

《高血压与糖尿病患者微量白蛋白尿的 筛查干预中国专家共识》解读

孙宁玲

北京大学人民医院心脏中心,北京 100044

越来越多的证据显示,微量白蛋白尿(microalbuminuria, MAU)与心血管事件发生危险密切相关,监测 MAU 有助于发现高血压和(或)糖尿病患者的早期肾脏损害,为心血管高危患者的危险分层与制定个体化干预策略提供依据。为了增进广大医生对 MAU 检测与干预重要性的认识,进一步提高心血管疾病的防治水平,中国医师协会高血压专业委员会、中国医师协会内分泌代谢科医师分会以及《中华高血压杂志》编辑委员会组织国内相关领域专家共同制定了《高血压与糖尿病患者微量白蛋白尿的筛查干预中国专家共识》。本文即对该共识的主要内容加以解读。

1 高血压合并糖尿病患者应积极筛查干预 MAU

共识首先确定了 MAU 的定义,即尿白蛋白与肌酐的比值(urinary albumin to creatinine ratio, UACR)为 30~300 mg/g,或 8 h 尿白蛋白定量 20~200 $\mu\text{g}/\text{min}$,或 24 h 尿白蛋白排泄量为 30~300 mg, UACR 是 MAU 筛查优先推荐的方法。

国内外不同研究报道显示,高血压合并 MAU 的发生率为 5%~40%,如合并糖尿病 MAU 发生率会进一步增加。糖尿病合并高血压患者 MAU 患病率(the microalbuminuria prevalence, MAP)研究在我国共收集 2 型糖尿病合并高血压患者 2473 例, MAU 的检出率为 42.9%,大量蛋白尿检出率为 17.0%^[1],提示在 2 型糖尿病合并高血压患者中 MAU 检出率极高。因此,在高血压和(或)糖尿病患者中筛查 MAU 非常必要, MAU 检测应成为高血压合并糖尿病患者不可忽略的检测项目。一旦确诊高血压或糖尿病,需常规检测 MAU,若 MAU 阴性,于 6 月后复查 MAU。

在高血压合并糖尿病患者中筛查 MAU,最根本的目的是对合并 MAU 的患者采取积极有效的措施干预,从而改善患者的心血管预后。包括厄贝沙坦发病率/死亡率评价项目(irbesartan mortality and morbidity evaluation, PRIME)、氯沙坦高血压患者生存研究

(losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study, LIFE)等一系列研究证实,积极治疗 MAU 有助于改善患者心血管与肾脏预后。高血压和糖尿病是导致 MAU 的主要原因,因此控制血压与血糖水平是治疗 MAU,改善患者心血管预后的根本保障。在强调血压和(或)血糖达标基础上,采用恰当的治疗方案,最大程度地减少尿白蛋白排泄量,是共识强调的改善预后的另一重要措施。

2 早期降压达标是干预 MAU 的根本保障

降压达标是合并 MAU 的高血压患者治疗的首要目标。《中国高血压防治指南 2010》指出,伴 MAU 的高血压患者,如能够耐受,可将血压降至 $<130/80$ mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)。糖尿病患者如血压 $\geq 140/90$ mm Hg,应在非药物治疗基础上立即开始药物治疗。血压在 130~139/80~89 mm Hg 的糖尿病患者,如伴 MAU 也可直接开始降压药物治疗,不伴 MAU 可进行不超过 3 月的非药物治疗,无效则开始降压药物治疗。包括我国在内的多个高血压指南均已提出,合并糖尿病的高血压患者,血压控制的目标值应为 $<130/80$ mm Hg。显然,降压达标是控制 MAU 的重中之重。

大量临床试验证实,大部分高血压患者需要至少 2 种以上的降压药物联合治疗才能达到指南建议的目标值。高危患者心血管事件发生更早,需要更积极的早期降压的策略。一项纳入 354 项随机对照试验的荟萃分析显示,标准剂量的 5 类降压药物单一应用平均降压幅度为 9.1/5.5 mm Hg,不同机制两种药物小剂量联合获得额外的血压降幅是单药加倍剂量的 5 倍。厄贝沙坦/氢氯噻嗪初始治疗重度高血压患者(rapid achievement of BP goals with irbesartan/HCTZ fixed dose combo, RAPIHD)研究中^[2],厄贝沙坦/氢氯噻嗪治疗第 3 周时,收缩压降幅即 >27 mm Hg,治疗 5 周时,约半数重度高血压患者血压控制达标,而单药组在第 7 周时仍未达到相似的降压幅度。

荟萃分析结果表明,小剂量氢氯噻嗪能明显提高

通信作者:孙宁玲, E-mail: nlsun@263.net

血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)的降压疗效。二者联合可干预肾素血管紧张素醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)激活和容量负荷增加两大主要升压机制,产生协同降压效果,明显提高血压达标率。2007年发表的一项研究结果显示,血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)联合噻嗪类利尿剂较其他联合治疗方案对糖代谢的影响最小,证实了RAAS阻断剂联合小剂量利尿剂治疗的合理性^[3]。因此,联合RAAS阻断剂及利尿剂是此类患者的优选组合。而固定复方制剂既有血压控制疗效的优势还有依从性高的优点,有利于血压的早期和持久控制,从而减少和延缓MAU的发生,适合我国高血压和糖尿病患者的应用。

3 优化治疗方案,最大程度尽早控制 MAU

厄贝沙坦治疗2型糖尿病合并MAU患者研究(the irbesartan MAU in hypertensive patients with type 2 diabetes, IRMA-2)研究中^[4],与厄贝沙坦150 mg/d相比,厄贝沙坦300 mg/d,可使尿白蛋白排泄率(urinary albumin excretion rate, UAER)进一步降低(38%比24%),同时MAU进展至显性蛋白尿的风险进一步下降(70%比40%),而显性蛋白尿的发生,预示肾功能的进一步降低将是不可避免的。因此,早期有效控制MAU对于降低终末期肾病的风险,减少心血管事件至关重要。近年来研究显示^[5],将蛋白尿水平减少至正常水平(UACR<30 mg/g,或24 h尿白蛋白排泄量<30 mg),心肾终点事件可明显下降,同时将24 h尿白蛋白排泄量继续降到<15 mg,可以进一步降低心血管事件风险,且差异有统计学意义。鉴于此,共识指出,MAU的控制原则为尽早达标,最大程度降低。通过综合治疗措施将MAU降到尽可能低的水平,有助于降低不良心血管与肾脏事件的发生率。MAU治疗的目标是:尿白蛋白排泄量减少至正常水平(UACR<30 mg/g,或24 h尿白蛋白排泄量<30 mg)。

对于尿白蛋白排泄量正常的高血压患者,常用降压药物(ARB、ACEI、钙拮抗剂、利尿剂与 β 受体阻滞剂)均可单独或联合用于初始与维持治疗。然而对于MAU阳性的高血压或糖尿病患者,选用合理的治疗方案则显得尤为重要。如前所述,RAAS激活,血管内皮损伤是蛋白尿形成的重要机制,RAAS阻断剂治疗可减少尿白蛋白排泄量,降低心血管病及肾脏病风险已为大量临床试验所证实。IRMA-2研究共入选590例高血压合并2型糖尿病伴持续性MAU的患者,经不同剂量厄贝沙坦治疗后,受试者尿白蛋白排泄

量明显降低,与此同时,患者糖尿病肾病的相对风险亦明显降低。LIFE研究显示,在基线UACR增高的患者中,应用氯沙坦治疗1年后,UACR降低者较UACR持续增高者主要复合终点事件发生率明显下降。因此,共识提出,以RAAS阻断剂为基础的联合治疗方案是控制MAU的治疗选择。

多种包含RAAS阻断剂的治疗方案均可以使血压达标,但以降低尿白蛋白为目的时,共识强调RAAS阻断剂足量的重要性,即如患者治疗3~4周血压仍未达标,首先应将RAAS阻断剂剂量加倍,如仍未达标,再考虑增加其他降压药物。这一原则的提出,也是源于白蛋白尿产生的病理生理基础。多项临床研究显示,在同等降压基础上,ARB/ACEI降低MAU优于钙拮抗剂等其他降压药,从而提示仅降低有效循环血压对于降低MAU是不够的。多项基础研究显示,糖尿病患者高血糖和晚期糖基化终末产物使肾脏RAAS各成分表达增加,肾脏局部RAAS过度激活导致内皮、足突细胞病变,引发白蛋白尿及全身性内皮损伤,必须阻断肾脏局部RAAS才能更有效降低MAU,而有效阻断组织RAAS,需要大剂量RAAS阻断剂。因此,为了最大程度地降低以及逆转MAU,需要增加ACEI和ARB的剂量。与ACEI相比,ARB类药物具有更佳的安全性与耐受性,在增加剂量中具有优势。Rossing等研究显示,分别采用厄贝沙坦300、600和900 mg/d治疗2型糖尿病伴高血压和MAU患者38周后,900 mg/d治疗组比其他剂量组具有更好的降尿白蛋白作用和降压疗效,且安全耐受。IRMA-2后续研究结果发现^[6],所有入组患者停药1月后,厄贝沙坦150 mg/d治疗组UAER较基线水平仍降低34%,厄贝沙坦300 mg/d治疗组UAER下降竟高达60%。说明厄贝沙坦早期干预可有效预防糖尿病肾病,而且双倍剂量较单剂量进一步降低MAU,而且靶器官保护作用更强更持久。厄贝沙坦治疗2型糖尿病伴白蛋白尿患者有效性和安全性多中心随机双盲对照研究(efficacy and safety of irbesartan in the treatment of type 2 diabetes mellitus with albuminuria; a multicentre, double-blind, parallel controlled randomized clinical trial in China, PRIME-CHINA)是一项多中心随机双盲对照研究,首次在中国患者中评价了厄贝沙坦治疗2型糖尿病伴白蛋白尿患者的疗效和安全性,研究表明厄贝沙坦300 mg/d可有效降低2型糖尿病伴白蛋白尿患者的UAER,并且其耐受性和安全性良好。基于以上国内外的研究结果,2007年3月8日,厄贝沙坦获得中国食品药品监督管理局批准,用于治疗合并高血压的2型糖尿病肾病,成为首先唯一拥有此适应证的ARB。

4 以 ARB 为基础的治疗方案对高血压伴糖尿病患者有临床优势

ARB 是众多指南推荐的糖尿病高血压患者的基础用药,治疗糖尿病合并高血压患者有效降压,改善糖代谢,明显降低微量和大量蛋白尿,改善内皮功能,降低心肾终点事件,已得到多项大型临床研究证实。PRIME 研究证明,对 2 型糖尿病合并高血压患者,无论处在糖尿病肾病的早期或晚期阶段,厄贝沙坦均能减少患病率和死亡率。该研究由 IRMA-2 和厄贝沙坦治疗 2 型糖尿病肾病研究(irbesartan diabetic nephropathy trial, IDNT)两部分组成:IRMA-2 证实厄贝沙坦早期干预可有效降低 MAU,预防糖尿病肾病。IDNT 显示,与氯氯地平相比,厄贝沙坦 300 mg 明显降低糖尿病合并高血压患者的心力衰竭风险达 35%,降低肾脏复合终点事件或死亡风险降达 23%。奥美沙坦延缓/预防 2 型糖尿病患者 MAU 研究(olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes, ROADMAP)表明^[7],奥美沙坦(40 mg, 1 次/d)治疗 2 型糖尿病患者血压达标率(<130/80 mm Hg)接近 80%,奥美沙坦治疗组首次出现 MAU 的时间延后了 23%,奥美沙坦治疗组比安慰剂组发生非致死性心血管事件的患者略少,发生率分别为 3.6%和 4.1%。

鉴于此,共识指出,对伴 MAU 的高血压患者,如血压高于目标血压 20/10 mm Hg 以上或心血管高危患者,起始即可采用 2 种药物小剂量联合治疗,或用固定复方制剂。联合治疗方案应以 ARB 或 ACEI 为基础,加用小剂量噻嗪类利尿剂或钙拮抗剂。鉴于糖尿病患者肾脏组织 RAAS 高度激活,并启动局部钠盐的转换,致使容量增加,故联合低剂量噻嗪类利尿剂可能具有更好疗效。厄贝沙坦/氢氯噻嗪在不同患者群中的降压治疗研究(the irbesartan/HCTZ blood pressure reductions in diverse patient populations, INCLUSIVE)一项亚组分析结果显示,厄贝沙坦/氢氯噻嗪治疗高血压伴 2 型糖尿病患者达标率(血压<130/80 mm Hg)高达 63%,远高于我国门诊调查中不足 15%的达标率水平。我国一项多中心、开放、单一治疗组研究入选轻中度高血压患者 968 例,治疗第 8 周,达标率(舒张压<90 mm Hg)高达 94%。同年发表的另一项研究显示,厄贝沙坦/氢氯噻嗪治疗 6 月

和 1 年的血压达标率为 81%和 83%,且这一达标率在 2 年后仍高达 80%。LIFE 研究糖尿病亚组分析共纳入了 1195 名伴左心室肥大的糖尿病合并高血压患者,结果显示:与阿替洛尔相比,氯沙坦(60%同时使用氢氯噻嗪)明显降低心血管死亡、心肌梗死和脑卒中的复合风险以及所有原因的死亡^[8]。

总之,综合干预包括血压、血糖、血脂在内的多重心血管危险因素被视为改善高血压和(或)糖尿病患者心血管系统预后的核心策略。在纠正不良生活方式的基础上,早期降压降糖达标并控制 MAU 是改善预后的两个重要方面。RAAS 阻断剂(ACEI 或 ARB)是高血压伴糖尿病患者的首选降压药物,双倍剂量 RAAS 阻断剂更有利于对 MAU 的控制。

参考文献

- [1] Wu AYT, Kong NCT, de Leon FA, et al. An alarmingly high prevalence of diabetic nephropathy in Asian type 2 diabetic patients: the microalbuminuria prevalence (MAP) study [J]. *Diabetologia*, 2005, 48(1):17-26.
- [2] Neutel JM, Franklin SS, Oparil S, et al. Efficacy and safety of irbesartan/HCTZ combination therapy as initial treatment for rapid control of severe hypertension[J]. *J Clin Hypertens*, 2006, 8(12):850-857.
- [3] Thomas A, Burke P, Miriam C, et al. The effect of antihypertensive drugs and drug combinations on the incidence of new-onset type-2 diabetes mellitus[J]. *Pharmacoepidemiol Drug saf*, 2007, 16(9):979-987.
- [4] Parring HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. For the irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria study group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(12):870-878.
- [5] Gansevoort RT, de Jong PE. The case for using albuminuria in staging chronic kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(3):465-468.
- [6] Adnersen S, Mortensen JB, Parving HH, et al. Kidney function during and after withdrawal of long-term irbesartan treatment in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(12):3296-3302.
- [7] Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, et al. ROADMAP trial investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(10):907-917.
- [8] Lars H Lindholm, Hans Ibsen, Björn Dahlöf, 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.

收稿日期:2012-06-04 责任编辑:陈小明

