

欧洲肾脏病最佳实践 (ERBP) 立场声明: “改善全球肾脏病预后 (KDIGO)” 的非透析依赖慢性肾脏病血压管理临床实践指南: 临床实际应用时注意事项

Francis Verbeke¹, Elisabeth Lindley², Luc Van Bortel³, Raymond Vanholder¹, Gérard London⁴, Pierre Cochat⁵, Andrzej Wiecek⁶, Denis Fouque^{7,8} and Wim Van Biesen^{1,9}

¹Renal Division, Department of Internal Medicine, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium, ²Renal Division, Leeds Teaching Hospitals, NHS Trust, Leeds, UK, ³Heymans Institute of Pharmacology, Ghent University, Ghent, Belgium, ⁴Service d'Hémodialyse, Hôpital F.H. Manhès, Fleury-Mérogis, France, ⁵Service de Pédiatrie, Centre de Référence des Maladies Rénales Rares, Hospices Civils de Lyon and Université de Lyon, Lyon, France, ⁶Department of Nephrology, Endocrinology and Metabolic Diseases, Medical University of Silesia, Katowice, Poland, ⁷Department of Nephrology, Hôpital Edouard Herriot, 69003 Lyon, France, ⁸Université Lyon 1, INSERM U 870, Lyon, France and ⁹Methods Support Team ERBP, Renal Division, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium

Correspondence and offprint requests to: Wim Van Biesen, Methods Support Team ERBP, Renal Division Ghent University Hospital, De Pintelaan 185, 9000 Ghent; E-mail: guidelines@ERA-EDTA.org

摘要

高血压主题宽泛, 制订指南有难度, 慢性肾脏病 (CKD) 高血压的指南尤其难定。改善全球肾脏病预后 (KDIGO) 指南制订小组通过严格的方法学, 评估了所有现有依据, 该组织提出的相关建议遵循循证方法。因此, 欧洲肾脏病最佳实践 (ERBP) 工作组支持 KDIGO 指南的大部分建议。然而, 工作组认为一些附加建议更有助于临床医生开展日常工作: ①需要考虑治疗的个体化, 尤其是考虑 (心血管) 并存疾病、年龄、性别和种族; ②应当严密监测体位性头晕等不良反应, 尤其是老年患者、糖尿病患者和动脉硬化的患者; ③不应忽视限盐的重要性; ④尽管血管紧张素转换酶 (ACE) 抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂 (ARB) 仍然是高血压治疗的重要部分, 特别是对于心血管保护而言。但是在一些特定情况下 (如晚期 CKD) 和无蛋白尿的患者, ACE 抑制剂和 ARB 的作用不甚明确; ⑤由于大多数 CKD 患者需要 > 1 种降压药才能控制血压, 因此应当考虑除 ACE 抑制剂或 ARB 以外其他类别降压药物在肾脏方面的优势与劣势。

关键词: 慢性肾脏病; 欧洲肾脏病最佳临床实践; 指南; 高血压

第一章: 背景

“改善全球肾脏病预后 (KDIGO)” 的慢性肾脏病 (CKD) 高血压管理指南于 2012 年发表于国际肾脏杂志 (*Kidney International*)^[1]。针对高血压这样一个宽泛的主题制订指南是有难度的。如制订的又是 CKD 人群相关的血压管理指南, 且希望能适用于全球, 此任务就变得更为艰巨。KDIGO 指南制订组 (GDG) 通过严格的方法学评价了当前所有可获得的临床依据, 出色地完成了这项工作。KDIGO 指南开篇所概括的建议坚持了循证的方法。欧洲肾脏病最佳实践 (ERBP) 工作组成员从欧洲的视角共同评价了 KDIGO 指南, 支持其大多数建议。但工作组认为, 指南在某些领域缺乏有助于临床医生日常实践的建议。本立场声明根据每一条建议进行了要点提示, 对部分理论依据进行了扩展。本立场声明还提出了一些针对特定情况和患者治疗的述评, 尽管这些述评并非基于随机对照临床试验 (RCT), 但由于符合生理学原理或一般共识, 故仍可能是有意义的。

在任何情况下, 指南均不应被用作为一本“烹调书”。即使是基于高等级证据的建议, 也应时刻考虑其对特定患者的适用性。由于 KDIGO 指南建议

表 1. KDIGO 建议声明概要

章节	章节编号	干预 (阈值)	目标值	分级	
(2) 生活方式干预和药物治疗					
一般策略	2.1	治疗目标和药物的个体化, 影响因素包括年龄、心血管疾病、合并症、CKD 进展风险、(糖尿病) 视网膜病变和治疗耐受性		未分级	
	2.2	询问体位性头晕情况, 定期检查体位性低血压		未分级	
生活方式干预	2.3.1	达到 / 维持正常体重	BMI 20 ~ 25 kg/m ²	1D	
	2.3.2	限盐	摄入钠 < 90 mmol/d (2 g/d)	1C	
	2.3.3	锻炼计划	每周 5 次, 每次 ≥ 30 分钟	1D	
	2.3.4	限制饮酒	≤ 2 杯 / 天 (男性); ≤ 1 杯 / 天 (女性)	2D	
(3/4) 合并或不合并糖尿病的 CKD 患者 (DM-/DM+)					
	DM-/DM+	尿白蛋白 (尿蛋白) ^a	血压阈值 ^b	血压目标值 ^c	DM-/DM+
	3.1/4.1	< 30 (< 150) 药物: 无建议	> 140/90	≤ 140/90	1B/1B
	3.2; 3.3/4.2	≥ 30 (≥ 150)	> 130/80	≤ 130/80	2D; 2C/2D
	3.4; 3.5/4.3; 4.4	药物: ACE 抑制剂或 ARB			2D; 1B/2D; 1B
(5) 肾移植					
	5.1	任何	> 130/80	≤ 130/80	2D
	5.2	药物: 移植后时间、应用钙调神经磷酸酶抑制剂、白蛋白尿、合并症			未分级
(6) 儿童患者					
	6.1/6.2	任何	> 第 90 百分位数 ^d	≤ 第 50 百分位数 ^d	1C/2D
	6.3	药物: ACE 抑制剂或 ARB			2D
(7) 老年患者					
	7.1	• 个体化治疗, 年龄、合并症、其他治疗 • 逐渐加量 • 密切注意不良反应: 电解质紊乱、急性肾功能下降、体位性低血压和药物不良反应			未分级

^a 白蛋白尿和蛋白尿以 g/24 h 或 g/g 尿肌酐表示。

^b mmHg; 应持续 > 收缩压或舒张压阈值。

^c mmHg; 应持续 ≤ 收缩压或舒张压目标值。

^d 平均动脉压的阈值和目标值, 身高、年龄和性别的百分位数。

基于的证据总体水平较低(近 60% 为 D 级或未分级), KDIGO GDG 强调, 指南应被视为临床决策的“指导意见”。指南制订的目的并非为确定适合所有患者的标准方案。

ERBP 工作组支持 KDIGO 指南中的大多数建议, 因此 ERBP 工作组认可的建议未在本文中重复列出, 总结见表 1。下文讨论中所涉及研究的首字母缩写和研究特征见表 2。

第二章 : 生活方式和药物治疗

一般策略和生活方式调整

总体而言, KDIGO GDG 制定指南时并非基于

普通高血压文献提供的依据, 而总体策略和生活方式调整等少数情况存在依据。KDIGO GDG 指出, 良好的医疗实践规范应当包括发现体位性低血压、鼓励健康的生活方式和个体化治疗。由于这些治疗常识经常被忽略, 因此有必要单列一条建议以示强调。也应当强调一些重要内容如“个体化治疗”。

指南提出的建议未区分患者种族或性别。众所周知, 在黑人患者中, 钙通道阻滞剂比其他大多数药物在降压方面更为有效^[2], 推断在黑人 CKD 患者中也是如此。但为降低总心血管风险或用于有蛋白尿的情况, 仍然推荐在该人群中使用 ACE 抑制剂。

表 2. 研究缩写和特征 (将肌酐从 mg/dL 换算为 $\mu\text{mol/L}$ 时, 转换系数为 88.4)

研究	疾病和纳入标准	肾功能	年龄 (岁)	干预	<i>n</i>	随访 (年)	主要终点
RENAAL	糖尿病肾病 (2 型糖尿病); UACR \geq 300	血清肌酐 1.3 ~ 3.0 mg/dL	31 ~70	氯沙坦 vs 安慰剂	1513	3.4	肌酐倍增、ESRD 或死亡
ALLHAT	1 ~2 级高血压 + \geq 1 个其他心血管 危险因素	血清肌酐 <2.0 mg/dL	\geq 55	氯噻酮、氨氯地平、 赖诺普利或多沙唑嗪	33 357	4.9	致死性冠心病或非 致死性心肌梗死
ESCAPE	CKD + 24 h MAP > 第 95 百分位数 或服用降压药	CKD 2 ~4 期	3 ~18	强化 vs 常规降压 (固 定剂量雷米普利 + 其 他降压药物)	468	5.0	至 GFR 下降 50% 或 ESRD 的时间
HYVET	高血压 (收缩压 \geq 160 mmHg)	血清肌酐 \leq 1.7 mg/dL	\geq 80	吲达帕胺 vs 安慰剂 + 培哚普利 vs 安慰剂, 血压目标值为 150/80 mmHg	3845	2.1	致死或非致死性卒 中

n, 患者例数; UACR, 尿蛋白/肌酐比值; ESRD, 终末期肾病; MAP, 平均动脉压; GFR, 肾小球滤过率; RENAAL, 血管紧张素II受体拮抗剂氯沙坦减少非胰岛素依赖型糖尿病患者终点事件研究; ALLHAT, 降压和降脂治疗预防心脏病发作临床试验; ESCAPE: 严格控制血压和抑制ACE抑制剂对儿科患者慢性肾衰竭进展的作用; HYVET, 高龄老年人高血压临床试验。

很多晚期 CKD 患者存在血管钙化, 当以“正常”收缩压作为治疗目标时, 有舒张压过低的风险。对于这些患者, 观察器官低灌注的体征 (例如体位性头晕或冠脉低灌注所致胸痛) 尤为重要。

与其他种族相比, 黑人患者的肌肉量更大, 且男性患者通常比女性肌肉量更多, 因此仅以体重指数 (BMI) $20 \sim 25 \text{ kg/m}^2$ 来定义健康体重可能不甚合理。测定腹部脂肪含量 (例如腰围) 可能更有帮助^[3]。已有研究观察到, 在晚期 CKD 和血液透析患者中, BMI 越高, 死亡率反而越低。这种与常识相反的流行病学现象使我们无法明确在这些患者中是否应当提倡将 BMI 降至 $< 25 \text{ kg/m}^2$ 。

最后, 关于减少盐分摄入至 $< 90 \text{ mmol/d}$ 的建议应尤其受到重视, 这是由于 CKD 患者发生高血压的主要原因是肾脏处理盐负荷的能力下降。

血压测量和控制目标

CKD 血压测量的方法学问题与一般高血压人群相似, 因此 KDIGO 指南未对其进行详细阐述。但在解读临床建议时, 临床医生应牢记血压测量的一些关键点。由于几乎所有评估疗效的 RCT 均采用了“诊室”血压读数, 而有研究证实该读数随时间推移会产生很大的自发性变异, 因此指南声明 (表 1) 中“持续”一词非常重要。单次随访中应测量血压 > 1 次,

两次测量之间至少间隔 $1 \sim 2$ 分钟。如果可行, 在患者首次就诊时应当测量 > 1 次血压并测量双臂血压。

诊断高血压时确定患者的确处于血压持续升高状态, 有助于避免对偶发高血压 (例如白大衣高血压) 的患者进行误治。家庭或动态血压监测可能更能代表“真实血压”。英国国家健康和临床优化研究所 (NICE) 建议在开始应用降压药物或增加降压药物剂量之前通过动态血压或家庭血压监测确认血压升高^[4]。但采用家庭或动态监测方法评估血压的 RCT 还很有限。另外, 家庭或动态监测血压的目标值更低 (至少低 $5 \sim 10 \text{ mmHg}$), 这一点在与患者沟通家庭血压监测时应清晰讲解。

在关于治疗达标的建议声明中, 也出现了“持续”一词。ERBP 工作组并不确定该措辞是否合适, 因为这意味着患者在所有时间点和所有情况下的血压均低于指定的目标值。可能这并非该条建议的本意, 因为这违背了单例患者血压读数呈高斯分布的现象。这一说法也与关于诊断方法的建议相矛盾, 因为后者认可了预期血压会有一些波动。ERBP 工作组建议治疗目标应设定为“在静息状态下, 大多数时间的血压低于目标值”。

血压管理中另一个常被忽视的方面是时间因素。高血压是一种慢性疾病, 病程越长, 血压达到理想目标所需的时间就越长。由于长期高血压的患者动

脉系统已经发生重构来适应血压升高, 因此应避免快速降压。血压自我调节曲线朝更高的压力负荷偏移, 使患者对低血压不良反应更敏感。如前所述, CKD 患者中血管僵硬升高者常见, 因此这一点在 CKD 患者中尤其明显。

最后, 临床医生应注意, 在有严重动脉粥样硬化和动脉僵硬升高的患者中, 通过示波法测量血压可能得出错误读数^[5]。

降压药物的选择

ACE 抑制剂和 ARB 与许多其他指南相同, KDIGO CKD 高血压管理指南也优先推荐 ACE 抑制剂和 ARB, 尤其是对于有蛋白尿的患者。最初出于制造商的利益, 开展了多项 RCT, 因此此类药物目前有很多证据支持。但 ACE 抑制剂相较于 ARB 的优效性是否仅反映在前者血压控制更佳上, 而非类效应, 关于这一点尚存争议。

另一项较大的争议在于 ACE 抑制剂和 ARB 不能或应不应该联合用药。KDIGO GDG 并未提出特殊建议, 但是建议未来的研究应进一步探索该问题。NICE 高血压指南^[4]明确指出 ACE 抑制剂和 ARB 不应联用。ERBP 工作组认为 NICE 指南的建议是合理的, 因为一些大型临床试验证实, 在不同水平阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统有害(高钾血症)^[6,7], 而且缺乏证实联合用药可以获益的研究。基于相同的原因, 也不推荐直接肾素抑制剂与 ACE 抑制剂或 ARB 联用。值得注意的是, 欧洲药品管理局(EMA)从 2013 年 5 月开始了对肾素-血管紧张素系统抑制剂联合应用的评估(EMA/291202/2013)。

另一项争议的焦点在于权衡 CKD 4~5 期患者启动或继续 ACE 抑制剂和 ARB 治疗对残存肾功能的获益和潜在弊端。在第 8 章(第 8.5 节)中, KDIGO GDG 指出目前的证据不支持停用 ACE 抑制剂和 ARB。这是基于针对 RENAAL 研究^[8]的一项事后分析(表 2)和在中国非糖尿病 4 期 CKD 患者中开展的一项 RCT^[9], 这两项研究分别显示应用 ARB 和 ACE 抑制剂的患者获得较好的肾脏转归, 病死率较低。但考虑到 RCT 的患者选择更严格, 随

访更密切, 可能在最大程度上降低严重不良事件(如危险水平的高钾血症、急性肾功能下降或低血压等)风险, 因此上述研究的普适性仍有疑问。在 RENAAL 研究和中国的 RCT 研究中, 患者相对年轻(平均年龄分别为 60 岁和 45 岁), 基线时均为中度高血压(收缩压为 154 mmHg 和 152 mmHg 左右), 在血压和安全性方面为 ACE 抑制剂和 ARB 治疗留有一定余地。相比之下, 一项在血压水平较低(134/69 mmHg)和 CKD 更严重(平均 eGFR 为 16 mL/min)的老年患者(平均年龄 73 岁)中开展的观察性研究发现, 停用 ACE 抑制剂/ARB 之后, 62% 的患者估算肾小球滤过率(eGFR)升高 > 25%, 37% 的患者 eGFR 升高 > 50%^[10]。该结果提示, 在无其他硬性适应证(如心力衰竭)的晚期 CKD 患者, 尤其是肾血管病患者(不会被纳入 RCT)或停用 ACE 抑制剂/ARB 可以延迟或避免肾脏替代治疗的患者中, 需要考虑停用 ACE 抑制剂/ARB。

由于大多数 CKD 患者需要应用 > 1 种药物来控制血压, 因此本文也针对其他类型药物作一评述。

钙通道阻滞剂 除 ACE 抑制剂和 ARB 外, 非二氢吡啶类钙通道阻滞剂(CCB)也被证实能减少蛋白尿^[11,12]。与之相反, 二氢吡啶类 CCB 使肾脏的自我调节功能完全丧失^[13], 而 CKD 患者的肾脏自我调节已经受损, 因此单用该药治疗可能会加重蛋白尿。根据 ERBP 工作组的意见, 对于有蛋白尿的患者, 可以在 ACE 抑制剂或 ARB 的基础上加用非二氢吡啶类 CCB 或以后者作为可选治疗。在该情况下, 如果不联合应用 ACE 抑制剂或 ARB, 不应单独应用二氢吡啶类 CCB。

β 阻滞剂 在 NICE 指南中, β 阻滞剂不再被作为普通高血压人群的一线治疗选择^[4]。但问题在于这是否只是针对阿替洛尔这一在 RCT 中最常被用作对照的药物。约 20 年前已经发现, 每日一次阿替洛尔的用药方案在许多患者中不能实现 24 h 降压的效果。患者一天中有数个小时容易发生血压升高, 也可能发生 β 阻滞剂撤药效应^[14]。尚不明确阿替洛尔和更早上市的短效 β 阻滞剂的负面效应的产生是由于 β 阻滞作用还是由于 β 阻滞作用不能持续存在。另外, CAFÉ-ASCOT 研究发现, 与其他降压药相比, 传统

β 阻滞剂对中心动脉压的影响更小，这可能是 β 阻滞剂对硬终点作用较差的另一个原因^[15]。但 β 阻滞剂并非一类完全一致的药物，部分 β 阻滞剂（如塞利洛尔、卡维地洛和奈必洛尔）具有扩血管作用，且并不具备前述的不良特性。与阿替洛尔相比，除扩血管作用和长效特性外，奈必洛尔还能够减慢心率^[16]，与地尔硫卓等非二氢吡啶类 CCB 联用时可能有益。

在猝死风险较高的晚期 CKD 患者中，除降压作用外， β 阻滞剂还能够通过减轻肾上腺素能刺激增加导致的交感神经功能亢进和预防室性心律失常，带来额外获益^[17,18]。

利尿剂 氢氯噻嗪（HCTZ）是应用最为广泛的噻嗪类利尿剂，常以 12.5 ~ 25 mg/d 的剂量作为固定剂量复方制剂的组分之一。但 NICE 指南^[4] 优先推荐有噻嗪样作用的药物，如氯噻酮和呋达帕胺，其原因也是该类药物可能对 CKD 人群有益。HCTZ 仅有 ≥ 25 mg/d 剂量下的硬终点数据，该剂量下代谢不良反应也更为明显，相比之下噻嗪样利尿剂的疗效证据更多。氯噻酮的药效比 HCTZ 强 1.5 ~ 2 倍，作用时间也更长^[19]。在最大规模的高血压研究（纳入 > 30 000 例患者）——ALLHAT 研究中^[20]，与氨氯地平或赖诺普利相比，氯噻酮 12.5 ~ 25.0 mg/d 能同样有效地预防致死性冠心病或非致死性心肌梗死。在高龄老年人高血压临床试验（HYVET）中^[21]，呋达帕胺降压治疗（可选择联合或不联合培哚普利）可使 3845 例 ≥ 80 岁的患者致死性或非致死性卒中的发生率降低 30%，使心血管死亡和全因死亡率分别降低 23% 和 21%。另一项多中心临床试验也显示，呋达帕胺联合培哚普利能够降低卒中风险^[22]。与 HCTZ 相比，呋达帕胺不影响血糖和血脂^[23]，但排钾作用更为明显^[24]，可能尤其适合在 CKD 患者中与 ACE 抑制剂或 ARB 联用。

由于容量超负荷几乎总是高血压的主要原因之一，袢利尿剂尤其适合晚期 CKD（4 ~ 5 期）患者的高血压治疗。考虑到肾衰竭时肾小球滤过率下降以及在有蛋白尿的情况下药物在肾小管内与蛋白质结合，袢利尿剂的剂量应当足够大。

在螺内酯的应用方面，KDIGO GDG 未提供明

确建议，但建议未来的研究应探索其作为附加治疗的地位。ERBP 工作组认为该建议合理，目前有几项相关临床试验正在进行中。

其他治疗方法

最近，有研究提出肾脏去神经治疗可以作为一种降压的方法。该技术尚在早期研发阶段，有关其对硬终点（如肾功能障碍进展、心血管终点或死亡）长期作用的证据还有限。ERBP 工作组建议，肾脏去神经治疗应仅用于设计良好的随机对照临床试验。

第三章和第四章：合并和不合并糖尿病的成年 CKD 患者的血压管理

在许多用于评估总心血管风险的表格和评分系统中，存在 CKD（ ≥ 3 期）或糖尿病的患者无论其他危险因素水平如何，均被归入最高风险组。因此，过去指南开始推荐该人群在治疗心血管危险因素（包括高脂血症和高血压）时应采用更低阈值和目标值。在此之前，关于合并或不合并糖尿病、大量蛋白尿或微量蛋白尿以及不同 CKD 分期的患者中的各种血压管理建议并无差异。

在最新版 KDIGO 血压指南中，有或无微量白蛋白尿（或等量蛋白尿）已经成为对目标血压水平进行分层的原则性标准。例如，KDIGO 目前推荐所有无微量白蛋白尿的 CKD 患者降压目标值为 140/90 mmHg，包括合并糖尿病和 / 或晚期 CKD（ ≥ 3 期）的患者。这与大多数现行指南有差异，后者推荐此类患者采用更低的降压目标值。根据患者测得的白蛋白尿水平来指导血压管理与个体化治疗理念相契合，但必须承认白蛋白尿并非唯一需要考虑的因素。KDIGO GDG 强调也应当考虑在第二章提到的因素，例如年龄和心血管合并症。还应强调，这里考虑的仅为治疗前的白蛋白尿情况，而非白蛋白尿随时间或治疗的变化情况。

第五章：肾移植受者的血压管理

与 KDIGO 肾移植受者指南一致，该人群中推

荐的血压目标值为 $\leq 130/80$ mmHg。由于该目标值基于观察性研究，因此推荐级别为 2D 级。但 ERBP 工作组质疑该目标是否现实，且是否“人人适用”。在一个未经选择的肾移植患者队列（来自比利时两家三级医院，最初因参与动脉僵硬度预测价值研究被招募入组）中^[25]，仅有 37.5% 的患者血压达到了目标值，应用抗高血压药物数量的中位值为 2（个人数据）。另外，队列中 20% 的受试者 > 65 岁，这些患者适用于老年患者的高血压管理建议（见下文），31% 的患者既往有心血管病史。

肾移植患者中降压药物的选择并不单一。肾移植后第一个月内通常会避免应用 ACE 抑制剂和 ARB，因为两者可影响血液动力学从而使血清肌酐升高，此时难以与急性排斥反应鉴别。另一方面，CCB（尤其是非二氢吡啶类 CCB）可能影响免疫抑制药物 [如钙调神经磷酸酶抑制剂和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）抑制剂] 的水平。

第六章：儿童 CKD 患者的血压管理

对于成人，KDIGO GDG 建议的起始降压治疗阈值和降压目标值相同。对于儿童，KDIGO GDG 建议在血压超过同身高、同年龄和同性别儿童第 90 百分位数以上时起始降压治疗，降压目标值为 \leq 第 50 百分位数。这一做法会导致我们在治疗血压处于起始治疗阈值和目标值之间的儿童时出现混乱。在儿童中推荐以 ACE 抑制剂或 ARB 作为一线降压药物，无论蛋白尿水平如何。ERBP 工作组指出，这一建议可能是不合适的，尤其是在没有明显蛋白尿时，因为该建议的证据仅来自一项 RCT（严格控制血压和抑制 ACE 抑制剂对儿科患者慢性肾衰竭进展的作用）^[26]。在该研究中，两组患者均接受了最大固定剂量雷米普利，因此无法确定 ACE 抑制剂治疗的潜在优效性。

第七章：老年 CKD 患者的血压管理

HYVET 临床试验^[21]对高血压指南有重要影响，为 ≥ 80 岁患者积极降压治疗的建议提供了证据。与 HYVET 临床试验同年发表的大型前瞻性荟萃分析提示， < 65 岁和 ≥ 65 岁患者降压的获益相似。这些数

据驳斥了“无明显并存疾病的老年患者接受高血压治疗弊大于利”的观念，而这一观念实际上并无证据支持。但 HYVET 研究人群并非（典型的）CKD 人群，因为血清肌酐 > 1.7 mg/dL (> 170 μ mol/L) 的患者被排除在外。另外，HYVET 临床试验仅仅纳入了无心血管疾病且全身健康状况良好的患者。另外，需要注意的是，干预组患者的血压达到了 145/79 mmHg，远超过收缩压 140 mmHg 的常规目标值。因此，HYVET 研究的结果不能被直接推及老年 CKD 患者。两项在亚洲人群中开展的 RCT 未能发现与严格控制血压（收缩压 < 140 mmHg）相比收缩压目标值升至 140 ~ 150 mmHg 能带来更多获益。因此，在体质虚弱的老年人群中，应当采用个体化治疗以平衡潜在获益和风险。一个共同的原则是，应当尽力尝试治疗老年患者的高血压，但仅仅是在对治疗耐受良好且安全的情况下。例如，体位性头晕可导致跌倒和相关骨折，跌倒和骨折本身会导致较高的死亡风险。尽管有关舒张压 J 型危险曲线的争论还在继续^[27]，但是还应当降低收缩压的同时考虑舒张压。需要特别注意单纯收缩期高血压和冠心病患者，两者在 CKD 患者中均相当常见。

结论

KDIGO GDG 通过严谨和透明的方法学，评价了当前有关 CKD 高血压管理的所有证据。KDIGO GDG 的建议是在采用严格的数据选择标准并对证据进行分级后制订的。ERBP 工作组支持建议声明的中心思想。但工作组也期望临床医生注意一些能够提高指南临床相关性的问题：

- 个体化治疗至关重要，需要考虑（心血管）合并症、年龄、性别和人种。
- 应严密监测体位性低血压，尤其是老年人、糖尿病患者和动脉硬化的患者。
- 强调限盐的重要性。
- 尽管 ACE 抑制剂和 ARB 仍是降压治疗的基石，但其在特定情况下的应用仍有争议，例如晚期 CKD 和无蛋白尿的患者。
- 因为大多数 CKD 患者需要 > 1 种降压药物才能控制血压，因此不应忽视除 ACE 抑制剂或 ARB 以

外的降压药物在特定（肾脏）方面的优势。

- 无论患者有无糖尿病或 CKD 分期如何，白蛋白尿 / 蛋白尿水平已经成为对降压目标值进行分层的主要标准，但不应忽视在一般策略中提到的其他重要危险因素。
- 老年 CKD 患者是一个庞大群体且人数正在不断增加，该人群的最佳起始降压治疗的阈值和降压目标值仍有待确定。

致谢

Among the authors, R.V., G.L., E.L., P.C., A.W., D.F. and W.V.B. are members of the ERBP Advisory Board. Other members of the ERBP Advisory Board are D. Abramovicz, J.B. Cannata, A. Covic, K.U. Eckardt, O. Heimbürger, K.J. Jager, S. Jenkins, E.J. Lindley, F. Locatelli, G. London, A. Marti, G. Spasovski, J. E. Tattersall, C. Wanner and C. Zoccali. This document has been submitted for comments to, and approved by, the Advisory Board of ERBP.

利益冲突声明

F.V. and L.V.B.: none declared. The declarations of R.V., G.L., P.C., A.W., D.F. and W.V.B. can be found at www.European-renal-best-practice.org.

参考文献

1. KDIGO Blood Pressure Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012; 2(Suppl.): 337–414
2. Brewster LM, van Montfrans GA, Kleijnen J. Systematic review: antihypertensive drug therapy in black patients. *Ann Intern Med* 2004; 141: 614–627
3. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM *et al*. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640–1645
4. National Clinical Guideline Center. The clinical management of primary hypertension in adults. Commissioned by the National Institute of Health and Clinical Excellence. *Hypertension Clinical Guideline 127* 2011 (NICE CG 127), 2011. <http://publications.nice.org.uk/hypertension-cg127/guidance#diagnosing-hypertension-2>
5. van Popele NM, Bos WJ, de Beer NAM *et al*. Arterial stiffness as underlying mechanism of disagreement between an oscillometric blood pressure monitor and a sphygmomanometer. *Hypertension* 2000; 36: 484–488
6. Yusuf S, Teo KK, Pogue J *et al*. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–1559
7. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ *et al*. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367: 2204–2213
8. Remuzzi G, Ruggenenti P, Perna A *et al*. Continuum of renoprotection with losartan at all stages of type 2 diabetic nephropathy: a post hoc analysis of the RENAAL trial results. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3117–3125
9. Hou FF, Zhang X, Zhang GH *et al*. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 2006; 354: 131–140
10. Ahmed AK, Kamath NS, El KM *et al*. The impact of stopping inhibitors of the renin-angiotensin system in patients with advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3977–3982
11. Smith AC, Toto R, Bakris GL. Differential effects of calcium channel blockers on size selectivity of proteinuria in diabetic glomerulopathy. *Kidney Int* 1998; 54: 889–896
12. Bakris GL, Weir MR, Secic M *et al*. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int* 2004; 65: 1991–2002
13. Griffin KA, Picken MM, Bakris GL *et al*. Class differences in the effects of calcium channel blockers in the rat remnant kidney model. *Kidney Int* 1999; 55: 1849–1860
14. Neutel JM, Schnaper H, Cheung DG *et al*. Antihypertensive effects of beta-blockers administered once daily: 24-hour measurements. *Am Heart J* 1990; 120: 166–171
15. Williams B, Lacy PS, Thom SM *et al*. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213–1225
16. Zanchetti A. Clinical pharmacodynamics of nebulivol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients. *Blood Press Suppl* 2004; 1: 17–32
17. Neumann J, Ligtenberg G, Klein II *et al*. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: pathogenesis, clinical relevance, and treatment. *Kidney Int* 2004; 65: 1568–1576
18. Bleyer AJ, Hartman J, Brannon PC *et al*. Characteristics of sudden death in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 69: 2268–2273
19. Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability. *Hypertension* 2004; 43: 4–9
20. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–2997
21. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE *et al*. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887–1898
22. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–1041
23. Ambrosioni E, Safar M, Degaute JP *et al*. Low-dose antihypertensive therapy with 1.5 mg sustained-release indapamide: results of randomised double-blind controlled studies. European study group. *J Hypertens* 1998; 16: 1677–1684
24. Krum H, Skiba M, Gilbert RE. Comparative metabolic effects of hydrochlorothiazide and indapamide in hypertensive diabetic patients receiving ACE inhibitor therapy. *Diabet Med* 2003; 20: 708–712
25. Verbeke F, Marechal C, Van LS *et al*. Aortic stiffness and central wave reflections predict outcome in renal transplant recipients. *Hypertension* 2011; 58: 833–838
26. Wuhl E, Trivelli A, Picca S *et al*. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med* 2009; 361: 1639–1650
27. Messerli FH, Panjath GS. The J-curve between blood pressure and coronary artery disease or essential hypertension: exactly how essential? *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1827–1834

Received for publication: 3.5.2013; Accepted in revised form: 22.6.2013