

文章编号: 1672-3384 (2008) -04-0031-04

痛风的药物治疗

【作者】 伍沪生 韩波

首都医科大学附属北京积水潭医院 (北京 100035)

【中图分类号】 R589.7; R96

【文献标识码】 B

痛风 (gout) 是嘌呤代谢紊乱及 (或) 尿酸排泄减少, 导致尿酸盐晶体沉积所引起的一种常见疾病^[1]。临床特点为高尿酸血症 (hyperuricemia)、反复发作的急性特征性关节炎、痛风石 (tophi) 形成及痛风石性慢性关节炎, 并发生慢性尿酸盐肾病、尿酸性尿路结石等, 常与中心性肥胖、高脂血症、高血压病、2 型糖尿病伴发^[2]。

原发性痛风作为代谢性风湿病, 治疗应为综合性的, 包括非药物治疗和药物治疗。治疗的目标是: ①及时有效地控制痛风性关节炎的急性发作; ②预防急性关节炎复发; ③纠正高尿酸血症, 以预防或逆转尿酸盐沉积造成的关节破坏及肾脏损害; ④手术剔除痛风石, 对毁损关节进行矫形手术, 以提高生活质量^[3]。痛风的自然病程可分为: 无症状高尿酸血症期、急性期、间歇期和慢性期。药物治疗应分期进行, 没有任何一种药物兼有抗急性炎症和降低血尿酸的双重作用。

1 痛风性关节炎急性期的治疗

急性期的治疗药物主要有非甾体类抗炎药 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、秋水仙碱 (colchicine)、糖皮质激素 (glucocorticoids) 3 类, 它们都能有效地缓解症状, 但不能降低血尿酸水平。

1.1 非甾体类抗炎药

NSAIDs 的作用机制主要是通过抑制环氧酶 (cyclo-oxygenase, COX), 减少花生四烯酸的代谢产物-前列腺素的产生, 从而发挥抗炎、镇痛、解热的功效。在治疗急性期痛风时, 通常开始使用足量, 症状缓解后减量、停用。NSAIDs 最常见的不良反应为胃肠道反应, 也可加重肾功能不全, 影响血小板功能等。自从人工合成阿司匹林 (aspirin)

之后, 多种 NSAIDs 相继问世。特别是高效低毒的 COX-2 选择性抑制剂的推出, 使 NSAIDs 成为治疗急性期痛风最常选用的药品。除口服外, 其他剂型如栓剂、针剂、外用剂型也可选用^[4]。

吲哚美辛 (indomethacin) 由于其显著的抗炎、镇痛作用及起效迅速, 曾作为 NSAIDs 中的首选药品用于痛风治疗。常用的方法是口服 50mg, tid, 待症状减轻后逐渐减量、停用。由于本品的不良反应, 特别是胃肠道刺激, 使部分患者不能耐受。布洛芬 (ibuprofen) 属于丙酸类 NSAIDs。开始剂量为每 8 小时 800mg, 以后可减至每 8 小时 400mg, 直至停用。与食物或牛奶同服可减轻胃肠道不适。双氯芬酸 (diclofenac) 是苯乙酸衍生物, 属于乙酸类 NSAIDs, 开始剂量为每 8 小时 50mg 或每 12 小时 75mg, 以后可减量至每 8 小时 25mg 或每 24 小时 75mg, 直至停用。

COX-2 选择性抑制剂塞来昔布 (celecoxib) 常用剂量为口服 100 ~ 200mg, 每日 2 次, 待症状缓解后缓慢减药, 本品的胃肠道不良反应显著低于传统 NSAIDs, 而与安慰剂相似。同属于昔布类的新型 NSAIDs 有依托考昔 (etoricoxib), 由于起效快、作用强, 已被批准用于急性痛风性关节炎的治疗。

1.2 秋水仙碱

秋水仙碱自公元 6 世纪用于治疗关节疼痛, 至今仍认为治疗痛风急性发作的“特效”药。其作用机制为通过与微管蛋白结合, 阻止微管形成, 同时抑制 C5a 及 LTB4 的生成, 共同达到抑制嗜中性粒细胞的趋化运动, 发挥抗急性炎症作用。

通常使用 0.5mg 的秋水仙碱片剂。初始剂量为 1mg, 以后每小时 0.5mg, 或每 2 小时 1mg, 直至出

现下列3个停药指标之一：①疼痛、炎症明显控制；②出现严重的恶心、呕吐、腹泻等症状；③24h累积剂量达6mg。需要指出的是秋水仙碱的有效治疗剂量接近于中毒剂量，除突出的胃肠道反应外，可有白细胞减少、肝细胞损害、脱发，肾功能不全者减量使用。口服不能耐受者，可静脉给药。初始剂量为秋水仙碱1~2mg，溶于20mL生理盐水缓慢静脉注射，6h后可再给1mg。单一剂量不超过2mg，24h累积剂量不超过4mg。

1.3 糖皮质激素

糖皮质激素类药物通过多种机制对炎症有强大的抑制作用，也适用于急性期痛风治疗，特别是对前2类药物相对禁忌、或合并肾损害、或老年患者应用价值更大。可口服泼尼松30~50mg·d⁻¹，并于7~9d内逐渐减量、停用。关节腔内注射是终止痛风发作的特别有效的方法。也可使用促肾上腺皮质激素（ACTH）25IU放入葡萄糖内静脉点滴，或40~80IU肌肉注射。

2 痛风性关节炎间歇期及慢性期的治疗

使用降尿酸药物的决策建立在痛风急性发作的次数、痛风石病变或尿酸性肾结石的存在、高尿酸血症的程度等基础上，同时参考高尿酸血症的可逆因素能否去除、伴发疾病是否得到控制等多种因素。治疗目标是维持低于6.0mg·dL⁻¹（360μmol·L⁻¹）的稳定的血尿酸水平，但要想使痛风石吸收就需要一个更低的血尿酸浓度^[5]。

为防止用药后血尿酸急剧波动诱发急性关节炎，各种降尿酸药物均应从小剂量开始，逐渐加至有效治疗量，生效后长期维持用药。由于同样的理由，在开始使用降尿酸药物时，应预防性使用秋水仙碱或NSAIDs，至少持续1个月。降尿酸药物的分类如下：

2.1 抑制尿酸生成的药物

2.1.1 别嘌醇（allopurinol）别嘌醇的基本药理作用是竞争性抑制黄嘌呤氧化酶（XO），阻断次黄嘌呤和黄嘌呤转化为尿酸，同时别嘌呤被氧化为羟基别嘌呤（奥昔嘌呤），发挥降低血尿酸浓度的主要

作用。但别嘌醇的使用可能增加尿酸前体-次黄嘌呤和黄嘌呤的浓度。

别嘌醇可用于几乎所有原因造成的高尿酸血症，特别适用于：①饮食控制后24h尿酸排泄量仍升高；②对促尿酸排泄药治疗反应不佳或不能耐受；③尿酸盐肾病或尿酸性尿路结石（肾功能不全者应减量使用）；④痛风石性疾病；⑤继发性高尿酸血症及痛风。

别嘌醇一般初始剂量为100mg，每日1次，渐增至100mg，每日3次，或300mg，每日1次，并根据用药后血尿酸水平调整剂量，最多可用至200mg，每日3次。当每日400mg还不能将血尿酸浓度降至目标水平时，应寻找并纠正导致高尿酸血症的其他因素。别嘌醇的不良反应发生率约为5%，主要有胃肠道反应、皮疹、药物热、骨髓抑制、肝肾功能损害等。值得注意的是，别嘌醇严重的过敏反应少见但可致命。脱敏反应仅试用于轻度过敏者。

2.1.2 奥昔嘌醇（oxypurinol）奥昔嘌醇是别嘌醇氧化的活性产物，其药理作用与别嘌醇相似，但对黄嘌呤氧化酶有更强的抑制作用，现已应用于肿瘤溶解综合征中血尿酸过高，但对别嘌醇过敏的患者，奥昔嘌醇与别嘌醇之间的交叉过敏反应约为30%。

2.1.3 febuxostat（FT）febuxostat是一种新型的选择性黄嘌呤氧化酶抑制剂，与别嘌醇相比，该药具有非嘌呤分子结构，对黄嘌呤氧化酶的抑制更具有特异性，因此疗效优于别嘌醇^[6]。由于该药主要通过肝脏代谢，而不依赖肾脏排出，因此对轻、中度肾功能不全者是安全有效的，尤其适用于对别嘌醇过敏的患者^[7]。FT的不良反应主要有肝功能异常，其他有腹泻、头痛、关节及肌肉骨骼系统症状，有一过性轻、中度反应严重不良事件报告^[8]。

2.2 促尿酸肾脏排泄药

促尿酸排泄药是一类通过增加肾脏排泄来降低血尿酸浓度的药物，作用机制主要是抑制肾小管对尿酸的重吸收，同时也有增加肾小管对尿酸的分泌和增加肾小球对尿酸的滤过作用。这类药物最大的优点是不影响细胞代谢。促尿酸排泄药主要用于：

①24h 尿酸排泄量减少；②年龄小于 60 岁，肾功能异常或轻度异常；③无尿酸盐肾病及尿酸性尿路结石。由于使用本类药物患者尿中尿酸浓度增加，因此在用药期间碱化尿液、保持尿量十分重要。

2.2.1 丙磺舒 (probenecid) 本品于 1950 年研发，用来抑制肾小管对青霉素的分泌和提高血中青霉素浓度，以节约当时十分珍贵的青霉素用量，后来发现其能促进尿酸排泄而作为降尿酸药使用至今。

初始剂量为 250mg，每日 2 次。渐增至 500mg，每日 3 次，1 日最大剂量为 2g。50% 的患者每日 1g 或更少，85% 的患者每日 2g 或更少可取得理想的血尿酸浓度。主要不良反应有胃肠道反应、皮疹、过敏反应、骨髓抑制等。

2.2.2 苯磺唑酮 (sulfapyrazone) 本品是保泰松的衍生物，无抗炎活性，有一定的抗血小板作用，故对伴有血液流变学异常者尤为适用。苯磺唑酮的利尿作用明显优于丙磺舒，且对合并肾脏疾病的患者更为有效。初始剂量 50mg，每日 2 次，逐渐增至 100mg，每日 3 次，为达到理想的血尿酸水平，可加量至 200mg，每日 3 次，最大剂量为每日 800mg。主要的不良反应有胃肠道症状、皮疹、骨髓抑制等。由于本品有轻度的水钠潴留作用，对慢性心功能不全者慎用。

2.2.3 苯溴马隆 (benzbromarone) 本品是苯骈呋喃衍生物，是一种新型促尿酸排泄药，广泛应用于除美国之外的世界各地。其作用机制与丙磺舒、苯磺唑酮相似，但在肾功能不全患者中比上述两种药物更有效，然而当内生肌酐清除率小于 $30\text{mg} \cdot \text{min}^{-1}$ 时，失去促尿酸排泄作用。初始剂量 50mg，每日 1 次，可渐增至 100mg，每日 1 次。90% 患者可较好地控制高尿酸血症。主要不良反应为胃肠道症状如腹泻、腹痛、皮疹、过敏性结肠炎及粒细胞减少等，偶见肾毒性反应。

2.3 兼有降尿酸作用的药物

兼有排尿酸作用的降脂药物：降脂酰胺 (halofenate)、非诺贝特 (fenofibrate)；兼有排尿酸作用的降糖药物：醋磺己脲 (acetohexamide)；兼

有排尿酸作用的降压药物：氯沙坦 (losartan) 和氨氯地平 (amlodipine)。这些药物用于各自适应证的同时，兼有促尿酸排泄的活性，对于合并肥胖、高血压、高血脂症状及糖尿病的痛风患者，可在应用降尿酸药物的基础上加用^[9]。

2.4 促尿酸肠道排泄药

在生理状态下，人体每天产生的尿酸约 1/3 在肠道经细菌分解排出体外。肠道排泄减少引起高尿酸血症的可能性已被排除。相反痛风患者，特别是肾功能不全时，肠道对尿酸的分解排出将会代偿性增加。然而当血尿酸急剧升高（如肿瘤溶解综合征）或严重的肾功能不全时，进入肠道的尿酸量显著增加，超出细菌分解能力，影响尿酸的肠道排泄。此时服用活性炭类吸附剂，可吸附尿酸等有害物质，促进肠道排泄。此类药物如高分子炭化物（爱西特），用法为 1.2~1.5g，每日 3 次，一般无明显不良反应。

2.5 促进尿酸分解的药物

大多数动物体内存在多种尿酸酶，可使尿酸进一步分解为尿囊素、尿囊酸、尿素、氨和 CO_2 ，利于尿酸的清除。人类缺乏尿酸酶，使尿酸成为嘌呤代谢的终末产物。因此高尿酸血症及痛风主要发生于人类^[10]。

Rasburicase 是重组 A 黄曲霉菌尿酸氧化酶，是从黑曲霉、黄曲霉等发酵液中提取制成。在美国和欧洲已被批准用于预防和治疗高尿酸血症、难治性痛风和肿瘤溶解综合征。本品可肌肉或静脉使用，一般 $1000\text{u} \cdot \text{d}^{-1}$ ，可迅速（4h）而显著地降低血尿酸水平，约 2~3d 可达到稳态血药浓度，半衰期约为 17~21h，青少年较成人对此酶清除率更高，肝肾功能不全的患者无需调整剂量，但有人对该药有严重的过敏反应，部分患者用药后可产生抗体，使疗效降低。此外美国还研究出与分子量 20 000 聚乙二醇结合的念珠菌尿酸酶 (PEG-uricase)^[11]。

2.6 碱性药物

大多数高尿酸血症及痛风患者中尿 pH 值低于

正常人,呈酸性尿液。此时尿酸比例高于尿酸盐,而尿酸溶解远低于尿酸盐,易于结晶沉积,造成痛风性肾损害。在痛风治疗中服用碱性药物使尿 pH 维持于 6.5 左右 (pH 过高易形成钙类结石),有利于溶解度低的尿酸向溶解度高的尿酸盐转化,利于排出,从而对肾脏起到保护作用,特别是在应用促尿酸排泄药中,服用碱性药物并保持尿量至关重要^[12]。

2.6.1 碳酸氢钠 口服容易吸收,使尿中碳酸氢根浓度升高,碱化尿液。可口服 1.0g,每日 3 次,并根据尿 pH 改变而调整剂量。不良反应为胃胀气,也可刺激溃疡面造成穿孔。有水钠潴留的病变,如充血性心衰、肾功能衰竭和水肿者禁用。

2.6.2 碱性合剂 为枸橼酸钾、钠溶液,又称 Shohl 液。每次 10~30mL,每日 3 次。使用时应注意监测血清钾浓度,避免发生高钾血症。

2.6.3 乙酰唑胺 是一种碳酸酐酶抑制剂,通过减少 H^+ 和 HCO_3^- 的形成,减慢 Na^+ 与 H^+ 的交换,增加 Na^+ 、 K^+ 与 HCO_3^- 排出,从而起到利尿和碱化尿液的作用。初始剂量 0.25g,每日 3~4 次;或夜间 1 次,0.5g,并随尿 pH 变化改为维持量,长期服用时应加服钾盐,防止血钾过低。

【参考文献】

[1] 张乃峥. 临床风湿病学. 上海: 上海科学技术出版社, 1999,

365-372

- [2] Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB, et al. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990-1999. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64: 267-272
- [3] 孟昭亨. 痛风. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1997
- [4] 蒋明, DAVID YU, 林孝义, 等. 中华风湿病学. 北京: 华夏出版社, 2004, 1212-1695
- [5] Shaun Ruddy, Edward D Harrins, Clement B Sledge. Kelley's Textbook of Rheumatology. Saunders Company, 2001. 1339-1376
- [6] Becher MA, Schumacher HR, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*, 2005, 353: 2450-2461
- [7] Mayer MD, Khosravan R, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a new non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase, in subjects with renal impairment. *Am J Ther*, 2005, 12: 22-34
- [8] Takano Y, Hase-Aoki K, et al. Selectivity of febuxostat, a novel non-purine inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase. *Life Sci*, 2005, 76: 1835-1847
- [9] Nuki G. Treatment of crystal arthropathy-history and advances. *Rheum Dis Clin N Am*, 2006, 32: 333-357
- [10] Schumacher HR, Chen LX. Newer therapeutic approaches: gout. *Rheum Dis Clin N Am*, 2006, 32: 235-244
- [11] 施桂英. 痛风——降尿酸治疗的新策略. 中华风湿病学杂志, 2007, 11 (3): 129-131
- [12] Pascual E, Perdiguerro M. Gout, diuretic and the kidney. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65: 981-982

文章编号: 1672-3384 (2008) -04-0034-05

ACEI 在心力衰竭中的基石地位和应用

【作者】 吴学思

首都医科大学附属北京安贞医院 (北京 100029)

【中图分类号】 R972.6

【文献标识码】 B

血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 是肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 抑制剂中研究得最

多、最深入的药物,对慢性心力衰竭 (CHF)、冠心病 (CHD)、动脉粥样硬化、糖尿病等具有多种