

降尿酸治疗在老年慢性肾脏病合并高尿酸血症患者中的应用

张旭红,林文果

(宜宾市第二人民医院全科医学科,四川 宜宾 644000)

摘要:目的 评价黄嘌呤氧化酶抑制剂对老年慢性肾脏病(CKD)合并高尿酸血症患者治疗的有效性和安全性。方法 纳入2014年8月至2016年2月在宜宾市第二人民医院接受治疗的68例老年CKD(G2期和G3期)合并高尿酸血症的患者,按照随机数字表法分配为非布司他组(34例)和别嘌醇组(34例),两组患者均每个月复查血尿酸、肝肾功能等指标,随访6个月。结果 至第6个月时,非布司他组有30例(88.2%)患者尿酸水平恢复正常,而别嘌醇组共有22例(64.7%)患者尿酸水平恢复正常,两组患者高尿酸血症治疗总有效率差异有统计学意义($P=0.022$)。第6个月时,两组患者肾小球滤过率(eGFR)水平均较基线水平有所下降,但差异无统计学意义($P>0.05$),而别嘌醇组eGFR水平下降幅度显著大于非布司他组[(6.6 ± 7.5) mL · (min · 1.73m²)⁻¹比(2.5 ± 7.2) mL · (min · 1.73m²)⁻¹]($P=0.020$)。结论 所有老年CKD患者对黄嘌呤氧化酶抑制剂均有良好的耐受性。非布司他较别嘌醇更能有效降低老年CKD合并高尿酸血症患者血尿酸水平,并对患者肾脏具有一定的保护作用。

关键词:肾功能衰竭,慢性/并发症;高尿酸血症;别嘌醇;非布司他

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.10.040

Clinical application of urate lowering therapy in elderly hyperuricemic patients with chronic kidney disease

ZHANG Xuhong, LIN Wenguo

(Department of General Medicine, Second People's Hospital of Yibin, Yibin, Sichuan 644000, China)

Abstract: Objective To evaluate the safety and efficacy of xanthine oxidase inhibitors in the treatment of elderly hyperuricemic patients with chronic kidney disease (CKD). **Methods** A total of 68 elderly hyperuricemic patients with CKD (stage G2 and stage G3) were included in this study. Patients were randomly assigned to a febuxostat treatment group or allopurinol treatment group, with 34 cases in each group. All patients were followed up for 6 months, and serum uric acid, liver function and renal function of these patients were measured every month. **Results** After 6 months, 30 patients achieved a normal serum uric acid level in the febuxostat treatment group and only 22 patients decreased serum uric acid to the normal level in the allopurinol treatment group. The clinical efficacies in the febuxostat treatment group and allopurinol treatment group were 88.2% and 64.7%, respectively, and there was a significant difference

- [4] 李影,张真稳,刘彦,等.甲硫咪唑介导的胰岛素自身免疫综合征一例[J].中华全科医师杂志,2016,15(5):390-391.
- [5] 何小景,徐娜.关于甲状腺功能亢进症患者采用甲硫咪唑与左甲状腺素治疗对其FT3、FT4、TSH及甲状腺体积的影响[J].中国现代药物应用,2016,10(19):229-230.
- [6] SCHERGER JE. Hyperthyroidism caused by thyroid hormone therapy[J]. Am Fam Physician, 2016, 94(7):530-533.
- [7] YANG H, CONG Y, WU T, et al. Clinical efficacy of Yingliu mixture combined with metimazole for treating diffuse goitre with hyperthyroidism and its impact on related cytokines[J]. Pharm Biol, 2017, 55(1):258-263.
- [8] 彭阳,张洁,姜萍萍,等.丙硫氧嘧啶致妊娠期甲状腺功能亢进症患者肝衰竭一例[J].中华内科杂志,2015,54(11):969-970.
- [9] 翁焕.抗甲状腺药物致关节炎综合征的临床特征及治疗对策分析[J].广东医学,2016,37(2):242-244.
- [10] 曹雯,郑仁东,陈国芳,等.甲状腺功能亢进症伴严重药物性胆汁郁积性肝炎1例并文献复习[J].国际内分泌代谢杂志,2014,34(3):214-216.
- [11] 徐刚林,周丽萍,梅振华,等.系统性红斑狼疮合并甲状腺功能亢进症及胫前黏液性水肿一例[J].中华皮肤科杂志,2016,49(10):747-747.
- [12] 卢艳慧.甲状腺功能亢进症的药物治疗[J].中华老年多器官疾病杂志,2013,12(2):108-110.
- [13] 黄霞,张久丹,胡潇豪,等.甲硫咪唑联合左旋甲状腺素治疗Graves病疗效及预后评估前瞻性临床对照研究[J].中华内分泌代谢杂志,2016,32(9):763-766.
- [14] 张威.甲亢眼病大剂量糖皮质激素冲击加免疫抑制剂治疗效果分析[J].中国实用医药,2016,11(11):126-127.
- [15] 何庆,谷优优,高志红,等.Graves病甲状腺功能亢进症合并肺动脉高压、全血细胞减少一例[J].中华全科医师杂志,2013,12(12):1002-1003.

(收稿日期:2017-02-24,修回日期:2018-06-19)

between the two groups ($P=0.022$). All patients achieved a decreased eGFR level in comparison with the baseline level, but there were no significant differences in both groups ($P>0.05$). But allopurinol treatment group showed a significantly highly decreased eGFR level than febuxostat treatment group ($6.6 \pm 7.5 \text{ mL} \cdot (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ vs. $2.5 \pm 7.2 \text{ mL} \cdot (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ($P=0.020$).

Conclusions All elderly patients with CKD were well tolerant to xanthine oxidase inhibitors. Febuxostat reduced serum uric acid level more effectively than allopurinol and might have a renoprotective effect in elderly hyperuricemic patients with CKD.

Key words: Kidney failure, chronic/complications; Hyperuricemia; Allopurinol; Febuxostat

慢性肾脏病(chronic renal disease, CKD)患者,尤其是老年CKD患者,由于肾小球滤过率(eGFR)的下降,常常伴发着不同程度的高尿酸血症。有研究表明^[1-3],高尿酸血症与CKD进展相关,并且是中老年CKD患者预后的独立危险因素,而降低血尿酸水平可有效延缓CKD进展。别嘌醇是目前最常用的抑制尿酸合成的药物,主要通过抑制黄嘌呤氧化酶从而抑制体内尿酸的生成,其疗效已被广泛认可,但别嘌醇为嘌呤类似物,对嘌呤和嘧啶代谢的其他酶也会产生影响,从而增加了不良反应的发生率^[4]。而非布司他作为一种新型的选择性黄嘌呤氧化酶抑制剂,能选择性地抑制黄嘌呤氧化酶,从而不良反应较少,于2009年通过美国食品药品监督管理局的批准用于长期治疗因高尿酸血症引起的慢性痛风,且在中国也于2013年被批准上市^[5]。由于非布司他主要经过肝脏代谢,相对于其他经肾脏代谢的降尿酸药物,可能更适合用于CKD,尤其是老年CKD合并高尿酸血症患者。有研究表明^[6],老年、年轻高尿酸血症患者对接受别嘌醇和非布司他治疗有着相当的耐受性,但老年患者存在更高的肾损害发生率。而目前,针对别嘌醇和非布司他在老年CKD合并高尿酸血症患者中疗效报道还较少。因此,本研究拟观察别嘌醇和非布司他在老年CKD合并高尿酸血症患者中的疗效以及安全性,以期对CKD合并高尿酸血症的老年患者临床用药提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究纳入2014年8月至2016年2月在宜宾市第二人民医院全科医学科接受治疗的老年CKD(G2期和G3期)合并高尿酸血症患者68例。该研究经医院伦理委员会审查通过,所有入组患者均知晓并同意参加试验,并签署知情同意书。纳入标准包括:①年龄 ≥ 60 岁;②患者病程 ≥ 3 个月, $30 \text{ mL} \cdot (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)^{-1} \leq \text{eGFR} < 90 \text{ mL} \cdot (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)^{-1}$;③血尿酸(UA)水平:男性 $>420 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,女性 $>360 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$;④初次诊断高尿酸血症。排除标准:①原发性高尿酸症;②痛风性肾病;③合并严重系统疾病;④痛风发作活

动期;⑤近6个月内应用免疫抑制剂者;⑥拒绝签署知情同意书。

1.2 方法 将患者按随机数字表法分为两组,每组34例,一组患者给予非布司他片(江苏万邦生化医药股份有限公司,生产批号140121)40 mg 每次,1次/天;另一组患者给予别嘌醇片(重庆科瑞制药集团有限公司,生产批号140305)50 mg 每次,2次/天。所有患者均给予低盐、低嘌呤以及低蛋白饮食,并给予慢性肾疾病的常规治疗,治疗期间不使用其他影响尿酸代谢的药物如硫唑嘌呤、吡嗪酰胺等。如患者在治疗过程中出现痛风急性发作,酌情予以糖皮质激素以及局部硫酸镁湿敷缓解关节疼痛。如患者出现慢性肾疾病迅速进展(eGFR较基线减少 $\geq 30\%$)、eGFR $< 15 \text{ mL} \cdot (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)^{-1}$,或患者出现严重酸中毒、高钾血症等需要透析治疗,以及出现严重不良反应(药疹、心脑血管事件等)则立即停止观察并退出试验。所有患者均接受6个月的治疗,每1个月门诊随访复查。

1.3 观察指标 观察起始治疗时以及治疗第1、2、3、4、5、6个月两组血UA、血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、血清谷丙转氨酶(ALT)、血清谷草转氨酶(AST)、空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TG)、三酰甘油(TC)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)等指标,并记录两组不良反应的发生情况。

1.4 统计学方法 采用SPSS 20.0进行统计分析。计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用成组 t 检验,多时点观测资料则采用重复测量方差分析+组间LSD- t 检验+时间差值 t 检验(暂不考虑调整检验水准);计数资料采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较 所有患者均完成此项试验,无退出及死亡病例。非布司他组和别嘌醇组分别纳入34例老年CKD合并高尿酸血症患者,共68例,两组患者性别、年龄、体质量指数(BMI)、UA、Scr、BUN等基线资料差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1。

表1 两组患者基线资料比较

项目	非布司他组 (n=34)	别嘌醇组 (n=34)	$t(\chi^2)$ 值 P 值	
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	76.5 ± 7.9	74.8 ± 8.9	0.83	0.40
(男/女)/例	23/11	27/7	(1.21)	0.28
BMI/(Kg · m ⁻² , $\bar{x} \pm s$)	21.7 ± 4.3	21.6 ± 4.6	0.09	0.93
FPG/(mmol · L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	5.2 ± 0.8	5.3 ± 0.9	-0.48	0.63
TC/(mmol · L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	4.6 ± 1.2	4.8 ± 0.9	-0.78	0.44
TG/(mmol · L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	2.0 ± 0.4	2.1 ± 0.6	-0.81	0.42
LDL/(mmol · L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	3.1 ± 0.9	2.9 ± 1.1	0.82	0.41
HDL/(mmol · L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	1.3 ± 0.8	1.5 ± 0.6	-1.17	0.24
ALT/(U · L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	24.8 ± 3.5	26.4 ± 3.6	-1.86	0.06
AST/(U · L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	21.6 ± 2.6	22.1 ± 2.5	-0.81	0.42
CKD 分期(G2/G3)/例	25/9	21/13	(1.08)	0.30
UA/(μ mol · L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	595.3 ± 72.5	578.2 ± 70.1	0.99	0.32
Scr/(μ mol · L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	177.4 ± 56.4	175.9 ± 61.3	0.11	0.92
BUN/(mmol · L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	17.8 ± 5.4	16.2 ± 4.9	1.28	0.20
eGFR/[mL · (min · 1.73m ²) ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$]	50.2 ± 14.5	55.1 ± 15.4	-1.35	0.18
合并症/例				
高血压	9	6	(0.77)	0.39
糖尿病	5	3	(0.57)	0.46
冠心病	5	2	(1.43)	0.25
其他	4	4	(0.00)	0.97

2.2 两组患者血 UA 水平变化 非布司他治疗组患者从第 1 个月开始,血 UA 水平较基线水平显著下降($P < 0.05$),至第 6 个月时,34 例患者中有 30 例(88.2%)患者(男性 21 例,女性 9 例)UA 水平恢复至正常。别嘌醇组患者从第 2 个月开始,血 UA 水平与基线水平相比差异有统计学意义($P < 0.05$),至第 6 个月时,34 例患者中共有 22 例(64.7%)患者(男性 16 例,女性 6 例)UA 水平恢复至正常。第 6 月时,两组患者高 UA 血症治疗总有

效率差异有统计学意义($P = 0.022$)。见表 2。

2.3 两组患者 CKD 进展情况 第 6 个月时,两组患者 eGFR 水平均较基线水平有所下降,但均差异无统计学意义($P > 0.05$),而别嘌醇组 eGFR 水平下降幅度显著高于非布司他组[(6.6 ± 7.5) mL · (min · 1.73 m²)⁻¹比(2.5 ± 7.2) mL · (min · 1.73 m²)⁻¹($P = 0.020$)],见表 3。第 6 个月时,非布司他组有 2 例患者出现 CKD 进展,均为 G2 期进展至 G3 期;别嘌醇组有 8 例患者出现 CKD 进展,其中 6 例为 G2 期进展至 G3 期,2 例为 G3 期进展至 G4 期。

2.4 其他指标及不良反应 治疗第 6 个月时,两组患者 FPG、TC、TG、HDL、LDL 变化值均差异无统计学意义($P > 0.05$),但非布司他组 Scr 和 BUN 降低幅度较别嘌醇组更大($P < 0.05$),而别嘌醇组 ALT 和 AST 升高幅度较非布司他组更大($P < 0.05$),见表 3。非布司他组有 4 例、别嘌醇组有 8 例出现肝功能异常,但转氨酶均未超过正常值的两倍,均未给予特殊处理。别嘌醇组 4 例患者出现皮肤瘙痒,予以抗过敏、止痒治疗后症状消失;3 例出现轻度腹泻,未予特殊处理。两组患者均未出现横纹肌溶解、消化道出血、心肌梗死等严重不良反应。

3 讨论

由于患者肾功能不全,促进 UA 排泄的药物可能导致患者(尤其是老年患者)肾损害加重,因此这类药物少用于 CKD 合并高 UA 血症的患者。别嘌醇作为目前临床上最常用的抑制 UA 生成的药物,虽然其疗效受到广泛认可,但其不良反应以及禁忌证也使别嘌醇的临床应用受到限制^[7]。非布司他较别嘌醇有更高的黄嘌呤氧化酶选择性,

表2 两组患者治疗前后血尿酸水平变化/(μ mol · L⁻¹, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	第0月	第1月	第2月	第3月	第4月	第5月	第6月
非布司他组	34	595.3 ± 72.5	560.4 ± 70.9 ^a	524.9 ± 71.2 ^a	461.6 ± 72.7 ^a	423.1 ± 65.9 ^a	395.5 ± 68.8 ^a	353.7 ± 56.2 ^a
别嘌醇组	34	578.2 ± 70.1	545.3 ± 71.6	521.8 ± 70.8 ^a	499.2 ± 72.5 ^a	458.5 ± 70.2 ^{ab}	429.1 ± 67.2 ^{ab}	402.1 ± 55.7 ^{ab}

注:整体分析:两因素重复测量方差分析,组间、时间、交互均 $P = 0.000$;两两比较:与同组第 0 月比较,^a $P < 0.05$;与非布司他组比较,^b $P < 0.05$

表3 两组患者第 6 月时生化指标变化幅度/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	FPG/ mmol · L ⁻¹	TC/ mmol · L ⁻¹	TG/ mmol · L ⁻¹	HDL/ mmol · L ⁻¹	LDL/ mmol · L ⁻¹	ALT/ U · L ⁻¹	AST/ U · L ⁻¹	UA/ μ mol · L ⁻¹	Scr/ μ mol · L ⁻¹	BUN/ mmol · L ⁻¹	eGFR/mL · (min · 1.73 m ²) ⁻¹
非布司他组	34	-0.2 ± 0.8	-0.88 ± 1.32	-0.2 ± 0.4	0.3 ± 0.8	-0.4 ± 0.7	4.4 ± 3.5	2.5 ± 2.7	-241.6 ± 62.1	-36.5 ± 49.8	-4.9 ± 5.2	-2.5 ± 7.2
别嘌醇组	34	-0.3 ± 0.8	-0.92 ± 0.98	-0.1 ± 0.4	0.4 ± 0.6	-0.5 ± 0.8	7.1 ± 3.6	4.7 ± 3.0	-176.1 ± 64.5	11.7 ± 51.4	-2.1 ± 5.7	-6.6 ± 7.5
P 值		0.610	0.890	0.300	0.560	0.580	0.002	0.001	<0.001	0.04	0.020	0.020

因此非布司他能更高效地抑制氧化型和还原型黄嘌呤氧化酶,且药物-酶复合物相当稳定,从而抑制 UA 生成的作用较别嘌醇更强。此外,由于其高度的选择性,非布司他对嘌呤嘧啶代谢的其他酶类没有影响,从而使不良反应的发生较别嘌醇少^[8]。

目前,国内外已有多项研究证实非布司他在 CKD 合并高 UA 血症患者中降 UA 作用显著,而且耐受性也比别嘌醇更好^[9-10]。在 Tanaka 等^[11]实施的一项随机对照试验中,21 例 CKD3 期伴高 UA 血症的患者接受了非布司他治疗,而 19 例患者接受了别嘌醇治疗,为期 12 周的观察发现非布司他能较别嘌醇显著降低血 UA 水平,且对 CKD 合并高 UA 血症的患者可能具有更好的肾脏保护作用。Sezai 等^[12]的研究纳入了 141 例行心脏手术的 CKD 合并高 UA 血症的患者,随机予以非布司他和别嘌醇治疗,1 个月后非布司他组患者血 UA 水平显著低于别嘌醇组,且 $eGFR \leq 60 \text{ mL} \cdot (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的患者数显著少于别嘌醇组,因此他们认为行心脏手术的慢性肾功能不全患者,非布司他比别嘌醇能更早地降低血 UA 的水平,且非布司他具有更强的肾脏保护作用、更好的抗氧化以及抗炎作用。

本研究纳入 134 例 CKD 合并高 UA 血症的老年患者,观察非布司他和别嘌醇治疗老年 CKD 合并高 UA 血症的疗效和安全性,结果显示,与别嘌醇相比较,非布司他更够更有效地降低老年 CKD (G2 期和 G3 期) 合并高 UA 血症患者的血 UA 水平,同时还能延缓 CKD 进展速度,且安全性方面也显著优于别嘌醇。本研究结果和 CONFIRMS 试验研究^[14-15]结果相当。因此,在老年肾损害合并高 UA 血症的患者中应用非布司他治疗的疗效优于别嘌醇。

综上所述,非布司他能较别嘌醇有效降低老年 CKD 合并高 UA 血症患者血 UA 水平,并对患者肾脏具有一定的保护作用。但是,由于非布司他在国内上市时间尚短,其对 CKD 合并高 UA 血症的老年患者的远期疗效还有待进一步的观察。

参考文献

[1] ISEKI K, IKEMIYA Y, INOUE T, et al. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort[J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 44(4): 642-650.

[2] ZHANG YF, HE F, DING HH, et al. Effect of uric-acid-lowering

therapy on progression of chronic kidney disease: a meta-analysis [J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2014, 34(4): 476-481.

[3] KANJI T, GANDHI M, CLASE CM, et al. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Nephrol*, 2015, 16: 58.

[4] RAMASAMY SN, KORB-WELLS CS, KANNANGARA DR, et al. Allopurinol hypersensitivity: a systematic review of all published cases, 1950-2012 [J]. *Drug Saf*, 2013, 36(10): 953-980.

[5] LI S, YANG H, GUO Y, et al. Comparative efficacy and safety of urate-lowering therapy for the treatment of hyperuricemia: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 33082.

[6] BECKER MA, MACDONALD PA, HUNT B, et al. Treating hyperuricemia of gout: safety and efficacy of febuxostat and allopurinol in older versus younger subjects [J]. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2011, 30(12): 1011-1017.

[7] GAFFO AL, SAAG KG. Management of hyperuricemia and gout in CKD [J]. *Am J Kidney Dis*, 2008, 52(5): 994-1009.

[8] TAKANO Y, HASE-AOKI K, HORIUCHI H, et al. Selectivity of febuxostat, a novel non-purine inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase [J]. *Life Sci*, 2005, 76(16): 1835-1847.

[9] TSURUTA Y, MOCHIZUKI T, MORIYAMA T, et al. Switching from allopurinol to febuxostat for the treatment of hyperuricemia and renal function in patients with chronic kidney disease [J]. *Clin Rheumatol*, 2014, 33(11): 1643-1648.

[10] SAKAI Y, OTSUKA T, OHNO D, et al. Febuxostat for treating allopurinol-resistant hyperuricemia in patients with chronic kidney disease [J]. *Ren Fail*, 2014, 36(2): 225-231.

[11] TANAKA K, NAKAYAMA M, KANNO M, et al. Renoprotective effects of febuxostat in hyperuricemic patients with chronic kidney disease: a parallel-group, randomized, controlled trial [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2015, 19(6): 1044-1053.

[12] SEZAI A, SOMA M, NAKATA K, et al. Comparison of febuxostat and allopurinol for hyperuricemia in cardiac surgery patients with chronic kidney disease (NU-FLASH trial for CKD) [J]. *J Cardiol*, 2015, 66(4): 298-303.

[13] MITRI G, WITTBRODT ET, TURPIN RS, et al. Cost comparison of urate-lowering therapies in patients with gout and moderate-to-severe chronic kidney disease [J]. *J Manag Care Spec Pharm*, 2016, 22(4): 326-336.

[14] 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.

[15] JACKSON RL, HUNT B, MACDONALD PA. The efficacy and safety of febuxostat for urate lowering in gout patients ≥ 65 years of age [J]. *BMC Geriatr*, 2012, 12: 11.

(收稿日期:2017-02-14,修回日期:2018-07-04)