

## 痛风和新型降尿酸药:非布索坦

【作者】 李宏超 伍沪生

北京积水潭医院风湿免疫科 (北京 100035)

【摘要】 非布索坦是一种新型非嘌呤类黄嘌呤氧化酶抑制药,对氧化型和还原型的黄嘌呤氧化酶均有抑制作用,其对黄嘌呤氧化酶的抑制具有特异性。与别嘌醇相比,非布索坦可快速降低血尿酸水平,尤其对于存在轻中度肾功能不全的患者无需调整剂量,且无明显不良反应。临床上,对于存在轻中度肾功能损害、别嘌醇不耐受、治疗不能使血尿酸降至目标值的患者应考虑选用非布索坦。在应用非布索坦的前 6 个月应合用秋水仙碱或非甾体消炎药以避免痛风的急性发作。

【关键词】 非布索坦;高尿酸血症;痛风;别嘌醇

【中图分类号】 R9

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2012)-01-0052-05

## A new Urate – lowering drug – Febuxostat

【Writers】 LI Hong – chao Wu Hu – sheng

【Abstract】 Febuxostat is a new non – purine xanthine oxidase inhibitor,concluding the oxidized and reduced xanthine oxidase,the inhibition of xanthine oxidase is specified. Compared with allopurinol, Febuxostat reduce serum urate quickly, especially for the patients with mild to moderate renal dysfunction, no dosage adjustment, and no significant adverse reactions. Clinically, for the patients with mild to moderate renal impairment, allopurinol intolerant, unable to maintain the serum urate in the target level, Febuxostat should be considered. Febuxostat should be combined with colchicine or non – steroidal anti – inflammatory drugs in the application of the first six months to prevent acute gout attacks.

痛风是嘌呤代谢紊乱和(或)尿酸排泄障碍所致的一种晶体性关节炎,临床特点为高尿酸血症以及由此引起的痛风性关节炎反复发作、痛风石沉积、痛风石性慢性关节炎和关节畸形,常累及肾脏,可引起慢性间质性肾炎和尿酸性肾结石。随着人们生活水平的提高、饮食结构的改变,痛风发病率呈上升趋势,并逐渐年轻化,且常合并肥胖、高血压、冠心病、高脂血症、糖尿病等。目前高尿酸血症已成为心血管疾病的独立危险因素,应引起重视。

因别嘌醇应用的局限性,亟需新型降尿酸药物的出现。非布索坦(febuxostat)为非嘌呤类黄嘌呤氧化酶抑制药,其上市为痛风病人提供了新的选择,欧盟及美国已批准用于痛风及高尿酸血

症的治疗。

### 1 痛风治疗的目标和与治疗相关的不良反应

#### 1.1 痛风治疗的目标

痛风治疗的目标是降低并维持血尿酸 $\leq 6.0 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$  ( $\leq 356 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )。除改变生活方式外,通常需应用降尿酸药物以达到此目标,别嘌醇是目前应用最广泛的药物之一。临床上,应用别嘌醇通常从小剂量( $100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ )开始,逐渐增加剂量以达到控制血尿酸的目标值,最大剂量  $800 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ,目前尚无推荐剂量。但临床上发现,部分病人单一应用别嘌醇并不能使血尿酸达到上述目标值,可能需要更大剂量或联合应用其他降尿酸药物。

#### 1.2 与治疗相关的不良反应

有 20% 病人可能出现各种不良反应,如皮疹、超

过敏反应综合征、发热、血液系统损害、肝功能异常、肾功能损害等,其中 5% 病人不能耐受其不良反应。别嘌醇引起的药物超敏反应综合征称别嘌醇超敏综合征,发生率约 0.4%,预后差,其中致死率高达 25%<sup>[1]</sup>。诊断标准为:①有明确的别嘌醇服用史;②无同时服用能引起类似症状的其他药物,包括卡马西平、苯妥英钠等抗惊厥及磺胺类药物;③至少具有以下主要标准中的 2 条或次要标准中 1 条加上 1 条主要标准。(主要标准有:①肾功能恶化;②急性肝损害;③皮疹、中毒表皮松懈症、多形红斑、泛发斑丘疹或剥脱性皮炎;次要标准包括发热、白细胞增多及嗜酸性细胞增多<sup>[2]</sup>)。

综合上述,限制了别嘌醇在临床上的广泛应用,尤其是对于治疗效果不理想、不能耐受其不良反应以及合并肾功能损害的病人。

## 2 非布索坦的药效学及药动学

非布索坦为非嘌呤类似物,其结构不同于别嘌醇,缺少嘌呤环结构。非布索坦化学名为 2-[4-[(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸],是一种高效选择性黄嘌呤氧化酶抑制药,见图 1。本品由日本 Teijin 公司研发,2008 年首次在欧盟注册,2009 年 3 月首次在美国上市,临床用于治疗高尿酸血症<sup>[3]</sup>。

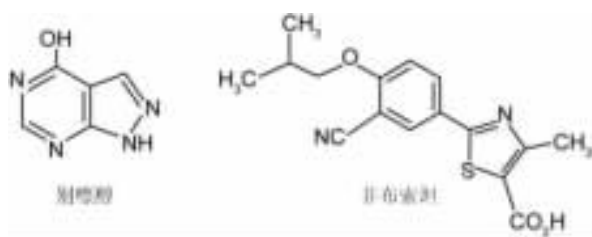


图 1 非布索坦和别嘌醇的化学结构

非布索坦和别嘌醇均为黄嘌呤氧化酶抑制药,但不同的是,非布索坦通过与黄嘌呤氧化酶中的关键位点——钼蝶呤中心结合,对氧化型和还原型黄嘌呤氧化酶均有抑制作用。而别嘌醇只能抑制还原型的黄嘌呤氧化酶,当酶中的钼活性中心发生自氧化时,就会使别嘌醇降低活性。动物实验表明,与别嘌醇相比,非布索坦作用强 10~30 倍<sup>[4]</sup>。非布索坦的结构为非嘌呤类似物,故对黄嘌呤氧化酶的抑制

具有选择性,对嘌呤和嘧啶代谢中的其他酶类(如鸟嘌呤脱氢酶、嘧啶核苷磷酸化酶、嘌呤核苷磷酸化酶等)作用很小。而别嘌醇为嘌呤类似物,在体内可影响嘌呤及嘧啶代谢的其他酶活性,容易出现一些不良反应。非布索坦抑制作用的特异性则可避免这些可能出现的不良反应。

非布索坦口服吸收完全,生物利用度约 85%,达峰时间约为 1h,半衰期为 5~8h。食物、抗酸药对非布索坦的吸收没有明显影响<sup>[5]</sup>。该药在体内经肝脏  $P_{450}$  酶系代谢,由肾脏排泄, <5% 以原形自尿液排泄。文献报道,轻中度肝功能损害(Child-Pugh 分级 A 和 B 级)及轻中度肾功能损害(肌酐清除率 30~80 mL·min<sup>-1</sup>)对非布索坦的药动学参数无显著影响<sup>[6-7]</sup>。

非布索坦可与其他药物联合应用,对两者的药代动力学无明显影响,也不需要调整剂量,如秋水仙碱(0.6mg, bid)、某些 NSAIDs(萘普生、吲哚美辛等)、氢氯噻嗪、华法林、脱甲丙咪嗪等。但目前不推荐非布索坦与硫唑嘌呤、巯嘌呤联合应用,因后两者通过黄嘌呤氧化酶代谢<sup>[8]</sup>。

## 3 非布索坦的临床研究及应用

### 3.1 非布索坦的临床研究

如前所述,痛风的治疗目标是控制并维持血尿酸  $\leq 6.0 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ ,但目前临床上部分患者经过别嘌醇治疗并不能达到满意的疗效,血尿酸水平达不到目标值,其原因可能是不能耐受别嘌醇的不良反应,或者因存在肾功能不全而需减少别嘌醇的剂量。文献报道,非布索坦是一种特异性黄嘌呤氧化酶抑制药,与别嘌醇相比,可快速降低血尿酸水平,尤其对于存在轻中度肾功能不全的患者,无需调整剂量,可迅速使血尿酸达标,并且无明显不良反应<sup>[9-13]</sup>。

非布索坦Ⅱ期临床试验<sup>[9]</sup>是随机、双盲、安慰剂对照试验,为期 28d。非布索坦剂量选择 40mg·d<sup>-1</sup>、80mg·d<sup>-1</sup>、120mg·d<sup>-1</sup>三组,同时应用秋水仙碱预防痛风急性发作。153 例痛风病人入组,其中 89% 为男性,平均血尿酸  $\geq 8.0 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 。试验的主要终点是 28d 时血尿酸  $< 6.0 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$  的比例,非布索坦 40mg·d<sup>-1</sup>、

80mg·d<sup>-1</sup>、120mg·d<sup>-1</sup>组达到主要终点的比例分别为 56%、76%、94%，明显高于安慰剂组( $P < 0.001$ )。28d 时，平均基线血尿酸下降比例三组分别为 37%、44%、59%，安慰剂组为 2%。在痛风急性发作方面，非布索坦 40mg·d<sup>-1</sup>组与安慰剂组相似，分别为 35%、37%，而非布索坦 80mg·d<sup>-1</sup>、120mg·d<sup>-1</sup>组比例更高，分别为 43%、55%，可能与血尿酸水平迅速降低、血尿酸浓度波动大有关。

国际上已完成多项非布索坦Ⅲ期临床试验，对非布索坦有效性及安全性进行系统评价，并与别嘌醇以及安慰剂进行对比研究，均为随机对照试验。

APEX 研究<sup>[10]</sup>采用非布索坦 80mg·d<sup>-1</sup>、120mg·d<sup>-1</sup>、240mg·d<sup>-1</sup>三种剂量与别嘌醇 100mg·d<sup>-1</sup>或 300mg·d<sup>-1</sup>(取决于肾功能)以及安慰剂进行对比。共纳入 1072 例患者，其中 4% 合并轻中度肾功能损害(血肌酐 1.5 ~ 2mg·dL<sup>-1</sup>)，平均血尿酸水平为 9.85 mg·dL<sup>-1</sup>，39% 血尿酸水平 > 10mg·dL<sup>-1</sup>，观察期为 28 周。结果显示，5 组患者血尿酸水平 < 6mg·dL<sup>-1</sup> 的比例分别为 48%、65%、69%、22% 和 0%。在合并肾功能损害患者中，非布索坦 80mg·d<sup>-1</sup>、120mg·d<sup>-1</sup>、240mg·d<sup>-1</sup> 及别嘌醇 100mg·d<sup>-1</sup>组血尿酸水平 < 6mg·dL<sup>-1</sup> 的比例分别为 44%、45%、60%、0%。与别嘌醇组相比，非布索坦组血尿酸水平 < 6.0mg·dL<sup>-1</sup> 的患者比例更高，尤其是在肾功能损害组更为明显。虽然有 34 例患者发生了严重不良反应，但 33 例与用药无关，仅 1 例患者(非布索坦 240mg·d<sup>-1</sup>组)出现了与药物相关的肾功能损害。其他治疗相关的不良反应有肝功能异常，头痛、头晕，恶心、呕吐和腹泻，各组间不良反应发生率无显著性差异。研究提示，与别嘌醇和安慰剂相比，非布索坦在降低患者血尿酸水平方面更有效，尤其在肾功能损害患者中，非布索坦疗效确切，且安全性高。

FACT 研究<sup>[11]</sup>是一项为期 52 周的临床研究。760 例患者随机分为 3 组：非布索坦 80mg·d<sup>-1</sup>、120mg·d<sup>-1</sup> 和别嘌醇 300mg·d<sup>-1</sup>。治疗 52 周时，血尿酸水平 < 6.0mg·dL<sup>-1</sup> 的患者比例分别为 53%、

62% 和 21%。各组痛风急性发作频率均降低(分别为 64%、70% 和 64%)，但组间无显著性差异。各组痛风石减小的中位数分别为 83%、66% 和 50%，与别嘌醇组相比，非布索坦组痛风石减小更为显著。此外，与血尿酸水平 > 6.0mg·dL<sup>-1</sup> 的患者相比，血尿酸水平 < 6.0mg·dL<sup>-1</sup> 的患者痛风石减小程度更为显著，分别为 75% 和 49.7%。

CONFIRMS 研究<sup>[12]</sup>为期 6 个月，共 2269 例患者入组，随机分为非布索坦 40mg·d<sup>-1</sup>、80mg·d<sup>-1</sup>、别嘌醇 300mg·d<sup>-1</sup> 三组(合并中度肾功能损害即肌酐清除率在 30 ~ 59 mL·min<sup>-1</sup> 的患者别嘌醇剂量为 200 mg·d<sup>-1</sup>)。主要终点同前述试验，即血尿酸 < 6.0 mg·dL<sup>-1</sup> 的比例。研究结果表明，三组达到主要终点的比例分别为 45%、67%、42%，非布索坦 80mg·d<sup>-1</sup> 组明显优于另两组。对于轻中度肾功能损害患者，三组达到主要终点的比例分别为 50%、72%、42%，非布索坦 80mg·d<sup>-1</sup> 组也明显优于另两组，非布索坦 40mg·d<sup>-1</sup> 组优于别嘌醇组，且安全性好。

FOCUS 研究<sup>[13]</sup>对非布索坦的有效性和安全性研究时间最长，长达 5 年，是前述Ⅱ期临床试验的扩展研究，在美国 23 个研究中心完成。入选标准是完成Ⅱ期试验，并包括轻中度肾功能损害(血肌酐 > 1.5mg·dL<sup>-1</sup> 或肌酐清除率 50 ~ 80 mL·min<sup>-1</sup>) 的病人，共 116 例病人入组。8 例应用非布索坦 40mg·d<sup>-1</sup>，79 例应用非布索坦 80 mg·d<sup>-1</sup>，29 例应用 120mg·d<sup>-1</sup>。主要研究终点是血尿酸达到 < 6.0 mg·dL<sup>-1</sup> 的比例。次要终点为基线血尿酸降低的百分比，血尿酸 < 5.0mg·dL<sup>-1</sup> 和 < 4.0 mg·dL<sup>-1</sup> 的比例，痛风急性发作的频率，痛风石大小的变化。结果显示，长期应用非布索坦可使大部分病人血尿酸长期维持在 < 6.0mg·dL<sup>-1</sup>，其中完成 5 年试验的 58 例中有 54 例(93%) 达到主要终点。非布索坦 40mg·d<sup>-1</sup>、80mg·d<sup>-1</sup>、120mg·d<sup>-1</sup> 组基线血尿酸水平降低的百分比分别为 49.2%、47.1%、50.7%。第 5 年无痛风急性发作，大部分(18/26，69%) 痛风石可缓解。肾功能轻中度损害对非布索坦的药效学及药动学无明显影响<sup>[14-15]</sup>，故非布索坦的降尿酸作用与肾功能正常者无差异，且安全性良好。

### 3.2 非布索坦的不良反应

多个研究结果表明,非布索坦最常见的不良反应是肝功能异常、皮疹、腹泻、头痛、恶心、呕吐、腹痛、头晕、关节痛和肌肉骨骼症状,大部分不良反应为轻中度。非布索坦出现心血管不良事件(包括心肌梗死、卒中、心血管死亡)的发生率较别嘌醇高,但无统计学意义。心血管不良事件与非布索坦的剂量、用药时间均无关,考虑其与痛风本病有关,因为高尿酸血症已被认为是心血管事件的独立风险因子,也是代谢综合征的一部分。

有研究报道,对 13 例应用别嘌醇治疗出现严重不良反应的痛风患者,调整为非布索坦治疗后,12 例患者未再出现严重的不良反应,耐受性很好<sup>[16]</sup>。仅 1 例患者在应用别嘌醇过程中出现剥脱性皮炎,更换为非布索坦后出现病理证实的白细胞破碎性血管炎,可能与非布索坦用药有关。因此非布索坦用于别嘌醇不耐受患者的治疗时,应逐渐增加剂量,并密切监测不良反应。

总之,非布索坦降尿酸作用优于别嘌醇,且无严重不良反应,有很好的临床应用前景。目前推荐的应用方法:初始剂量 $40\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ,若 2 周后血尿酸仍未达到 $\leq 6.0\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ ,将剂量增加到 $80\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ <sup>[17]</sup>。该药主要通过肝脏代谢,不依赖肾排出,故对轻中度肾功能不全者安全有效,无需进行剂量调整。但对于严重肾功能不全即肌酐清除率 $< 30\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 的患者,应用非布索坦的安全性和有效性尚未进行充分评价,目前无相关资料。临床上,对于存在轻中度肾功能损害、别嘌醇不耐受、目前治疗不能维持血尿酸达目标值的患者应考虑应用非布索坦。此外在应用非布索坦治疗高尿酸血症时,初期容易导致痛风的急性发作,因此,建议使用非布索坦的患者在用药的前 6 个月合并应用秋水仙碱或非甾体消炎药以避免痛风的急性发作<sup>[8,18]</sup>。

### 【参考文献】

[1] Alfonso Gutiérrez - Maclas, EValzaralde - Palacios, Pedro Martínez - Odriozola. Fatal allopurinol hypersensitivity syndrome after treatment of

a - symptomatic hyperuricaemia[ J ]. BMJ, 2005, 331: 623- 624.

[2] Tausche AK, Aringer M, Schroeder HE. The Janus Faces of Allopurinol- Allopurinol hypersensitivity syndrome[ J ]. Am J Med, 2008, 121: e3- e4.

[3] Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Bautista-García P, et al. Effects of febuxostat on metabolic and renal alterations in rats with fructose-induced metabolic syndrome[ J ]. Am J Physiol Renal Physiol, 2008, 294: F710- F718.

[4] Horiuchi H, Ota M, Kobayashi M, et al. A comparative study on the hypouricemic activity and potency in renal xanthine calculus formation of two xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase inhibitors: TEI-6720 and allopurinol in rats[ J ]. Res Commun Mol Pathol Pharmacol, 1999, 104: 307- 319.

[5] Khosravan R, Grabowski B, Wu JT, et al. Effect of food or antacid on pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat in healthy subjects[ J ]. Br J Clin Pharmacol, 2008, 65: 355- 363.

[6] Khosravan R, Grabowski BA, Mayer MD, et al. The effect of mild and moderate hepatic impairment on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase[ J ]. J Clin Pharmacol, 2006, 46: 88- 102.

[7] Mayer MD, Khosravan R, Vernillet L, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a new non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase in subjects with renal impairment[ J ]. Am J Ther, 2005, 12: 22- 34.

[8] Edwards NL. Febuxostat: a new treatment for hyperuricaemia in gout [ J ]. Rheumatology, 2009, 48: ii15- ii19.

[9] Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout[ J ]. Arthritis Rheum, 2005, 52: 916- 923.

[10] Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, 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 Rheum, 2008, 59: 1540- 1548.

[11] Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout [ J ]. N Engl J Med, 2005, 353: 2450- 2461.

[12] Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial[ J ]. Arthritis Research & Therapy, 2010, 12: R63-74.

[13] Schumacher HR Jr, Becker MA, Lloyd E, et al. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study[ J ]. Rheumatology, 2009, 48: 188- 194.

(下转第 62 页)

