·综 述·

抗痛风药的合理应用

刘 岳,陈颖娟,黄慈波*
(北京医院风湿免疫科,北京 100730)

【摘 要】 痛风作为一种常见的关节炎,发病率在逐年上升。不恰当的治疗可以造成慢性疼痛、肾功能不全以及关节破坏和畸形,从而影响患者的生活质量。治疗痛风的药物主要包括控制痛风急性发作期的药物和降尿酸的药物。作者结合临床经验及国内外痛风指南,对治疗痛风药物的疗效、安全性及合理用药作一综述。

【关键词】 痛风;抗痛风药;合理用药
【中图分类号】 R961 【文献标识码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.12.227

Rational application of anti-gout drugs

LIU Yue, CHEN Ying-Juan, HUANG Ci-Bo*
(Department of Rheumatology and Immunology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China)

【Abstract】 Gout is one of the most common forms of arthritis, and its prevalence is gradually increasing. Improper treatment for the disease may lead to chronic pain, renal insufficiency, joint destruction and deformities, and thus, affect the quality of life in the patients. The main drugs for the treatment consist of those controlling the symptoms for acute gout and those managing hyperuricemia. Based on our experiences and clinical guidelines for gout at home and abroad, we reviewed the efficiency, safety and rational use of gout drugs.

【Key words】 gout; anti-gout drugs; rational drug use

Corresponding author: *HUANG Ci-Bo*, *E-mail*: *huangcibo1208@139.com*

痛风是嘌呤代谢紊乱造成的血尿酸增高及单钠尿酸盐沉积于关节和周围软组织的一种晶体性关节炎。临床表现为高尿酸血症、急性关节炎、痛风石形成、痛风石性慢性关节炎,可并发尿路结石、尿酸盐肾病,严重者可导致肾功能不全和关节残疾。痛风的自然病程可分为急性发作期、间歇发作期、慢性痛风石病变期。痛风的治疗包括非药物治疗(调整生活方式和饮食控制)和药物治疗。药物治疗应按照疾病的分期制定不同的治疗方案。本文就痛风不同病程的用药、药物疗效、安全性及合理用药等进行综述。

1 用于急性发作期治疗的药物

应在发作24 h内即开始治疗。可用药物有非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDS)、秋水仙碱以及糖皮质激素。生物制剂也作为控制痛风急性发作的选择之一。2011年中华医学会风湿病分会《原发性痛风诊断和治疗指南》(以下简称中国指南)推荐一线药物为NSAIDS和秋水仙碱,有禁忌时可选择糖皮质激素。但是越来越多的指南认为NSAIDS、全身用糖皮质激素和低剂量的秋水仙碱均可作为痛风关节炎急性发作期一线推荐用药,可以根据患者或医师的喜好选择,但应考虑合并症(如肾脏疾病、胃肠道疾病)[1-3]。急性期治疗的疗程一般在7~10 d。对于多关节严重受累的患者,可以考虑上述药物的联合治疗,但不建议NSAIDS和口服糖皮质激素联合使用,因为会增加胃肠道不良反应的发生风险。

1.1 NSAIDS

不同种类的NSAIDs在治疗急性痛风时,疗效无明显差异[4]。但应尽量避免≥2种NSAIDs同时服用。非选择性NSAIDs如吲哚美辛、双氯芬酸、布洛芬等,常见的不良反应是胃肠道症状,也可能加重肾功能不全、影响血小板功能。此类药物活动性消化性溃疡者禁用,伴肾功能不全者慎用。选择性环氧化酶(cyclooxygenase,COX)-2抑制剂如依托考昔、

收稿日期:2016-05-03;修回日期:2016-07-05
通信作者:黄慈波,E-mail:huangcibo1208@139.com

塞来昔布,对胃肠道和肾脏的不良反应较弱。依托考昔用于痛风关节炎的推荐剂量为120 mg,1次/d,且只适用于症状的急性发作期,最长使用8 d。Zhang等[5]的一项依托考昔对比其他NSAIDS疗效和安全性的荟萃分析结果表明,与吲哚美辛及双氯芬酸相比,依托考昔的疗效相当,且不良反应发生率更低、耐受性更好。在针对中国人群的临床试验中,依托考昔也表现出了相似的疗效及安全性[6]。其缺陷在于抑制了前列环素的合成,从而增加了血栓倾向和血管损伤,使心血管事件发生率增加。但此缺陷也并非是COX-2抑制剂独有,2008年美国风湿病学院发布的选择性COX-2抑制剂和非选择性COX-2抑制剂的推荐白皮书中指出,所有的NSAIDS均有潜在的心血管风险。McGettigan等[7]进行的一项荟萃分析显示,萘普生和低剂量的布洛芬没有增加心血管事件风险,双氯芬酸和吲哚美辛均可增加心血管事件风险,依托考昔心血管事件风险高于萘普生及布洛芬。欧洲药品管理局(European Medicines Agency)指出依托考昔不可用于缺血性心脏病及充血性心力衰竭患者。

1.2 秋水仙碱

秋水仙碱是最早用于治疗急性痛风的药物,对使用该药治疗后的反应快也支持痛风的诊断。秋水仙碱曾因中毒剂量与治疗剂量相近、不良反应较多而被降为二线用药[8]。Terkeltaub等[9]进行的一项随机双盲安慰剂对照研究显示,小剂量秋水仙碱(1.8 mg/d)与大剂量秋水仙碱(4.8 mg/d)的疗效相近,且副作用与安慰剂相当。基于这项研究,2009年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration,FDA)推荐使用小剂量的秋水仙碱用于痛风急性期的治疗。目前推荐急性发作期最大使用剂量为2 mg/d[3]。2012年美国风湿病学会(American College of Rheumatology,ACR)指南推荐应在痛风发作36 h内开始使用秋水仙碱,负荷剂量为1.2 mg(0.6 mg/片)或1.0 mg(0.5 mg/片),1 h后服用0.6 mg(或0.5 mg),12 h后按照0.6 mg、1~2次/d,或0.5 mg、3次/d服用,直至痛风完全缓解。如果患者正在使用秋水仙碱预防性治疗且14 d内使用过负荷量秋水仙碱,则本次急性发作不推荐选用秋水仙碱治疗。主要不良反应包括严重的胃肠道反应,如恶心、呕吐、腹泻、腹痛等,也可引起骨髓抑制、肝细胞损害、过敏、神经毒性等。肾功能不全者应减量使用。

1.3 糖皮质激素

糖皮质激素治疗急性痛风有明显的疗效。单关节或少关节的急性发作,可行关节腔抽液和注射长效糖皮质激素治疗。对于多关节或严重的急性发作可使用中小剂量的糖皮质激素,症状好转后逐渐减量停药。2012年美国ACR指南对糖皮质激素的推荐剂量为泼尼松0.5 mg/(kg·d)、连续用药5~10 d后停药,或者0.5 mg/(kg·d)、连续使用2~5 d后逐渐减量、7~10 d停药。Xu等[10]进行的一项非盲随机对照研究显示,醋酸泼尼松、依托考昔和吲哚美辛在缓解关节疼痛上效果相近,且醋酸泼尼松在缓解关节肿胀方面优于其他两种药物,吲哚美辛不良反应发生率最高。一项在香港进行的纳入416例患者的多中心随机双盲研究显示[11],痛风急性期口服糖皮质激素与NSAIDs疗效相当,且两组均无严重副作用发生。

1.4 生物制剂

多项临床研究肯定了生物制剂在控制痛风急性发作方面的作用[12]。欧洲医药协会推荐康奈单抗用于痛风发作频繁、且传统药物不能耐受或者治疗失败的成年人[13]。然而相关生物制剂长期使用的安全性、患者停药的时机以及不同生物制剂之间的对比研究,均需进一步研究,且昂贵的价格也限制了其应用。

2 用于间歇期和慢性期治疗的药物

使用降尿酸药物的指征[14]:(1)临床或影像学检查发现有痛风石;(2)急性痛风关节炎频繁发作(≥2次/年);(3)合并慢性肾脏病2期或肾功能更差;(4)既往有尿路结石。也有国内专家认为只要有痛风发作史,均应使用药物治疗[15]。对于急性发作前持续服用的降尿酸药物应继续服用;而对于未服用降尿酸药物的患者其使用时机仍存在争议。大多数人认为,应在急性发作平息≥2周后使用[16]。但也有指南及专家建议[15,17],在有效的抗炎治疗开始后就可以开始降尿酸治疗。血尿酸的目标值一般要求<357 μmol/L,对于症状长期不缓解或有痛风石的患者,血尿酸要求降到<298 μmol/L[2,3]。对于血尿酸水平顽固升高的患者可以考虑使用黄嘌呤氧化酶抑制剂(xanthine oxidase inhibitors,XOI)和促尿酸排泄药物联合治疗。

大多数学者认为在开始使用降尿酸治疗的同时需要预防用药以避免痛风的急性发作。可用于预防的药物包括低剂量的秋水仙碱(<1.2 mg/d)或NSAIDs,当患者对这两类药物存在禁忌证或不能耐受时,可以考虑使用小剂量醋酸泼尼松或醋酸泼尼松龙(≤10 mg/d)作为替代。但是对于预防用药的

时间仍存在争议。2011 年中华医学会风湿病学分会《原发性痛风的诊断和治疗指南》推荐预防用药时间为≥1 个月。目前更多的指南和专家认为预防用药的时间需要根据患者的具体情况决定，推荐≥6 个月[3,15]。2012 年美国 ACR 指南给出了更为准确的预防用药方案：(1)≥6 个月；(2)体检没有痛风石的患者，在达到尿酸目标值后的 3 个月；(3)以前有痛风石的患者，体检痛风石消失，并达到尿酸目标值后的 6 个月。也有学者认为[18]，可以从更低剂量的降尿酸药物缓慢加量直至尿酸达标，不一定要预防性使用抗炎药，缓慢增加剂量是预防复发的一个组成部分，但是缺少大规模的临床对照研究证实。

2.1 抑制尿酸生成的药物

2.1.1 别嘌呤醇 通过阻断次黄嘌呤、黄嘌呤转化为尿酸，从而降低血尿酸水平。目前为降尿酸治疗的一线药物。初始剂量一般为 100 mg，对于合并慢性肾脏病 4 期或肾功能更差的患者起始剂量则应≤50 mg/d，此后每 2 ~ 5 周可以增加 1 次剂量，直至血尿酸水平达到预期目标。严重痛风者可用至 600 mg/d，即使在有肾功能损害的患者中使用别嘌呤醇，每日剂量可以增加至≥300 mg，但需要严密监测可能出现的不良反应，如皮疹、瘙痒、肝功能异常等。肌酐清除率(creatinine clearance rate, CCr) <15 ml/min 者禁用[15]。严重超敏反应综合征(allopurinol hypersensitivity syndrome, AHS)是影响别嘌呤醇应用的主要原因，常常发生在开始治疗的前几个月。HLA-B * 5801 基因阳性与 AHS 发生相关，因此推荐有条件的地区在别嘌呤醇治疗前行快速 PCR 筛查 HLA-B * 5801 基因，同时从小剂量开始逐渐加量应用，从而减少 AHS 的发生。其余不良反应还包括胃肠道症状、皮疹、药物热、肝酶升高、骨髓抑制等。

2.1.2 非布司他 为非嘌呤类黄嘌呤氧化酶选择性抑制剂，常规治疗浓度下不会抑制其他参与嘌呤和嘧啶合成与代谢的酶，通过抑制尿酸合成降低血清尿酸浓度。推荐起始剂量为 40 mg，1 次/d，如果 2 周后，血尿酸水平仍≥357 μmol/L，建议剂量增至 80 mg，1 次/d[15]。非布司他主要经肝脏代谢，而后经多途径排泄，所以轻中度肾功能受损的痛风患者使用时不需要调整药物剂量[19]；对于慢性肾脏疾病 4 期及以上的患者，目前尚缺乏相关安全性数据。非布司他主要的不良反应为肝功能异常、恶心、关节痛、皮疹、腹泻和眩晕等，其中肝功能异常属于严重不良反应。由于非布司他对酶的抑制作用也许会升高硫唑嘌呤、巯嘌呤和茶碱的血药浓度，所以本药禁止用于正在使用这 3 种药物的患者[20]。非布司他是对别嘌呤醇过敏痛风患者的有效替代品，2012 年 ACR 痛风指南中将别嘌呤醇和非布司他同时推荐为降尿酸一线药物，但是因为价格较贵限制了其在国内的使用。

2.2 促尿酸排泄药

主要用于尿酸排泄减少以及对别嘌呤醇过敏或疗效不佳者。肾功能异常会影响此类药物的疗效[21]，中国指南认为其一般应慎用于存在尿路结石或慢性尿酸盐肾病的患者，急性尿酸盐肾病者禁用。而 ACR 指南推荐在应用此类药物治疗前检测尿尿酸含量，同时规定此类药物禁用于尿路结石和尿尿酸升高的患者。在用药期间应碱化尿液并保持尿量。

2.2.1 苯溴马隆 初始剂量 25 mg/d，渐增至 50 ~ 100 mg，1 次/d。根据尿酸水平调节至维持剂量。可用于轻、中度肾功能不全患者。禁用于严重肾功能损害者(肾小球滤过率 <20 ml/min)及患有严重肾结石者。不良反应包括胃肠道症状(如恶心及腹部不适)、皮疹、肾绞痛、粒细胞减少等，罕见副作用包括暴发性肝炎。

2.2.2 丙磺舒 初始剂量 0.25 g、2 次/d，渐增至 0.5 g、3 次/d，每日最大剂量2 g。主要不良反应有胃肠道症状(如恶心及呕吐等)、皮疹、发热、肝坏死及骨髓抑制等。对磺胺过敏者禁用。

2.3 尿酸酶

尿酸酶可催化尿酸氧化为更易溶解的尿囊素，从而降低血尿酸水平。生物合成的尿酸氧化酶主要包括重组黄曲霉菌尿酸氧化酶、聚乙二醇化重组尿酸氧化酶以及普瑞凯希。其中普瑞凯希已在美国和欧洲上市，用于降尿酸及减少尿酸盐结晶的沉积，在欧洲主要用于治疗残疾的痛风石性痛风患者。最常见的不良反应为输液反应以及药物失效，很可能与患者体内出现药物相关抗体有关。

2.4 常用降尿酸药物的比较

CONFIRMS 研究证实[22]，使用非布司他 40 mg/d、非布司他 80 mg/d 和别嘌呤醇 300 mg/d 后，尿酸的达标率分别为 45%、67% 和 42%，非布司他 40 mg、1 次/d疗效优于别嘌呤醇 300 mg、1 次/d，非布司他 80 mg、1 次/d疗效远优于别嘌呤醇 300 mg、1 次/d。Castrejon 等[23]进行的一项纳入 544 例患者的随机对照研究证实，丙磺酸、别嘌呤醇和苯溴马隆因为严重不良反应需要停药的比例分为 26%、11% 和 4%，别嘌呤醇不良反应的发生率高于苯溴马隆、低于丙

磺舒;别嘌呤醇和非布司他严重不良反应的发生率分别为38.6% ~85.0%和41.8% ~80.0%,两者相近;非布司他用量>120 mg/d,不良反应发生率高于别嘌呤醇300 mg/d。以上两个研究均基于欧美国家人群,考虑到地区差异问题,尤其汉族居民的HLA-B*5801基因阳性率高于欧美人群,中国居民的用药合理剂量及用药安全情况仍有待于更多的研究证实。

3 碱性药物

尿酸在碱性环境中可转化为溶解度更高的尿酸盐,有利于肾脏排泄。在降尿酸治疗的同时应服用碱性药物(如碳酸氢钠片)碱化尿液,监测尿pH值(保持在6.5左右),同时保持尿量>1500 ml/d,最好>2000 ml/d。

4 兼具影响尿酸作用的药物

对于痛风患者,利尿剂和烟酸等兼具降尿酸作用的药物建议经过权衡利弊后选择使用。非诺贝特、氯沙坦可以通过增加尿酸清除等机制,兼具弱的降血尿酸作用,可以在有适应证的患者中选用,但不主张单独用于痛风的治疗[24,25]。小剂量的阿司匹林可以抑制肾小管对尿酸的排泄,被认为是引起高尿酸血症的重要诱因;但对于已经发生痛风的患者,阿司匹林所起的负面作用是可以忽略的,因此对于应用小剂量阿司匹林预防心血管疾病者不建议停用或换药,只是需要加以关注,定期复查血尿酸[15]。

近几年来,对于痛风药物治疗的探讨和相关新药的研发,使痛风的治疗更加科学有效。通过科学的生活指导和合理的药物使用,可以有效控制痛风发作,提高患者的生活质量。

【参考文献】

[1] Zhang W, Doherty M, Bardin T, *et al*. EULAR evidence based recommendations for gout. Part Ⅱ: management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics(ESCISIT)[J]. Ann Rheum Dis, 2006, 65(10): 1312-1324.

[2] Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, *et al*. American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 2: therapy and anti-inflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012, 64(10): 1447-1461.

[3] Sivera F, Andrés M, Carmona L, *et al*. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative[J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(2): 328-335.

[4] Cronstein BN, Terkeltanb R. The inflammatory process of gout and its treatment[J]. Arthritis Res Ther, 2006, 8(Suppl 1): S3.

[5] Zhang S, Zhang Y, Liu P, *et al*. Efficacy and safety of etoricoxib compared with NSAIDs in acute gout: a systematic review and a meta-analysis[J]. Clin Rheumatol, 2016, 35(1): 151-158.

[6] Li T, Chen SL, Dai Q, *et al*. Etoricoxib *versus* indometacin in the treatment of Chinese patients with acute gouty arthritis: a randomized double-blind trial[J]. Chin Med J (Engl), 2013, 126(10): 1867-1871.

[7] McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies[J]. PLoS Med, 2011, 8(9): e1001098.

[8] Niel E, Scherrmann JM. Colchicine today[J]. Joint Bone Spine, 2006, 73(6): 672-678.

[9] Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, *et al*. High *versus* low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(4): 1060-1068.

[10] Xu L, Liu S, Guan M, *et al*. Comparison of prednisolone, etoricoxib, and indomethacin in treatment of acute gouty arthritis: an open-label, randomized, controlled trial[J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 810-817.

[11] Rainer TH, Cheng CH, Janssens HJ, *et al*. Oral prednisolone in the treatment of acute gout: a pragmatic, multicenter, double-blind, randomized trial[J]. Ann Intern Med, 2016, 164(7): 464-471.

[12] Cavagnal L, Taylor WJ. The emerging role of biotechnological drugs in the treatment of gout[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 264859.

[13] Krause K, Tsianakas A, Wagner N, *et al*. Efficacy and safety of canakinumab in Schnitzler syndrome: a multicenter randomized placebo-controlled study[J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, pii: S0091-6749(16)30968-X.

[14] Zhang ZL. Analysis of the latest guidelines for the diagnosis and treatment of gout[J]. Chin J Front Med Sci(Electron Vers), 2014, 6(10): 1-3.[张卓莉. 痛风最新诊治指南解析[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2014, 6(10): 1-3.]

[15] Society of Endocrinology, Chinese Medical Association. Chinese Expert Consensus on the Treatment of Hyperuricemia and Gout[J]. Chin J Endocrinol Metab, 2013, 29(11): 913-920.[中华医学会内分泌学分会. 高尿酸血症和痛风治疗的中国专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(11): 913-920.]

[16] Society of Rheumatology, Chinese Medical Association. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Primary Gout[J]. Chin J Rheumatol, 2011, 15(6): 410-413.[中华医学会风湿病学分会. 原发性痛风的诊断和治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 15(6): 410-413.]

[17] Khanna D, Fitzgerald JD, Kharma PP, *et al*. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 1: Systematic nonpharmacologie and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012, 64(10): 1431 - 1446.

[18] Wu DH. The new thinking of gout and hyperuricemia[J]. Chin J Rheumatol, 2015, 19(1): 1 - 3.[吴东海. 关于痛风和高尿酸血症的新思维[J]. 中华风湿病学杂志, 2015, 19(1): 1 - 3.]

[19] Hosoya T, Ohno I. A repeated oral administration study of febuxostat (TMX-67), a non-purine-selective inhibitor of xanthine oxidase, in patients with impaired renal function in Japan: pharmacokinetic and pharmacodynamic study [J]. J Clin Rheumatol, 2011, 17(4 Suppl 2): S27 - S34.

[20] Hamburger M, Baraf HS, Adamson TC, *et al*. 2011 recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia[J]. Postgrad Med, 2011, 123(6 Suppl 1): 3 - 36.

[21] Sun X, Jia WP, Hu C. Relationship of hyperuricemia with diabetes and its vascular complications[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2013, 12(11): 859 - 862.[孙 雪, 贾伟平, 胡 承. 高尿酸血症与糖尿病及其血管并发症[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2013, 12(11): 859 - 862.]

[22] 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 Res Ther, 2010, 12(2): R63.

[23] Castrejon I, Toledano E, Rosario MP, *et al*. Safety of allopurinol compared with other urate-lowering drugs in patients with gout: a systematic review and meta-analysis[J]. Rheumatol Int, 2015, 35(7): 1127 - 1137.

[24] Schwarzer M, Faerber G, Rueckauer T. The metabolic modulators, Etomoxir and NVP-LAB121, fail to reverse pressure overload induced heart failure *in vivo*[J]. Basic Res Cardiol, 2009, 104(5): 547 - 557.

[25] Khan M, Khan RA, Islam F, *et al*. To study the efficacy of losartan on urinary uric acid excretion in thiazide induced hyperuricemic and hypertensive patients[J]. Pak J Pharm Sci, 2011, 24(4): 583 - 587.

（编辑：吕青远）

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》关于录用稿件优先数字出版的启事

为缩短学术论文发表周期，提高学术成果的传播和利用价值，争取科研成果的首发权，《中华老年多器官疾病杂志》已启用优先数字出版（online first）平台。

编辑部会将已被录用并完成排版校对的论文先于印刷版在杂志网站优先数字出版。同时，印刷版一经确定卷、期、页码，将上传至网络出版平台并取代优先出版的数字版。若有作者参阅本刊优先数字出版文献并引为参考文献的，请务必在其引用格式中标注数字出版的时间和网址，以确认该文的首发权。若有不同意优先数字出版的作者，请投稿时特别说明。

地址：100853 北京市复兴路 28 号，《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话：010-66936756

网址：www. mode301. cn

E-mail：zhlndqg@ mode301. cn