

高剂量缬沙坦单独或联合贝拉普利对慢性肾病的疗效

李 超, 姜探奇, 汤 颖, 游宇平, 马小琨

(中山大学附属第三医院肾脏内科, 广东 广州 510630)

摘 要:【目的】观察大剂量血管紧张素受体拮抗剂单独、或联合血管紧张素转换酶抑制剂治疗慢性肾小球肾炎及糖尿病肾病的疗效和安全性。【方法】40 例病人按随机数字表分 2 组, 缬沙坦组($n=20$)服用缬沙坦(valsartan)320 mg/d, 联合组($n=20$)服用盐酸贝拉普利(benazepril hydrochloride)20 mg/d 联合缬沙坦 160 mg/d, 疗程 6 个月。观察 24 h 尿蛋白、血清肌酐、血压及血钾变化及不良反应情况。【结果】6 个月缬沙坦组 24 h 尿蛋白由治疗前(2.2 ± 1.5) g/d 降到 (0.7 ± 0.7) g/d ($P < 0.05$), 联合组由 (2.4 ± 1.2) g/d 降到 (0.7 ± 1.1) g/d ($P < 0.05$), 比较两组降尿蛋白疗效虽未达统计学意义 ($P > 0.05$), 但联合治疗有更好的降尿蛋白倾向。两组均能有效降低血压, 联合组降舒张压优于缬沙坦组。干咳、血钾升高和血肌酐升高是导致中止治疗的主要原因。【结论】大剂量血管紧张素拮抗剂单独或联合血管紧张素转换酶抑制剂治疗慢性肾脏病安全, 两者均可有效减少尿蛋白, 联合治疗双重阻断肾素血管紧张素系统有叠加的减少尿蛋白及降血压倾向。

关键词: 血管紧张素转换酶抑制剂; 血管紧张素受体拮抗剂; 慢性肾脏病

中图分类号: R692

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2006)03-0354-04

Effect of High Dose of Valsartan, Single or Combined with Lotensin in Chronic Kidney Disease

LI Chao, LOU Tan-qi, TANG Ying, YOU Yu-ping, MA Xiao-kun

(Department of Nephrology, The Third Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Abstract: 【Objective】 To observe the effect and safety of high dose valsartan single or combined with benazepril hydrochloride (lotensin) on patients with chronic nephritis and diabetic nephropathy. 【Methods】 Forty patients were enrolled and assigned to two groups at random. Patients took valsartan 320 mg/d in ARB group ($n=20$), or lotensin 20 mg/d plus valsartan 160 mg/d in combined therapy group ($n=20$) over six months. Blood pressure, urine protein, serum creatine, serum potassium and adverse-effects were detected during the trial. 【Result】 After six months therapy, 24 hour proteinuria decreased from (2.2 ± 1.5) g/d to (0.7 ± 0.7) g/d ($P < 0.05$) in ARB group, and from (2.4 ± 1.2) g/d to (0.7 ± 1.1) g/d ($P < 0.05$) in combined group. Combined ACEI and ARB had a greater proteinuria reduction, though no statistical difference ($P > 0.05$). Cough, hyperkalemia and serum creatinine significant increasing were the main reason of withdrawal from the trial. 【Conclusion】 High dose or dual renin angiotensin system blockade can effectively and safely play a role in proteinuria reduction and renoprotection. Combined therapy has better effect of lowering proteinuria and blood pressure.

Key words: angiotensin converting enzyme inhibitor; angiotensin receptor blocker; kidney failure, chronic

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2006, 27(3):354-357]

肾素血管紧张素系统 (renin angiotensin system, RAS) 过度兴奋是慢性肾脏病发生、发展以及恶化的一个重要机制。血管紧张素受体拮抗剂 (angiotensin receptor blocker, ARB) 及血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme

inhibitors, ACEI) 是作用部位不同的两类抑制肾素血管紧张素系统的药物, 临床实验证明 ARB 及 ACEI 均能有效降低尿蛋白及保护肾脏。有研究认为高剂量的 ARB 能够发挥更好的肾脏保护作用^[1], 也有研究认为联合 ACEI 及 ARB 的降尿

收稿日期: 2005-12-09

基金项目: 广东省重大专项及重点项目 (B30302)

作者简介: 李 超 (1977-) 女, 安徽滁洲人, 硕士, 住院医师; 姜探奇, 教授, 博士生导师, 通讯作者, E-mail: lou.tq@medmail.com.cn

蛋白效果优于单一用药^[2]。然而在高剂量情况下,联合及单独用药对肾脏的保护作用是否有差别,以及慢性肾脏疾病人群对高剂量的耐受性尚缺乏相关研究^[3]。我们对高剂量缬沙坦(valsartan)及联合盐酸贝拉普利(benzazepril hydrochloride,商品名lotensin)治疗慢性肾脏病的临床疗效及安全性进行了初步观察。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选自2002年3月至2004年1月中山大学附属三院内科门诊及住院的慢性肾小球肾炎或糖尿病肾病患者40例,男22例,女18例。入选标准为:各种原因引起的原发性慢性肾小球肾炎或糖尿病肾病患者,伴或不伴高血压病;24h尿蛋白定量 $>0.5\text{ g/d}$;入选前至少未接受或停用ACEI类或ARB类药物达4周以上。用电脑随机分为缬沙坦组或联合治疗组(贝拉普利+缬沙坦),每组20例。排除标准为:血肌酐 $>354\ \mu\text{mol/L}$,血钾 $>5.5\text{ mmol/L}$;慢性支气管炎、肺部疾患;休克状态或严重低血压、低血容量者;服用激素、免疫抑制剂或参与其他可能干扰临床观察的治疗。

1.2 研究方法

入组前必须经过至少2周的洗脱期,原有高血压者在洗脱期换用其他药物(钙离子拮抗剂、利尿剂、神经节阻滞剂等)控制血压。洗脱期后,按电脑产生的随机数字表1:1比例随机分配患者入缬沙坦组或联合用药(缬沙坦联合贝拉普利)组。方案的分配没有隐藏。起初缬沙坦组患者每天1次服用缬沙坦80mg~160mg,每隔1~2周后,每组每日加服用1次洛缬沙坦80mg,直至每日加量到320mg。联合组起初每日服用贝拉普利10mg+缬沙坦80mg,每隔1~2周加用贝拉普利10mg或缬沙坦80mg,直至加量到每日贝拉普利20mg+缬沙坦160mg后长期维持。对于低血压不能耐受者,以最大耐受剂量维持。血压要求控制到130mmHg/80mmHg以下。治疗2个月以后血压仍不能达标的,可以联合使用其他降压药物(钙离子拮抗剂、利尿剂、神经节阻滞剂等)。观察治疗前后24h尿蛋白定量、血压、肾功能、肾小球滤过率、血清电解质的改变

1.3 中止试验标准

治疗过程中发生了严重的影响生命或者生活质量的不良反应(如过敏或高钾血症、严重干咳);用药期间连续测量2次血肌酐升高50%以上者。若血肌酐升高在30%~50%之间可将ACEI减量继续观察,2周后若保持稳定则继续加量到目标值,若肌酐继续升高则退出治疗。因不良反应没有完成疗程的病例不计疗效,但计入不良反应。

1.4 统计学方法

计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示。组内治疗前后比较采用配对t检验,组间比较采用两独立样本t检验。所有统计方法采用SPSS 12.0软件包计算。

2 结果

2.1 入选时的临床基线资料

经统计学处理两组患者均属可比,见表1。

表1 两组患者的基线临床资料比较

	Valsartan (n=20)	Valsartan+Lotensin (n=20)
Male/female(n)	13/7	9/11
Age(yr)	45 \pm 8	38 \pm 12
SBP(mmHg)	144 \pm 16	149 \pm 17
DBP(mmHg)	89 \pm 6	92 \pm 11
Serum creatinine($\mu\text{mol/L}$)	141.5 \pm 42.4	152.2 \pm 80.5
Serum potassium(mmol/L)	4.0 \pm 0.1	4.2 \pm 0.3
24 h UPR(g/d)	2.2 \pm 1.5	2.4 \pm 1.2

SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; 24 h UPR: 24 hours urine proteinuria

2.1 退出及不良反应发生情况

共有38例患者完成临床试验,2例退出。退出原因分别为高钾血症(联合组1例),血肌酐升高 $>50\%$ (联合组1例)。在完成研究的受试者中,有60%的受试者可以耐受320mg/d的缬沙坦,66%的受试者可以耐受联合服用缬沙坦160mg/d+贝那普利20mg/d,其余的受试者因出现不同程度的低血压、乏力、头昏,这部分受试者在减少剂量后都可以坚持用药而采用最大耐受量维持。两组患者对用药方式的耐受性差异无统计学意义。

2.2 尿蛋白的改变

3个月时,2组的24h尿蛋白均比治疗前明显减少($P < 0.05$);6个月时24h尿蛋白较3个月时进一步下降,但与3个月时相比无统计学意

义。组间比较, 联合组降尿蛋白幅度略大于缬沙坦组, 但并没有达到统计学意义, 见表 2。

表 2 两组治疗前后 24 h 尿蛋白变化

Table 2 Changes of 24 h proteinuria (g/d) before and after therapy in the two groups ($\bar{x} \pm s$, g/d)

Group	24 h proteinuria (g/d)		
	Baseline	3 months	6 months
Valsartan (n=20)	2.2 ± 1.5	1.1 ± 0.6 ¹⁾	0.7 ± 0.7 ¹⁾
Valsartan+lotensin (n=18)	2.4 ± 1.2	0.9 ± 1.1 ¹⁾	0.7 ± 1.1 ¹⁾

1) 24 h proteinuria of 3 or 6 months vs baseline, $P < 0.05$

2.3 肾功能改变

6 个月时, 两组的血清肌酐 (serum creatine, SCr) 及内生肌酐清除率 (endogenous creatinine clearance rates, CCr) 比较治疗前无明显改善 ($P > 0.05$)。

表 3 治疗前后血清肌酐 (SCr) 及内生肌酐清除率 (CCr)

Table 3 serum creatine and endogenous creatinine clearance rates before and after therapy ($\bar{x} \pm s$)

Groups	SCr ($\mu\text{mol/L}$)		CCr (mL/min)	
	Baseline	6 months	Baseline	6 months
Valsartan (n=20)	141.5 ± 42.4	140 ± 58.5	53 ± 15.8	53.6 ± 22.0
valsartan+lotensin (n=18)	152.2 ± 80.5	140.3 ± 38.3	49.5 ± 20.2	50.6 ± 13.8

2.4 血压及血清钾改变

6 个月时两组的收缩压及舒张压均有了明显下降 ($P < 0.01$), 但组间比较两种治疗方式对收缩压的影响无统计学意义, 联合组降低舒张压幅度高于缬沙坦组 ($P < 0.05$)。6 个月时, 两组血清钾分别比治疗前增加了 $0.2 \mu\text{mol/L}$ ($P < 0.05$)、和 $0.5 \mu\text{mol/L}$ ($P < 0.006$), 但两种治疗方式对血钾的影响也无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4。

表 4 治疗前后血压、血钾改变

Table 4 Changes of blood pressrue and serum potassium over 6 months

Group	SBP (mmHg)		DBP (mmHg)		K ⁺ (mmol/L)	
	Baseline	6 months	Baseline	6 months	Baseline	6 months
Valsartan (n=20)	144 ± 16	121 ± 13	89 ± 16	77 ± 9	4.0 ± 0.1	4.2 ± 0.5
valsartan+lotensin (n=18)	149 ± 17	110 ± 15	92 ± 11	71 ± 8	4.2 ± 0.3	4.7 ± 0.6

3 讨论

3.1 高剂量 ARB 单独及联合 ACEI 在慢性肾脏病患者中的耐受性

本研究在缬沙坦组采用了药典规定的最高剂量 (缬沙坦 320 mg/d), 而联合组则用缬沙坦 160 mg 联合贝拉普利 20 mg。40 名受试者中, 2/3 的患者都可以耐受这个目标剂量, 另 1/3 患者在减量后也可以坚持研究。因高血压及 SCr 升高而退出的 2 例, 都发生在联合用药组。这 2 例患者都是在加量过程中出现高血压及 SCr 升高的, 期间无尿量的明显改变。SCr 升高的患者曾行腹部彩超检查, 没有发现肾血管狭窄。血钾升高可能与 RAS 抑制后, 醛固酮水平下降以及本身肾损害有关。停药后这 2 例患者的血钾及 SCr 都回复正常。阻断 RAS 系统所取得的肾保护作用并非单一降低血压的结果, 以肾保护为目的所需要的剂量超出以降压为目的的剂量这一观点已得到大多数人认同^[3]。

然而, 在慢性肾脏病人中到底应推荐多大剂量的 ARB 或者 ACEI 来发挥最好的肾脏保护作用并无定论。本研究显示慢性肾脏病患者多数能耐受药典规定的最大剂量, 提示在无禁忌的慢性肾脏病患者中选择最大剂量的 ARB 或相应联合用药是安全的。

3.2 高剂量 ARB 单独或联合 ACEI 对 24 h 尿蛋白的影响

我们观察到, 3 个月时两组 24 h 尿蛋白有明显下降, 6 个月略低于 3 个月。尽管联合组降尿蛋白的绝对值高于缬沙坦组, 但未达统计学意义。这一方面可能是由于在高度阻断 RAS 的程度下, 单独使用缬沙坦与双重阻断 RAS 相比临床无显著差异^[4]。也可能由于我们观察的病例数偏少, 不排除由于样本量不足造成的假阴性结果。循证医学证实, ACEI 及 ARB 能降低糖尿病肾病及非糖尿病肾病患者的尿蛋白, 延缓肾功能恶化。但是 ACEI 不能阻断旁路途径生成的 Ang II (angiotensin II), 因而无法完全阻断 RAS 系统且长期使用会产生逃逸现

象,不同人种的 ACE 基因多态性也会导致对 ACEI 类药物的反应差异^[9]。因此为达到最大限度阻断 RAS 的目的就必须使用最大剂量的 ARB, 抑或联合 ARB 及 ACEI 来双重阻断 RAS。在一个交叉研究, Ferrari [2] 比较了单独及联合 ACEI 及 ARB 的降尿蛋白效应, 并得出联合应用效果最佳的结论。但是在缬沙坦组中肾病患者每日仅服用依贝沙坦 150 mg, 而联合组中则在原有 ARB 基础上直接加用 20 mg 的福辛普利, 由于每日 150 mg 的依贝沙坦远没有达到最大限度抑制 RAS 的效应, 因此不能排除联合组的降尿蛋白效应是单纯增加了福辛普利药量的结果。大剂量 ARB 与双重阻断 RAS 系统对肾脏的保护作用孰优孰劣, 目前尚无公论[6]。

3.3 对血压及肾功能影响

由于我们观察时间仅 6 个月, 尚未发现 SCr 及 CCr 的明显变化。联合组有 1 例因 SCr > 50% 而退出治疗, 这可能与 ACEI 扩张肾入球小动脉导致肾小球滤过率下降有关。两组治疗方式降压效果相似, 联合治疗似乎能更好的降低舒张压。有观点认为, 大量使用 ARB 不会导致血压的进一步下降, 甚至建议超推荐剂量的 5 倍来给予超高剂量的 ARB 保护肾脏^[7]。但在我们的观察中发现, 接近 1/3 的患者无法耐受我们的规定剂量而出现头昏、乏力等不适, 提示个体在血流动力学反应的差异仍是限制在人群中高剂量推广使用的主要因素。

本研究提示, 临床治疗慢性肾脏病人, 采用大剂量缬沙坦或联合贝拉普利均能明显降低尿蛋白, 控制血压, 且能被大多数人所耐受。联合治疗有优于单一 ARB 的倾向, 但在最大限度阻断 RAS 的基础上, 该差异并不显著。有必要就此进一步进

行多中心, 大规模, 长期的临床随机研究。

参考文献:

- [1] LEWIS E J. The role of angiotensin II receptor blockers in preventing the progression of renal disease in patients with type 2 diabetes[J]. *Am J Hypertens*, 2002, 15 (10 Pt 2):123S- 128S.
- [2] FERRARI P, MARTI H P, PFISTER M, et al. Additive antiproteinuric effect of combined ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade[J]. *J Hypertens*, 2002 ,20(1):125- 130.
- [3] REMUZZI G. Nephropathic nature of proteinuria [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 1999 ,8(6):655- 663.
- [4] KIM H J, RYU J H, HAN S W, et al. Combined therapy of cilazapril and losartan has no additive effects in ameliorating adriamycin- induced glomerulopathy[J]. *Nephron Physiol*, 2004,97(4):58- 65.
- [5] SEKI N, HASHIMOTO N, SSUZUKI Y, et al. Differential effects of RAS inhibitors associated with ACE gene polymorphisms in type 2 diabetic nephropathy [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2005,9(2): 451- 452.
- [6] LUNO J, PRAGA M, de VINUESA S G. The renoprotective effect of the dual blockade of the renin angiotensin system (RAS)[J] *Carr Pharm Des*, 2005,11 (10):1291- 300.
- [7] WEINBERG A J, ZAPPE D H, ASHTON M, et al. Safety and tolerability of high-dose angiotensin receptor blocker therapy in patients with chronic kidney disease: a pilot study[J]. *Am J Nephrol*, 2004,24(3):340- 345.

(编辑 黄小延)