

高血压合并2型糖尿病患者的血压控制 专家指导意见

中国医师协会“医疗质量万里行·降压在行动”TRIP项目专家委员会

“医疗质量万里行·降压在行动”是卫生部医政司和中国医师协会根据《卫生部关于印发〈2010年“医疗质量万里行”活动方案〉的通知》精神，决定在“医疗质量万里行”的整体活动框架下开展的一项专题活动。活动的英文名称为“Optimize BP Control In Practice”，旨在优化高血压病治疗策略，提高高血压病的控制率，减少心脑血管事件的发生。项目针对医生开展培训，并由医生对高血压病患者进行危险因素的评估和管理，从而提高患者对高血压病防治知识的了解，促进患者进行自我管理，最大限度地减少疾病的危害，提高患者的生活质量，进而达到优化高血压患者的血压管理，有效实现高质量的降压，提高降压的医疗质量的目的。“医疗质量万里行·降压在行动”TRIP项目于2011年在全国20个城市开展，以三级医院为宣传教育指导中心组织实施，在部分三级、二级和一级医院率先建立高血压科普教育基地，并特别针对高血压合并2型糖尿病患者开设高血压专病门诊（TRIP项目日），帮助医生优化糖尿病患者的血压控制策略，对患者进行危险因素的评估及自我管理的宣传教育，促进高血压合并糖尿病患者的高质量降压目标的实现。三级医院同时担负着对基层医院医生和患者开展合理的健康教育工作。

为了使得项目能够科学、有效地开展，中国医师协会“医疗质量万里行·降压在行动”TRIP

项目专家委员会在总结国内外高血压病防治指南和大量循证医学证据的基础上，针对性地提出了高血压合并2型糖尿病患者的血压控制专家指导意见。

高血压和糖尿病常常合并存在，对心血管系统有极强的危害性^[1,2]。就糖尿病而言，1型糖尿病多在并发肾病变后出现高血压，2型糖尿病往往合并原发性高血压，可以在2型糖尿病发病之前、同时或之后出现。根据国际糖尿病联盟（International Diabetes Federation, IDF）统计，目前全球有糖尿病患者2.33亿，而且正以每年新发700万患者的速度猛涨。按目前速度增长的话，预计到2025年全球将有3.80亿人患糖尿病。目前，亚洲已是糖尿病患者最多的地区，全球糖尿病增长最快的国家是中国、印度等发展中国家。我国糖尿病患病率在过去20年中显著上升，且仍处于快速增长之中。2010年最新的大型流行病学调查（ $n=46\ 239$ ）显示总的糖尿病患病率高达9.7%^[3]。根据2005年《中国高血压防治指南》数据显示，36%的高血压患者合并糖尿病^[4]。对糖尿病合并高血压人群根据心血管危险性评估进行积极地干预和治疗^[5]，对预防糖尿病大血管和微血管并发症，预防心血管事件的发生和提高生存质量，减少致残率，延长患者寿命均具有十分重要的意义。

1 重视高血压合并糖尿病的危害

高血压和糖尿病合并存在对心血管的危害有协同效应。高血压可使糖尿病患者的心血管风险提高近2倍，因此二者并存的心血管危害的净效应是普通人群的4~8倍。同样地，糖尿病也可使高

血压人群的心血管风险增加2倍。因此在人群中,当出现高血压和糖尿病并存时,内皮细胞和血管功能受损更加严重,动脉硬化和动脉粥样硬化常见,患心血管疾病的概率估计可高达50%,其中冠心病可高达25%,心血管疾病死亡的风险也显著升高。

2 重视高血压合并糖尿病降压治疗达标

由于高血压是糖尿病患者发生大血管及微血管病变的独立危险因素,因此两病合并患者降压治疗应与降糖治疗一样同等重要。

治疗目的:①减少糖尿病大血管和微血管并发症的发生;②保护易受高血压损伤的靶器官;③减少致死、致残率,提高患者的生活质量,延长寿命。

高血压合并糖尿病患者血压控制目标:①目标为血压 $\leq 130/80$ mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa);②在老年人中血压应 $\leq 140/90$ mm Hg;③糖尿病患者血压 $\geq 130/80$ mm Hg时应注意生活方式干预;若无效提倡采用血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)或血管紧张素II受体拮抗剂(angiotensin-II receptor blocker, ARB)类药物干预。

3 规范高血压合并糖尿病降压治疗

3.1 非药物治疗 非药物干预包括:①戒烟,日常门诊应当力荐所有患者戒烟,给予合理的咨询;②减重,超重10%以上者应降低体重5 kg以上;③节制饮酒,男性每天乙醇摄入应 $\leq 20\sim 30$ g,女性 $\leq 10\sim 20$ g;④限制钠盐,每日氯化钠摄入 ≤ 6 g;⑤优化饮食结构,适当多吃水果和蔬菜,减少脂肪类食物的摄入;⑥加强体力活动,如快步行走,每周5次,每次30分钟;⑦缓解心理压力,克制情绪激动,保持乐观心态。

非药物治疗是指对行为和生活方式的优化,应当成为高血压糖尿病治疗的基础和早期血压升高的干预措施。在血压处于130~139/80~89 mm Hg水平时,主张进行非药物干预,至多3个月,如无效则开始药物治疗。

3.2 药物治疗 高血压合并糖尿病患者降压治疗

策略的要求:有效降低糖尿病患者血压——高质量降压对糖尿病心血管危险因素和终点事件的有利影响,对高血压糖尿病患者发挥多效性保护作用。近几年,对高血压合并糖尿病患者,除了关注血压降幅外,还应关注降压中的其他特点,如:长期平稳降压,尽可能减少24小时内的血压波动、减少随访问血压变异,改善血压昼夜节律,关注血管的弹性功能和治疗的依从性等。

3.2.1 药物治疗原则

(1) 首选药物:ACEI或ARB,1型糖尿病首选ACEI,2型糖尿病首选ARB。

(2) 主张起始剂量单药治疗,无效采取联合用药。

(3) 兼顾靶器官保护和并发症的益处,如伴有微量蛋白尿及蛋白尿时可增加至双倍剂量。

(4) 避免药物不良反应,如对靶器官、代谢的不良影响。

3.2.2 高血压合并2型糖尿病降压治疗首选ACEI或ARB

(1) ACEI/ARB在高血压伴糖尿病患者治疗地位的评价及指南的推荐

肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)阻断剂之一的ARB被国内外指南推荐为高血压合并糖尿病的首选药物。《中国2型糖尿病防治指南(2007年版)》中指出,RAS抑制剂(ACEI或ARB)为高血压伴糖尿病患者的首选降压药物。《美国高血压学会糖尿病诊断和治疗指南(2008)》指出,RAS抑制剂(ACEI或ARB)是高血压糖尿病和肾损害患者首选用药^[6]。钙通道阻滞剂(calcium channel blockers, CCB)、利尿剂为高血压糖尿病患者二线药物,可作为RAS抑制剂的联合用药。《美国糖尿病学会糖尿病诊断和治疗指南(2010)》指出,在患有糖尿病的高血压人群中,RAS抑制剂(ACEI或ARB)可用作首选治疗和联合治疗的基础用药。RAS抑制剂单药治疗效果不佳时,利尿剂或CCB作为联合用药的选择^[7]。

(2) ARB的降压循证证据

ARB之间降压疗效差别不大,经典且广为应

用的临床证据主要为: LIFE研究、VALUE研究。LIFE研究结果显示, 对于基线收缩压升高更显著的患者, 使用氯沙坦50 mg治疗2个月, 收缩压降低幅度显著优于阿替洛尔, 且氯沙坦组较阿替洛尔组显著减少脉压。该研究ABPM亚组分析说明氯沙坦显著降低24小时血压^[8]。研究还发现, 对于基线无糖尿病的伴有左心室肥厚的高血压患者, 氯沙坦为基础的治疗较对照组显著降低新发糖尿病风险达25%。VALUE研究结果显示: 缬沙坦为基础的治疗组血压降低不如对照组, 但新发糖尿病的发生风险降低了23%。这两个临床试验均证明ARB在高血压糖尿病中的治疗地位。

GENRES研究表明, 氯沙坦的24小时降压效果平稳, 不易受患者各种参数代谢(如年龄、体重、既往服用药物史等)影响^[9]。根据美国Merck-Medco疾病管理资料库的患者用药处方申报数据, 氯沙坦长期持续用药的依从性优于噻嗪类利尿剂、 β 受体阻滞剂、CCB、ACEI^[10]。

(3) ACEI/ARB的靶器官保护

1) 心脑血管保护

在2型糖尿病患者中进行的UKPDS试验中, 强化降压(治疗后平均血压144/82 mm Hg)与常规降压(治疗后平均血压154/87 mm Hg)相比, 使卒中风险降低达44%($P=0.013$)^[11]。LIFE研究在9193例原发性高血压(160~200/95~115 mm Hg)合并左室肥厚的患者中比较了ARB制剂氯沙坦和 β 受体阻滞剂阿替洛尔的疗效, 两组血压下降幅度相近; 在1195例合并糖尿病患者亚组中, 氯沙坦组主要血管事件发生率显著降低24%(RR: 0.76; $P=0.031$); 卒中风险下降21%(RR: 0.79), 对糖尿病患者降压卒中风险的获益趋势显而易见^[12]。2010年《AHA/ASA卒中一级预防指南》推荐: 高血压合并糖尿病患者应接受ACEI或ARB治疗^[13], 以降低卒中的发生风险。LIFE研究结果无疑为这一推荐提供了重要证据。

对于心血管高危的高血压患者, ARB类药物降低卒中的作用还被JIKEI HEART研究(缬沙坦为基础的治疗较对照组降低卒中40%) and SCOPE研究(坎地沙坦与对照组相比降低非致死脑卒中

23.6%)证实。

2) 肾脏保护

一项开放的、前瞻性的多中心研究(Lozano研究), 共纳入422例2型糖尿病伴高血压[收缩压(SBP) >140 mm Hg和(或)舒张压(DBP) >90 mm Hg]和微量蛋白尿[微量白蛋白(MAU) 30~300 mg/d]患者。经氯沙坦6月治疗后, 血压下降同时, 患者尿蛋白释放较基线显著降低, 25%患者尿蛋白排泄恢复正常^[14]。一项比较氯沙坦和依那普利单用或联合氢氯噻嗪和其他降压药物的为期1年的预期、双盲研究结果支持氯沙坦强效降低伴2型糖尿病轻至中度原发性高血压患者的血尿酸水平^[15]。DETAIL试验共纳入250例患有2型糖尿病的高血压患者, 比较替米沙坦和依那普利的效果, 研究共进行5年。结果显示两组的肾小球滤过率下降幅度均得到改善, 且维持在稳态水平, 但统计学比较无显著差异, 与未经治疗的患者相比, 替米沙坦与依那普利均可延缓患者糖尿病肾病的进展。

3) 胰腺保护

研究表明, 氯沙坦、缬沙坦、替米沙坦和厄贝沙坦等通过对机体内钾的保留, 增强葡萄糖介导的胰岛素分泌; 通过增加胰岛的血流, 增强对 β 细胞的灌注来影响胰岛素分泌。通过增加骨骼肌微循环血流量, 降低交感活性, 激活过氧化物酶增殖体活化受体- γ (PPAR- γ)增加胰岛素敏感性, 增加脂联素的血浆浓度, 减少游离脂肪酸水平来增加胰岛素敏感性^[16,17]。ACEI和ARB一样具有一定程度的改善糖代谢作用。DREAM试验结果显示, 在平均4年的随访中, 与安慰剂相比, 足量使用ACEI雷米普利(10 mg)显著降低了餐后2小时血糖水平。

对2006年以来22项随机双盲研究, 143 153例入组时无糖尿病的患者进行荟萃分析。降压药物对新发糖尿病的降低作用依次为: ARB>ACEI>CCB>安慰剂> β 受体阻滞剂>利尿剂^[18]。

3.2.3 其他降压药物

(1) β 受体阻滞剂

选择性 β_1 受体阻滞剂如比索洛尔、阿替洛尔、

降低心率和心脏射血量,对血糖血脂影响很小或无影响。适合高血压合并糖尿病患者的治疗。

非选择性 β 受体阻滞剂如普萘洛尔,因它阻断 β_2 受体可能对糖、脂肪代谢产生不良影响,掩盖低血糖反应,延迟低血糖恢复,同时 β_2 受体介导的扩血管作用受阻,加重糖尿病周围血管病变。故不适合高血压合并糖尿病患者的治疗。

(2) 利尿剂

噻嗪类利尿剂一直被用作高血压治疗的一线药物,但因它对糖、脂肪及电解质代谢有影响,故临床使用十分谨慎。小剂量噻嗪类药物对代谢的影响较小,不增加发生2型糖尿病的危险性^[19],它与ACEI、ARB和 β_1 受体阻滞剂联用,具有协同降压作用,从而降低糖尿病患者的病死率和心血管疾病发生率,同时以ARB联合低剂量利尿剂的固定复方也在高血压伴糖尿病患者治疗时推荐使用。

(3) CCB

CCB能选择性地作用于血管平滑肌及心肌细胞膜,阻止钙离子内流,降低外周血管阻力,使血压下降,对糖和脂肪代谢无影响。但有报道大剂量接受短效二氢吡啶类钙拮抗剂治疗的患者,其糖耐量恶化。高血压合并糖尿病患者CCB应用在ACEI、ARB、 β_1 受体阻滞剂和低剂量噻嗪类利尿剂治疗后,且应选择长效制剂。

(4) α_1 受体阻滞剂

α_1 受体阻滞剂可选择性地阻滞血管平滑肌突触后膜 α_1 受体,舒张小动脉及静脉,降低外周血管阻力,从而有效降低血压。长期应用可改善脂代谢,降低胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白,升高高密度脂蛋白,对糖代谢无影响,还能减轻前列腺增生患者的排尿困难。适用于高血压合并糖尿病、前列腺增生的患者。但ALLHAT研究发现 α_1 受体阻滞剂多沙唑嗪增加心力衰竭的发生。因此该类药物在临床中的地位尚待进一步探讨。

3.2.4 联合用药

联合用药可以减少单药加大剂量带来的不良反应,利用协同作用增强疗效,相互之间抵消不良反应,对靶器官有综合保护作用,在二、三级

预防中联合用药常常是必然趋势。目前被推荐的联合用药方案包括:①ACEI或ARB与利尿剂;②CCB与 β 受体阻滞剂;③ACEI与CCB;④利尿剂与 β 受体阻滞剂;⑤推荐开发生产合适的复合制剂,如小剂量ACEI/ARB加小剂量利尿剂,国外此类制剂很多,临床疗效肯定。如氯沙坦/氢氯噻嗪,降压效果好,不良反应与单用氯沙坦类似,耐受性更好。

高血压合并糖尿病患者的降压治疗,要更加注重降压质量,降压达标,要注意重要靶器官保护,重视高血压合并糖尿病患者多重危险因素的综合干预,重视药物的恰当应用以减少不良反应^[20,21]。

参考文献

- [1] Chen KH, Guo X, Ma D, et al. Dysregulation of HSG triggers vascular proliferative disorders[J]. Nat Cell Biol, 2004, 6(9):872-883.
- [2] 王鸿懿, 孙宁玲, 喜杨, 等. 高血压患者糖代谢状况调查及筛查结果分析[J]. 北京大学学报(医学版), 2007, 39(6): 603-606.
- [3] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362(12):1090-1101.
- [4] 刘力生. 2004年中国高血压防治指南(实用本)[J]. 中华心血管病杂志, 2004, 32(12): 1060-1064.
- [5] Wang Z, Liu Y, Liu J, et al. HSG/Mfn2 Gene Polymorphism and Essential Hypertension: a Case-Control Association Study in Chinese[J]. J Atheroscler Thromb, 2011, 18(1):24-31.
- [6] Bakris GL, Sowers JR. ASH position paper: treatment of hypertension in patients with diabetes-an update[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2008, 10(9):707-713; discussion 714-715.
- [7] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010[J]. Diabetes Care, 2010, 33 Suppl 1:11-61.
- [8] Devereux RB, de Faire U, Fyhrquist F, et al. Blood pressure reduction and antihypertensive medication use in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension (LIFE) study in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy[J]. Curr Med Res Opin, 2007, 23(2):259-270.
- [9] Hiltunen TP, Suonsyrjä T, Hannila-Handelberg T, et al. Predictors of antihypertensive drug responses: initial data from a placebo-controlled, randomized, cross-over study with four antihypertensive drugs (The GENRES study) [J]. Am J Hypertens, 2007, 20(3):311-318.
- [10] Bloom BS. Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy[J]. Clin Ther, 1998, 20(4):671-681.
- [11] UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38[J]. BMJ, 1998,

- 317(7160):703-713.
- [12] Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol[J]. Lancet, 2002, 359(9311):1004-1010.
- [13] Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke. a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2011, 42(2):517-584.
- [14] Lozano JV, Llisterri JL, Aznar J, et al. Losartan reduces microalbuminuria in hypertensive microalbuminuric type 2 diabetics[J]. Nephrol Dial Transplant, 2001, 16 Suppl 1:85-89.
- [15] Lacourciere Y, Belanger A, Godin C, et al. Long-term comparison of losartan and enalapril on kidney function in hypertensive type 2 diabetics with early nephropathy[J]. Kidney Int, 2000, 58(2):762-769.
- [16] Nishimura H, Sanaka T, Tanihata Y, et al. Losartan elevates the serum high-molecular weight-adiponectin isoform and concurrently improves insulin sensitivity in patients with impaired glucose metabolism[J]. Hypertens Res, 2008, 31(8):1611-1618.
- [17] 赵晓涛, 霍勇. 肾上腺素 β_3 受体基因多态性与肥胖、胰岛素抵抗及高血压[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2003, 2(4): 302-304.
- [18] Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis[J]. Lancet, 2007, 369(9557):201-207.
- [19] Landmark K. Are the newer antihypertensive agents better and more effective than diuretics?[J]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2001, 121(6):701-705.
- [20] 温绍君, 刘洁琳, 刘雅, 等. 降血压药物的潜在不良反应及其预防[J]. 药物不良反应杂志, 2007, 9(3): 172-176.
- [21] Volpe M, Tocci G. 2007 ESH/ESC Guidelines for the management of hypertension, from theory to practice: global cardiovascular risk concept[J]. J Hypertens Suppl, 2009, 27(3):3-11.

收稿日期: 2012-04-06

• 信息窗 •

顽固性高血压获得革命性突破——肾动脉去交感神经消融(ARDN)新闻发布会

3月3日,在第十五届全国介入心脏病学论坛“肾动脉去交感神经消融”新闻发布会上,大会主席霍勇教授表示,治疗难治性高血压获得了新突破。“经皮导管肾脏交感神经射频消融术”通过射频消融术切断肾脏交感神经,且不影响其他腹部、骨盆或下肢神经支配,达到了在降压的同时避免严重并发症的目的。而传统治疗高血压的方法主要是服用降压药物与调节生活方式相配合,一般需终身治疗。这一新技术是第一次在全国性心血管学术会议上发布。通过微创去除部分肾动脉交感神经,用来治疗难治性高血压,是高血压治疗领域革命性的突破。2009年澳大利亚Krum教授率先采用导管选择性阻断肾交感神经治疗高血压患者,目前在欧美少数发达国家已成功治疗高血压患者数百例,据报道术后1个月血压平均降低20/10 mm Hg,2年可降30/15 mm Hg。

根据最新的数据推算,中国高血压患者群已超过2亿,且人数还在逐年增加,发病年龄呈现年轻化趋势。难治性高血压是指经生活方式改善,同时服用3种不同机制的降压药,血压仍不能降至140/90 mm Hg以下的患者,其发生率约占高血压患者的15%~20%,中国约有3000万~4000万人。

从2007年开始,Krum教授等尝试采用“经皮导管肾脏交感神经射频消融术”治疗顽固性高血压,取得了满意的疗效,为顽固性高血压的治疗提供了新的思路和方法。该方法通过射频消融术切断肾脏交感神经,且不影响其他腹部、骨盆或下肢神经支配,达到了在降压的同时避免严重并发症发生的目的。