

- [14] BOHMER G M, NASSR N, WENGER M, et al. The targeted oral, once-daily phosphodiesterase 4 inhibitor roflumilast and the leukotriene receptor antagonist montelukast do not exhibit significant pharmacokinetic interactions [J]. *J Clin Pharmacol*, 2009, 49(4): 389-397.
- [15] BETHKE T D, HARTMANN M, HÜNNEMEYER A, et al.

Influence of renal impairment on the pharmacokinetics of oral roflumilast: an open-label, parallel-group, single-center Study [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2011, 49(8): 491-499.

DOI 10.3870/yydb.2012.09.027

## 新型抗痛风药物——Pegloticase

王成君

(山东省临沂市沂水中心医院药剂科, 276400)

**摘要** Pegloticase 是美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准治疗痛风的新药。Pegloticase 是一种聚乙二醇化尿酸特异性酶, 可催化尿酸氧化为尿囊素, 从而降低血清尿酸水平, 用于治疗无效或常规治疗无法耐受的成年痛风患者, 可使患者生活质量改善, 疼痛关节数减少, 劳动能力增强。其不良反应有严重心血管事件、输液反应和免疫原性反应等。

**关键词** Pegloticase; 痛风; 药理作用; 临床应用

**中图分类号** R971.1; R969

**文献标识码** A

**文章编号** 1004-0781(2012)09-1188-02

痛风是一种由嘌呤代谢障碍致尿酸积累而引起的疾病, 可引起痛风性关节炎反复发作、痛风石沉积、关节畸形等, 常累及肾脏并引起慢性间质性肾炎和尿酸肾结石形成。流行病学研究显示, 近年来全球该病发病率明显增高, 尤其在发达地区。目前治疗痛风的药物主要包括以下几类: ①抑制粒细胞浸润药, 如秋水仙碱; ②非甾体抗炎药, 如吲哚美辛、双氯芬酸等; ③糖皮质激素类药物, 如泼尼松等; ④促进尿酸排泄药物, 如丙磺舒、苯溴马隆等; ⑤抑制尿酸生成药, 如别嘌醇、非布索坦等<sup>[1]</sup>。2010年9月14日, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准治疗痛风的新药 Krystexxa (pegloticase) 用于治疗无效或常规治疗无法耐受的成年痛风患者。

### 1 药理作用

Pegloticase 是一种聚乙二醇化尿酸特异性酶, 尿酸酶通过单甲醚共价键与聚乙二醇结合, 聚乙二醇相对分子质量为  $1 \times 10^4$ , 尿酸酶 cDNA 是根据哺乳动物序列编码, 每个尿酸酶亚单位相对分子质量约为  $3.4 \times 10^4$ 。聚乙二醇重组尿酸酶平均相对分子质量约为  $5.4 \times 10^4$ 。

该药可催化尿酸氧化为尿囊素, 从而降低血清尿酸水平发挥其治疗作用。尿囊素是一种惰性和水溶性

嘌呤代谢物, 易于消除, 主要消除方式为经肾脏排泄<sup>[2]</sup>。本品之所以将尿酸酶与聚乙二醇结合是为了延长酶催化作用的时间, 同时避免长期应用所致的不良反应。

在 I 期临床试验中, 13 例治疗失败的痛风志愿者通过单次皮下给药研究了 pegloticase 的药动学、药效学及其安全性<sup>[3]</sup>。研究发现, 本品的半衰期有 5 例显著短于其他志愿者, 且 10 d 后检测不到活性成分, 其他 8 例志愿者在 21 d 后仍然可检测到活性成分。5 例志愿者药物清除率较快的原因与患者体内产生了针对 pegloticase 的 IgM 和 IgG 抗体有关。

在另一项 I 期临床试验中, 有 24 例患者参与, 单剂量静脉给予 pegloticase, 发现其降低尿酸盐的最有效剂量为 4, 8 和 12 mg。分布容积为 5.0 ~ 10.0 L, 半衰期 ( $t_{1/2}$ ) 为 163 ~ 332 h, 峰浓度 ( $C_{max}$ ) 为  $1.7 \sim 36.0 \text{ mU} \cdot \text{mol}^{-1}$  (1 U 为 1 min 所氧化  $1 \mu\text{mol}$  的尿酸盐); 同时也观察到对 pegloticase 产生 IgG 抗体的患者中药物终末清除率增加<sup>[4]</sup>。

### 2 临床试验

II 期临床试验为期 12 周, 41 例患者参与。根据 pegloticase 的给药方法, 患者被分为 4 组。第 1 组每 2 周给予 4 mg, 第 2 组每 2 周给予 8 mg, 第 3 组每 4 周给予 8 mg, 第 4 组每 4 周给予 12 mg。研究表明, 在 2 周 8 mg 或 4 周 8 mg 的治疗方案中, 可迅速而持久地降低血清尿酸盐 (serum urate, sUr) 水平; 而 2 周 4 mg 的方案没有效果; 对于 4 周 12 mg 的治疗方案, 与 4 周 8 mg

**收稿日期** 2012-02-03 **修回日期** 2012-03-24

**作者简介** 王成君 (1963-), 男, 山东沂水人, 主管药师, 从事医院药学工作。电话: (0) 13791527648, E-mail: wangchengjunys@163.com。

的方案相比没有更多的益处<sup>[5-6]</sup>。

根据Ⅱ期实验安全性和有效性的研究结果, pegloticase 的剂量选择推广至Ⅲ期临床试验, 以 8 mg 稀释至 250 mL 静脉滴注, 持续时间为 120 min, 每 2 周或每 4 周给药 1 次。

为期 6 个月的Ⅲ期临床试验在 212 例治疗失败的痛风患者中进行, 受试者平均年龄 55 岁, 主要为男性 (占 82%), 且具有较高的心血管并发症。患者被随机分为 3 组 (比例为 2:2:1), 每 2 周给药 1 次组 85 例, 每 4 周给药 1 次组 84 例, 安慰药组 43 例<sup>[7]</sup>。实验中治疗失败的痛风被定义为: 在 18 个月中痛风发作  $\geq 3$  次, 有痛风石或痛风性关节炎发作  $\geq 1$  次; sUr  $\geq 0.48 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ; 对别嘌醇禁忌, 或自我报告应用最大剂量的别嘌醇仍不能控制 sUr。主要终点为 sUr 减低的百分率, 血尿酸 (sUr)  $< 0.36 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  者  $\geq 80\%$ 。次要终点为评估痛风结节的大小、痛风发作情况、肿胀及疼痛关节的数目、生活质量的及劳动能力丧失情况的评价。结果发现治疗组尿酸盐降低程度显著高于安慰药组, 治疗组为 35%~42%, 而安慰药组为 0%。1 个以上的风湿结节完全消退情况, 在 2 周的治疗组占 40%, 4 周的治疗组占 21%; 而安慰药组仅为 7%。其中 22% 患者痛风石的溶解发生在 13 周内。在生活质量改善、劳动能力丧失程度的减低及疼痛关节数的减少方面治疗组都较安慰药组有显著的改善。

212 例患者中有 157 例完成了随机试验。在完成随机试验的患者其中有 151 例又参加一项开放标签延期研究。时间为 6 个月。有 82 例患者接受 pegloticase 8 mg, 每 2 周 1 次; 67 例患者接受 pegloticase 8 mg, 每 4 周 1 次; 2 例患者不用药物, 只接受观察。结果发现在接受 pegloticase 的患者中, 痛风发作次数继续降低, 而且在随机试验中 48 例血清尿酸盐浓度持续低于  $357 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  的患者中, 有 43 例在延期研究中仍然有反应。1 个以上痛风结节完全消失情况, 在随机试验中有 32 例患者出现, 而在延期试验中又有 20 例患者出现。

### 3 不良反应

pegloticase 的主要不良反应包括严重心血管事件, 输液反应和免疫原性反应<sup>[7]</sup>。研究中也有死亡报道, pegloticase 组为 4%, 而对照组为 1% ( $P > 0.05$ )。

两个 pegloticase 治疗组都发生过心血管事件, 且与剂量无关, 包括心律失常、缺血事件、充血性心力衰竭。与安慰药组比较, 4 周治疗组和 2 周治疗组严重

不良反应发生率较高 (分别为 12%, 23% 和 24%), 主要是由于高输液反应发生率所致。输液反应发生的高峰期在第 3 次或第 4 次给药时, 随后会逐渐下降。产生抗体的免疫原性反应 4 周治疗组为 88%, 2 周治疗组为 89%, 抗体的出现会导致输液反应的发生及削弱降尿酸盐作用。常规的 sUr 监测可用来预测患者接受 pegloticase 治疗是否有益及输液反应的高危情况。因尿酸酶在代谢过程中会产生过氧化氢, 这会使葡萄糖-6 磷酸脱氢酶或过氧化氢酶缺乏的患者治疗复杂化。鉴于以上不良反应, 因此应用本品时必须采取预防变态反应的措施。

不良反应尚有恶心 (9%)、头痛 (10%)、背痛 (6%)、挫伤 (4%)、鼻咽炎 (6%)、血压升高 (4%)、呼吸困难 (5%)、呕吐 (5%)、瘙痒症 (5%)、发热 (4%)、胸痛 (5%) 及便秘 (4%) 等<sup>[7]</sup>。

### 参考文献

- [1] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学 [M]. 17 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 209.
- [2] 汤仲明. 2010 年美国 FDA 批准药物简介和分析 [J]. 国际药学研究杂志, 2011, 38(1): 71-85.
- [3] GANSON N J, KELLY S J, SCARLETT E, et al. Control of hyperuricemia in subjects with refractory gout, and induction of antibody against poly (ethylene glycol) (PEG), in a phase I trial of subcutaneous pegylated urate oxidase [J]. Arthritis Res Ther, 2006, 8(1): R12.
- [4] SUNDY J S, GANSON N J, KELLY S J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous pegylated recombinant mammalian urate oxidase in patients with refractory gout [J]. Arthritis Rheum, 2007, 56(3): 1021-1028.
- [5] SUNDY J S, BECKER M A, BARAF H S, et al. For pegloticase phase 2 study investigators. reduction of plasma urate levels following treatment with multiple doses of pegloticase (polyethylene glycol-conjugated uricase) in patients with treatment-failure gout; results of a phase II randomized study [J]. Arthritis Rheum, 2008, 58(9): 2882-2891.
- [6] YUE C S, HUANG W, ALTON M, et al. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of pegloticase in subjects with hyperuricemia and treatment-failure gout [J]. J Clin Pharmacol, 2008, 48(6): 708-718.
- [7] CHRISTOPHER M B, ROBERT L W. Gout therapeutics: new drugs for an old disease [J]. Lancet, 2011, 377(9760): 165-177.

DOI 10.3870/yydb.2012.09.028