

小剂量苯溴马隆与别嘌醇治疗高尿酸血症 60 例疗效观察

王雪君¹, 沈建国^{2*} (1. 宁波市江东区东柳医院, 浙江 宁波 315040; 2. 浙江大学医学院附属第一医院内分泌科, 杭州 310003)

摘要:目的 观察小剂量苯溴马隆(立加利仙)及别嘌醇对高尿酸血症的疗效。方法 60 例患者,随机分为两组,分别口服小剂量立加利仙 25 mg,(每日 1 次)及别嘌醇 100 mg(每日 1 次)进行治疗 2 个月。结果 临床疗效观察及血尿酸测定表明,立加利仙治疗组优于别嘌醇治疗组。结论 小剂量立加利仙治疗高尿酸血症疗效可靠。

关键词:高尿酸血症;小剂量;立加利仙;别嘌醇

中图分类号:R971.1 文献标识码:B 文章编号:1007-7693(2007)04-0337-03

Efficacy of Small Dosage Benzbromarone and Allopurinol in Treatment of 60 Patients with Hyperuricaemia

WANG Xue-jun¹, SHEN Jian-guo^{2*} (1. NingBo Dongliu Hospital, District of Ningbo, Ningbo 315040, China; 2. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the efficacy and safety of small dosage benzbromarone and allopurinol in the treatment of hyperuricaemia. **METHODS** 60 patients were randomly and equally divided into the test, open and control group. The test group were treated with small dosage benzbromarone 25mg, po, qd for 2 months. The control group were treated with allopurinol 100mg, po, qd for 2 months. **RESULTS** The clinical efficacies of test group were higher than that of control group. Side effects were not observed during the treatment course. **CONCLUSION** Benzbromarone is effective in treatment of hyperuricaemia.

KEY WORDS: hyperuricaemia; benzbromarone; small dosage; allopurinol

近年来,随着经济的快速发展和人民生活水平的提高,高蛋白、高嘌呤、高热量食物的摄入量也大幅上升,饮酒量(尤其是啤酒类)增加以及活动量减少导致肥胖和代谢综合征患者增加,使得伴随的高尿酸血症和原发性痛风的发病率增加。广州地区人群高尿酸血症的调查分析高尿酸血症的患病率为 13.2%^[1]。北京地区一项老年人高尿酸血症患者的比例高达 17.6%^[2]。研究结果显示,肥胖、高血压、高甘油三酯血症、过量乙醇摄入是高尿酸血症发病的危险因素。高血尿酸浓度与许多传统的心血管危险因素包括老年、男性、高血压、糖尿病、高甘油三酯血症、肥胖、胰岛素抵抗等相关,研究表明尿酸血症是发生高血压、心梗、肾病、心衰和卒中的独立预测因素^[3-4],且该症被认为是心血管疾病的危险因素之一,临床医师应该意识到高尿酸血症是一些类型肾病、心血管、脑血管疾病不良预后的可能标志。90% 原发高尿酸血症是由于肾脏排出尿酸障碍而引起的,苯溴马隆(立加利仙)是作用较强的增加肾脏排泄尿酸的药物。但老年人常常合并肾脏功能损害,因此需要寻求更多的临床证据以有效而安全地控制老年患者血尿酸水平。笔者将诊治 60 例高尿酸血症患者的治疗情况作一报道。

1 资料和方法

1.1 病历选择

57 例病例均来自 2005 年 2 月至 2005 年 10 月的本院门诊及体检发现的非急性期高尿酸血症患者。其中 25 例以往曾

有痛风性关节炎病史,最大年龄 76 岁,最小年龄 30 岁。男性 42 例,女性 18 例。所有入选病例要求血尿酸均大于 500 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (正常值 202 ~ 416 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)确诊为高尿酸血症^[5],随机分为两组:观察组 30 例,其中男性 18 例,女性 12 例,年龄(55 ± 15)岁,合并有高血压病 10 例,糖尿病 8 例;对照组 30 例,其中男性 20 例,女性 10 例,年龄 57 ± 16 岁,合并高血压病 12 例,糖尿病 9 例。由于采用随机分组,观察组与对照组一般情况的差异无显著性($P > 0.05$),两组具有可比性。

1.2 治疗方法

两组患者均采用常规治疗,包括适当休息,避免劳累、受寒、饮酒或进食富含嘌呤类食物,未服用氯沙坦(科素亚)及利尿剂等影响尿酸代谢的药物。保持低脂、低糖、低盐饮食,多饮水(每日 1500 ~ 2000 mL)。

观察组:患者在常规治疗的基础上给予小剂量立加利仙,德国赫曼大药厂生产,昆山龙灯瑞迪制药有限公司分装,生产批号 0400659。上午空腹时服用,25 mg,每日 1 次,1 个月后复查血尿酸,肝肾功能及血常规,以后继续原方案服 1 个月再复查血尿酸、肝肾功能及血常规。

对照组:患者在常规治疗的基础上给予别嘌醇 100 mg(重庆科锐制药有限责任公司,批号 50020455),每日 1 次,上午空腹时服用,连续服用 1 个月后复查血尿酸,肝肾功能及血常规,以后继续原方案服 1 个月再复查血尿酸、肝肾功能及血常规。血尿酸测定试剂由威特曼生物科技(南京)有

作者简介:王雪君,女,副主任医师 * 通讯作者:沈建国 E-mail: jgshen@medmail.com.cn

限公司生产药械试字 2003 第 2050459(线性范围:1190 mol · L⁻¹, 精密度比内 RSD < 1.5% 批间 RSD < 2.5%)。

1.3 临床观察

观察患者的一般状况、精神状态、食欲、关节疼痛情况、血压、心电图、肝功能及血尿酸测定结果。全部患者于治疗前及治疗后 1 个月、2 个月分别测定血常规及血糖、电解质、血尿酸。

1.4 疗效评定

以观察组和对照组服药前后所测得的血尿酸、肌酐、血常规、肝功能作对照,根据所测结果来判断小剂量立加利仙和别嘌醇的治疗效果。

临床疗效按显效、有效、无效 3 级进行评定,前 2 者计为有效。显效:治疗后血尿酸值男性降至 ≤ 350 μmol · L⁻¹, 女性降至 ≤ 300 μmol · L⁻¹, 或血尿酸治疗后较治前下降 > 35%; 有效:治疗后血尿酸值男性降至 < 430 μmol · L⁻¹, 但 > 350 μmol

表 1 治疗前后尿酸、肌酐、血常规和肝功能测定值($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of all indices before and after treatment in observation group and control group($\bar{x} \pm s$)

治疗时间	观察组				对照组			
	尿酸 /μmol · L ⁻¹	肌酐 /μmol · L ⁻¹	血白细胞 /10E9 · L ⁻¹	谷丙转氨酶 /U · L ⁻¹	尿酸 /μmol · L ⁻¹	肌酐 /μmol · L ⁻¹	血白细胞 /10E9 · L ⁻¹	谷丙转氨酶 /U · L ⁻¹
治疗前	533.6 ± 28.8	105.2 ± 12.7	6.2 ± 1.1	42.6 ± 6.1	530.6 ± 27.9	111.2 ± 13.8	7.2 ± 1.1	48.2 ± 7.3
治疗 1 个月后	342.4 ± 24.6 ¹⁾	95.4 ± 11.3	5.6 ± 1.1	44.8 ± 8.1	378.4 ± 23.6 ¹⁾	98.4 ± 10.8	6.6 ± 1.9	42.6 ± 8.1
治疗 2 个月后	314.8 ± 22.6 ²⁾	85.4 ± 13.2	5.8 ± 0.92	38.9 ± 9.1	348.8 ± 24.6 ¹⁾	90.4 ± 132.2	6.1 ± 1.92	45.7 ± 7.1

注:与治疗前比较,¹⁾P < 0.05, ²⁾P < 0.01

Note: Compared with the group before treatment, ¹⁾P < 0.05, ²⁾P < 0.01

表 2 两组疗效比较

Tab 2 Comparison of two groups on total clinical efficacy

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率/%
观察组	30	10	18	2	93.3 ¹⁾
对照组	30	6	17	7	76.6

注:两组患者的总有效率比较,¹⁾P < 0.05

Note: Significant differences between two groups on total clinical efficacy, ¹⁾P < 0.05

不良反应 观察组:治疗过程中 3 例患者有食欲不振等胃肠道反应,无皮疹。均完成 2 个月疗程,无痛风发作。对照组:治疗过程中 9 例患者有食欲不振、恶心等胃肠道反应,1 例因出现恶心呕吐等消化道症状而停药。

3 讨论

尿酸是通过黄嘌呤脱氢酶或黄嘌呤氧化酶降解而形成,约 2/3 的尿酸由肾脏排泄,其余由消化道清除。血尿酸水平受血管壁内皮细胞产生和排除(主要经肾脏)多少及某些病理生理因素影响,交感神经兴奋、儿茶酚胺类神经递质及肾血流动力学改变等因素均可影响尿酸水平。近年,高尿酸血症与心脑血管疾病之间的关系又成为新热点,大多研究支持高尿酸血症作为心脑血管病的独立危险因素。大量流行病学和临床研究结果证实,血尿酸升高与心血管疾病相关联^[6-7]。Framingham 研究表明高尿酸血症与冠心病有关而且是急性心肌梗死的独立危险因素,血尿酸水平增高者,心脑

· L⁻¹, 女性降至 < 370 μmol · L⁻¹, 但 > 300 μmol · L⁻¹, 或血尿酸治疗后较治前下降 > 20% 但 < 35%; 无效:治疗后血尿酸值男性仍 > 430 μmol · L⁻¹, 女性仍 > 370 μmol · L⁻¹, 或血尿酸治疗后较治前下降 < 20%。

1.5 数据整理和统计分析

采用 SPSS 11.0 进行数据分析;数据结果均采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;率的比较采用卡方检验;P < 0.05 认为有统计学差异。

2 结果

2.1 疗效观察

观察组经 1 个月治疗后,患者一般状况良好,精神状态、食欲良好,无关节痛,心血管系统症状缓解,血尿酸测定均恢复至正常范围。对照组经 1 个月治疗后,患者一般状况良好,精神状态良好,食欲正常,但仍有少数患者轻度关节痛,仍有 7 例血尿酸测定未恢复至正常范围。

血管疾病的病死率亦增加^[8]。Niskanen 等^[9]的一项研究显示,在中年健康男性中,高尿酸血症是心血管病死亡和所有原因死亡的独立的、强有力的预测指标。

为减少这些并发症的发生,治疗高尿酸血症已愈加为人们重视。高尿酸血症目前尚缺乏病因治疗。对该症患者的治疗目的是迅速纠正高尿酸血症,防止尿酸盐在肾脏沉积,从而防止尿酸性肾结石并保护肾功能,预防因高尿酸血症引发心脑血管疾患。

立加利仙含苯溴马隆,为有效的排尿酸药,欧洲国家应用较多,为近曲小管强效而可逆性的尿酸-阴离子交换剂,能阻断肾小管对尿酸的再吸收,可能还有增加肠道排尿酸功能,从而有效降低血尿酸浓度,其作用迅速可靠,适用于长期性治疗高尿酸血症及痛风病。药动学:口服 50 mg,约 2~3 h 后达血药浓度峰值,4~5 h 尿酸廓清率达最大值,半衰期为 12~13 h,主要以原型药从尿液及粪便排泄。其适应证为单纯原发性高尿酸血症以及痛风性关节炎非发作期。正常剂量用法:每次 50 mg,每日 1 次,早餐后服用,无不良反应 2 周内可逐渐递增至一日 100 mg,最大剂量每日不超过 100 mg。同时加服碳酸氢钠一日 3 g,用药 1~3 周内查血清中尿酸浓度,视病情而定维持量。小剂量立加利仙不良反应小,每日 1 次 25 mg,肾脏尿酸负荷明显减少,肾脏处理尿酸能力显著增强^[10]。别嘌醇是抑制尿酸合成的药物,别嘌醇及其代谢产物氧嘌呤醇均能抑制黄嘌呤氧化酶,阻止次黄嘌呤和

黄嘌呤代谢为尿酸,从而减少尿酸的生成,使血和尿中的尿酸含量减低到溶解度以下水平,防止尿酸形成结晶沉积在其他组织内。本实验通过对 60 例高尿酸血症的临床观察,证明小剂量立加利仙起效快,疗效肯定,总有效率高于别嘌醇,用药中不良反应轻微且能耐受,适宜临床推广。

参考文献

- [1] YUAN Z M, ZHANG L S, YANG L F. Investigation of serum uric acid level in Guangzhou area[J]. Acta Nutrimenta Sinica(营养学报), 2004,6(3):201-203.
- [2] LIU X Y, XIAO Y L, REN S Q. The investigation and multivariable statistical analysis of hyperuricemia in 1500 elderly people [J]. Chin J Rheumatol(中华风湿病学杂志), 2005, 9(5): 280-283.
- [3] BAKER J F, KRISHNAN E, CHEN L, *et al.* Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us[J]. Am J Med,2005,118(8):816-826.
- [4] CHIEN K L, HSU H C, SUNG F C, *et al.* Hyperuricemia as a risk factor on cardiovascular events in Taiwan: The Chin-Shan Community Cardiovascular Cohort Study [J]. Atherosclerosis, 2005, 183(1):147-155.
- [5] CHEN H Z. Practice of Internal Medicine(实用内科学)[M]. Beijing:People's Medical Publishing House, 2005:2602-2609.
- [6] MASSEOU D, ROTT K, LIU-BRYAN R, *et al.* Overview of hyperuricaemia and gout[J]. Curr Pharm Des, 2005, 11(32):4117-4124.
- [7] WORTMANN R L. Recent advances in the management of gout and hyperuricemia[J]. Curr Opin Rheumatol, 2005, 17(3):319-324.
- [8] BRAND N, MCGEE D L, KANNEL W B, *et al.* Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: The Framingham Study [J]. Am J Epidemiol, 1985, 121(1):11-18.
- [9] NISKANEN L K, LAAKSONEN D E, NYSSONEN K, *et al.* Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study [J]. Arch Intern Med, 2004, 26;164(14):1546-1551.
- [10] SHAO Y H, TIAN H, LI C L. *et al.* Investigation of benzbromarone in management of elderly patients with hyperuricemia [J]. Suzhou Univ J Med Sci(苏州大学学报:医学版), 2006, 26(3):473-475.

收稿日期:2006-12-22