也可以早于左心室肥厚。扩大的左心房与老年人高血压伴房颤有关^[16]。房颤患者经常出现房颤生房颤的现象^[17], 这是由于其存在电重构和结构重构造成的, 其中结构重构表现为心房扩大和间质纤维化等。房颤的高频发生以及持续时间的延长导致重构的改变越来越明显, 左心房扩大使房颤更容易发生和持续。SBP对左心房的重塑有着直接或间接的影响, 尤其是较低的SBP与降低AF发生率之间存在关联性。

在多种ECG标记中, ECG导线V1中的P波末端力(PTFV1)被定义为持续时间 ms, 即引线V1中的中值P波的向下偏转(末端部分)的深度 μv 的绝对值)异常已经被认为是与房颤风险显著相关, 同时也将其认为是无心血管疾病人群房颤发生的良好预测因子, 即PTFV1定义的左心房异常可能是检查上游治疗对心房重塑所带来影响的重要标志^[18, 19]。Hooman Kame1等人对SPRINT试验中的强化降压对左心房重构的影响进行分析, 9361人中有7738名受试者有足够的ECG基线, 在这些入中有5544名没有发生过左心房异常, 将其分为强化降压治疗和标准降压治疗两组来观察左心房异常的发生率。最终显示两组的左心房异常发生率相似(分别为8.2%和8.6%), 且PTFV1从基线到随访的变化在治疗组之间没有显著差异(每年 $\mu v \times ms$ 的差异, 6; 95% CI, -67至79)。因此我们发现与标准降压管理相比, 强化血压管理的左心房异常的进展或消退没有差异(HR, 0.97; 95% CI, 0.86-1.09)^[20]。虽然先前在ACCORD试验的糖尿病患者

中, 强化血压管理降低了与AF相关的P波综合指数的发生率^[21]。但在这种情况下, Hooman Kamel等人对强化降压对左心房重构的影响的研究提供了新的发现: 强化血压管理可能不会在几年内对心房重构产生实质性影响。

二、心房颤动合并高血压强化降压治疗的局限性

抗高血压药物可以通过改善心脏结构和电重构而有利于预防房颤, 要想实现强化降压需要启用两种或者三种药物联合降压^[22], 若出现血压控制不达标还需要来医院进行调整降压药物方案, 对于提供者和患者而言都更加苛刻和耗时, 特别是需要增加药物成本和医院就诊费用, 这无疑是一种新负担。此外, 在SPRINT试验临床访期间对强化治疗组和标准治疗组进行评估, 发现强化治疗组晕厥更常见(3.5% vs. 2.4%, $P = 0.003$), 低血压也是如此(3.4% vs. 2.0%, $P < 0.001$)^[7]; 同时在STEP试验中也发现强化治疗组的低血压发生率同样明显高于标准治疗组(3.4% vs. 2.6%, $P = 0.03$)^[12]。

三、强化降压治疗应广泛普及

心房颤动是最常见的严重心律失常^[23], 它与中风、心力衰竭和死亡的风险增加相关^[24], 经研究表明房颤可以使年龄>55岁的患者的死亡风险增加了1.5(男性)至1.9(女性)倍。此外, 多数房颤患者不仅饱受疾病折磨, 而且随着时间推移16-20%的人可能会具有抑郁倾向, 人们的认知功能逐渐下降, 甚至可能导致老年痴呆发病年龄提前^[25]。对于高血压合并心房颤动患者的情况将更为严峻棘手, 所以必须重视疾病的治疗及管理。老年心房颤动合并高血压的患者经过强化降压治疗后生活质量明显改善, 特别是降低了主要终点事件发生率。强化降压治疗可能与老年患者更好的预后和延长生存期有关, 因此强化降压治疗应广泛普及, 但这仍需要通过医生和患者共同努力。对于我们心内科医师来说, 把握好每位患者的情况, 按需合理调整治疗方案, 严密监测和控制血压, 以便实现强化降压治疗的最大益处, 我们应积极推荐强化降压治疗, 以此提升相关患者的治疗效果。

参考文献:

[1] Kallistratos M S, Poulimenos L E, Manolis A J. Atrial fibrillation and arterial hypertension [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 128: 322-326.
[2] Emdin C A, Anderson S G, Salimi-Khorshidi G, et al. Usual blood pressure, atrial fibrillation and vascular risk:

evidence from 4.3 million adults [J]. *Int J Epidemiol*, 2017, 46(1): 162-172.

[3] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2019, 394(10204): 1145-1158.

[4] Fuster V, Rydén L E, Cannom D S, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society [J]. *Circulation*, 2006, 114(7): e257-354.

[5] Verdecchia P, Angeli F, Reboldi G. Hypertension and Atrial Fibrillation: Doubts and Certainties From Basic and Clinical Studies [J]. *Circ Res*, 2018, 122(2): 352-368.

[6] Whelton P K, Carey R M, Aronow W S, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [J]. *Hypertension*, 2018, 71(6): e13-e115.

[7] Wright J T, Jr., Williamson J D, Whelton P K, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22): 2103-2116.

[8] Soliman E Z, Rahman A F, Zhang Z M, et al. Effect of Intensive Blood Pressure Lowering on the Risk of Atrial Fibrillation [J]. *Hypertension*, 2020, 75(6): 1491-1496.

[9] Sobieraj P, Nilsson P M, Kahan T. Heart Failure Events in a Clinical Trial on Arterial Hypertension: New Insights Into the SPRINT Trial [J]. *Hypertension*, 2021, 78(5): 1241-1247.

[10] Parcha V, Patel N, Kalra R, et al. Incidence and Implications of Atrial Fibrillation/Flutter in Hypertension: Insights From the SPRINT Trial [J]. *Hypertension*, 2020, 75(6): 1483-1490.

[11] Zhang W, Zhang S, Deng Y, et al. Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(14): 1268-1279.

[12] Pinho-Gomes A C, Azevedo L, Copland E, et al. Blood pressure-lowering treatment for the prevention of cardiovascular events in patients with atrial fibrillation: An individual

participant data meta-analysis [J]. *PLoS Med*, 2021, 18(6): e1003599.

[13]Verdecchia P, Staessen J A, Angeli F, et al. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial [J]. *Lancet*, 2009, 374(9689): 525-533.

[14]Thomas M C, Dublin S, Kaplan R C, et al. Blood pressure control and risk of incident atrial fibrillation [J]. *Am J Hypertens*, 2008, 21(10): 1111-1116.

[15]Heijman J, Voigt N, Nattel S, et al. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression [J]. *Circ Res*, 2014, 114(9): 1483-1499.

[16]Qiu D, Peng L, Ghista D N, et al. Left Atrial Remodeling Mechanisms Associated with Atrial Fibrillation [J]. *Cardiovasc Eng Technol*, 2021, 12(3): 361-372.

[17]Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2008, 1(1): 62-73.

[18]Huang Z, Zheng Z, Wu B, et al. Predictive value of P wave terminal force in lead V1 for atrial fibrillation: A meta-analysis [J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2020, 25(4): e12739.

[19]Kamel H, Hunter M, Moon Y P, et al. Electrocardiographic Left Atrial Abnormality and Risk of Stroke: Northern Manhattan Study [J]. *Stroke*, 2015, 46(11): 3208-3212.

[20]Kamel H, Rahman A F, O'Neal W T, et al. Effect of intensive blood pressure lowering on left atrial remodeling in the SPRINT [J]. *Hypertens Res*, 2021, 44(10): 1326-1331.

[21]Chen L Y, Bigger J T, Hickey K T, et al. Effect of Intensive Blood Pressure Lowering on Incident Atrial Fibrillation and P-Wave Indices in the ACCORD Blood Pressure Trial [J]. *Am J Hypertens*, 2016, 29(11): 1276-1282.

[22]Cuspidi C, Tadic M, Grassi G, et al. Treatment of hypertension: The ESH/ESC guidelines recommendations [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 128: 315-321.

[23]Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(5): 373-498.

[24]January C T, Wann L S, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons [J]. *Circulation*, 2019, 140(2): e125-e151.

[25]Chatap G, Giraud K, Vincent J P. Atrial fibrillation in the elderly: facts and management [J]. *Drugs Aging*, 2002, 19(11): 819-846.