

· 临床论著 ·

随机双盲三模拟对照多中心临床研究非布索坦降低痛风患者高尿酸水平的疗效和安全性

王丽英 赵燕 郑毅 李小霞 张晓 徐建华 吴华香 胡绍先 赵荫环 张凤肖 周彬
苏厚恒 肖征宇 孙瑞华 王国春

【摘要】 目的 研究比较非布索坦与别嘌醇降低痛风(GOUT)患者血尿酸(SUA)水平的疗效和安全性。**方法** 486例痛风患者随机分成试验组:非布索坦40 mg组(40 mg,每日1次),非布索坦组80 mg组(80 mg,每日1次)和别嘌醇对照组(100 mg,每日3次),疗程24周。主要疗效指标为24周末血尿酸水平降低到360 $\mu\text{mol/L}$ 以下的患者比例,次要疗效指标为2周末血尿酸水平降低到360 $\mu\text{mol/L}$ 以下的患者比例,24周治疗前后血尿酸下降的水平和痛风发作的次数。**结果** 非布索坦40 mg组、非布索坦80 mg组、别嘌醇组三组意向性分析集(ITT)分析受试者末次访视SUA ≤ 360 $\mu\text{mol/L}$ 的达标率分别为49.06%、65.38%、43.67%,三组疗后24周SUA降低到360 $\mu\text{mol/L}$ 以下的受试者达标率组间比较差异有统计学意义($P < 0.0001$),具体为非布索坦40 mg组与非布索坦80 mg组、非布索坦80 mg组与别嘌醇组组间差异有统计学意义($P < 0.05$),非布索坦40 mg组与别嘌醇组组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。总不良反应发生率在三组间差异无统计学意义。**结论** 非布索坦40 mg组等效于别嘌醇组;非布索坦80 mg组优效于别嘌醇组,且也优效于非布索坦40 mg组。非布索坦长期用于降尿酸具有良好的耐受性。

【关键词】 痛风; 尿酸; 治疗结果; 别嘌醇; 安全; 非布索坦

Effect and safety of febuxotant versus allopurinol in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a multi-center, randomized, double-blind, parallel controlled trail WANG Li-ying*, ZHAO Yan, ZHENG Yi, LI Xiao-xia, ZHANG Xiao, XU Jian-hua, WU Hua-xiang, HU Shao-xian, ZHAO Yin-huan, ZHANG Feng-xiao, ZHOU Bin, SU Hou-heng, XIAO Zheng-yu, SUN Rui-hua, WANG Guo-chun. * Department of Rheumatology and Immunology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Corresponding author: WANG Guo-chun, Email: guochunwang@hotmail.com

【Abstract】 Objective To compare urate-lowering (UL) efficacy and safety of daily febuxotant versus allopurinol and in subjects with gout and serum urate (SUA) ≥ 480 $\mu\text{mol/L}$ in six-month trial. **Methods** Subjects ($n = 486$) were randomized to febuxotant 40 mg or 80 mg or allopurinol 300 mg. Endpoints included the proportion of all subject with sUA ≤ 360 $\mu\text{mol/L}$ and safety assessment. **Results** In febuxotant 40 mg, 80 mg and allopurinol group, primary endpoint was achieved in 49.06%, 65.38% and 43.67%. Febuxotant 40 mg UL was statistically non-inferior to allopurinol, but febuxotant 80 mg was superior to both ($P < 0.0001$). Rates of AEs did not differ across treatment group. **Conclusions** Febuxotant 40 mg group UL efficacy is similar to allopurinol group, febuxotant 80 mg group UL efficacy is better than both febuxotant 40 mg group and allopurinol group. Febuxotant 40 mg daily and febuxotant 80 mg daily treatment for 24 weeks is well tolerated.

【Key words】 Gout; Uric acid; Treatment outcome; Allopurinol; Safety; Febuxostat

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.07.012

作者单位: 100029 北京, 卫生部中日友好医院风湿免疫科(王丽英、赵燕、孙瑞华、王国春); 首都医科大学附属北京朝阳医院风湿免疫科(郑毅); 首都医科大学宣武医院风湿免疫科(李小霞); 广东省人民医院风湿免疫科(张晓); 安徽医科大学附属第一医院风湿免疫科(徐建华); 浙江大学医学院附属第二医院风湿免疫科(吴华香); 华中科技大学同济医学院附属同济医院风湿免疫科(胡绍先); 哈尔滨医科大学附属第二医院风湿免疫科(赵荫环); 河北省人民医院风湿免疫科(张凤肖); 四川省医学科学院 四川省人民医院风湿免疫科(周彬); 青岛市立医院风湿免疫科(苏厚恒); 汕头大学医学院附属第一医院风湿免疫科(肖征宇)

通讯作者: 王国春, Email: guochunwang@hotmail.com

痛风是由于嘌呤代谢异常导致血尿酸升高及由此引起的关节炎症病变。痛风性关节炎可反复发作、伴发痛风石沉积、尿酸盐肾病、尿酸性尿路结石,严重者可能出现关节残毁和慢性肾功能不全。近年来,我国痛风和高尿酸血症的发病率逐年增加。别嘌醇是国内已上市的唯一抑制尿酸生成药物。非布索坦^[1-2]是一种全新的非嘌呤类高效选择性黄嘌呤氧化酶抑制剂,通过抑制黄嘌呤氧化酶而抑制尿酸生成,减少痛风的发生,保护肾脏及其他靶器官。非布索坦目前已在日本、欧美上市。本研究首次针对中国痛风患者进行的多中心、随机、双盲、对照的Ⅲ期临床试验,评价非布索坦降低痛风患者血尿酸的临床疗效和安全性。

资料与方法

1. 病例选择:入组患者来自全国12个中心,包括首都医科大学附属北京朝阳医院、首都医科大学宣武医院、哈尔滨医科大学附属第二医院、河北省人民医院、青岛市市立医院、安徽医科大学第一附属医院、浙江大学医学院附属第二医院、华中科技大学同济医学院附属同济医院、四川省医学科学院四川省人民医院、广东省人民医院、汕头大学医学院第一附属医院和卫生部中日友好医院。患者的入选标准:年龄满18岁的痛风患者经饮食控制后,血尿酸水平仍 $\geq 480 \mu\text{mol/L}$ 。痛风的诊断符合1977年美国风湿病学会(ACR)急性痛风性关节炎的分类标准。排除标准主要包括:(1)孕妇、准备妊娠或哺乳期妇女;(2)肝病活动期或肝功能异常,ALT、AST、总胆红素为正常值上限1.5倍以上者;(3)肾功能损害血肌酐 $\geq 133 \text{ mmol/L}$ (1.5 mg/dl)者;(4)受试者血白细胞 $< 4.0 \times 10^9/\text{L}$;或有明确的贫血(血红蛋白 $< 100 \text{ g/L}$),或血小板 $< 100 \times 10^9/\text{L}$,或有其他血液系统疾病者;(5)停用降尿酸药物如别嘌醇或苯溴马隆等或其他中药降尿酸药物 < 1 周;(6)试验期间合并使用下列药物的:长期使用阿司匹林($> 325 \text{ mg}$)、其他水杨酸盐、噻嗪类利尿剂、氯沙坦、硫唑嘌呤、巯嘌呤、茶碱、静脉注射秋水仙素、环孢素、环磷酰胺、吡嗪酰胺、磺胺甲基异恶唑、糖皮质激素($> 10 \text{ mg/d}$)、血管紧张素转化酶抑制剂类降压药、他汀类降脂药、长期使用胰岛素者;(7)近1年内有活动性消化性溃疡病史者;(8)慢性弥漫性结缔组织病患者;(9)未控制的严重高血压和糖尿病患者;(10)对试验药物或氨糖美辛过敏者;(11)有精神疾患,酗酒史,药物或其他物品滥用者。

临床试验严格遵循赫尔辛基宣言中人体医学研究的伦理准则,研究方案通过各参加单位伦理委员会审

核批准。入选患者自愿签署知情同意书(SFDA批件号2009L10305,2009L10273)。

12个中心共入选病例486例,随机分为非布索坦组40 mg组(40 mg,每日1次),非布索坦组80 mg组(80 mg,每日1次)和别嘌醇对照组(100 mg,每日3次),每组162例。

2. 研究方法:本试验是多中心、随机、双盲、别嘌醇对照的临床试验。药物临床试验申办单位为杭州朱养心药业有限公司、杭州华东医药集团生物工程研究所有限公司,试验药品由杭州朱养心药业有限公司提供,对照药:别嘌醇片,规格:每片含别嘌醇0.1 g,由浙江海正药业股份有限公司提供。患者随机入组分配药品号,三组患者均需连续服药24周。

试验期间可服用氨糖美辛缓解痛风发作,不得服用影响尿酸排泄的药物。

3. 疗效评价指标:主要疗效指标:24周末血尿酸水平降低到 $360 \mu\text{mol/L}$ 以下的患者比例;次要疗效指标:2周末血尿酸水平降低到 $360 \mu\text{mol/L}$ 以下的患者比例,24周治疗前后血尿酸下降的水平和痛风发作的次数。

4. 安全性评价指标:血、尿常规、肝功能、肾功能和心电图,同时详细记录与药物相关及不相关的不良事件。

5. 统计学处理:计量资料采用 t 检验、配对 t 检验、秩和检验、配对秩和检验等方法。计数资料采用卡方检验、Fisher精确检验等;等级资料采用秩和分析,CMH法。全局评价指标、主要疗效指标:同时进行符合方案集分析(PP)和意向性分析(IIT);多中心计数资料采用CMH法,计量资料用方差分析;对于治疗前难以控制或未加控制的混杂因素,如治疗前组间不平衡,则作为协变量用协方差分析(ANCOVA)的最小二乘均数(LSMEAN)及其95%可信限确定组间疗效差异性,消除这些因素对疗效的影响。疗效评价方法采用两组率差值95%可信区间评价方法。对于非劣效评价,当非布索坦40 mg组减别嘌醇组的差值下限大于非劣效界值减10%时,评价为非劣效,当非布索坦40 mg组非劣效于别嘌醇片组时,进一步做优效检验,优效界值为5%。对于优效评价,当非布索坦80 mg组减非布索坦40 mg组的差值下限大于优效界值5%时,评价为优效。

结果

一、一般情况

本次研究入选病例486例,共有94例脱落病例(其中有8例为剔除病例),392例患者完成试验(非布

表2 入选病例基线时的基本资料比较(ITT)

组别	男/女(例)	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	体重(kg, $\bar{x} \pm s$)	身高(cm, $\bar{x} \pm s$)	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	有痛风结节(%)	基线时血尿酸水平 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)
非布索坦 40 mg 组	155/4	47.74 \pm 12.28	77.98 \pm 13.17	171.37 \pm 6.09	26.59 \pm 3.56	20.75	570.22 \pm 71.48
非布索坦 80 mg 组	152/4	48.21 \pm 11.07	77.44 \pm 11.64	171.49 \pm 5.88	26.27 \pm 3.15	14.74	573.26 \pm 80.47
别嘌醇组	154/4	48.15 \pm 10.95	76.59 \pm 10.77	171.55 \pm 5.80	26.14 \pm 3.06	14.56	572.80 \pm 74.17
统计量	Fisher 精确概率	$H_c = 0.4614$	$H_c = 0.5141$	$H_c = 0.4598$	$H_c = 0.9041$	$\text{Chis } q = 2.8297$	$H_c = 0.0917$
P 值	1.0000	0.7940	0.7733	0.7946	0.6363	0.2430	0.9552

索坦 40 mg 组 130 例,非布索坦 80 mg 组 130 例,别嘌醇组 132 例),总脱落率为 19.34%,符合试验要求。各组脱落率详见表 1。脱落原因分析,其中因不良事件脱落 27 例,失访脱落 31 例,超时间窗脱落 20 例,违反方案脱落 1 例,其他原因者 15 例,三组脱落率组间比较无统计学意义($P = 0.9486$),三组治疗前人口学数据比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表1 三组脱落率比较[例,(%)]

组别	例数	脱落	χ^2 值	P 值
非布索坦 40 mg 组	162	32(19.75)		
非布索坦 80 mg 组	162	32(19.75)	0.1055	0.9486
别嘌醇组	162	30(18.52)		

二、疗效分析

(一)主要疗效指标

采用 χ^2 分割法对三组的患者达标率进行两两比较,见表 3。非布索坦 40 mg 组和非布索坦 80 mg 组治疗后 24 周血尿酸水平降低到 360 $\mu\text{mol/L}$ 以下的患者达标率分别为 49.06%、65.38%,组间比较差异有统计学意义($\text{Chis } q = 8.5722, P = 0.0034$)。非布索坦 40 mg 组和别嘌醇组治疗后 24 周血尿酸水平降低到 360 $\mu\text{mol/L}$ 以下的患者达标率分别为 49.06%、43.67%,组间比较差异无统计学意义($\text{Chis } q = 0.9243, P = 0.3363$)。非布索坦 80 mg 组和别嘌醇组治疗后 24 周血尿酸水平降低到 360 $\mu\text{mol/L}$ 以下的患者达标率分别为 65.38%、43.67%,组间比较差异有统计学意义($\text{Chis } q = 14.9227, P = 0.0001$)。

1. 治疗后 24 周血尿酸水平降低至 360 $\mu\text{mol/L}$ 以下的患者比率的非劣效分析:主要疗效评价指标 24 周末血尿酸水平降低到 360 $\mu\text{mol/L}$ 以下的患者达标率的非劣效性分析,判断界值设定为 -0.1。结果表明非布

索坦 80 mg 组非劣效于 40 mg 组,也非劣效于别嘌醇组;非布索坦 40 mg 组非劣效于别嘌醇组,见表 4。

表3 治疗后 24 周血尿酸水平降低到 360 $\mu\text{mol/L}$ 以下的患者比率

组别	达标[例,(%)]	Chis q 值	P 值
非布索坦 40 mg 组	78/159(49.06)		
非布索坦 80 mg 组	102/156(65.38)	16.08	0.0003
别嘌醇组	69/158(43.67)		

注:去除中心效应的检验方法采用 CMH- χ^2 检验,CMH- χ^2 值 = 16.3840, $P = 0.0003$

表4 治疗后 24 周血尿酸下降到 360 $\mu\text{mol/L}$ 以下的受试者达标率非劣效分析

变量	差值	95% CI(双侧 $\alpha = 0.05$)	
		下限	上限
非布索坦 40 mg 组 - 非布索坦 80 mg 组	-0.1632	-0.2725	-0.0539
非布索坦 80 mg 组 - 非布索坦 40 mg 组	0.1632	0.0539	0.2725
非布索坦 40 mg 组 - 别嘌醇组	0.0539	-0.0559	0.1637
别嘌醇组 - 非布索坦 40 mg 组	-0.0539	-0.1637	0.0559
非布索坦 80 mg 组 - 别嘌醇组	0.2171	0.1069	0.3273
别嘌醇组 - 非布索坦 80 mg 组	-0.2171	-0.3273	-0.1069

2. 治疗后 24 周血尿酸水平降低到 360 $\mu\text{mol/L}$ 以下的患者比率的优效分析:当三组中任意两组比较非劣效结论成立时,进一步做优效性评价,优效界值为 10%。

表 5 结合表 4 结果进一步表明,非布索坦 80 mg 组非劣效于非布索坦 40 mg 组,进一步做优效性判定,可以认为非布索坦 80 mg 组优效于别嘌醇组。

(二)次要疗效指标

1. 三组治疗后 2 周血尿酸水平降低到 360 $\mu\text{mol/L}$ 以下的患者达标率分析:结果显示非布索坦 40 mg 组、非布索坦 80 mg 组和别嘌醇组治疗后 2 周血尿酸水平降

低到360 $\mu\text{mol/L}$ 以下的患者达标率的组间比较差异有统计学意义($P < 0.0001$)。排除中心因素影响后做CMH- χ^2 检验组间差异仍有统计学意义($\text{CMH-}\chi^2 = 26.5406, P < 0.0001$),可以认为三组治疗后2周血尿酸水平降低到360 $\mu\text{mol/L}$ 以下的患者达标率不等或不完全相等,见表6。

表5 治疗后24周血尿酸下降水平达标率优效分析

变量	差值	95% CI(双侧 $\alpha = 0.05$)	
		下限	上限
非布索坦40 mg组 - 非布索坦80 mg组	-0.1632	-0.2725	-0.0539
非布索坦80 mg组 - 非布索坦40 mg组	0.1632	0.0539	0.2725
非布索坦40 mg - 别嘌醇组	0.0539	-0.0559	0.1637
别嘌醇组 - 非布索坦40 mg	-0.0539	-0.1637	0.0559
非布索坦80 mg组 - 别嘌醇组	0.2171	0.1069	0.3273
别嘌醇组 - 非布索坦80 mg组	-0.2171	-0.3273	-0.1069

表6 治疗后2周血尿酸水平降低到360 $\mu\text{mol/L}$ 以下的患者比例

组别	达标[例, (%)]	Chis q 值	P 值
非布索坦40 mg组	77/158(48.73)		
非布索坦80 mg组	119/155(76.77)	26.2344	<0.0001
别嘌醇组	97/158(61.39)		

进一步采用 χ^2 分割法对三组的患者达标率进行两两比较(检验水准为0.0125)见表7。

表7 治疗后2周血尿酸水平降低到360 $\mu\text{mol/L}$ 以下的患者比率两两比较

组别	Chis q 值	P 值
非布索坦40 mg组 vs. 80 mg组	26.2814	<0.0001
非布索坦40 mg组 vs. 别嘌醇组	5.1158	0.0237
非布索坦80 mg组 vs. 别嘌醇组	8.6561	0.0033

非布索坦40 mg组和非布索坦80 mg组疗后2周血尿酸水平降低到360 $\mu\text{mol/L}$ 以下的受试者达标率分别为48.73%、76.77%,组间比较差异有统计学意义($P < 0.0001$),非布索坦40 mg组和别嘌醇组疗后2周血尿酸水平降低到360 $\mu\text{mol/L}$ 以下的受试者达标率分别为48.73%、61.39%,组间比较差异无统计学意义($P = 0.0237$)。非布索坦80 mg组和别嘌醇组疗后2周血尿酸水平降低到360 $\mu\text{mol/L}$ 以下的受试者达标率分别为76.77%、61.39%,组间比较差异有统计学意义($P = 0.0033$)。

2. 治疗后24周痛风发作次数的组间比较分析:将

治疗后24周痛风发作次数作为计量资料分析的组间比较结果显示见表8,非布索坦40 mg组、非布索坦80 mg组和别嘌醇组组间比较差异无统计学意义($P = 0.1999$)。

表8 治疗后24周痛风发作次数的组间比较分析(中位数)

组别	痛风发作次数	H_c 值	P 值
非布索坦40 mg组	1.00		
非布索坦80 mg组	1.00	3.2199	0.1999
别嘌醇组	0		

(三)安全性分析

三组治疗期间所有不良事件的发生率差异无统计学意义。未发生死亡病例。治疗期间报告至少1次不良事件的患者,共219例,其中非布索坦40 mg组72例(45.00%)、非布索坦80 mg组74例(46.25%)、别嘌醇组73例(46.20%),组间比较差异无统计学意义($P = 0.9682$)。研究人员判断,不良事件中属于不良反应者为138例,其中非布索坦40 mg组44例(27.50%)、非布索坦80 mg组45例(28.13%)、别嘌醇组48例(30.38%),组间比较差异无统计学意义($P = 0.8510$),见表9。

三组入选患者治疗前和治疗后血常规、尿常规、肝功能和肾功能组间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表9列出了治疗期间发生率超过3%的不良事件,18例患者出现头晕,其中非布索坦40 mg组3例、非布索坦80 mg组8例、别嘌醇组7例,组间比较差异无统计学意义($P = 0.3000$)。研究人员判断,其中13例属于“头晕”不良反应,非布索坦40 mg组、非布索坦80 mg组、别嘌醇组分别3例、5例、5例,组间比较差异无统计学意义($P = 0.8159$)。研究中共82例属于“肝功能异常”不良反应,非布索坦40 mg组、非布索坦80 mg组、别嘌醇组分别为21例、27例、34例,组间比较差异无统计学意义($P = 0.0780$),见表9。

筛选期心电图异常率非布索坦40 mg组、80 mg组、别嘌醇组分别为8.28%、5.03%、7.01%,组间比较差异无统计学意义($P = 0.5108$),治疗后24周心电图异常率中非布索坦40 mg组、80 mg组、别嘌醇组分别为5.79%、10.83%、9.85%,组间比较差异无统计学意义($P = 0.3400$),具体心电图各组治疗前疗后变化见表10。

研究中共有8例发生严重不良事件,非布索坦40 mg组3例为头痛、胆结石、发热与全身痛住院,非布索坦80 mg组3例为胆囊炎急性发作住院、痛风结节住

表9 不良事件发生情况及不良反应发生情况[例, (%)]

组别	不良事件	不良反应	头晕不良事件	头晕不良反应	肝酶异常
非布索坦 40 mg 组	72/160(45.00)	44/160(27.50)	3/72(4.17)	3/44(6.82)	21/44(47.73)
非布索坦 80 mg 组	74/160(46.25)	45/160(28.13)	8/74(10.81)	5/45(11.11)	27/45(60.00)
别嘌醇组	73/158(46.20)	48/158(30.38)	7/73(9.59)	5/48(10.42)	34/48(70.83)
χ^2 值	0.0646	0.3562	2.4079	-	5.1012
P 值	0.9682	0.8368	0.3000	0.8159	0.0780

表10 筛选期及治疗后心电图异常(有临床意义)率组间比较[例, (%)]

组别	例数	正常/异常无临床意义	异常有临床意义	χ^2 值	P 值
筛选期	473	441(93.23)	32(6.77)	1.3435	0.5108
非布索坦 40 mg 组	157	144(91.72)	13(8.28)		
非布索坦 80 mg 组	159	151(94.97)	8(5.03)		
别嘌醇组	157	146(92.99)	11(7.01)		
24 周	373	340(91.15)	33(8.85)	2.1579	0.3400
非布索坦 40 mg 组	121	114(94.21)	7(5.79)		
非布索坦 80 mg 组	120	107(89.17)	13(10.83)		
别嘌醇组	132	119(90.15)	13(9.85)		

注:异常率 = 异常有临床意义 / (正常 + 异常无临床意义 + 异常有临床意义)

院手术、便血,别嘌醇组 2 例为银屑病住院、ALT 异常升高。非布索坦 40 mg 组、80 mg 组、别嘌醇组,组间比较差异无统计学意义。经研究者判定发热、全身疼痛可能与非布索坦有关,其余非布索坦组 5 例 SAE 均不属于不良反应,ALT 异常升高为别嘌醇的不良反应,8 例严重不良事件,停药后,均全部恢复。见表 11。

表11 严重不良事件发生情况[例, (%)]

组别	例数	无严重不良 反应	有严重不良 反应	P 值
非布索坦 40 mg 组	160	157(98.13)	3(1.88)	1.0000
非布索坦 80 mg 组	160	157(98.13)	3(1.88)	
别嘌醇组	158	156(98.73)	2(1.27)	
合计	478	470(98.33)	8(1.67)	

讨 论

别嘌醇自 1964 年上市以来一直是美国 FDA 批准的用于治疗高尿酸血症的惟一药物,它的结构和嘌呤类似,作为黄嘌呤氧化酶抑制剂,对尿酸生成过多和排泄过少导致的高尿酸血症均有效。但是别嘌醇的毒副作用比较大^[3],约有 5% 的患者因为其毒副作用而终止治疗,2% 的患者出现严重不良反应,其中 20% 的患者死亡^[4-5]。2008 年一种新的疗效与别嘌醇相当、而不良反应少于别嘌醇的降尿酸药物——非布索坦在欧洲上

市,于 2009 年由美国 FDA 批准在美国上市用于治疗高尿酸血症。

非布索坦是一种非嘌呤结构的选择性黄嘌呤氧化酶抑制剂^[2],与 XO 的结合不依赖于钼原子的氧化还原状态,与 6 价钼和 4 价钼都能形成稳定的复合物,不会随钼蝶呤(Molybdenum, Mo-pt)的自动氧化而失效,作用时间较长,降尿酸能力较别嘌醇强而持久^[6];由于其不影响体内嘌呤和嘧啶代谢的酶活性,患者耐受性更好,适合不能耐受别嘌醇^[5,7]以及需要更强降尿酸能力的患者使用。

非布索坦作为降低痛风患者高尿酸血症的药物在全球范围进行了多项随机双盲别嘌呤对照的临床试验^[4,8-10]。本研究是首次在中国患有痛风的高尿酸人群中应用非布索坦进行降尿酸治疗的一项为期 24 周的临床研究。研究结果表明,40 mg 非布索坦片、80 mg 非布索坦片、别嘌醇片(300 mg/d)三组治疗 24 周后血尿酸 $\leq 360 \mu\text{mol/L}$ 40 mg 非布索坦片与别嘌醇片(300 mg/d)疗效相当,但较少引起肝功能异常;80 mg 非布索坦片疗效优于别嘌醇片(300 mg/d)。由此可见,非布索坦片降尿酸活性强且不良反应少^[11-12]。

本临床研究结果表明,非布索坦片 40 mg、非布索坦片 80 mg、别嘌醇片 300 mg 三组治疗 24 周后,血尿酸 $\leq 360 \mu\text{mol/L}$ 非布索坦 40 mg 组与别嘌醇 300 mg 疗效相当,但较少引起肝功能异常;非布索坦 80 mg 疗

效优于别嘌醇片 300 mg。由此可见,非布索坦片降尿酸活性强且不良反应少,在治疗高尿酸血症及预防痛风发作具有很大的应用前景。

参 考 文 献

- [1] Okamoto K, Egerb T, Nishino T, et al. An extremely potent inhibitor of xanthine oxidoreductase crystal structure of the enzyme-inhibitor complex and mechanism of inhibition. *J Biolchem*, 2003, 278: 1848-1855.
- [2] Takano Y, Hase-Aoki K, Horiuchi H, et al. Selectivity of febuxostat, a novel non-purine inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase. *Life Science*, 2005, 76:1835-1847.
- [3] Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guideline for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med*, 1984, 25:47-56.
- [4] Becker M, Schumacher Jr HR, Wortmann R, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*, 2005, 353:2450-2461.
- [5] Arellano F, Sacristan JA. Allopurinol hypersensitivity syndrome: a review. *Ann Pharmacother*, 1993, 27:337-343.
- [6] Khosravan R, Grabowski BA, Wu JT, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of febuxostat, a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase, in a dose escalation study in healthy subjects. *Clin Pharmacokinet*, 2006, 45:821-841.
- [7] 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 Clin Pharmacol*, 2006, 46:88-102.
- [8] Becker MA, MacDonald PA, Hunt BJ, et al. Determinants of the clinical outcomes of gout during the first year of urate-lowering therapy. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2008, 27:585-591.
- [9] 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. *Arthritis Rheum*, 2008, 59: 1540-1548.
- [10] 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. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12:R63.
- [11] Whelton A, Macdonald PA, Zhao L, et al. Renal function in gout long-term treatment effects of febuxostat. *Clin Rheumatol*, 2011, 17:7-13.
- [12] 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. *Rheumatology (Oxford)*, 2009, 48:188-194.

(收稿日期:2012-03-26)

(本文编辑:张志巍)

王丽英,赵燕,郑毅,等. 随机双盲三模拟对照多中心临床研究非布索坦降低痛风患者高尿酸水平的疗效和安全性[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版, 2013, 7(7):2798-2803.

中华医学会