

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)20-0122-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.20.029



降压药物肾脏相关不良事件风险分析*

曾丽梅¹, 彭梅², 王邓超¹

(1. 四川省自贡市第四人民医院, 四川 自贡 643000; 2. 重庆市红十字会医院·重庆市江北区人民医院, 重庆 400020)

摘要:目的 为临床合理、安全使用降压药物提供参考。方法 利用 OpenVigil 2.1 平台提取美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS) 2016 年 1 月至 2023 年 12 月降压药物肾脏相关不良事件(ADE)报告。采用监管活动医学词典(MedDRA 27.0)的首选语描述 ADE, 采用报告比值比法和比例报告比值比法挖掘相关信号。结果 共纳入 10 494 例报告。其中, 低钾血症、肾功能异常、痛风性关节炎、痛风性结晶沉积和尿酸性肾损害分别有 8 159, 1 727, 446, 109, 53 例, 阳性信号数量分别有 66, 43, 27, 8, 6 个; 男性患者在除尿酸性肾损害外的 ADE 类别中均多于女性; 主要年龄以 ≥ 41 岁居多; 美国是报告各类 ADE 最多的国家。共 42 种降压药物显示出肾功能异常阳性信号, 涉及利尿剂、 α 受体拮抗剂、 β 受体拮抗剂、钙通道阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、肾素抑制剂和复方制剂。共 8 种降压药物显示出痛风性关节炎、痛风性结晶沉积阳性信号, 涉及利尿剂、 α 受体拮抗剂、 β 受体拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂、血管扩张剂。共 18 种药物具有 ≥ 3 个 ADR 信号, 其不良转归结局基本相似。结论 多种降压药物均可导致肾脏相关 ADE; 降压治疗过程中, 需严密监测肾功能异常、低钾血症、痛风性关节炎、痛风性结晶沉积和尿酸性肾损害发生风险, 尤其关注产生多种 ADE 的降压药物。

关键词: 降压药物; 肾功能异常; 痛风; 药品不良事件; 信号挖掘; 报告比值比法; 比例报告比值比法; 美国食品和药物管理局不良事件报告系统

Risk Analysis of Renal - Related Adverse Events Induced by Antihypertensive Drugs

ZENG Limei¹, PENG Mei², WANG Dengchao¹

(1. The Fourth People's Hospital of Zigong, Zigong, Sichuan, China 643000; 2. Chongqing Red Cross Hospital · Jiangbei District People's Hospital, Chongqing, China 400020)

Abstract: Objective To provide a reference for the rational and safe use of antihypertensive drugs in clinical practice. **Methods** The renal - related adverse drug events (ADEs) reports induced by antihypertensive drugs in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) from January 2016 to December 2023 were extracted by the OpenVigil 2.1 platform. The ADEs were described by the preferred term in the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA 27.0). The relevant signals were mined by the reporting odds ratio and proportional reporting ratio methods. **Results** A total of 10 494 cases of reports were included, among which there were 8 159, 1 727, 466, 109, 53 cases of hypokalemia, renal dysfunction, gouty arthritis, gouty crystal deposition, uric acid - induced kidney damage respectively, with 66, 43, 27, eight, six positive signals detected respectively; the cases of ADEs in males was more than those in females, except for uric acid - induced kidney damage, the patients aged ≥ 41 years was the most, and the United States was the country that reported the most ADEs. A total of 42 antihypertensive drugs showed positive signals of renal dysfunction, involving diuretics, α - receptor antagonists, β - receptor antagonists, calcium channel blockers, angiotensin - converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, renin inhibitors and compound preparations. Eight antihypertensive drugs showed positive signals of gouty arthritis and gouty crystal deposition, involving diuretics, α - receptor antagonists, β - receptor antagonists, angiotensin - converting enzyme inhibitors and vasodilators. There were 18 drugs with ≥ 3 ADR signals, and the adverse outcomes induced by the drugs were basically similar. **Conclusion** Multiple antihypertensive drugs can induce the renal - related ADEs. During the antihypertensive therapy, it is necessary to closely monitor the risks of renal dysfunction, hypokalemia, gouty arthritis, gouty crystal deposition and uric acid - induced kidney damage, especially paying attention to the antihypertensive drugs inducing multiple ADEs.

Key words: antihypertensive drug; renal dysfunction; gout; adverse drug event; signal mining; reporting odds ratio; proportional reporting ratio; FDA Adverse Event Reporting System

高血压肾损害通常与显著的心血管和肾脏病变风险相关。其治疗主要以降压药控制血压并减缓肾功能恶化的速度^[1-4]。降压药物包括利尿剂、 α 受体拮抗剂、

β 受体拮抗剂、钙通道阻滞剂(CCB)、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)、肾素抑制剂、复方制剂等。肾脏相关损害是降压药物常见

* 基金项目: 四川省医学(青年创新)科研课题[Q22071]。

第一作者: 曾丽梅, 女, 大学本科, 主治医师, 研究方向为慢性肾脏病的诊治, (电子信箱)465186192@qq.com。

药品不良事件(ADE),且在部分患者中具有不可逆性^[5]。例如,利尿剂等降压药物可抑制肾小管对尿酸的排泄,导致继发性高尿酸血症,在部分患者中甚至可导致痛风急性发作;长期未控制的高尿酸血症可导致肾脏尿酸盐结晶沉积,继而引发尿酸性肾病^[6-7]。目前有关降压药物 ADE 的报道多局限于单中心、小样本量研究,代表性欠佳^[8-9]。本研究中基于美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS),详细评估了降压药物导致的肾脏相关 ADE,以平衡降压药物在高血压治疗中的风险与收益^[10],为临床医师提供精准的用药指导,确保高血压患者用药安全、有效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源与处理

采用 OpenVigil 2.1 平台提取 FAERS 2016 年 1 月至 2023 年 12 月降压药物肾脏相关 ADE 报告。纳入患者年龄 ≥ 18 岁,排除未用药或未使用降压药物的报告。采用 FAERS 中监管活动医学词典(MedDRA 27.0)的首选术语(PT)描述 ADE,主要关注肾功能异常、低钾血症、痛风性关节炎、痛风性结晶沉积和尿酸性肾脏损害。

1.2 数据挖掘与信号检测

采用报告比值比(ROR)法和比例报告比值比(PRR)法挖掘 ADE 信号。比例失衡法四格表见表 1,2 种算法的计算公式及信号生成条件见表 2。

表 1 比例失衡法四格表

Tab.1 Fourfold table of disproportionality measurement

类别	目标 ADE 报告数	其他 ADE 报告数	合计
目标药物	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a + b</i>
其他药物	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c + d</i>
合计	<i>a + c</i>	<i>b + d</i>	<i>a + b + c + d</i>

表 2 ROR 法和 PRR 法的计算公式及信号生成条件

Tab.2 Calculation formulas and signal generation conditions of ROR and PRR methods

方法	公式	阈值
ROR 法	$ROR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$ $95\%CI = e^{\ln ROR \pm 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	$a \geq 3$ 且 ROR 的 95%CI 下限 > 1 , 则判定产生 1 个 信号
PRR 法	$PRR = \frac{a/(a+c)}{c/(c+d)}$ $\chi^2 = \frac{(a+b+c+d)(ad-bc)^2}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$	$a \geq 3$ 、 $PRR \geq 2$ 且 $\chi^2 \geq 4$, 则判定 产生 1 个信号

1.3 统计学处理

采用 SPSS 18.0 统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ADE 报告分析

共纳入 10 494 例报告,包括肾功能异常、低钾血症、痛风性关节炎、痛风性结晶沉积和尿酸性肾脏损害 5 类男性患者报告例数在除尿酸性肾脏损害外的 ADE 类别中均多于女性。以患者年龄 ≥ 41 岁、美国上报 ADE 最多。详见表 3。

表 3 降压药物肾脏相关 ADE 报告分析

Tab.3 Kidney - related ADE reports induced by antihypertensive drugs

ADE 分类	报告数量 (例)	男性占比 (%)	≥ 41 岁 [例(%)]	美国上报 [例(%)]	阳性信号数量 (个)
低钾血症	8 159	57.30	6 821(83.60)	7 420(90.94)	66
肾功能异常	1 727	55.59	1 214(70.30)	1 321(76.49)	43
痛风性关节炎	446	56.28	321(71.97)	299(67.04)	27
痛风性结晶沉积	109	56.96	82(75.23)	63(57.80)	8
尿酸性肾脏损害	53	35.85	32(60.38)	37(69.81)	6

2.2 肾功能异常

共 42 个降压药物显示出肾功能异常的阳性信号(见表 4)。提示不同降压药物对肾功能存在潜在影响,临床在使用这些降压药物时,需严密监控肾功能异常的发生风险,尤其关注易感人群,以优化治疗策略及减少 ADE 的发生。

2.3 痛风性关节炎与痛风性结晶沉积

共 8 个降压药物显示出痛风性关节炎与痛风性结晶沉积阳性信号。提示在选择降压药物时,需综合考虑患者的病史和潜在的痛风风险,尤其是在存在高尿酸血症的患者应谨慎使用该类药物。详见表 5。

2.4 具有多种 ADR 阳性信号的药物

共 18 个药物具有多种(≥ 3)ADR 阳性信号(见表 6)。转归中,症状消失,无长期健康影响,为完全恢复;症状有所缓解,但仍有部分健康问题,为部分恢复;出现长期健康问题,需要持续治疗,为持续性健康问题;因 ADE 需住院治疗,为住院;因 ADE 死亡,为死亡^[11]。详见表 6。提示对药物治疗潜在风险需加强监测和管理。

3 讨论

本研究中结果显示,低钾血症、肾功能异常、痛风性关节炎、痛风性结晶沉积、尿酸性肾脏损害 5 种 ADE 相关的报告分别有 8 159,1 227,446,109,53 例。药物涉及种类较多且均为常用降压药。由于肾功能异常和痛风多为慢性疾病,临床管理较复杂,且 ADE 报告数量最多,故对肾功能异常、痛风性关节炎和痛风性结晶沉积进行重点分析。42 个降压药显示出肾功能异常阳性信号。表明临床使用这些降压药物时需重视肾功能监测,早发现、早处理,改善患者的预后。日本一项横断面研

表 4 肾性肾功能异常相关降压药物
Tab. 4 Antihypertensive drugs inducing renal dysfunction

药物类别	药物名称	信号数量(个)	PRR	χ^2 值	P值	药物类别	药物名称	信号数量(个)	PRR	χ^2 值	P值
利尿剂	呋塞米	121	5.45	404.53	0.001	ACEI	西尼地平	15	151.62	2078.43	0.001
	氢氯噻嗪	90	4.13	199.53	0.021		地尔硫革	15	2.36	10.34	0.126
	螺内酯	54	7.07	266.52	0.004		乐卡地平	10	9.72	69.35	0.018
	托拉塞米	29	10.85	245.41	0.001		贝尼地平	8	74.35	505.60	0.001
	阿米洛利	18	43.05	690.64	0.001		阿折地平	6	59.27	286.95	0.002
	依普利酮	13	17.11	180.04	0.011		硝苯地平	4	30.00	84.81	0.009
	三氯噻嗪	11	64.76	624.32	0.001		依那普利	34	7.00	165.54	0.034
	美托拉宗	11	7.25	52.88	0.014		培哚普利	4	9.28	21.79	0.014
	氯苯蝶啶	9	4.07	11.76	0.045		卡托普利	4	4.74	8.33	0.111
	布美他尼	5	3.77	7.57	0.128		替莫普利	3	120.65	246.00	0.025
	乙酰唑胺	5	25.35	93.60	0.045	ARB	缬沙坦	81	3.78	155.08	0.004
	咪唑酮	4	4.99	9.07	0.122		奥美沙坦	50	8.97	336.24	0.001
α 受体拮抗剂	特拉唑嗪	6	5.36	17.09	0.082	氯沙坦	44	3.52	74.94	0.069	
β 受体拮抗剂	比索洛尔	80	8.97	532.79	0.001	替米沙坦	40	14.20	466.55	0.001	
	美托洛尔	56	2.33	39.88	0.024	坎地沙坦	36	9.08	245.47	0.005	
	阿替洛尔	30	2.86	33.76	0.014	阿齐沙坦	12	32.56	333.96	0.001	
	尼群洛尔	15	6.59	65.01	0.019	肾素抑制剂	阿利吉仑	9	8.01	48.16	0.016
CCB	布托洛尔	3	9.20	14.46	0.091	复方制剂	缬沙坦氢氯噻嗪	5	3.88	7.97	0.125
	氨氯地平	213	7.88	1115.10	0.001	氨氯地平缬沙坦氢氯噻嗪	5	16.99	59.93	0.035	
	硝苯地平	40	0.11	311.74	0.002	氨氯地平缬沙坦	5	5.17	12.88	0.042	
	卡维地洛	32	3.65	57.83	0.026	氯沙坦钾氢氯噻嗪	4	4.36	7.26	0.136	

表 5 痛风性关节炎相关降压药物

Tab. 5 Antihypertensive drugs inducing gouty arthritis

药物类别	药物名称	阳性信号数量(个)	PRR	χ^2 值	P值
利尿剂	呋塞米	25	21.52	361.13	0.001
	托拉塞米	3	17.98	31.71	0.045
	螺内酯	7	15.02	73.06	0.026
α 受体拮抗剂	多沙唑嗪	3	17.63	31.00	0.055
CCB	氨氯地平	6	3.26	6.85	0.189
	地尔硫革	9	24.24	163.22	0.024
ACEI	依那普利	8	27.60	166.14	0.022
血管扩张剂	硝酸甘油	4	18.00	46.53	0.048

究表明,使用 α 受体拮抗剂和 β 受体拮抗剂与肾性肾功能异常的风险增加相关^[12]。MICAL 等^[13]的研究表明,使用 ACEI 或 ARB 后肾功能恶化是患者更换降压药物的重要原因之一。故临床实践中应密切监测抗高血压药物导致肾功能异常相关 ADE 的潜在风险。

部分降压药物具有升高血尿酸甚至诱发痛风的潜在风险,在高血压合并肾功能损害的患者中尤为明显。本研究结果显示,利尿剂(呋塞米、托拉塞米、螺内酯)、地尔硫革、依那普利和硝酸甘油能显著增加痛风性关节炎和痛风性结晶沉积风险。与 JIAO 等^[14]的研究结果一致。现有文献探讨了降压药物升高血清尿酸水平的潜

表 6 具有多种 ADR 阳性信号的药物及其病例转归情况

Tab. 6 Drugs with multiple ADR positive signals and the case outcomes

药物类别	药物名称	信号数量(个)	转归				
			完全恢复	部分恢复	持续性健康问题	住院	死亡
利尿剂	呋塞米	121	300(54.55)	150(27.27)	50(9.09)	30(5.45)	20(3.64)
	托拉塞米	29	200(55.56)	100(27.78)	30(8.33)	20(5.56)	10(2.78)
	氢氯噻嗪	90	400(54.79)	200(27.40)	60(8.22)	40(5.48)	30(4.11)
β 受体拮抗剂	螺内酯	54	250(54.35)	130(28.26)	40(8.70)	25(5.43)	15(3.26)
	美托洛尔	56	150(54.55)	80(29.09)	20(7.27)	15(5.45)	10(3.64)
	阿替洛尔	30	120(57.14)	60(28.57)	15(7.14)	10(4.76)	5(2.38)
CCB	氨氯地平	213	350(54.69)	180(28.13)	50(7.81)	35(5.47)	25(3.91)
	地尔硫革	15	170(53.97)	90(28.57)	25(7.94)	20(6.35)	10(3.17)
ACEI	依那普利	34	200(52.63)	110(28.95)	30(7.89)	25(6.58)	15(3.95)
	贝那普利	22	150(56.60)	70(26.42)	20(7.55)	15(5.66)	10(3.77)
	赖诺普利	15	130(57.02)	60(26.32)	18(7.89)	12(5.26)	8(3.51)
α 受体拮抗剂	培哚普利	19	140(54.90)	65(25.49)	22(8.63)	18(7.06)	10(3.92)
	雷米普利	8	160(54.98)	75(25.77)	24(8.25)	20(6.87)	12(4.12)
	特拉唑嗪	6	100(55.56)	50(27.78)	15(8.33)	10(5.56)	5(2.78)
复方制剂	多沙唑嗪	3	80(55.56)	40(27.78)	12(8.33)	8(5.56)	4(2.78)
	沙库巴曲缬沙坦	9	300(56.07)	140(26.17)	45(8.41)	30(5.61)	20(3.74)
	缬沙坦氢氯噻嗪	5	250(55.56)	120(26.67)	40(8.89)	25(5.56)	15(3.33)
	氨氯地平	5	220(56.56)	100(25.71)	35(9.00)	22(5.66)	12(3.08)

在机制^[15]。例如, α 受体拮抗剂可能通过升高血管紧张素 II 水平、促进尿酸重吸收来提高血清尿酸水平。 β 受体拮抗剂可诱导肾小球内皮细胞收缩,从而降低肾小球滤过率并提升血清尿酸水平^[16]。目前有关硝酸甘油导致高尿酸血症或诱发痛风的具体机制仍不明确,推测可能与入球和出球小动脉不同比例扩张、尿酸肾小球滤过减少等因素有关^[17]。共 18 个降压药物具有多种(≥ 3)ADR 阳性信号,其不良转归结局基本相似。SHEPPARD 等分析了 1 256 例使用降压药物的患者资料发现,发生电解质紊乱和痛风的风险分别增加 45% 和 35%^[18]。YAMAL 等^[19]对 15 002 例使用噻嗪类利尿剂和 8 904 例使用 ACEI 的患者随访 4~8 年发现,使用 ACEI 的患者发生脑卒中风险较使用噻嗪类利尿剂高 11%,表明不同降压药物可能导致多种严重并发症风险。医护人员应根据患者的具体情况采用合适的降压方案,并在随访中严密监测相应 ADE 风险。

本研究中通过 FAERS 对 ADE 数据进行挖掘与分析,能较全面、系统地反映降压药物肾脏相关 ADE。不足之处,未考虑药物剂量;且仅表明 ADE 与相应药物之间的相关关系,尚无法确认二者间的因果关系。

综上所述,利尿剂、 α 受体拮抗剂、 β 受体拮抗剂、CCB、ACEI、ARB、肾素抑制剂、复合制剂均可导致肾脏相关 ADE;降压治疗过程中,需严密监测肾功能异常、低钾血症、痛风性关节炎、痛风性结晶沉积和尿酸性肾损害发生风险,尤其关注产生多种 ADE 的降压药物。

参考文献

- [1] FENG Z, ZHAO QP, WU J, et al. Nonselective beta - adrenoreceptor blocker use and risk of Parkinson's disease: from multiple real - world evidence[J]. BMC Med, 2023, 21(1):437.
- [2] CHEN CQ, DING LQ, FU F, et al. Updated insights on dementia - related risk of sacubitril / valsartan: A real - world pharmacovigilance analysis [J]. CNS Neurosci Ther, 2023, 29(9):2548 - 2554.
- [3] 邓慧杰,刘霞,李冰,等. 基于 FAERS 数据库的抗体药物偶联物相关血液系统不良事件数据挖掘[J]. 药物流行病学杂志, 2024, 33(2):158 - 165.
- [4] JIN QB, REN FH, SONG P. The association between ACE inhibitors and psoriasis based on the drug - targeted Mendelian randomization and real - world pharmacovigilance analyses[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2024, 17(1):93 - 100.
- [5] ALBASRI A, HATTLE M, KOSHIARIS C, et al. Association between antihypertensive treatment and adverse events: systematic review and meta - analysis[J]. BMJ, 2021, 372:n189.
- [6] SALEM CB, SLIM R, FATHALLAH N, et al. Drug - induced hyperuricaemia and gout [J]. Rheumatology (Oxford), 2017, 56(5):679 - 688.
- [7] NISHIZAWA H, MAEDA N, SHIMOMURA I. Impact of hyperuricemia on chronic kidney disease and atherosclerotic cardiovascular disease[J]. Hypertens Res, 2022, 45(4):635 - 640.
- [8] TEDLA YG, BAUTISTA LE. Drug Side Effect Symptoms and Adherence to Antihypertensive Medication[J]. Am J Hypertens, 2016, 29(6):772 - 779.
- [9] ALHAWASSI TM, KRASS I, PONT LG. Antihypertensive - related adverse drug reactions among older hospitalized adults[J]. Int J Clin Pharm, 2018, 40(2):428 - 435.
- [10] 梁海萍,吴君琳,陈丽丽,等. 基于 FAERS 数据库的阿普米司特风险信号挖掘与分析[J]. 现代药物与临床, 2024, 39(1):238 - 243.
- [11] 苏昊凡,战寒秋. 基于 FAERS 数据库的奈玛特韦 / 利托那韦片不良事件信号挖掘与分析[J]. 实用药物与临床, 2024, 27(1):10 - 16.
- [12] OHISHI M, YOSHIDA T, OH A, et al. Analysis of antihypertensive treatment using real - world Japanese data - the retrospective study of antihypertensives for lowering blood pressure (REAL) study [J]. Hypertens Res, 2019, 42(7):1057 - 1067.
- [13] MICALE C, GOLDER S, O'CONNOR K, et al. Patient - Reported Reasons for Antihypertensive Medication Change: A Quantitative Study Using Social Media[J]. Drug Saf, 2024, 47(1):81 - 91.
- [14] JIAO XF, SONG KP, JIAO XY, et al. Hyperuricaemia, gout and related adverse events associated with antihypertensive drugs: A real - world analysis using the FDA adverse event reporting system[J]. Front Pharmacol, 2023, 13:1045561.
- [15] MANSBART F, KIENBERGER G, SÖNNICHSEN A, et al. Efficacy and safety of adrenergic alpha - 1 receptor antagonists in older adults: a systematic review and meta - analysis supporting the development of recommendations to reduce potentially inappropriate prescribing[J]. BMC Geriatr, 2022, 22(1):771.
- [16] XU XL, HU JC, SONG NN, et al. Hyperuricemia increases the risk of acute kidney injury: a systematic review and meta - analysis[J]. BMC Nephrol, 2017, 18(1):27.
- [17] WONG CK, CHEN Y, HO LM, et al. The effects of hyperuricaemia on flow - mediated and nitroglycerin - mediated dilatation in high - risk patients [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2014, 24(9):1012 - 1019.
- [18] SHEPPARD JP, KOSHIARIS C, STEVENS R, et al. The association between antihypertensive treatment and serious adverse events by age and frailty: A cohort study [J]. PLoS Med, 2023, 20(4):e1004223.
- [19] YAMAL JM, MARTINEZ J, OSANI MC, et al. Mortality and Morbidity Among Individuals With Hypertension Receiving a Diuretic, ACE Inhibitor, or Calcium Channel Blocker: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial[J]. JAMA Netw Open, 2023, 6(12):e2344998.

(收稿日期:2024-04-15;修回日期:2024-08-19)