

递增降尿酸药物预防和减少痛风急性发作的疗效及安全性评估

李晓丽,任少辉,李雅然,沈径仿,王京旭,李连菊
(邢台市人民医院风湿免疫科,河北 邢台 054000)

摘要:目的 研究在起始降尿酸阶段逐步递增降尿酸药物非布司他剂量预防和减少痛风急性发作的疗效及安全性。方法 选取2018年8月-2020年6月我院门诊或住院的痛风患者102例,随机分为试验组(54例)和对照组(48例)。对照组采用非布司他(40 mg/d)联合秋水仙碱(0.5mg/d,12周)治疗,试验组采用递增非布司他治疗,剂量从10 mg/d(4周)、20 mg/d(4周)到40 mg/d(4周)。比较两组治疗12周时痛风急性发作情况、血清尿酸达标率及不良反应发生情况。结果 治疗12周时试验组和对照组痛风急性发作频率分别为20.37%、18.75%,差异无统计学意义($P>0.05$);试验组和对照组血清尿酸达标率分别为81.48%、83.33%,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗期间,两组均无严重不良事件发生。结论 逐步递增降尿酸药物非布司他剂量可有效预防痛风急性发作,可能成为低剂量秋水仙碱预防急性发作的有效替代方案。

关键词:痛风急性发作;非布司他;秋水仙碱

中图分类号:R684.3

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.18.007

文章编号:1006-1959(2022)18-0030-04

Efficacy and Safety Evaluation of Increasing Uric Acid Lowering Drugs to Prevent and Reduce Acute Gout Attacks

LI Xiao-li,REN Shao-hui,LI Ya-ran,SEHN Jing-fang,WANG Jing-xu,LI Lian-ju
(Department of Rheumatology,Xingtai People's Hospital,Xingtai 054000,Hebei,China)

Abstract: Objectives To study the efficacy and safety of gradually increasing the dose of febuxostat in the initial stage of uric acid lowering to prevent and reduce the acute attack of gout.**Methods** A total of 102 outpatients or inpatients with gout in our hospital from August 2018 to June 2020 were selected and randomly divided into an experimental group (54 cases) and a control group (48 cases). The control group was treated with febuxostat (40 mg/d) combined with colchicine (0.5 mg/d, 12 weeks). The experimental group was treated with increasing doses of febuxostat from 10 mg/d (4 weeks), 20 mg/d (4 weeks) to 40 mg/d (4 weeks). The acute attack of gout, serum uric acid compliance rate and adverse reactions were compared between the two groups at 12 weeks of treatment.**Results** At 12 weeks of treatment, the incidence of acute gout attack in the experimental group and the control group was 20.37% and 18.75%, respectively, and the difference was not statistically significant ($P>0.05$). The serum uric acid compliance rates of the experimental group and the control group were 81.48% and 83.33%, respectively, and the difference was not statistically significant ($P>0.05$). During the treatment, no serious adverse events occurred in both groups.**Conclusion** The gradually increasing dose of uric acid-lowering drug febuxostat can effectively prevent the acute attack of gout, which may become an effective alternative to low-dose colchicine to prevent acute attack.

Key words: Acute gout attack;Febuxostat;Colchicine

痛风(gout)是炎症性关节炎最常见的原因之一,由持续性高尿酸血症引起,临床表现为尿酸单钠晶体沉积在关节可诱发极度疼痛的关节炎急性发作,严重影响患者的生活质量。痛风性关节炎和痛风石可通过减少体内尿酸盐池来治疗,从而降低痛风发作和尿酸痛风石的长期发病率。但在起始降尿酸阶段可导致痛风频繁发作,从而降低患者的药物依从性,也显著降低了患者继续治疗的动力^[1-3]。因此,在起始降尿酸治疗阶段,如何预防痛风急性发作至关重要。欧洲风湿病防治联盟和美国风湿病学会推荐至少前6个月使用秋水仙碱预防痛风性关节炎急性发作^[1,4]。然而,秋水仙碱潜

在的肝肾毒性较大,需要谨慎使用,尤其对肝肾功能不全的患者^[5,6]。尿酸盐晶体的溶解和关节液中尿酸盐水平的降低可促进尿酸单钠晶体在接头中的脱落。因此,血清尿酸盐的迅速降低可诱发痛风发作,而逐渐降低血尿酸的水平则可能有利于预防急性发作^[7,8]。本研究旨在观察逐步增加降尿酸药物非布司他剂量预防和减少痛风急性发作的疗效及安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年8月-2020年6月邢台市人民医院收治的102例男性痛风患者。按照随机数字表法将其分为试验组(54例)和对照组(48例)。两组年龄、BMI、SUA、FPG、TG、TC、LDL-C、HDL-C、ALT、Scr及eGFR水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。本研究已获得邢台市人民医院伦理委员会的批准,所有研究对象均已签署知情同意书。

基金项目:河北省卫生健康委青年科技课题(编号:20191706)

作者简介:李晓丽(1985.3-),女,河北邢台人,博士,主治医师,主要从事痛风相关发病风险及发病机制的研究

表 1 两组一般资料及临床生化指标比较 $[\bar{x}\pm s, M(P_{25}, P_{75})]$

项目	对照组($n=48$)	试验组($n=54$)	统计值	P
年龄(岁)	35.04 \pm 10.12	35.15 \pm 9.63	$t=0.045$	0.964
BMI(kg/m ²)	28.53 \pm 2.81	28.68 \pm 2.76	$t=0.029$	0.976
SUA(μ mol/L)	586.71 \pm 42.45	584.65 \pm 46.18	$t=0.161$	0.872
FPG(mmol/L)	5.30 \pm 0.63	5.39 \pm 0.77	$t=-0.600$	0.550
TG(mmol/L)	2.08(1.55, 2.64)	1.98(1.43, 2.79)	$Z=1.066$	0.289
TC(mmol/L)	5.10 \pm 1.25	4.89 \pm 0.81	$t=1.066$	0.326
LDL-C(mmol/L)	3.15 \pm 0.99	2.97 \pm 0.92	$t=0.934$	0.352
HDL-C(mmol/L)	1.13 \pm 0.96	1.08 \pm 0.23	$t=0.395$	0.694
ALT(U/L)	34.15(26.52, 59.40)	34.05(26.00, 53.25)	$Z=0.939$	0.350
SCR(μ mol/L)	80.51 \pm 14.93	80.98 \pm 11.58	$t=-0.174$	0.862
eGFR[ml/(min \cdot 1.73 m ²)]	109.44 \pm 25.08	106.82 \pm 20.06	$t=0.579$	0.564

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 ①所有患者均符合美国风湿病学会制定的痛风 2015 年分类标准^[9];②入组前 1 年内曾至少 1 次痛风急性发作;③SUA>420 μ mol/L;④入选前 1 个月内未接受任何降尿酸治疗。

1.2.2 排除标准 ①年龄小于 20 岁;②对非布司他、秋水仙碱或非甾体抗炎药过敏者;③存在严重的心、肺、肝、肾脏及恶性肿瘤等共病者;④2 周内有关节痛急性发作史。

1.3 方法 试验组采用递增非布司他(万邦医药有限公司,国药准字 H20130058,规格:40 mg/片)治疗,剂量从 10 mg/d(4 周)、20 mg/d(4 周)到 40 mg/d(4 周);对照组采用非布司他(40 mg/d)联合秋水仙碱(云南植物药业有限公司,国药准字 H53020166,规格:0.5 mg)0.5 mg/d(12 周)治疗。治疗期间,禁止使用其他降尿酸药物和已知的提高或降低 SUA 的药物。如果在治疗期间出现痛风急性发作,可开具非甾体抗炎药用于治疗痛风发作。如对非甾体类抗炎药治疗无效或多次发作的患者给予糖皮质激素。如治疗过程中出现严重不良事件,且不能排除与非布司他的因果关系,可减少剂量或停用非布司他。

1.4 观察指标 比较两组治疗 12 周时痛风急性发作情况、血清尿酸达标率及不良反应发生情况。痛风急性发作定义为需要用非甾体抗炎药或糖皮质激素止痛治疗来控制痛风症状。血清尿酸达标率为

SUA<360 μ mol/L, 分别在治疗 4、8 及 12 周时检测 SUA。入选患者于入组当天或次日在我院门诊或病房采集空腹静脉血样本,由我院检验科按照标准的检测流程测定。在自动生化分析仪上测定 SUA、空腹血糖(FPG)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、丙氨酸转氨酶(ALT)及血清肌酐(Scr),依据 CKD-EPI 公式计算肾小球滤过率(eGFR)。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,符合正态分布的计量资料用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,采用独立 t 检验;不符合正态分布则用 $M(Q)$ 表示,行 Kruskal-Whallis 秩和检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示,组间比较行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组痛风急性发作情况比较 治疗 4、8 及 12 周,两组痛风急性发作频率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.2 两组血清尿酸达标情况比较 治疗 4、8 周,试验组 SUA 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗 12 周,两组 SUA 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 4、8 周,试验组血清尿酸达标率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗 12 周,两组血清尿酸达标率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 2 两组痛风急性发作频率比较 $[n(\%)]$

组别	n	治疗 4 周	治疗 8 周	治疗 12 周
对照组	48	6(12.50)	8(16.67)	9(18.75)
试验组	54	5(9.26)	7(12.96)	11(20.37)
χ^2		0.277	0.278	0.042
P		0.598	0.598	0.837

表3 两组血清尿酸达标情况比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

组别	n	SUA 水平($\mu\text{mol/L}$)				血清尿酸达标率		
		基线	4周	8周	12周	4周	8周	12周
对照组	48	584.65 \pm 46.18	409.12 \pm 107.00	332.02 \pm 95.16	298.23 \pm 69.90	34(70.83)	38(79.17)	40(83.33)
试验组	54	586.71 \pm 42.45	488.70 \pm 101.64	400.59 \pm 85.86	306.96 \pm 66.17	13(24.07)	22(40.74)	44(81.48)
统计值		$t=-0.040$	$t=-3.850$	$t=-3.826$	$t=-0.648$	$\chi^2=22.362$	$\chi^2=15.491$	$\chi^2=0.060$
P		>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05

2.3 不良事件 治疗期间,两组均无严重不良事件的发生。试验组中有3例出现轻度肝功能异常,对照组中有5例出现轻度肝功能异常和6例患者出现轻度腹泻,均无患者因不良事件退出研究。

3 讨论

痛风性关节炎是由关节中尿酸盐晶体的沉积引起的,有效的降尿酸治疗能充分降低SUA的水平,防止进一步结晶形成,溶解现有的尿酸盐晶体,从而消除致病因素,使痛风成为唯一可以治愈的慢性关节炎^[10]。然而,痛风患者的降尿酸治疗依从率很低,在不同的研究中,依从率在10%~46%^[11]。在降尿酸治疗过程中,痛风的频繁发作是导致患者治疗依从性降低的主要原因之一。因此,在起始降尿酸治疗阶段,预防痛风急性发作至关重要。目前痛风的治疗指南推荐在起始降尿酸阶段应用低剂量秋水仙碱6个月预防痛风急性发作^[4]。然而,部分患者对秋水仙碱的耐受性差,易出现腹泻或腹部绞痛,并可能出现罕见但严重的不良反应,如骨髓抑制、无精子症和神经肌肉毒性^[6];尤其在肾损害患者中,需要调整剂量及谨慎使用^[12-14]。因此,探寻新的预防痛风急性发作方法以满足部分痛风患者的需求是当前的研究热点。

慢性肾脏病(CKD)是痛风患者最常见的合并症和并发症。研究发现^[15],成人痛风患者约20%处于CKD 3期,而非痛风人群只有5%。同样,随着肾功能的下降,痛风和高尿酸血症患病率逐渐升高,在 $\text{eGFR} \leq 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 的成年人中有24%患有痛风^[16]。对于CKD患者,预防痛风发作的策略尤为重要,因为这些患者往往没有足够的治疗痛风发作的选择。在CKD患者中秋水仙碱必须低剂量使用,CKD 4~5期时需谨慎使用^[14]。随着肾功能下降以及同时使用多种药物,包括环孢霉素和降脂药物(如他汀类药物),秋水仙碱引起的神经肌毒性风险明显增加^[12]。因此,临床工作中CKD患者痛风及其急性发作的管理是具有挑战性的。

非布司他是一种黄嘌呤氧化酶抑制剂,研究表

明无论肾功能正常或受损的痛风患者非布司他均有降低SUA的作用和可靠的安全性^[17,18]。已有研究表明^[19-22],在CKD合并高尿酸血症患者中,长期使用非布司他可能比别嘌醇能更有效的降低SUA水平,延缓肾功能进展及降低CKD人群的透析风险。另有研究表明,给予SUA水平 $<540 \mu\text{mol/L}$ 或 $\text{Ccr} \leq 110 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 的痛风患者低剂量的非布司他(20 mg/d)即可能达到目标尿酸水平^[23]。本研究中,试验组SUA降至目标水平有所延迟,但到第12周,SUA达到或低于 $360 \mu\text{mol/L}$ 的患者比例与对照组相当,说明通过逐步增加非司他剂量可有效预防和减少痛风急性发作,与秋水仙碱相比效果相当。另有研究显示^[24],与固定的非布司他剂量(40 mg/d)相比,逐步增加非布司他剂量可有效的预防和减少痛风急性发作,与低剂量秋水仙碱预防痛风发作的效果接近,因此,对于有长期应用秋水仙碱有禁忌或顾虑时(如CKD患者),逐步增加非布司他的剂量可作为一种有效减少痛风急性发作且安全有效的降尿酸方案。然而,本研究主要是在eGFR正常的人群中进行的,具体应用到CKD患者中疗效如何还需进一步的验证,在未来的工作中课题组将致力于该方案在CKD患者中疗效评估。

综上所述,逐步递增降尿酸药物非布司他的剂量可在一定程度上预防和降低痛风急性发作,与低剂量秋水仙碱的效果相当。对于有秋水仙碱服用禁忌或安全性顾虑时,逐步递增非布司他剂量可以作为减少痛风发作的一种选择。

参考文献:

- [1]Richette P,Doherty M,Pascual E,et al.2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout[J].Ann Rheum Dis,2020,79(1):31-38.
- [2]Kumar M,Manley N,Mikuls TR.Gout Flare Burden, Diagnosis, and Management: Navigating Care in Older Patients with Comorbidity[J].Drugs & Aging,2021,38(7):545-557.
- [3]Singh JA.Disease modification in gout: a qualitative study of gout expert rheumatologists [J].Rheumatol Adv Pract,2022,6(1):rkab107.

- [4]Richette P,Doherty M,Pascual E,et al.2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout [J].Ann Rheum Dis,2017,76:29-42.
- [5]McKenzie BJ,Wechalekar MD,Johnston RV,et al.Colchicine for acute gout [J].Cochrane Database Syst Rev,2021,8 (8): CD006190.
- [6]Cozza J,Do TVC,Ganti S,et al.The Ugly Side of Colchicine [J].J Investig Med High Impact Case Rep,2021,9: 23247096211029744.
- [7]Sriranganathan MK,Vinik O,Pardo Pardo J,et al.Interventions for tophi in gout [J].Cochrane Database Syst Rev,2021,8 (8): CD010069.
- [8]Liu CW,Chang WC,Lee CC,et al.The net clinical benefits of febuxostat versus allopurinol in patients with gout or asymptomatic hyperuricemia-A systematic review and meta-analysis [J].Nutr Metab Cardiovasc Dis,2019,29(10):1011-1022.
- [9]Neogi T,Jansen TL,Dalbeth N,et al.2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative [J].Ann Rheum Dis,2015,74(10):1789-1798.
- [10]Matsushita K,Mahmoodi BK,Woodward M,et al.Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate[J].JAMA,2012,307(18):1941-1951.
- [11]Yin R,Li L,Zhang G,et al.Rate of adherence to urate-lowering therapy among patients with gout: a systematic review and meta-analysis[J].BMJ Open,2018,8(4):e017542.
- [12]Medani S,Wall C.Colchicine toxicity in renal patients-Are we paying attention?[J].Clin Nephrol,2016,86(2):100-105.
- [13]Alkadi H,Khubeiz MJ,Jbeily R.Colchicine: A Review on Chemical Structure and Clinical Usage [J].Infect Disord Drug Targets,2018,18(2):105-121.
- [14]Vargas-Santos AB,Neogi T.Management of Gout and Hyperuricemia in CKD[J].Am J Kidney Dis,2017,70(3):422-439.
- [15]Zhu Y,Pandya BJ,Choi HK.Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008[J].Am J Med,2012,125:679-687.
- [16]Krishnan E.Reduced glomerular function and prevalence of gout: NHANES 2009-2010[J].PLoS One,2012,7:e50046.
- [17]Saag KG,Becker MA,Whelton A,et al.Efficacy and Safety of Febuxostat Extended and Immediate Release in Patients With Gout and Renal Impairment: A Phase III Placebo-Controlled Study[J].Arthritis Rheumatol,2019,71(1):143-153.
- [18]Gunawardhana L,Becker MA,Whelton A,et al.Efficacy and safety of febuxostat extended release and immediate release in patients with gout and moderate renal impairment:phase II placebo-controlled study[J].Arthritis Res Ther,2018,20(1):99.
- [19]Yang AY.Comparison of long-term efficacy and renal safety of febuxostat and allopurinol in patients with chronic kidney diseases[J].Int J Clin Pharmacol Ther,2020,58(1):21-28.
- [20]Hu AM,Brown JN.Comparative effect of allopurinol and febuxostat on long-term renal outcomes in patients with hyperuricemia and chronic kidney disease: a systematic review[J].Clin Rheumatol,2020,39(11):3287-3294.
- [21]Chou HW,Chiu HT,Tsai CW,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.
- [22]Liu X,Wang H,Ma R,et al.The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat versus allopurinol in Chinese patients with asymptomatic hyperuricemia and with chronic kidney disease stages 3-5[J].Clin Exp Nephrol,2019,23(3):362-370.
- [23]Liang N,Sun M,Sun R,et al.Baseline urate level and renal function predict outcomes of urate-lowering therapy using low doses of febuxostat and benzbromarone: a prospective, randomized controlled study in a Chinese primary gout cohort [J]. Arthritis Res Ther,2019,21(1):200.
- [24]Yamanaka H,Tamaki S,Ide Y,et al.Stepwise dose increase of febuxostat is comparable with colchicine prophylaxis for the prevention of gout flares during the initial phase of urate-lowering therapy: results from FORTUNE-1, a prospective, multicentre randomised study [J].Ann Rheum Dis,2018,77 (2):270-276.

收稿日期:2022-01-25;修回日期:2022-04-28

编辑/成森