

## 高尿酸血症药物治疗进展

王璘, 张兰\*

首都医科大学宣武医院 药学部 I 期临床研究中心 国家老年疾病临床研究中心, 北京 100053

**【摘要】** 高尿酸血症(HUA)是一种以血尿酸水平升高为主要表现的代谢性疾病, 长期高尿酸血症会导致尿酸盐沉积于关节、肾脏而出现痛风、肾脏损害等。药物降尿酸是目前主要的治疗方法。本文介绍了依照发病机制降尿酸药物的4个类别, 分别为抑制尿酸生成、促进尿酸排泄、同时抑制尿酸生成促进排泄及促进尿酸溶解药物, 并对传统及新型降尿酸药物进行了比较及探讨, 以期为该类药物为进一步研发提供参考。

**【关键词】** 高尿酸血症; 药物治疗; 进展

**【中图分类号】** R589.7; R969.3

**【文献标识码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2021)05-0032-04

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.05.007

### Progress in drug treatment of hyperuricemia

WANG Jin, ZHANG Lan\*

Phase I Clinical Trial Center, Department of Pharmacy, Xuanwu Hospital Capital Medical University, National Clinical Research Center for Geriatric Disorders, Beijing 100053, China

**【Abstract】** Hyperuricemia (HUA) is a kind of metabolic disease with increased serum uric acid level as its main manifestation. Long-term hyperuricemia will lead to the deposition of urate in joints and kidneys, resulting in gout and kidney damage. At present, the therapy of hypouricemia is urate-lowering treatment. This paper introduces four kinds of urate-lowering drugs according to the pathogenesis, which are inhibition of uric acid production, promotion of uric acid excretion, inhibition of uric acid production, promotion of excretion and promotion of uric acid dissolution. Traditional and new urate-lowering drugs are studied and discussed in order to provide reference for further research and development of this kind of drugs.

**【Key words】** hyperuricemia; drug treatment; progress

高尿酸血症是由于体内尿酸生成过多和(或)尿酸排泄障碍所致的代谢性疾病。随着我国经济水平提高、人群工作及生活方式发生改变, 高尿酸血症的发病率由1985年的15%左右上升至2017年的20%左右<sup>[1]</sup>。一般来说, 药物治疗是通过降低血尿酸而减少尿酸盐沉积, 从而预防痛风发作、减少肾脏及其他器官损害。临床上通过测定血尿酸及尿尿酸排泄情况, 将高尿酸血症分为生成过多型、排泄不良型和混合型, 因此针对发病机制可将治疗药物分为抑制尿酸生成、促进尿酸排泄、同时抑制尿酸生成促进排泄、促进尿酸溶解4个类别。在传统降尿酸药物基础上, 针

对不同作用靶点, 效果更好、更安全的药物成为目前研究的热点。故本文按照不同作用机制对传统及新型降尿酸药物进行了比较及探讨, 以期为该类药物的进一步研发提供参考。

### 1 抑制尿酸生成药物

目前, 抑制尿酸生成药物有别嘌醇、非布司他、托匹司他、Uloric、LC350189, 其中前3种已上市, 前2种已在国内上市, 而后2种尚在研究阶段。

基金项目: 国家科技重大专项—重大新药创制(2017ZX09101001-002-044)

\*通信作者: 张兰, E-mail: lanizhg@126.com

### 1.1 别嘌醇

别嘌醇于1966年经美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市已有50余年。该药及其代谢产物氧嘌呤醇均能抑制还原型黄嘌呤氧化酶,阻止次黄嘌呤和黄嘌呤代谢为尿酸,从而减少尿酸的生成,特点为效果可靠,常用于尿酸排泄障碍的肾功能不全及尿毒症患者。该药近些年来因超敏反应综合征(allopurinol hypersensitivity syndrome, AHS)受到关注。Yang等<sup>[2]</sup>研究发现,在新接受药物治疗的患者中,AHS的发生率约为每年4.68%,死亡率约为每年0.39%。相关危险因素包括:患者为女性、60岁以上、初始剂量超过每天100 mg、患有肾脏或心血管疾病、药物应用于治疗无症状性高尿酸血症等。大量研究表明,HLA-B\*5801基因与严重超敏反应的发生有关,亚裔特别是汉族人群阳性率高<sup>[3]</sup>。《高尿酸血症和痛风治疗的中国专家共识》及美国风湿病学会均建议亚裔人群使用该药物治疗前需进行基因检测,以减少相关超敏反应的发生<sup>[3-4]</sup>。

### 1.2 非布司他

非布司他于2009年经FDA批准在美国上市,2013年国家食品药品监督管理总局(China Food and Drug Administration, CFDA)批准该药在中国上市,其为该类物质中已上市的第2种。作为非嘌呤类黄嘌呤氧化酶抑制剂(xanthine oxidase inhibitor, XO),与别嘌醇的单一作用位点不同,非布司他可同时抑制氧化型和还原型黄嘌呤氧化酶,故减少尿酸生成的作用强于别嘌醇。Becker等<sup>[4]</sup>于2005年进行的FACT试验及Schumacher等<sup>[5]</sup>进行的APEX试验,均表明非布司他在降低尿酸方面明显优于别嘌醇(每日300 mg),尿酸水平达到主要终点(<360 mmol/L)的患者比例更高。非布司他经肾脏、肠道双通道代谢,在轻至中度肾功能不全患者中无需调整剂量,可用于别嘌醇过敏、HLA-B\*5801基因阳性等患者中<sup>[6]</sup>。2017年FDA基于White教授的CARES研究警告该药会增加痛风患者的心血管死亡风险<sup>[7]</sup>,这在国内外引起很大争议,该研究的方案设计、纳入患者的标准均被各方质疑,随后各国学者针对该问题又进行了多个研究,但结果都不尽相同,故采用非布司他治疗过程中的心血管安全性尚无定论。

### 1.3 托匹司他

托匹司他于2013年在日本上市,尚未进入国内。与非布司他不同,该药是一种混合型的XOI,不仅具有与黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)相结合的化学结构,还可以与诱导羟基化酶活性中心的钼共价结合<sup>[8]</sup>,理论上其抑制尿酸生成作用强于非布司他。Hosoya等<sup>[9]</sup>于2017年进行的临床试验显示,每日160 mg托匹司他剂量组的尿酸下降幅度为44.8%。考虑该药上市时间短,需更多临床试验完善证据。

### 1.4 Ulodesine(BCX4208)

Ulodesine尚在研究中,是一种嘌呤核苷磷酸化抑制剂(purine nucleoside phosphorylase, PNP),其作用位点先于别嘌醇、非布司他等药物。Ulodesine不被肝细胞代谢,不会诱导或抑制细胞色素酶异形体或常见药物转运体,与痛风患者常用药物之间存在低风险的药物相互作用。目前,Ulodesine已完成Ⅱ期临床试验,在其联合别嘌醇对慢性痛风患者24周的试验中<sup>[10]</sup>,较单用别嘌醇,联合用药使多一倍的患者尿酸水平达标。

### 1.5 LC350189

LC350189是一种新型选择性XOI,处于研究状态,2015年在韩国完成安全性、耐受性试验<sup>[11]</sup>。结果显示200 mg LC350189降尿酸效果与80 mg非布司他相当,健康人中常见不良反应为消化道症状。2019年12月该药在美国痛风及高尿酸血症患者中开始进行Ⅱ期临床试验,预计于2021年9月完成。

## 2 促进尿酸排泄药物

目前促进尿酸排泄药物有苯溴马隆、雷西纳德、Dotinurad、Verinurad、Arhalofenate、UR-1102、HR 011303,其中前3种已上市,仅有苯溴马隆在国内上市,而后4种尚在研究阶段。

### 2.1 苯溴马隆

苯溴马隆于20世纪70年代在法国上市,于2000年进入我国,是促进排泄类中的经典药物,通过抑制肾小管对尿酸重吸收而促进排泄,疗效确切。Chou等<sup>[12]</sup>进行的队列研究显示,苯溴马隆降尿酸效果弱于非布司他,而强于别嘌醇,苯溴马隆及非布司他可延缓慢性肾脏病患者进展至终末期肾脏病(end-stage

renal disease, ESRD), 但因其作用特点使其在肾功能受损(肾小球滤过率 $<20\text{ mL/min}$ )及肾结石患者中禁用。苯溴马隆因肝损害而引起关注, 2014年CFDA根据国内药品不良反应监测及国外监管措施情况, 评估了苯溴马隆的风险效益, 认为其在我国治疗痛风或高尿酸血症的获益仍大于风险<sup>[13]</sup>。在长期用药时, 应定期检查肝功能, 避免与其他肝损害药物同时使用。

## 2.2 雷西纳德(Lesinurad)

雷西纳德于2015年经FDA批准上市, 次年获欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)批准进入欧洲, 尚未进入国内。雷西纳德是尿酸转运体1(urate anion transporter 1, URAT1)的选择性抑制剂。单独使用该药200 mg后6、24 h可使尿酸下降约46%、26%。联合XOI后6、24 h尿酸降幅再增加约25%、19%<sup>[14]</sup>。2018年Robert等<sup>[15]</sup>发现Lesinurad联合XOI治疗的患者出现血肌酐升高, 目前认为可能与肾脏排泄增加有关。

## 2.3 Verinurad(RDEA3170)

Verinurad尚处于研究阶段, 该药作用机制与Lesinurad相同, 但与尿酸盐转运蛋白1(recombinant Urate transporter 1, URAT1)结合力较后者更强。I期临床试验显示口服10 mg Verinurad 24 h后, 不同健康受试者尿酸下降46%、44%, 总体安全耐受性良好<sup>[16]</sup>。与别嘌醇联合用药试验中, 12例受试者中有2例出现血肌酐升高, 但小于1.5倍。Verinurad与Lesinurad类似, 服药后均可见血肌酐升高, 因此继续研究其肾脏安全性是十分必要的<sup>[17]</sup>。

## 2.4 Dotinurad(FYU-981)

Dotinurad于2020年在国外上市, 尚未进入国内, 其作用机制与Lesinurad、Verinurad相同。Dotinurad于2019年完成II期临床试验, 结果显示其1、2、4 mg剂量组的尿酸达标率分别为75.0%、89.5%、95.2%<sup>[18]</sup>, 疗效和安全性与其他降尿酸药物相似, 但其肾脏安全性、心血管安全性仍需进一步研究。

## 2.5 YL-90148

YL-90148是我国自主研发的URAT1抑制剂, 已完成健康受试者中的研究, 目前正在患者中进行有效性、安全性的评价研究<sup>[19]</sup>。

## 2.6 其他

Arhalofenate是一种URAT1抑制剂, 2015年进

行的II期临床试验显示, Arhalofenate 800 mg减少痛风发作优于别嘌醇300 mg, 安全性及耐受性良好<sup>[20]</sup>; HR011303的研究显示其降尿酸作用强于Lesinurad, 已完成I期临床试验, 正在进行II期临床试验<sup>[21]</sup>。

## 3 抑制尿酸生成且促进排泄药物

抑制尿酸生成且促进排泄药物目前仅处于研究状态, 尚无上市产品。KUX 1511可同时抑制XO和URAT1, 多环节产生降尿酸作用, 已完成II期临床试验<sup>[22]</sup>; RLBN1001是一种抗肿瘤药物, 对XO抑制作用比别嘌醇强2~3倍, 对URAT1抑制作用比Lesinurad强5~45倍<sup>[23]</sup>, 在试验中发现其有较强的降尿酸作用, 但对于非肿瘤患者该药物安全性尚无研究结论。

## 4 促进尿酸溶解药物

### 4.1 Pegloticase

Pegloticase(译为普瑞凯希/培格替酶), 2010年经FDA批准上市, 尚未进入国内。适于难治性痛风的治疗, 可溶解痛风石。研究显示每2周静脉注射8 mg Pegloticase, 经过13周治疗, 痛风石体积缩小71.4%<sup>[24]</sup>。另外对合并尿毒症痛风患者的研究发现, 血液透析对药物浓度及降尿酸能力无明显影响, 安全性良好, Pegloticase可用于肾衰竭患者<sup>[25]</sup>。

### 4.2 拉布立酶

拉布立酶于2018年获批准进入我国。不同于大多数降尿酸药物, 拉布立酶适用于肿瘤溶解综合征(tumor lysis syndrome, TLS)的血液恶性肿瘤患者的急性高尿酸血症。研究显示单剂量1.5 mg拉布立酶可有效预防大多数实验室型TLS<sup>[26]</sup>。在治疗TLS时, 拉布立酶比别嘌醇治疗组的总住院时间更短, 总花费更低。

综上所述, 高尿酸血症的治疗是减少痛风发作、保护靶器官的关键。药物治疗作为目前的主要手段, 其应用时需综合评估患者的生理状态, 结合临床及相关指南, 制定适合不同患者的个体化治疗方案, 尽量减少药物可能带来的损害, 为患者谋求最大获益。相信伴随着科研水平的提高、尿酸代谢途径、药物作用靶点更加明确, 作用更强、不良反应更少的药物将会不断涌现。



## 【参考文献】

- [1] 严楠. 1985—2018年中国大陆成人高尿酸血症患病率变化趋势初步研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2018.
- [2] Yang C Y, Chen C H, Deng S T, et al. Allopurinol use and risk of fatal hypersensitivity reactions[J]. *JAMA Internal Medicine*, 2015, 175(9): 1550–1557.
- [3] Cao Z H, Wei Z Y, Zhu Q Y, et al. HLA-B\*5801 allele is associated with augmented risk for both mild and severe cutaneous adverse reaction induced by allopurinol in Han Chinese[J]. *Pharmacogenomics*, 2012, 13(10): 1193–1201.
- [4] Becker M A, Schumacher H R, Wortmann R L, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(23): 2450–2461.
- [5] Schumacher H R J, Becker M A, Wortmann R L, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial[J]. *Arthritis & Rheumatism*, 2008, 59(11): 1540–1548.
- [6] 中国医师协会肾脏内科医师分会. 中国肾脏疾病高尿酸血症诊治的实践指南(2017版)[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(25): 1927–1936.
- [7] White W B, Saag K G, Becker M A, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(13): 1200–1210.
- [8] Matsumoto K, Okamoto K, Ashizawa N, et al. FYX-051: a novel and potent hybrid-type inhibitor of xanthine oxidoreductase[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 336(1): 95–103.
- [9] Hosoya T, Sasaki T, Ohashi T. Clinical efficacy and safety of topiroxostat in Japanese hyperuricemic patients with or without gout: a randomized, double-blinded, controlled phase 2b study[J]. *Clinical Rheumatology*, 2017, 36(3): 649–656.
- [10] Hollister A S, Dobo S, Maetzel A, et al. FRI0380 long-term safety of BCX4208 added to allopurinol in the chronic management of GOUT: results of a phase 2 24-week blinded safety extension and vaccine challenge study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 71(3): 442–443.
- [11] Yoon S, Shin D, Lee H, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of LC350189, a novel xanthine oxidase inhibitor, in healthy subjects[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 31(9): 5033–5049.
- [12] Chou H W, Chiu H T, Tsai C W, et al. Comparative effectiveness of allopurinol, febuxostat and benzbromarone on renal function in chronic kidney disease patients with hyperuricemia: a 13-year inception cohort study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 33(9): 1620–1627.
- [13] 国家药品监督管理局. 食品药品监督管理局提醒关注苯溴马隆的肝损害风险[EB/OL]. (2014-12-31) [2021-02-09]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypjgdt/20141231160201153.html>.
- [14] Pérez-Ruiz F, Jansen T, Tausche A K, et al. Efficacy and safety of lesinurad for the treatment of hyperuricemia in gout[J]. *Drugs Context*, 2019, 8: 212581.
- [15] Robert T, Saag K G, Goldfarb D S, et al. Integrated safety studies of the urate reabsorption inhibitor lesinurad in treatment of gout[J]. *Rheumatology*, 2019, 58(1): 61–69.
- [16] Hall J, Gillen M, Liu S, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of verinurad, a selective uric acid reabsorption inhibitor, in healthy Japanese and non-Asian male subjects[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 20(12): 1799–1807.
- [17] Kankam M, Hall J, Gillen M, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of concomitant multiple dose administration of verinurad (RDEA3170) and allopurinol in adult male subjects with gout[J]. *J Clin Pharmacol*, 2018, 58(9): 1214–1222.
- [18] Hosoya T, Sano T, Sasaki T, et al. Clinical efficacy and safety of dotinurad, a novel selective urate reabsorption inhibitor, in Japanese hyperuricemic patients with or without gout: an exploratory, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, parallel-group early phase 2 study[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2019, 24(1): 1–9.
- [19] 药物临床试验登记与信息公示平台. 试验公示和查询[EB/OL]. [2021-02-09]. <http://www.chinadrugtrials.org.cn/clinicaltrials.searchlist.dhtml>.
- [20] Pooley J, Steinberg A S, Choi Y J, et al. A randomized, double-blind, active-and placebo-controlled efficacy and safety study of arhalofenate for reducing flare in patients with gout[J]. *Arthritis & Rheumatology*, 2016, 68(8): 2027–2034.
- [21] Wang J, Yao W, Fan D, et al. An LC-MS/MS method for quantification of HR011303, a novel highly selective urate transporter 1 inhibitor in beagle dogs and the application to a pharmacokinetic study[J]. *Biomed Chromatogr*, 2019, 33(10): e4604.
- [22] ClinicalTrials.gov. Phase II exploratory clinical study of KUX-1151 [EB/OL]. [2021-02-09]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?recrs=&cond=Phase+II+exploratory+clinical+study+of+KUX-1151&term=&cntry=&state=&city=&dist>.
- [23] Warrell R P, Klukovits A, Barnes K, et al. SAT0539 novel bi-functional inhibitors of xanthine oxidase and URAT1 induce profound hypouricemia in human subjects[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(Suppl 2): S786.
- [24] Araujo E G, Bayat S, Petsch C, et al. Tophus resolution with pegloticase: a prospective dual-energy CT study[J]. *RMD Open*, 2015, 1(1): e000075.
- [25] Bleyer A J, Wright D, Alcorn H, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegloticase in patients with end-stage renal failure receiving hemodialysis[J]. *Clin Nephrol*, 2015, 83(5): 286–292.
- [26] Philips A, Radhakrishnan V, Ganesan P, et al. Efficacy of single dose rasburicase (1.5 mg) for prophylaxis and management of laboratory tumor lysis syndrome[J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2018, 34(4): 618–622.

收稿日期: 2020-03-06

本文编辑: 蒋少薇