

氯沙坦联合苯溴马隆治疗肾脏疾病并高尿酸血症临床研究*

石秀祯¹, 王玉梅², 刘金凤^{3△}

(1. 长江航运总医院, 湖北 武汉 430000; 2. 华中科技大学同济医学院附属协和医院, 湖北 武汉 430022;
3. 江苏省徐州市中心医院, 江苏 徐州 221000)

摘要:目的 探讨氯沙坦联合苯溴马隆治疗肾脏疾病并高尿酸血症的临床疗效及安全性。方法 选取长江航运总医院肾内科2015年1月至2017年4月收治的肾脏疾病并高尿酸血症患者160例,按随机数字表法分为观察组、对照组、氯沙坦组和苯溴马隆组,各40例。对照组采用常规治疗,观察组加用氯沙坦联合苯溴马隆,氯沙坦组加用氯沙坦治疗,苯溴马隆组加用苯溴马隆治疗,随访6个月。结果 观察组患者的血尿酸水平显著低于其余3组,血清肌酐(SCr)显著低于对照组及苯溴马隆组,血尿酸氮(BUN)显著低于其余3组,微量白蛋白尿(mAlb)显著低于其余3组($P=0.000<0.05$);4组不良反应发生率比较无显著差异($P>0.05$),观察组不良反应严重程度显著低于氯沙坦组及苯溴马隆组,但高于对照组($P<0.05$)。结论 采用氯沙坦联合苯溴马隆治疗肾脏疾病并高尿酸血症可显著降低血尿酸、SCr、BUN、mAlb,同时联合治疗的不良反应严重程度低于单纯服用氯沙坦或苯溴马隆,安全性更高。

关键词:氯沙坦;苯溴马隆;高尿酸血症;肾脏疾病;安全性;疗效

中图分类号:R969.4;R983+.2

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)15-0044-03

Clinical Study on Losartan Combined with Benzbromarone in the Treatment of Renal Diseases Complicated with Hyperuricemia

SHI Xiuzhen¹, WANG Yumei², LIU Jinfeng³

(1. General Hospital of the Yangtze River Shipping, Wuhan, Hubei, China 430000; 2. Union Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, China 430022; 3. Xuzhou Central Hospital, Xuzhou, Jiangsu, China 221000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and safety of losartan combined with benzbromarone in the treatment of renal diseases complicated with hyperuricemia. **Methods** Totally 160 patients with renal diseases complicated with hyperuricemia admitted to the Department of Nephrology in General Hospital of the Yangtze River Shipping from January 2015 to April 2017 were selected and divided into the observation group, control group, losartan group and benzbromarone group according to the random number table method, 40 cases in each group. The patients in the control group were given routine treatment, on this basis, the patients in the observation group were given losartan combined with benzbromarone, the patients in the losartan group were given losartan, and the patients in the benzbromarone group were given benzbromarone alone. All the patients were followed up for six months. **Results** The level of serum uric acid in the observation group was significantly lower than that in the other three groups, the level of serum creatinine(SCr) in the observation group was significantly lower than that in the control group and benzbromarone group, the level of blood uric acid nitrogen(BUN) in the observation group was significantly lower than that in the other three groups, and the level of microalbuminuria(mAlb) in the observation group was significantly lower than that in the other three groups($P=0.000<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions among the four groups($P>0.05$). The severity of adverse reactions in the observation group was significantly lower than that in the losartan group and benzbromarone group, but which was higher than that in the control group($P<0.05$). **Conclusion** Losartan combined with benzbromarone can significantly reduce the levels of serum uric acid, SCr, BUN and mAlb in patients with renal diseases complicated with hyperuricemia. The adverse reactions induced by combined treatment are lower than those induced by losartan or benzbromarone alone, and the safety was higher.

Key words: losartan; benzbromarone; hyperuricemia; renal disease; safety; efficacy

肾脏疾病并高尿酸血症的发病机制是患者肾组织血管内皮细胞受损,引起次黄嘌呤、嘌呤氧化酶升高,出现血尿酸增多^[1];同时,由于局部乳酸增多、肾小球硬化、肾小球滤过率下降等原因,引起血尿酸排泄减少^[2]。

临床以饮食调整、药物治疗为主^[3],药物治疗主要有抑制尿酸生成的别嘌醇、非布司他及促进尿酸排泄药物苯溴马隆等^[4]。氯沙坦作为具有肾脏保护作用的血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂,可通过抑制尿酸盐阴离子转运

*基金项目:湖北省卫生计生委2015~2016年度科研项目西医类一般项目[WJ2015MB013]。

第一作者:石秀祯,女,硕士研究生,主治医师,研究方向为肾脏疾病的诊治,(电话)027-82451213(电子信箱)153546463@qq.com。

△通信作者:刘金凤,女,大学本科,主治医师,研究方向为肾脏疾病的诊治,(电子信箱)530913370@qq.com。

体1(URAT1)活性而促进尿酸排泄,延缓肾脏疾病进展^[5],但对患者的尿酸排泄作用相对较弱^[6]。降尿酸药物并不能起到延缓肾脏疾病进展的作用^[7-8]。因此,延缓肾脏疾病进展同时降低尿酸水平需联合用药。本研究中对比了氯沙坦联合苯溴马隆治疗与常规治疗肾脏疾病并高尿酸血症的临床效果及安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《中国肾脏疾病高尿酸血症诊治实践指南(2017版)》中肾脏疾病高尿酸血症的诊断标准^[9];年龄40~70岁;本研究经医院医学伦理委员会批准。

排除标准:氯沙坦或苯溴马隆过敏;妊娠期、哺乳期;肾结石及肾小球滤过率低于20 mL/min。

病例选择与分组:选取长江航运总医院肾内科2015年1月至2017年4月收治的肾脏疾病并高尿酸血症患者160例。按随机数字表法分为观察组、对照组、氯沙坦组、苯溴马隆组,各40例。4组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 4组患者一般资料比较($n=40$)

项目	观察组	对照组	氯沙坦组	苯溴马隆组	χ^2/F 值	P 值
性别(男/女,例)	26/14	25/15	26/14	27/13	0.261	0.967
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	56.70±8.58	54.15±9.36	54.70±8.38	53.90±8.09	0.869	0.459
尿酸($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	491.69±15.27	492.36±16.23	489.39±14.39	492.14±14.76	0.324	0.808
SCr($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	89.69±8.13	89.34±7.89	89.52±6.98	88.76±7.46	0.112	0.953
BUN($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	8.45±1.22	8.46±1.21	8.39±1.34	8.42±1.40	0.024	0.995
mAlb($\bar{x} \pm s$,mg/L)	4.89±0.76	4.90±0.79	4.76±0.68	4.79±0.71	0.367	0.777
病理分型						
排泄不良型	24(60.00)	25(62.50)	23(57.50)	25(62.50)	1.153	0.979
[例(%)]						
生成过多型	3(7.50)	4(10.00)	3(7.50)	2(5.00)		
混合型	13(32.50)	11(27.50)	14(35.00)	13(32.50)		

注:SCr为血肌酐,BUN为血尿素氮,mAlb为微量白蛋白尿。

1.2 方法

对照组采用常规治疗,高嘌呤饮食、严格限酒、减肥至理想体质量、保证充足饮水、尿量维持在2 000 mL以上、尿液的pH为6.2~6.8,避免应用升尿酸药物,并口服碳酸氢钠片(山西太原药业有限公司,国药准字H14022119,规格为每片0.5 g)0.5 g,每日3次;氯沙坦组在常规治疗基础上加用氯沙坦片(扬子江药业集团四川海蓉药业有限公司,国药准字H20080371,规格为每片50 mg)50 mg,每日1次,口服;苯溴马隆组在常规治疗基础上加用苯溴马隆片(常州康普药业有限公司,国药准字H19990335,规格为每片50 mg)50 mg,每日1次,早餐时服用;观察组在常规治疗基础上加用氯沙坦

联合苯溴马隆治疗,首先服用氯沙坦钾片(用法用量同氯沙坦组)30 d,然后服用苯溴马隆片30 d(用法用量同苯溴马隆组),两药间隔交替治疗。4组均用药6个月,同时随访。

1.3 观察指标

依据新制订药品不良反应严重程度分级计分。1分:轻微药品不良反应,停药后好转;2分:患者出现短暂损害,无需住院干预,容易恢复;3分:短暂损害,需要住院或延长住院时间(7 d以上);4分:永久性损害(系统或器官永久性损害,“三致”残疾等);5分:存在生命危险(窒息、休克、昏迷、紫绀等急救患者);6分:死亡。

观察患者治疗前后血尿酸、SCr、BUN、mAlb各肾功能指标变化,并采用SHM30-50型全自动生化仪(迈瑞公司)检测,检测所用试剂为仪器配套产品。统计不良反应发生情况(如低血压、头晕、胃肠道反应、皮疹),并对严重程度进行评分。

1.4 统计学处理

采用SPSS 24.0统计学软件分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用方差分析,行 t 检验;计数资料采用率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2和表3。

表2 4组患者临床指标变化比较($\bar{x} \pm s$, $n=40$)

项目	观察组	对照组	氯沙坦组	苯溴马隆组	F 值	P 值
血尿酸($\mu\text{mol/L}$)	322.32±16.19	460.37±12.13*	442.36±15.26*	435.01±17.76*	657.073	0.000
SCr($\mu\text{mol/L}$)	69.26±12.33	85.34±10.94*	71.34±11.25	83.76±11.46*	20.793	0.000
BUN(mmol/L)	6.32±1.18	8.13±1.42*	7.58±1.49*	8.02±1.50*	13.981	0.000
mAlb(mg/L)	3.01±0.74	4.39±0.79*	4.36±0.89*	4.37±0.46*	34.188	0.000

注:与观察组比较,* $P < 0.01$ 。

表3 4组患者不良反应及其严重程度评分比较($n=40$)

组别	不良反应[例(%)]					严重程度(分)
	低血压	头晕	胃肠道反应	皮疹	发生率	
观察组	4(10.00)	1(2.50)	2(5.00)	1(2.50)	8(20.00)	1.38±0.52
对照组	0(0)	0(0)	1(2.50)	0(0)	1(2.50)	1.00±0.00*
氯沙坦组	3(7.50)	1(2.50)	1(2.50)	0(0)	5(12.50)	1.80±0.45*
苯溴马隆组	2(5.00)	1(2.50)	2(5.00)	1(2.50)	6(15.00)	1.67±0.52*
χ^2/F 值	4.121	1.019	0.693	2.025	5.943	27.099
P 值	0.249	0.797	0.875	0.567	0.114	0.000

注:与观察组比较,* $P < 0.05$ 。

3 讨论

肾脏疾病并高尿酸血症患者由于机体长期处于高浓度血尿酸盐状态下,受到尿酸结晶物沉积的影响,其肾髓质、间质、远端集合管等位置会出现肾损伤^[10],如不及时干预,易造成肾衰竭^[11]。目前,高尿酸血症治疗以饮

食干预和减少、促进血尿酸生成及排泄的药物为主^[12]。但多数抑制尿酸生成及促进尿酸排泄的药物均易继发肾损伤,进而加重高尿酸血症^[13]。

氯沙坦属血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂,对血糖、血脂代谢无不利影响^[14],具有肾脏保护作用^[15-16],能改善肾血流动力学,减轻肾血管阻力,选择性扩张出球小动脉,降低肾小球内压力和蛋白尿,增加肾血流量和肾小球滤过率,保护肾脏而延缓慢性肾功能不全的过程。氯沙坦还可通过抑制 URAT1 活性促进尿酸排泄,同时具有降低肾脏疾病并高尿酸血症患者的血尿酸水平,延缓肾脏病进展。苯溴马隆是常用促进尿酸排泄药物,可抑制肾小管对尿酸的再吸收作用,促进尿酸排出,降低血尿酸但对肝功能影响较大^[17]。本研究中采用交替联用方式,在保护好患者肾功能的次月,进行促进尿酸排泄的药物治疗,既降低了联合治疗的不良反应,又发挥了2种药物的功效。

本研究结果显示,观察组患者血尿酸水平显著低于其余3组,SCr显著低于对照组及苯溴马隆组,BUN显著低于其余3组,mAlb显著低于其余3组($P < 0.01$),表明联合治疗的改善效果更佳。因苯溴马隆作为促进尿酸排泄的药物,能降低血尿酸,但不联合氯沙坦的情况下,在促尿酸排泄的同时,继发影响肾功能,联用氯沙坦能促进尿酸排泄及保护肾功能的作用。因此,氯沙坦联合苯溴马隆改善肾功能指标更佳。4组患者不良反应发生率比较无显著差异($P > 0.05$),观察组不良反应严重程度显著低于氯沙坦组及苯溴马隆组,但高于对照组($P < 0.05$)。氯沙坦和苯溴马隆均具有良好的治疗痛风的作用,且安全性高^[18]。但本研究样本量较小,多数患者住院时间较短,采用追踪随访方式不能完全掌握患者情况,不能完全排除患者出现断药或药量减少的情况,仍需临床大样本研究数据加以补充或修正。

综上所述,氯沙坦联合苯溴马隆治疗肾脏疾病并高尿酸血症可显著降低血尿酸、SCr、BUN、mAlb,同时不良反应严重程度低于单纯服用氯沙坦或苯溴马隆,安全性更高。

参考文献:

- [1] RANIERI L, CONTERO C, ANDRÉS M. THU0437 Impact of diuretics on the urate lowering therapy in patients with gout: analysis of an inception cohort[J]. Arthritis Research & Therapy, 2018,20(1):53.
- [2] MINER J, TAN PK, HYNDMAN D, et al. Lesinurad, a novel, oral compound for gout, acts to decrease serum uric acid through inhibition of urate transporters in the kidney[J]. Arthritis Research & Therapy, 2016,18(1):214.
- [3] VARGASSANTOS AB, NEOGI T. Management of Gout and Hyperuricemia in CKD[J]. American Journal of Kidney Diseases, 2017,70(3):422.
- [4] MOME R, BAKINDE N. Febuxostat for Asymptomatic Hyperuricemia in CKD[J]. American Journal of Kidney Diseases, 2016, 67(6):989.
- [5] SRIVASTAVA A, ADAMS - HUET B, VEGA GL, et al. Effect of losartan and spironolactone on triglyceride - rich lipoproteins in diabetic nephropathy[J]. Journal of Investigative Medicine, 2016, 64(6):1102 - 1108.
- [6] ANBAR HS, SHEHATOU GSG, SUDDEK GM, et al. Comparison of the effects of levocetirizine and losartan on diabetic nephropathy and vascular dysfunction in streptozotocin - induced diabetic rats[J]. European Journal of Pharmacology, 2016,780:82 - 92.
- [7] 常颂桔,王洪雄,黄伟. 苯溴马隆对高尿酸血症老年高血压合并糖尿病患者降尿酸的临床疗效与安全性[J]. 昆明医科大学学报,2016,37(1):94 - 97.
- [8] 谭冰,熊毅. 痛风的药物治疗研究进展[J]. 中国药业, 2013,22(14):111 - 112.
- [9] 中国医师协会肾脏内科医师分会. 中国肾脏疾病高尿酸血症诊治的实践指南(2017版)[J]. 中华医学杂志,2017,97(25): 1927 - 1936.
- [10] HAHN K, KANBAY M, LANASPAM A, et al. Serum uric and acute kidney injury: A mini review[J]. J Adu Res, 2017,8(5):529 - 536.
- [11] YAMASHITA M. Study on effectiveness and safety of a uricosuric agent for hyperuricemia in the patients with chronic renal failure[J]. Teikyo Medical Journal, 2010,33(3):165 - 173.
- [12] 唐利群. 氯沙坦钾联合黄葵胶囊治疗慢性肾小球肾炎的效果分析[J]. 中国医学前沿杂志:电子版,2016,8(11):64 - 67.
- [13] 胡瑞海,贾微微,黄志芳,等. 苯溴马隆治疗高尿酸血症对CKD患者肾功能影响的观察[J]. 人民军医,2017(6):571 - 573.
- [14] EL - NAHAS AR, ELSAADANY MM, TAHA D, et al. A randomised controlled trial evaluating renal protective effects of selenium with vitamins A, C, E, verapamil, and losartan against extracorporeal shockwave lithotripsy - induced renal injury[J]. Bju International, 2016,119(1):142.
- [15] 田江宣,陈日秋,季晓珍,等. 贝前列素钠联用氯沙坦钾对糖尿病肾病早期患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016,32(1):15 - 17.
- [16] 顾佩莉,蒋晓真,陈蕊华,等. 氯沙坦钾对糖尿病肾病患者 Chemerin, C 反应蛋白,白介素-6 和尿微量白蛋白/肌酐比值的影响[J]. 上海医学,2016(7):413 - 416.
- [17] STAMP LK, HASLETT J, FRAMPTON C, et al. The safety and efficacy of benzbromarone in gout in Aotearoa New Zealand[J]. Internal Medicine Journal, 2016,46(9):1075 - 1080.
- [18] GLIOZZI M, MALARA N, MUSCOLI S, et al. The treatment of hyperuricemia[J]. International Journal of Cardiology, 2016, 213(1):23 - 27.

(收稿日期:2018-12-10)