

文章编号: 1004-0374(2010)11-1081-02

· 特约综述 ·

推广循证医学, 为医疗卫生决策提供证据

侯凡凡

(南方医科大学肾脏病研究所, 南方医院肾内科, 广州510515)

人类进入21世纪, 人口老龄化, 慢性病负担日益加重, 人们对医疗卫生服务的期望不断提高, 而医疗卫生资源却相对短缺。如何充分利用现有资源, 不断提高医疗卫生服务的质量和效率, 已成为世界各国面临的重大问题。循证医学(evidence-based medicine)的诞生为摆脱医疗卫生服务的困境提供了重要途径。

循证医学是关于如何遵循科学证据进行医疗卫生决策的科学, 强调临床实践和一切医疗卫生活动都应基于现有最好的科学研究证据。20世纪末, 这一概念提出后席卷整个医学界, 彻底改变了医学实践的模式。现代医疗实践中许多重要决策和变革都是应用循证医学的结果。循证医学的实施加速了有效医疗方法的推广和无效干预措施的淘汰, 提高了医疗服务质量和效率, 在世界范围内推动了医疗实践的改革和卫生管理的重新定位。

获取医疗实践证据有多种途径。临床随机对照研究(RCT)是评估干预效果最严谨的方法。许多临床实践中被广泛采用的治疗方法, 如他汀类降脂药降低冠心病风险等, 都是根据高质量RCT研究证据作出的干预决策。我国临床学界目前在开展RCT研究方面与发达国家相比仍存在很大差距。

我们近年通过临床RCT研究, 为慢性肾脏病患者的治疗提供了新策略。慢性肾脏病是一组由糖尿病、高血压、炎症或代谢性肾脏病变引起的进行性发展的常见疾病。我国成人发病率10%~12%, 主要病因是非糖尿病慢性肾脏病。慢性肾脏病的最终后果是发展为终末期肾衰竭(即尿毒症)。尿毒症患者只能依赖透析或肾移植存活, 治疗耗费大量卫生资源。据统计, 终末期肾衰竭患者占医疗人群6%, 其治疗费用却占医疗预算的24%。2008年, 我国不完全统计的透析患者人数已超过10万, 每年仅用于透析的治疗费用超过80亿元。因此, 慢性肾脏病已成为全球公共健康问题。

延缓慢性肾脏病进展是降低终末期肾衰竭发生率的重要措施。已证实肾素-血管紧张素系统(RAS)活化是慢性肾脏病进展的重要机制, 阻断RAS的药物对早期慢性肾脏病有肾脏保护作用。然而, 传统概念认为, 慢性肾脏病进展至晚期时(血清肌酐值 $> 3 \text{ mg/dl}$)RAS阻断剂治疗不仅无效, 还可能造成不良反应, 故80%该期患者未能接受肾脏保护治疗。我国是人口大国, 但又是医疗资源相对匮乏的发展中国家, 在需要治疗的尿毒症患者中仅10%能够接受透析或肾移植治疗。这就提出一个迫切需要解决的问题: 能否用药物治疗延缓慢性肾脏病的进展。我们从1999年起开始对“血管紧张素转换酶抑制剂贝那普利治疗晚期慢性肾脏病的疗效和安全性”展开RCT研究(ESBARI研究, No. NCT00270426)。

这是一项前瞻性、双盲、随机、安慰剂对照研究。观察对象包括422例伴有持续蛋白尿和慢性肾功能不全的非糖尿病慢性肾脏病患者。入选者根据血清肌酐值水平被分成两大组: $1.5 \sim 3.0 \text{ mg/dl}$ 为第一组, $3.1 \sim 5.0 \text{ mg/dl}$ 为第二组。所有入选者均接受8周前期处理, 口服贝那普利 20 mg/d , 如血压超过 $130/80 \text{ mmHg}$ 则加用RAS阻断剂之外的其他降压药以使血压达到 $130/80 \text{ mmHg}$ 的靶目标。每周测定受试者血压、血清肌酐以及血钾水平。用药后血清肌酐升高 $< 30\%$, 血钾 $< 5.6 \text{ mmol/L}$ 且无不良反应者经3周洗脱期后进入正式试验期。在正式试验期, 第二组患者被随机分为贝那普利(20 mg/d)和安慰剂治疗组, 第一组患者口服贝那普利(20 mg/d)作为平行对照。所有受试者平均观察时间3.4年, 随访脱落率低于10%。该研究以肾脏预后硬终点(死亡或进入终末期肾衰竭)作为主要终点, 以尿蛋白排泄率和肾功能变化作为次要终点。研究结果表明, 与安慰剂组相比, 贝那普利治疗使晚期非糖尿病慢性肾脏病发展至终末期肾衰竭的风险降低了43%; 尿蛋白排泄量减少60%; 使晚期肾脏病进

入透析的时间延长1倍。贝那普利的这一作用不完全依赖其降压效应。该研究还证实, 尽管接受贝那普利治疗的晚期肾脏病患者出现高钾血症等不良反应的比例高于早期肾脏病患者, 但在晚期肾脏病患者中, 贝那普利和安慰剂治疗组的不良事件率无显著差异, 表明该治疗耐受性良好。ESBARI研究首次证实, 血管紧张素转化酶抑制剂有效、安全地降低晚期非糖尿病慢性肾脏病发展至终末期肾衰竭的危险性。结果于2006年发表于*N Engl J Med*, 该杂志同期刊登述评, 称“这项研究改变了晚期慢性肾脏病禁用RAS阻断剂的传统概念, 是改变我们对晚期慢性肾脏病治疗策略的时候了”。论文发表后一年, *Ann Intern Med*在“内科学进展”中将该研究作为“2006年对内科临床实践最重要的论著”进行介绍, 并指出其研究结论已被考虑作为更改临床实践的根据。经过2年临床应用, 2008年*Ann Intern Med*在“肾脏病学进展”中将ESBARI研究列为“近年对肾脏病临床实践最重要的论著”之一, 指出其结论已被作为临床实践指南的根据。

ESBARI研究提示, RAS阻断剂的肾脏保护作用与其减少蛋白尿有关而不完全依赖其降压作用, 而常规剂量的RAS阻断剂不能有效减少蛋白尿。由此提出一系列新问题: 肾脏保护该用多大剂量的RAS阻断剂; 增加RAS阻断剂的剂量能否更有效地保护肾脏而不增加副作用; 我国现有的两类RAS阻断剂——血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素受体抑制剂(ARB), 哪一类对肾脏的保护作用更好。为了回答上述问题, 我们接着展开了第二项RCT研究“抗蛋白尿剂量的RAS阻断剂对慢性肾功能不全患者的肾脏保护作用”(ROAD研究, No. NCT00338091)。

ROAD研究是一项前瞻性、随机、终点分析设盲的临床试验。观察对象包括360例伴有大量蛋白尿和肾功能减退的非糖尿病慢性肾脏病患者。入选者被随机分为4组, 分别接受常规剂量的ACEI(贝那普利, 10 mg/d)或ARB(氯沙坦, 50 mg/d)和逐步增加剂量的ACEI(贝那普利, 10~40 mg/d)或ARB(氯沙坦, 50~200 mg/d), 平均随访时间3.7年。主要终点为血清肌酐倍增、进入终末期肾衰竭或死

亡。研究结果证实: 大剂量ACEI和ARB组进入终末期肾衰竭的风险较常规剂量组降低51%~53%, 但在同等剂量治疗组, ACEI和ARB的肾脏保护作用无显著差异。ROAD的剂量滴定研究还为确定中国患者群ACEI和ARB降低蛋白尿的最佳治疗剂量提供了依据。该研究结果2007年发表在*J Am Soc Nephrol*, 首次用临床证据证实, 根据降蛋白尿的效应增加ACEI或ARB的剂量能更有效地延缓肾脏病进展, ACEI和ARB具有同等肾脏保护疗效。

近年有学者提出, 联合应用ACEI和ARB能从不同水平更有效地阻断RAS系统, 理论上能更有效地保护脏器功能。临床资料也证实, 联合应用ACEI和ARB治疗更有效地减少蛋白尿。然而, 对联合用药的安全性却存在很大争议。有些临床研究证实, 联合应用ACEI和ARB增加心血管高危人群的死亡率, 而联合用药对慢性肾脏病进展的影响目前尚无资料。为了回答晚期肾脏病能否联合应用ACEI和ARB这个临床实践中的重要问题, 我们于2009年展开了“联合应用RAS阻断剂治疗晚期慢性肾脏病患者的安全性研究”(SDBRAS研究, No. NCT00630708)。

正在进行的SDBRAS研究是一项前瞻性、多中心、随机、终点设盲试验。观察对象预计包括306例伴有大量蛋白尿和肾功能不全的非糖尿病慢性肾脏病患者。入选者被随机分为3组: 单独用ACEI治疗组(贝那普利, 20 mg/d); 单独用ARB治疗组(氯沙坦, 100 mg/d); 联合应用ACEI和ARB治疗组(贝那普利10 mg/d加氯沙坦50 mg/d)。第一期研究随访6个月, 以肾功能、血钾和尿蛋白排泄率变化为主要终点; 第二期研究继续随访3年, 以肾脏预后为主要终点。我们期待SDBRAS的研究结果能为进一步提高肾保护疗效提供新证据。

总之, 我们根据一系列临床RCT研究提供的证据, 证实合理应用RAS阻断剂能有效延缓晚期非糖尿病慢性肾脏病进展至终末期肾衰竭的危险性, 为延缓慢性肾脏病进展提供了新的临床干预策略。

我们的工作也是一个范例, 表明根据临床研究提供的证据进行医疗实践将显著提高医疗卫生活动的质量和效率, 将科学知识和信息转化成卫生资源。