

高血压合并2型糖尿病患者的血压控制 专家指导意见(2013版)

中国医师协会心血管内科医师分会,中国医师协会高血压专业委员会

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]。就糖尿病而言,1型糖尿病多在并发肾脏病变后出现高血压,2型糖尿病往往合并原发性高血压,血压升高可以在2型糖尿病发病之前、之中或之后出现。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700万患者的速度猛增。按目前的增长速度,估计到2025年全球将有3.80亿糖尿病患者。目前,亚洲已是糖尿病患者最多的地区。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。Yang等^[2]2007—2008年中国人糖代谢情况大型流行病学调查($n=46\ 239$)显示,我国总的糖尿病和糖尿病前期的患病率高达9.7%和15.5%,糖尿病患者中有60%合并血压升高。孙宁玲等^[3]在全国5个中心对5021名无明确糖尿病史,空腹血糖在5.6 mmol/L以上的高血压患者进行的流行病学筛查显示,新检出糖尿病和糖代谢异常率分别为7.1%和21.3%。《中国高血压防治指南2010》指出,高血压人群的糖尿病患病率平均为18%^[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的干预和治疗,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,延长患者寿命具有十分重要的意义^[5]。

中国医师协会“医疗质量万里行—降压在行动”(optimize blood pressure control in practice, PRACTICE)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,结合2011年本项目新的调研结果,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(2013版)。本版专家指导意见主要更新点:①增加《中国高血压防治指南2010》中高血压伴糖尿病治疗内容;②增加我国高血压伴糖尿病的流行病学数据及本项目横断面32 004例高血压伴糖尿病患者的调查结果,使其更贴近于我国的实情;③依据循证医学证据修改建议,增加血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blockers, ARB)在改善蛋

白尿及器官保护中的作用的内容。

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,糖尿病也可使高血压患者的心血管风险增加2倍,二者并存心血管危害的净效应是普通人群的4~8倍。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,患心血管疾病的几率估计可高达50%,其中冠状动脉性心脏病(冠心病)可高达25%,心血管疾病死亡的风险也明显升高。2011年PRACTICE项目调查32 004名伴或不伴糖尿病的高血压患者,合并靶器官损害和临床疾病者均达到50%,高危和很高危患者占84%。

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,两病并存患者降压治疗应与降糖治疗一样同等重要。糖尿病患者血压控制现状却不容乐观。2011年PRACTICE项目调查数据显示,合并糖尿病的高血压患者,如果以140/90 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)为达标标准,血压达标率仅7.4%,未达标患者中1级高血压占52.4%,2级高血压为33.0%,3级高血压占7.2%,如要将血压控制在130/80 mm Hg以下,达标率则更低。

2 重视高血压合并糖尿病降压治疗达标

高血压合并糖尿病降压治疗的目的:①减少糖尿病大血管和微血管并发症的发生;②保护易受高血压损害的靶器官;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:①一般糖尿病患者目标血压为 $\leq 140/80$ mm Hg^[6];② ≥ 65 岁的老年人收缩压应控制在150 mm Hg以下,如能耐受还可进一步降低;③舒张压 < 60 mm Hg的冠心病患者,应在密切监测血压的情况下逐渐实现降压达标;④处于急性期的冠心病或脑卒中患者,应按照相关指南进行个体化的血压管理;⑤合并肾脏疾病或病情稳定的冠心病患者治疗目标更宜个体化;⑥合并妊娠时

治疗目标为 130~140/80~90 mm Hg。

高血压合并糖尿病患者降压治疗的时机: 血压 $\geq 140/90$ mm Hg 的患者, 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, 如伴微量白蛋白尿可直接开始降压药物治疗, 不伴微量白蛋白尿可以进行 ≤ 3 月的非药物治疗, 无效则开始降压药物治疗。

3 规范高血压合并糖尿病降压治疗

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

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% 以上者应降低体质量 5 kg 以上; ③节制饮酒, 乙醇摄入应 20~30(男性)、10~20 g/d(女性); ④限制钠盐, 氯化钠 ≤ 6 g/d; 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, 5 次/周、30 min/次; ⑦缓解心理压力, 克制情绪激动, 保持乐观心态。

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的血压。对高血压合并糖尿病患者, 除了关注血压降低的幅度, 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 h 内血压的波动, 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: 血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)或 ARB, 如需与其他类降压药物联合用药, 也应当以 ACEI 或 ARB 为基础; ②起始治疗可以单药, 也可以与其他类降压药物联合用药; ③兼顾靶器官保护和并发症的益处, 如伴有微量白蛋白尿及蛋白尿时, ACEI 或 ARB 可增加至双倍剂量; ④避免药物的不良反应, 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

3.2.2.1 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 “中国 2 型糖尿病防治指南(2010 版)”指出, 肾素血管紧张素系统(renin angiotensin system, RAS)阻断剂(ACEI 或 ARB)为高血压伴糖尿病患者的首选降压药物^[7]。美国高血压学会(American Society of Hypertension, ASH)糖尿病诊断和治疗指南(2008)指出, RAS 阻断剂(ACEI 或 ARB)是糖尿病高血压和肾损害患者的首选用药^[8]。

钙拮抗剂、利尿剂为糖尿病高血压患者的二线药物, 可作为 RAS 阻断剂的联合用药。美国糖尿病协会(American Diabetes Association, ADA)糖尿病诊断和治疗指南(2013)指出, 在患有糖尿病的高血压人群中, RAS 阻断剂(ACEI 或 ARB)可用作首选治疗和联合治疗的基础用药。RAS 阻断剂单药治疗效果不佳时, 利尿剂或钙拮抗剂可作为联合用药的选择^[6]。《中国高血压防治指南 2010》指出, 首先考虑使用 ACEI 或 ARB, 当需要联合用药时, 也应当以其中之一为基础, 联合利尿剂、 β 受体阻滞剂或二氢吡啶类钙拮抗剂。利尿剂和 β 受体阻滞剂宜小剂量使用。合并高尿酸血症或痛风的患者, 慎用利尿剂; 反复低血糖发作的, 慎用 β 受体阻滞剂; 有前列腺肥大且血压控制不佳的患者可使用 α 受体阻滞剂。

3.2.2.2 ARB 的降压循证证据 RAS 阻断剂之一的 ARB 被国内外指南推荐为糖尿病合并高血压的首选药物。ARB 经典且广为应用的降压循证证据主要有: 氯沙坦高血压患者生存研究(losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study, LIFE)和缬沙坦长期抗高血压治疗评估研究(valsartan antihypertensive long-term use evaluation, VALUE)。在 LIFE 研究中, 50% 的患者使用氯沙坦 100 mg, 平均使用剂量为 82 mg。单药的大剂量氯沙坦治疗在 LIEF 的动态血压监测(ambulatory blood pressure measurement, ABPM)亚组中看到氯沙坦可明显降低 24 h 血压^[9]。

3.2.2.3 ACEI/ARB 的靶器官保护

3.2.2.3.1 心脑血管保护 在 2 型糖尿病患者中进行的英国前瞻性糖尿病研究(United Kingdom prospective diabetes study, UKPDS), 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, 使脑卒中风险降低达 44% ($P=0.013$)^[10]。LIFE 研究在 9193 例原发性高血压合并左心室肥厚的患者中比较了 ARB 类降压药氯沙坦和 β 受体阻滞剂阿替洛尔的疗效, 其糖尿病亚组研究显示, 两组血压下降幅度相近, 但是氯沙坦组心血管首要复合终点显著降低 24% ($RR 0.76; P=0.031$); 脑卒中风险下降 21% ($RR 0.79$), 对糖尿病患者降低脑卒中风险的获益趋势显而易见^[11]。对于心血管高危的高血压患者, ARB 类药物降低脑卒中的作用还被缬沙坦用于日本高血压和心血管疾病患者病死率和重构研究(valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease, JIKEI HEART: 以缬沙坦为基础的治疗较对照组使脑卒中降低 40%) 和老龄人群认知功能障碍与预后研究(study on cognition and prognosis in the elderly, SCOPE: 坎地沙坦较对照组使非致死脑卒中降低 23.6%) 所证实。正是根据一

系列临床研究结果,2010年美国心脏协会(American Heart Association, AHA)和美国脑卒中学会(American Stroke Association, ASA)脑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^[12],以降低脑卒中的发生风险。

3.2.2.3.2 肾脏保护 多项大型临床研究已证实 ARB 类药物在肾脏保护中的作用。氯沙坦减少非胰岛素依赖型糖尿病终点研究(reduction of endpoints in NIDDM with the angiotensin II antagonist losartan, RENAAL)入组伴或不伴高血压的 2 型糖尿病伴白蛋白尿患者 1513 例,研究结果显示氯沙坦组患者的尿蛋白水平平均下降 34.3%,首要复合终点(血清肌酐浓度加倍,终末期肾病或死亡)风险明显降低达 16.1%。在 RENAAL 研究中,72%的患者使用氯沙坦 100 mg,氯沙坦平均使用剂量为 86 mg。替米沙坦与依那普利在糖尿病中的应用研究(diabetics exposed to telmisartan and enalapril ongoing trial, DETAIL)共纳入伴 2 型糖尿病的高血压患者 250 例,比较替米沙坦和依那普利的效果,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,与未经治疗的患者相比,二者均可延缓患者糖尿病肾病的进展。厄贝沙坦治疗 2 型糖尿病合并微量白蛋白尿患者研究(irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria, IRMA-2)入选 30~70 岁高血压伴 2 型糖尿病及持续存在微量白蛋白尿的患者 590 例,随访 2 年,与安慰剂组比较,厄贝沙坦 150 mg/d 组尿蛋白排泄率降低 24%,而 300 mg/d 组降低 38%。厄贝沙坦治疗 2 型糖尿病肾病研究(irbesartan diabetic nephropathy trial, IDNT)入选 30~70 岁高血压伴 2 型糖尿病肾病及尿蛋白 >900 mg/24 h 的患者 1715 例,分别给以厄贝沙坦 300 mg/d、氨氯地平 10 mg/d 和安慰剂,与安慰剂组比较,厄贝沙坦组尿蛋白排出降低 35.5%,而氨氯地平组尿蛋白排出无显著变化。提示 ARB 有利于减少尿蛋白排泄,且大剂量效果更佳。

ARB 中的氯沙坦对肾脏的保护还有较独特的一点,即降低血尿酸水平。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、为期 1 年、双盲的研究结果支持氯沙坦强效降低伴 2 型糖尿病轻中度原发性高血压患者的血尿酸水平^[13]。

3.2.2.3.3 改善糖代谢 ARB 类药物改善糖代谢的机制包括增加胰岛素分泌,改善胰岛素敏感性,降低交感神经活性等^[14-15]。ACEI 和 ARB 一样具有一定程度的改善糖代谢的作用。雷米普利和罗格列酮减少糖尿病研究(diabetes reduction assessment with ramipril and rosiglitazone medication trail, DREAM)结果显示,糖耐量异常(impaired glucose tolerance, IGT)患者

在平均 4 年的随访中,与安慰剂比较,足量使用 ACEI 雷米普利(10 mg)明显降低了餐后 2 h 血糖的水平。LIFE 研究显示,对于基线无糖尿病伴有左心室肥厚的高血压患者,以氯沙坦为基础的治疗较对照组明显降低新发糖尿病的风险达 25%。VALUE 研究结果显示,以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%。对 2006 年以来 22 项随机双盲研究,入组时无糖尿病的患者 143 153 例进行荟萃分析,降压药物对新发糖尿病的降低作用从大到小依次为:ARB、ACEI、钙拮抗剂、安慰剂、 β 受体阻滞剂和利尿剂^[16]。

3.2.3 其他降压药物

3.2.3.1 β 受体阻滞剂 选择性 β_1 受体阻滞剂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,因为阻断 β_2 受体可能对糖、脂肪代谢产生不良影响,阻碍 β_2 受体介导的扩血管作用,加重糖尿病周围血管病变,故不适于高血压合并糖尿病患者的治疗。反复低血糖发作的患者应慎用 β 受体阻滞剂,以免掩盖低血糖症状。

3.2.3.2 利尿剂 噻嗪类利尿剂一直被用作高血压治疗的一线药物,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^[17]。它与 ACEI 或 ARB 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。ARB 联合低剂量利尿剂的固定复方也推荐用于高血压伴糖尿病的治疗。大剂量噻嗪类利尿剂或与 β 受体阻滞剂联用可能对糖、脂代谢或电解质有影响,不建议大剂量应用或二者联用。合并高尿酸血症的患者应慎用,痛风患者应禁用利尿剂。

3.2.3.3 钙拮抗剂 钙拮抗剂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,降低外周血管阻力而使血压下降,同时对糖和脂肪代谢无影响。长效钙拮抗剂是高血压合并糖尿病患者在 ACEI 或 ARB 治疗基础上首选的联合用药。

3.2.3.4 α_1 受体阻滞剂 尽管 α_1 受体阻滞剂可部分改善糖代谢,但降压和降脂治疗预防心脏病发作研究(antihypertensive treatment and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial, ALLHAT)发现, α_1 受体阻滞剂多沙唑嗪增加心力衰竭的发生。因此, α_1 受体阻滞剂不作为高血压治疗的一线药物,仅在难治性(顽固性)高血压、合并前列腺肥大的高血压患者中应用。

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的作用。大多数高血压患者,为了达到目标血压水平常常需要使用 ≥ 2 种

的降压药物。联合应用降压药物已成为降压治疗的基本方法,是降压达标的关键。目前被推荐的联合用药方案包括:①ACEI或ARB联合利尿剂;②钙拮抗剂联合 β 受体阻滞剂;③ACEI或ARB联合钙拮抗剂;④单片复方制剂,如ACEI/ARB加小剂量利尿剂、ARB加钙拮抗剂等固定复方,降压效果好,临床耐受性高,可提高服药依从性,是高血压伴糖尿病患者推荐的联合治疗方案。

总之,高血压合并糖尿病患者的降压治疗,要更加注重降压达标,要注意靶器官保护,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^[18-19]。

4 高血压合并2型糖尿病患者降压治疗建议

高血压合并糖尿病总体心血管风险为极高危,降压达标及多重危险因素综合干预意义重大。

降压目标:一般患者血压 $\leq 140/80$ mm Hg,合并肾脏损害、冠心病及老年人要注重个体化。

降压药物选择:首选ACEI/ARB,鉴于ARB在国人有更好的安全和依从性,可优先选择。当需要与其他类降压药物联合用药时,也应当以其中之一为基础。

高血压伴糖代谢异常以及微量白蛋白尿的患者,在心肾功能允许及可耐受时,需加大ACEI/ARB的剂量,其目标血压 $< 130/80$ mm Hg以达到提高达标率和保护靶器官的目的。

专家委员会共同主席 霍勇,赵连友

执笔专家 孙宁玲,王鸿懿

专家委员会名单(按姓氏拼音字母排序)

安丰双,陈晓平,陈韵岱,陈源源,崔连群,党爱民,董吁钢,范利,方全,傅国胜,高平进,高炜,葛均波,郭晓蕙,韩凌,华琦,黄德嘉,惠汝太,姜一农,蒋雄京,李光伟,李南方,李新立,李学奇,李勇,廖玉华,卢成志,罗素新,牟建军,母义明,宁田海,邱春光,沈法荣,沈卫峰,陶军,万征,汪道文,王浩,王建安,王景峰,王勇,魏盟,温绍君,吴海英,吴同果,吴晷,吴宗贵,肖传实,谢良地,许顶立,杨天伦,杨向军,杨新春,于波,余振球,张宇清,张源明,朱建华,祝之明,邹大进

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] Yang WY, 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.
- [3] 孙宁玲,王鸿懿,廖玉华,等. 原发性高血压患者白蛋白尿与糖代

谢紊乱[J]. 中华高血压杂志, 2010, 18(12): 1138-1140.

- [4] 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]. 中华高血压杂志, 2011, 19(8): 701-743.
- [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] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013[J]. Diabetes Care, 2013, 36(Suppl 1): S11-66.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南 2010[J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(1): 后插 1-36.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK prospective diabetes study group[J]. BMJ, 1998, 317(7160): 703-713.
- [11] Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof 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.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of anti-hypertensive drugs: a network meta-analysis[J]. Lancet, 2007, 369(9557): 201-207.
- [17] Landmark K. Are the newer antihypertensive agents better and more effective than diuretics? [J]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2001, 121(6): 701-705.
- [18] 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.
- [19] 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): S3-11.

收稿日期: 2013-05-07 责任编辑: 陈小明