

氯沙坦和缬沙坦治疗原发性高血压合并高尿酸血症的疗效比较

吴世君, 包自阳(杭州市中医院, 杭州 310007)

摘要: 目的 观察比较氯沙坦和缬沙坦治疗原发性高血压合并高尿酸血症的降压和降尿酸作用。方法 60例原发性高血压伴高尿酸血症患者随机分为氯沙坦组和缬沙坦组, 每组30例, 分别服用氯沙坦 $50\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 和缬沙坦 $80\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$, 4周后血压控制不佳者分别增加剂量至 $100\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 和 $160\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$, 疗程8周。观察2组的血压和血尿酸变化。结果 氯沙坦组和缬沙坦组均有良好的降压效果, 降压疗效相似。氯沙坦组治疗后血尿酸水平与治疗前相比显著降低($P<0.05$); 缬沙坦组治疗前后血尿酸水平相比, 差异无统计学意义。结论 原发性高血压合并高尿酸血症者氯沙坦为首选降压药。

关键词: 氯沙坦; 缬沙坦; 高血压; 高尿酸血症

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2012)12-1137-03

Comparison of Effects of Losartan and Valsartan on Essential Hypertension Complicating Hyperuricemia

WU Shijun, BAO Ziyang(*Hangzhou Traditional Chinese Medical Hospital, Hangzhou 310007, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the effect of losartan and valsartan on blood pressure and serum uric acid in patients with essential hypertension complicating hyperuricemia. **METHODS** Sixty patients with essential hypertension complicating hyperuricemia were randomized into losartan group($n=30$) and valsartan group($n=30$). The losartan group was treated with $50\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ losartan and the valsartan group was treated with $80\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ valsartan for 8 weeks respectively. The dosages were added to $100\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ and $160\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ respectively from 4th week if the patients' blood pressures were not well controlled. The blood pressure and serum uric acid were compared between the two groups before and after treatment. **RESULTS** Losartan group and valsartan group both had nearly good effect on reducing blood pressure($P>0.05$). Compared with prior treatment, serum uric acid after treatment in losartan group was decreased significantly($P<0.05$), while in valsartan group it had no statistical significance($P>0.05$). **CONCLUSION** Losartan is a better medication for patients with essential hypertension complicating hyperuricemia.

KEY WORDS: losartan; valsartan; hypertensive; hyperuricemia

目前大量证据表明, 高尿酸血症与高血压和心血管疾病在流行病学、发病机制以及相关治疗上密切相关^[1]。特别是在高血压完全控制的情况下, 心血管事件的发生率仍较高, 而高尿酸血症因可被纠正而减少心血管事件的发生, 所以受到临床重视。因此对高血压合并高尿酸血症者, 在降压的同时还需重视降尿酸治疗。本研究旨在观察氯沙坦和缬沙坦在降血压和尿酸方面的疗效比较。

1 对象与方法

1.1 患者选择

选择2011年7月—2011年9月, 经医院伦理委员会和患者的知情同意在本院门诊或住院诊断的原发性高血压伴高尿酸血症患者60例。随机分为2组: 氯沙坦组, 男23例, 女7例, 年龄(65.3 ± 7.9)岁。缬沙坦组男21例, 女9例, 年龄(66.8 ± 8.8)岁。2组基本情况无显著性差异($P>0.05$)。高血压诊断标准: 按1999年WHO/ISH高血压诊断标准,

即静息状态下经2次或2次以上非同日血压测定, 血压值或测定所得的平均值均超过正常[收缩压 $\geq 140\text{ mmHg}$ 和(或)舒张压 $\geq 90\text{ mmHg}$]。高尿酸血症诊断标准: 正常嘌呤饮食状态下, 非同日2次空腹血尿酸水平男 $>420\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 或女 $>357\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。排除继发性高血压、糖尿病、冠心病、心力衰竭、不稳定性心绞痛、痛风、肝肾功能不全及必须服用降尿酸药物来控制高尿酸血症者。患者入选前后均未使用引起血尿酸升高或降低的其他药物。

1.2 治疗方法

全部患者在给药前1周停用一切影响本试验的药物, 氯沙坦组患者每日早晨口服氯沙坦 50 mg , 4周后血压控制不佳者加量至 100 mg ; 缬沙坦组患者每日早晨口服缬沙坦 80 mg , 4周后血压控制不佳者加量至 160 mg 。2组患者均连续给药8周。

1.3 观察指标

采用 Spacelabs Medical Inc 产 90217-1B 型无

作者简介: 吴世君, 女, 主管药师

Tel: (0571)85827808

E-mail: zhouying19760428@yahoo.com.cn

创性携带式动态血压监测仪与Olympns Au2700生化仪分别测量治疗前、治疗4周末和治疗8周末的24h平均收缩压(24h SBP)、24h平均舒张压(24h DBP)和血尿酸水平。在采集血标本前3日指导患者限制高嘌呤饮食、避免饮酒、剧烈运动等影响尿酸代谢的生活方式。

1.4 统计学处理

采取SPSS统计软件进行统计学处理,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,显著性差异比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 血压变化

氯沙坦组和缬沙坦组治疗4周末和治疗8周末的24h SBP和24h DBP与治疗前相比,均显著降低($P < 0.05$)。缬沙坦组分别与同时期(治疗4周末和治疗8周末)氯沙坦组的24h SBP与24h DBP相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。表明氯沙坦和缬沙坦均有良好的降压效果,且降压疗效相当。结果见表1。

表1 两组治疗前后血压的变化($n=30$)

Tab 1 Changes of blood pressure before and after treatment in both groups($n=30$)

组别	指标	血压/mmHg		
		治疗前	治疗4周末	治疗8周末
氯沙坦组	24h SBP	162.5±22.6	140.1±14.6 ¹⁾	129.7±9.3 ¹⁾
	24h DBP	95.2±13.3	83.3±8.2 ¹⁾	78.6±7.6 ¹⁾
缬沙坦组	24h SBP	164.7±23.9	138.7±15.2 ¹⁾	131.2±10.1 ¹⁾
	24h DBP	94.6±12.9	81.9±8.9 ¹⁾	79.2±8.3 ¹⁾

注:与治疗前相比,¹⁾ $P < 0.05$

Note: Compared with the group before treatment, ¹⁾ $P < 0.05$

2.2 血尿酸变化

氯沙坦组和缬沙坦组治疗前血尿酸水平相比无显著性差异。氯沙坦组治疗后的血尿酸水平比治疗前明显降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$);缬沙坦组治疗前、后血尿酸水平比较,差异无统计学意义。表明氯沙坦有良好的降血尿酸作用。结果见表2。

表2 2组治疗前后血尿酸水平的变化($n=30$)

Tab 2 Changes of the blood uric acid before and after treatment in both groups($n=30$)

组别	血尿酸/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$		
	治疗前	治疗4周末	治疗8周末
氯沙坦组	480.2±50.3	318.6±22.9 ¹⁾	291.3±19.9 ¹⁾
缬沙坦组	476.9±51.1	469.8±49.6	466.7±48.8

注:与治疗前相比,¹⁾ $P < 0.05$

Note: Compared with the group before treatment, ¹⁾ $P < 0.05$

2.3 不良反应

治疗期间氯沙坦组出现1例头晕,但反应较轻,患者能耐受。缬沙坦组没有出现明显的不良反应。

3 讨论

大量研究证实高尿酸血症是心血管疾病的一个独立危险因素^[2],合并有高尿酸血症的高血压患者发生心脏病和中风的危险性显著高于血尿酸水平正常的人群,降低血尿酸对高血压伴有高尿酸血症的患者有着重要的临床意义。

尿酸是通过黄嘌呤脱氢酶或黄嘌呤氧化酶降解嘌呤形成的。约2/3尿酸由肾脏排泄,其余尿酸由消化道清除,此途径是肾功能衰竭时排尿酸的主要途径。高血压患者的血尿酸增高与血清乳酸水平增高、肾脏的尿酸清除下降有关。两者互为因果。一方面,高血压造成的微血管病变导致组织缺氧,不仅使血乳酸水平增高致肾脏清除尿酸减少,而且使尿酸形成过程中的底物,如腺嘌呤、次黄嘌呤以及相关酶增多,增加尿酸的形成。从而导致高尿酸血症;另一方面,血尿酸水平升高可刺激肾素分泌,激活肾素血管紧张素(RAS)系统致血压升高,加之尿酸盐沉积于血管壁,直接损伤血管内膜而致动脉硬化,导致血压升高^[3]。因此,对于高血压合并高尿酸血症的患者,在降压的同时还需特别重视尿酸水平的控制。目前临床上降尿酸药物主要为抑制尿酸生成的别嘌呤醇片及促进尿酸排出的苯溴马隆片,但二者均有粒细胞减少、肝脏损伤及严重的过敏反应等不良反应,临床应用受到限制。对于高血压伴有轻度尿酸升高患者,如有理想的药物在降血压同时有降尿酸作用,对改善患者预后、减少药物不良反应、减少患者经济负担方面意义重大。

氯沙坦和缬沙坦都属于血管紧张素II受体拮抗剂,本试验通过观察两药治疗高血压合并高尿酸血症的疗效对比,发现两者都具有良好的降压作用且降压疗效相当。氯沙坦还能明显降低血尿酸水平,缬沙坦无此作用,这与国内外多数临床研究结果相一致^[4-5]。研究认为氯沙坦降低血尿酸水平是由于其特殊的母体化合物而不是其活性代谢产物Exp-3174的作用,其机制可能为:①通过抑制尿酸盐转运蛋白(URAT1)而降低血尿酸水平^[6]。其降血尿酸作用出现在降血压之前,与降压作用无关。且此作用与食盐的摄入无关。②通过抑制

近曲小管对尿酸的再吸收,这种再吸收作用是OH⁻依赖的在近曲小管刷状缘膜上进行的,并不依赖于阻断血管紧张素II受体。③通过碱化尿液增加尿酸在肾小管的分泌。这一机制已在动物及临床实验中得到证实^[7]。

综上所述,高血压合并高尿酸血症患者,以氯沙坦作为首选降压药无疑是最佳选择。

REFERENCES

- [1] QIU Z H, CAO Y. The relationship between hyperuricemia and hypertension [J]. Cardiovas Dis For Med Sci(国外医学心血管疾病分册), 2001, 28(1): 9-11.
- [2] DANG A M, LIU G Z. Uric acid and cardiovascular events [J]. Chin J Cardiol(中华心血管病杂志), 2003, 31 (6): 478-480.
- [3] LI Y P. The effects of losartan and amlodipine compared with valsartan and amlodipine in hypertensive patients with

complicated hyperuricaemia [J]. J Nanhua Univ(Med Ed)(南华大学学报: 医学版), 2007, 35(3): 404-406.

- [4] EDWARDS R M, TRIZNA W, STACK E J. Interaction of nonpeptide angiotension II receptor antagonists with the urate transporter in rat renal brush border membranes [J]. J Pharmacol Exp Ther, 1996, 276(1): 125-129.
- [5] DANG A M, LIU G Z, ZHANG Y H, et al. The effects of angiotensin II receptor blockers in hypertensive patients complicating hyperuricaemia [J]. Chin J Cardiol(中华心血管病杂志), 2006, 34(10): 882-885.
- [6] HAMADA T, ICHIDA K, HOSOYAMADA M, et al. Uricosuric action of losartan via the inhibition of urate transporter 1 (URAT 1) in hypertensive patients [J]. Am J Hypertens, 2008, 21(10): 1157-1162.
- [7] MALLION J M, BRADSTREET D C, 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, 1995, 13(Suppl 1): 35-41.

收稿日期: 2012-03-02

(上接第 1133 页)

3.2 提取方法的选择

参照中国药典 2005 版一部清宁丸的含量测定方法^[4],对提取方式(浸泡过夜、索氏提取、超声、回流),提取溶剂[盐酸-乙醇(1:25),盐酸-甲醇(1:10),盐酸-氯仿(1:20)],以及提取时间(回流 1, 3, 5 h)3 方面进行全面比较。最终确定提取方法为“以盐酸-乙醇(1:25)混合溶液为回流溶剂,90℃水浴回流提取 1 h”为最佳提取方法。

3.3 色谱柱的选择

在色谱柱的选择中,比较了 Agilent Zorbax SB C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm)和 Waters Sunfire C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm)2 种色谱柱,结果 Waters Sunfire C₁₈基线较为平稳,分离度较好,理论板数较高,3 个对照品的出峰时间在 12~30 min,因此采用色谱柱为 Waters Sunfire C₁₈。

3.4 流动相的选择

在流动相的选择中,比较了甲醇-磷酸溶液,乙腈-磷酸溶液,甲醇-乙腈-磷酸溶液这 3 种流动相系统。甲醇-乙腈-0.1%磷酸溶液(25:40:35)为

流动相时柱效高、分离度好、保留时间合适,最终采用该系统为流动相。

3.5 制备工艺的探索性分析

厂家在制备该品种时,决明子在整个投料体系中所占比例不大,决明子的提取工艺为水提醇沉。在实验中,笔者用决明子对照药材模拟了该制备工艺,发现蒽醌类成分主要集中于水提后的滤渣层,而水提液中含量很低,这也解释了最终成药中蒽醌类成分含量较低的现象,有效控制了成品中蒽醌的限度。

REFERENCES

- [1] YE B S, ZHAO L, SONG Y H. Determination of total anthraquinones in health food [J]. Chin J Health Lab Technol (中国卫生检验杂志), 2007, 17(5): 830-831.
- [2] ZHANG Y, HUANG X P, WENG D Q, et al. Determination of anthraquinone in Semen Cassiae from different regions by HPLC [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2008, 33(23): 2797-2799.
- [3] XIAO L. Determination of anthraquinones in different varieties of Rumex by HPLC [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2011, 28(4): 353-356.
- [4] Ch.P(2005) Vol I(中国药典 2005 年版. 一部) [S]. 2005: 613.

收稿日期: 2012-03-06