

氯沙坦联用氢氯噻嗪对高血压合并高尿酸血症患者的治疗效果

余 强 胡 伟 张大东

【摘要】 目的:探讨氯沙坦联用氢氯噻嗪对高血压合并高尿酸血症患者血压和血尿酸的影响。 方法:入选诊断为原发性高血压合并高尿酸血症,且口服氯沙坦 100 mg/d 4 周以上血压未达标的患者 55 例,改为每日口服氯沙坦 50 mg 和氢氯噻嗪 12.5 mg 复方制剂,共 12 周。观察药物联合治疗前后患者血压和血尿酸水平的变化。 结果:氯沙坦联合氢氯噻嗪治疗后,患者平均收缩压、平均舒张压水平明显下降,分别为 (148 ± 11) mmHg 对 (133 ± 14) mmHg 和 (91 ± 8) mmHg 对 (84 ± 9) mmHg ($P < 0.001$),而血尿酸水平无显著变化。 结论:对于单用氯沙坦降压效果不显著的高血压合并高尿酸血症患者,氯沙坦联用氢氯噻嗪可明显降低血压水平,且对血尿酸水平无显著影响。

【关键词】 高血压;高尿酸血症;氯沙坦;氢氯噻嗪

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2015.02.018

Effects of combined therapy with losartan and hydrochlorothiazide in hypertensive patients with hyperuricemia YU Qiang, HU Wei, ZHANG Dadong. *Department of Cardiology, Minhang District Central Hospital, Shanghai 201199, China*

【Abstract】 Objective: To evaluate the effects of losartan and hydrochlorothiazide combination therapy on blood pressure and serum uric acid levels in hypertensive patients with hyperuricemia. **Methods:** A cohort of 55 patients with hypertension and hyperuricemia whose blood pressures uncontrolled with losartan (100 mg/d) for more than 4 weeks were enrolled in this study. All patients were prescribed combination therapy of losartan (50 mg/d) and hydrochlorothiazide (12.5 mg/d) for 12 weeks. Blood pressures and serum uric acid levels were determined before and after adjustments to the therapy. **Results:** After losartan and hydrochlorothiazide combination therapy, mean systolic and mean diastolic pressures decreased significantly, which were (148 ± 11) mmHg vs. (133 ± 14) mmHg and (91 ± 8) mmHg vs. (84 ± 9) mmHg ($P < 0.001$), and no significant change in serum uric acid levels was observed at the end of the treatment. **Conclusion:** For hypertensive patients with hyperuricemia, combination of losartan and hydrochlorothiazide is more effective in reducing blood pressure than losartan single treatment and has no significant influence on serum uric acid levels.

【Key words】 Hypertension; Hyperuricemia; Losartan; Hydrochlorothiazide

在降血压治疗中,利尿剂因其升高患者血尿酸水平、降低血钾水平及导致糖耐量受损等不良反应,通常不作为联合治疗的一线药物。血管紧张素Ⅱ受体阻断剂氯沙坦在高血压治疗中占重要地位,且其具有促进尿酸排泄的作用^[1-3],尤其适用于高血压合并高尿酸血症的患者。当单独使用氯沙坦患者血压未达标时,联用利尿剂可能在降低血压

同时抵消利尿剂对血尿酸的不利影响。本研究旨在探讨氯沙坦联用氢氯噻嗪对高血压合并高尿酸血症患者血压和血尿酸的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

入选 2011 年 5 月至 2012 年 12 月在上海市闵行区中心医院就诊的患者 55 例。依据 2010 年中国高血压防治指南的高血压病诊断标准和高尿酸血症的诊断标准(血清尿酸男性 $> 420 \mu\text{mol/L}$,女性 $> 360 \mu\text{mol/L}$),患者诊断为原发性高血压合并高

尿酸血症,且连续服用氯沙坦 100 mg/d 4 周及以上血压未达标(24 h 动态血压监测显示平均血压>130/80 mmHg)。排除标准:年龄<20 岁、继发性高血压或高血压危象、糖尿病、肾功能不全、血清肌酐>3 mg/dL、心功能不全及磺胺类药物过敏。嘱患者停用氯沙坦 100 mg/d,改为每日口服含氯沙坦 50 mg/氢氯噻嗪 12.5 mg 的复方制剂(商品名:海捷亚,默沙东公司),共 12 周。

1.2 方法

1.2.1 24 h 动态血压监测 采用希勒 BR-102 型全自动便携式 24 h 动态血压监测仪监测患者肱动脉压。日间(6:01 AM~10:00 PM)每 30 min 测压 1 次;夜间(10:01 PM~6:00 AM)每 60 min 测压 1 次。必须 24 h 无中断且可读数据达 80% 以上,否则重新测量。最终取 24 h 平均收缩压(MSBP)和平均舒张压(MDBP)。

1.2.2 血清生化指标测定 分别在调整治疗前和调整治疗 12 周后,于上午空腹时抽取患者肘静脉血,采用日立 7600 全自动生化分析仪测定血尿酸、肌酐、血糖、糖化血红蛋白、血钾、三酰甘油、总胆固醇,测算肾小球滤过率(eGFR)。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后数据的比较采用配对 t 检验。以 $P<0.05$ 为具有统计学差异。

2 结果

经每日口服氯沙坦 50 mg/氢氯噻嗪 12.5 mg 12 周后,入选患者 MSBP/24 h、MDBP/24 h 明显降低($P<0.001$),而调整治疗前后血清尿酸、肌酐、三酰甘油、总胆固醇、血糖、糖化血红蛋白、血钾和 eGFR 无显著差异(见表 1)。

表 1 调整治疗前后血压及生化指标的变化

项目	调整前	调整后	P 值
MSBP/mmHg	148±11	133±14	<0.001
MDBP/mmHg	91±8	84±9	<0.001
血尿酸/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	452.4±42.6	447.7±50.1	0.597
血肌酐/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	100.8±32.2	101.3±32.4	0.936
eGFR/ $\text{mL} \cdot (\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)^{-1}$	63.3±23.3	64.8±20.7	0.722
血糖/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	5.32±0.66	5.40±0.69	0.536
糖化血红蛋白/%	5.22±0.58	5.26±0.62	0.728
血钾/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	4.18±0.47	4.16±0.49	0.828
血三酰甘油/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	1.54±0.66	1.49±0.67	0.694
血总胆固醇/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	5.12±0.49	5.06±0.53	0.539

3 讨论

《中国高血压防治指南 2010》指出对于血压 $\geq 160/100$ mmHg 或高危以上的高血压患者,起始即可采用小剂量两种药物联合治疗,其中包括固定配比的单片复方制剂。在降血压治疗中,利尿剂会导致患者血尿酸水平升高、血钾水平降低及糖耐量受损等不良反应,通常不作为联合治疗的一线药物,且高血压合并高尿酸血症的发病率逐年增高,噻嗪类利尿剂的临床应用受到限制。这导致以盐敏感型高血压为主的中国高血压患者血压控制不佳。

氯沙坦主要通过阻断血管紧张素 II 与血管紧张素 II 1 型受体的结合,松弛血管平滑肌,降低外周血管阻力,同时可抑制醛固酮的活性,抑制肾小管对水和钠的重吸收而减少血容量,有效控制血压。此外研究发现,氯沙坦在阻断血管紧张素 II 作用的同时,可抑制肾远曲小管的尿酸/离子转运,尿酸重吸收减少,排出增加;还可通过碱化尿液增加肾小管的尿酸分泌^[5]。

近年有多项关于血管紧张素受体拮抗剂/氢氯噻嗪固定复方制剂降压疗效和安全性的长期大样本临床研究,包括高血压联合治疗研究(ARCH)^[6]、氯沙坦/氢氯噻嗪固定复方制剂治疗日本高血压患者的疗效和安全性研究(PALM-1)^[7]、氯沙坦/氢氯噻嗪治疗高血压的评价研究(HEALTH)^[8]等,证明了该类药物比血管紧张素受体拮抗剂单剂加量更具优势,且对糖脂代谢及血钾无不良影响,对血尿酸也无影响或影响在可接受范围内。

本研究发现,对于高血压合并高尿酸血症的患者,与单用氯沙坦相比,较小剂量氯沙坦联用氢氯噻嗪能够进一步降低血压水平($P<0.001$),且对血尿酸水平无显著影响。当血压控制不理想需要合用利尿剂时,氯沙坦联用氢氯噻嗪是较好的选择,其可更有效地降低血压而不导致血尿酸升高,因此更适用于血压控制不理想且合并高尿酸血症的患者。

本研究为单中心研究,样本量少,具有一定的局限性,结果需要较大规模的多中心研究进一步验证。

参 考 文 献

[1] Kita T, Yokota N, Ichiki Y, et al. One-year effectiveness and safety of open-label losartan/hydrochlorothiazide combination therapy in Japanese patients with hypertension uncontrolled with ARBs or ACE inhibitors[J]. Hypertens Res, 2010, 33

- (4);320-325.
- [2] Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels[J]. Nature, 2002, 417(6887):447-452.
- [3] Iwanaga T, Sato M, Maeda T, et al. Concentration-dependent mode of interaction of angiotensin II receptor blockers with uric acid transporter[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2007, 320(1): 211-217.
- [4] Ma YC, Zuo L, Chen JH, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease [J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17(10): 2937-2944.
- [5] Mallion JM, Bradstreet DC, Makris L, et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of once daily losartan potassium compared with captopril in patients with mild to moderate essential hypertension [J]. J Hypertens Suppl, 1995, 13(1):S35-S41.
- [6] Maeda K, Adachi M, Kinoshita A, et al. Efficacy and safety

- of the losartan-hydrochlorothiazide combination tablet in patients with hypertension uncontrolled by angiotensin II receptor antagonist therapy; the Aichi Research on Combination therapy for Hypertension (ARCH) Study[J]. Intern Med, 2012, 51(10):1167-1175.
- [7] Kita T, Yokota N, Ichiki Y, et al. Three-year safety and effectiveness of fixed-dose losartan/hydrochlorothiazide combination therapy in Japanese patients with hypertension under clinical setting (PALM-1 Extension Study) [J]. Clin Exp Hypertens, 2012, 34(7):498-503.
- [8] Kim KS, Fan WH, Kim YD, et al. Effectiveness of open-label losartan/hydrochlorothiazide combination therapy in Asian patients with hypertension not controlled with ACE inhibitor or ARB monotherapy [J]. Hypertens Res, 2009, 32(6): 520-526.

(收稿:2014-08-14 修回:2014-12-29)

(本文编辑:梁英超)

• 敬告读者 •

为了更好地服务读者和作者,提高稿件的处理速度和效率,缩短文章发表周期,《国际心血管病杂志》编辑部启用远程采编系统(网址:<http://gjxxgzz.paperopen.com>)。进入网站,点击左上侧"作者投稿"栏,登记作者信息,注册成功后即可在线投稿。请作者以实名、常用电子邮箱和移动电话登记,以便于本刊编辑与您联系。

本刊编辑部