

选择性黄嘌呤氧化酶抑制剂非布司他的临床研究进展

李闯东*,姚成娥,沈如杰,唐建飞,何海珍,赵福斌(杭州朱养心药业有限公司,杭州 310011)

中图分类号 R971.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)26-2472-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.26.28

摘要 目的:综述非布司他的药学信息以及其临床研究进展,为非布司他的研究与开发提供参考。方法:查阅近几年国内外关于非布司他的文献,并对这些文献进行分类、整理。结果:非布司他是一种新型的非嘌呤类选择性黄嘌呤氧化酶抑制剂,对于痛风的治疗具有良好的疗效性和安全性。结论:非布司他在治疗痛风上具有良好的应用前景。

关键词 非布司他;痛风;不良反应;肾功能;研究进展

痛风是嘌呤代谢紊乱和(或)尿酸排泄障碍所致血尿酸增高的一组代谢性疾病。临床主要表现为高尿酸血症、痛风性关节炎反复发作、痛风性慢性关节炎和痛风石、痛风性肾病以及肾尿酸结石等。目前我国高尿酸血症的患者人数达到了1.2亿,其中痛风患者超过了7 500万人,而且正以每年

0.97%的速度增加。痛风已成为继糖尿病后的第二大代谢类疾病,并严重危害着人们的生命和健康。

痛风治疗的方法主要有两种,分别是促进尿酸排泄和抑制尿酸合成。临床治疗主要以秋水仙碱、类固醇抗炎药、激素、促进尿酸排泄药(如丙磺舒、磺吡酮及苯溴马隆)和抑制尿

- [6] Koizumi W, Kurihara M, Hasegawa K. Sequence-dependence of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced and recurrent gastric cancer[J]. *Cancer Oncol*, 2004, 12(3): 557.
- [7] Zanellat I, Boidi CD, Lingua G, et al. In vitro anti-mesothelioma activity of cisplatin-gemcitabine combinations: evidence for sequence-dependent effects[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 67(2): 265.
- [8] Moorsel CJ, Pinedo HM, Veerman G, et al. Mechanisms of synergism between cisplatin and gemcitabine in ovarian and non-small-cell lung cancer cell lines[J]. *Brit J Cancer*, 1999, 80(7): 981.
- [9] Kroep JR, Peters GJ, van Moorsel CJA, et al. Gemcitabine-cisplatin: a schedule finding study[J]. *Annals of Oncology*, 1999, 10(12): 1 503.
- [10] Han JY, Lim HS, Lee DH, et al. Randomized phase II study of two opposite administration sequences of irinotecan and cisplatin in patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma[J]. *Cancer*, 2006, 106(4): 873.
- [11] Saka H, Ando Y, Minami H, et al. Sequence effect of docetaxel and carboplatin on toxicity, tumor response and pharmacokinetics in non-small cell lung cancer patients: a phase I study of two sequences[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2005, 55(6): 552.
- [12] Alba E, Martin M, Ramos M, et al. Multicenter randomized trial comparing sequential with concomitant administration of doxorubicin and docetaxel as first-line treatment of metastatic breast cancer: a spanish breast cancer research group (GEICAM-9903) phase III study[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(13): 2 587.
- [13] Ehrhardt H, Schrembs D, Moritz C, et al. Optimized anti-tumor effects of anthracyclines plus vinca alkaloids using a novel, mechanism-based application schedule[J]. *Blood*, 2011, 118(23): 6 123.
- [14] Razek A, Vietti T, Valeriote F. Optimum time sequence for the administration of vincristine and cyclophosphamide in vivo[J]. *Cancer Res*, 1974, 34(8): 1 857.
- [15] Falcone A, Paolo AD, Masi G, et al. Sequence effect of irinotecan and fluorouracil treatment on pharmacokinetics and toxicity in chemotherapy-naive metastatic colorectal cancer patients[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(15): 3 456.
- [16] Bertino JR, Sawicki WL, Lindquist CA, et al. Schedule-dependent antitumor effects of methotrexate and 5-fluorouracil[J]. *Cancer Res*, 1977, 37(1): 327.
- [17] Browman GP, Levine MN, Goodyear MD, et al. Methotrexate/fluorouracil scheduling influences normal tissue toxicity but not antitumor effects in patients with squamous cell head and neck cancer: results from a randomized trial[J]. *J Clin Oncol*, 1988, 6(6): 963.
- [18] Coates AS, Tattersall MH, Swanson C, et al. Combination therapy with methotrexate and 5-fluorouracil: a prospective randomized clinical trial of order of administration [J]. *J Clin Oncol*, 1984, 2(7): 756.
- [19] Mackintosh JF, Coates AS, Tattersall MH, et al. Chemotherapy of advanced head and neck cancer: updated results of a randomized trial of the order of administration of sequential methotrexate and 5-fluorouracil[J]. *Med Pediatr Oncol*, 1988, 16(5): 304.
- [20] Lunardi G, Venturini M, Vannozi MO, et al. Influence of alternate sequences of epirubicin and docetaxel on the pharmacokinetic behaviour of both drugs in advanced breast cancer[J]. *Annals of Oncology*, 2002, 13(2): 280.
- [21] Pankaj B, John LM, Karen F. Phase I and pharmacokinetic study of two sequences of gemcitabine and docetaxel administered weekly to patients with advanced cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2001, 48(2): 95.
- [22] Gil-Delgado MA, Bastian G, Guinet F, et al. Oxaliplatin plus irinotecan and FU-FOL combination and pharmacokinetic analysis in advanced colorectal cancer patients[J]. *Am J Clin Oncol*, 2004, 27(3): 294.

* 工程师。研究方向:药物研发。电话:0571-88052901。E-mail: 44782567@qq.com

(收稿日期:2012-12-01 修回日期:2013-02-25)

酸合成药(别嘌呤醇)为主,耐受性低、副作用多成为其临床应用的瓶颈。研发治疗痛风的新药成为当务之急^[1]。

非布司他(Febuxostat, 商品名:Uloric, 武田北美制药公司)是一个全新的非嘌呤类选择性黄嘌呤氧化酶抑制剂,2009年经美国FDA批准上市,用于长期治疗伴随痛风的高尿酸血症^[2]。本品具有更高的选择性和更强的活性,其有效性和特异性均强于目前治疗痛风的标准药物别嘌呤醇,是40年来首个治疗痛风的高效新药。本文对非布司他的药理学信息以及临床研究新进展进行了综述。

1 作用机制

尿酸是嘌呤代谢的最终产物,嘌呤代谢过程中需要经过黄嘌呤氧化酶(XO)的催化作用。XO属于钼蛋白酶,该酶的钼蝶呤中心是其催化黄嘌呤生成尿酸的关键位点^[3]。非布司他可以通过与该活性位点的紧密结合,并使氧化还原态的钼辅因子保持孤立状态,从而抑制XO与底物的结合,减少尿酸的形成,降低血液中尿酸的水平而达到治疗痛风的作用。因此,非布司他对氧化型和还原型XO具有显著的抑制作用(图1)。与别嘌呤醇相比,非布司他为非嘌呤分子结构(图2),是一种具有高选择性的XO抑制剂,在治疗浓度下不影响嘌呤与嘧啶的合成和代谢。

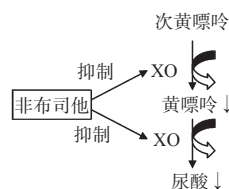


图1 非布司他的作用机制

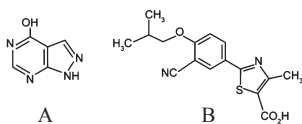


图2 分子结构图

A.别嘌呤醇;B.非布司他

2 药效学

非布司他的临床治疗目标是将伴有高尿酸血症的痛风患者的血清尿酸(UA)水平降低到欧美循证医学指南^[4]推荐的目标,即6 mg/dl(360 mmol/L)以下。对于伴轻、中度肾功能损害的痛风患者无需调整剂量,耐受性良好。非布司他是XO抑制剂,它主要是通过抑制氧化型和还原型XO的活性,减少次黄嘌呤转化成尿酸的量,降低UA,进而起到治疗痛风的作用^[5]。本品仅抑制XO,治疗作用更具根本性。

3 药动学

非布司他口服给药后吸收迅速,约0.8~1.7 h血药浓度达到峰值,呈线性药动学特征,生物利用度为84%。临床研究表明食物或抗酸药的摄入对非布司他的作用无明显影响,因此服用非布司他可以不考虑食物及抗酸药的摄入^[6]。非布司他的半衰期大约为5~8 h,稳态时的表观分布容积约为50 L。非布司他与血浆蛋白结合率为99%,主要与白蛋白结合。

非布司他主要通过肝脏代谢,其代谢产物经尿液和粪便排出。非布司他在体内的代谢途径主要有两条,一条是通过与尿苷二磷酸葡萄糖醛酰转移酶(UGT)结合(22%~44%),

另一条是通过细胞色素P₄₅₀(CYP)氧化代谢(2%~8%)^[7]。

4 药物相互作用

研究报道显示,非布司他分别与秋水仙碱、某些非甾体抗炎药(如萘普生、吲哚美辛)同时服用,它们的血药峰浓度(c_{max})和药-时曲线下面积(AUC)的变化均无统计学意义,因此在和这些药物联用时不需要调整剂量。另外,非布司他分别和氢氯噻嗪、华法林、地昔帕明或其他细胞色素P₄₅₀(CYP)2D6底物同时服用,其药动学也无明显变化,无需调整相应的临床给药剂量。

目前关于非布司他和通过XO代谢药物(如硫唑嘌呤、巯嘌呤、胆茶碱)的相互作用尚无研究,但临床上不推荐同时使用^[8-9]。非布司他作为XO抑制剂,可能会抑制XO介导的硫唑嘌呤、巯嘌呤以及胆茶碱的代谢,导致这些药物在血浆中的浓度升高,进而产生毒性。

5 药品不良反应(ADR)

Ⅲ期临床研究(APEX、FACT和CONFIRMS)结果表明,治疗期间的ADR的发生率差别不是很大。非布司他最常见的ADR是上呼吸道感染、肌与骨骼以及相关组织异常、关节相关异常以及腹泻。此外,如肝脏和皮肤ADR的反应程度大多比较轻,对生命体征无太大的影响。长期治疗的研究结果显示,非布司他具有较好的耐受性,长期使用ADR的发生率不随治疗时间的延长而增加,同时不会产生新的ADR。

非布司他的严重ADR为心血管疾病。对于具有潜在的心血管病史或危险因素的患者,非布司他的心血管副作用[经评定的抗血小板试验者协作组(APTC)事件,包括非致死性心肌梗死、非致死性中风以及心血管死亡]的发生率高于别嘌呤醇,但是两者之间并无显著差异^[10-11]。心血管ADR的发生率和非布司他剂量没有关系,且不随治疗时间的延长而增加。

非布司他的上述不良反应与常规剂量的别嘌呤醇相似,所以对于别嘌呤醇治疗有效的高尿酸血症患者,非布司他目前还没有显现较之别嘌呤醇的显著优点或益处^[12]。

6 最新研究进展

6.1 长期使用对肾功能的影响

最近的流行病学报告^[13]显示,高尿酸血症对于慢性肾功能衰竭的产生具有独特的作用。

FOCUS研究是迄今为止为期最长的评估痛风患者使用非布司他进行治疗的临床研究试验。但是该试验设计也存在一定的缺陷,主要是受试者仅接受了非布司他,因此不能对非布司他和别嘌呤醇进行比较。Whelton A等^[14]对该项研究数据建立了数学模型,用以研究痛风患者的尿酸浓度降低对肾小球滤过率(GFR)的影响。模型主要通过MDRD方程和CKD-EPI方程计算GFR,两种计算方法的结果极为相似。研究结果显示维持和改善的GFR与UA的减少量呈正相关关系。受试者的UA每降低1 mg/dl,GFR就会有相应的1 ml/min的改善。考虑年龄介于30~80岁之间的健康成年人每年的GFR减少量为0.8 ml/min,一个GFR基线为65 ml/min的痛风患者和经过5年治疗的UA持续下降7 mg/dl的患者将不会有GFR的减少,即可以维持肾功能。因此,长期使用非布司他进行治疗,可以维持、甚至会改善肾功能。

日本学者^[15]对伴肾功能受损的患者也进行了长期临床研究,研究数据显示,对于长期接受非布司他治疗伴轻、中度肾功能受损的受试者的肾功能副作用的发生率低于正常的痛风

患者,可以维持、改善肾功能。但对伴有重度肾功能受损的受试者长期使用非布司他的使用经验比较少,安全性尚未确立。因此,对于有重度肾功能损害的患者在使用非布司他时需谨慎。

6.2 对非高龄和高龄患者的安全性和有效性评价

Becker MA 等^[16]对 CONFIRMS 研究的数据进行了二次分析用以评价非布司他对非高龄和高龄患者的安全性和有效性。分析结果显示,虽然高龄(年龄 ≥ 65)受试者的发病率明显高于非高龄受试者(年龄 < 65)且使用较多的伴随药物,但是非布司他和别嘌醇对于高龄痛风患者具有更好的耐受性。对于正常或伴轻、中度肾功能损害的高龄和非高龄受试者,非布司他 80 mg 的尿酸降低疗效均优于非布司他 40 mg 及常规剂量的别嘌醇。

先前日本的一项研究^[15]比较了分别服用非布司他 40 mg 和 60 mg 的非高龄患者和高龄患者的尿酸降低疗效。研究结果显示,对于非高龄患者,高剂量的非布司他具有更好的疗效,且服用非布司他的高龄受试者的疗效优于非高龄受试者。但是在高龄受试者中并没有发现高剂量具有更好的疗效这一优势,可能是因为这一类受试者的人数比较少($n=5$)。

值得注意的是,在高龄痛风受试者中,有 98% 的患者都伴有一定程度的肾功能损害[肌酐清除率(CLCr) < 90 ml/min]。这一数据远远高于患肾功能疾病的人群估计值,说明了 UA 的升高与肾脏损害之间存在一定的病理关系^[16]。因此,使用非布司他或别嘌醇治疗伴肾功能损害的痛风患者,在使 UA 降低的同时会保持肾功能的稳定甚至使肾功能得到明显的改善。

6.3 对伴心血管(CV)疾病的痛风患者的 CV 安全性评价

伴 CV 疾病的痛风患者在老年受试者中明显高于年轻受试者。因此,不难理解,老年受试者的 CV ADR 的发生率较年轻受试者要高。这不仅是因为年龄的增长,还和高尿酸血症有关^[17-19]。先前的 CONFIRMS 双盲试验对包括 CV 在内的所有 ADR 进行了评价。试验数据分析结果表明,这些 ADR 的发生和降低尿酸疗法之间没有直接的关系^[20]。正常受试者和伴随潜在 CV 风险或 CV 疾病的受试者的 ADR 之间没有任何差异。

随后,CARES 研究确定了非布司他和别嘌醇对于伴 CV 风险的痛风患者的 CV 安全性概况^[21]。该研究对 1/3 的人口进行了随机研究。研究结果显示,非布司他对于伴高 CV 风险的痛风患者的 CV 安全性结果可用于计算更常见、更低风险的伴高尿酸血症的痛风的 CV 风险人群的风险/受益比。

7 结论

非布司他作为一个新型的非嘌呤类 XO 抑制剂,具有更显著的效果,能够更有效地使尿酸降低至目标水平。其在欧洲被批准用于治疗已发生过尿酸盐沉积、存在或既往有痛风石和/或痛风关节炎病史患者的慢性高尿酸血症^[2]。该药对涉及嘌呤和嘧啶代谢的其他酶类的活性无明显作用,ADR 较小,因此在治疗痛风上具有良好的应用前景。

参考文献

[1] 洪霞,逯再峰.痛风的药物治疗新进展[J].中国药房,2011,22(46):4 405.
[2] European Medicines Agency. *AdenuricTM (febuxostat)*: EP-AR-product information[EB/OL].[2011-01-22].http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Pro-

[duct_Information/human/000777/WC500021812.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000777/WC500021812.pdf).

[3] 刘林林,曾彩雯,何芳,等.非布司他的药理作用、药代动力学及临床研究进展[J].南昌大学学报:医学版,2012,52(8):88.
[4] Zhang W, Doherty M, Pascual E, *et al.* EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: management. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65(10): 1 312.
[5] Ernst ME, Fravel MA. Febuxostat: a selective xanthine oxidase/xanthine-dehydrogenase inhibitor for the management of hyperuricemia in adults with gout [J]. *Clinical Therapeutics*, 2009, 31(11): 2 503.
[6] Khosravan R, Grabowski BA, Wu JT, *et al.* Effect of food or antacid on pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat in healthy subjects [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2008, 65(3): 355.
[7] 张玉秋.治疗高尿酸血症致慢性痛风的新药非布司他[J].中国药物与临床,2011,11(12):1 406.
[8] Hamburger M, Baraf HS, Adamson TC, *et al.* Recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia [J]. *Postgrad Med*, 2011, 123(6 Suppl 1): 3.
[9] 韩茨,朱翊,傅得兴.非布司他治疗高尿酸血症伴痛风的药理与临床评价[J].中国新药与临床杂志,2010,29(8): 635.
[10] Takeda Pharmaceuticals North America, Inc. *ULORICTM (febuxostat)*: prescribing information [EB/OL].[2011-01-22]. <http://general.takedapharm.com/content/file/PI.pdf?applicationCode=3f8eb050-0baf-42e3-905f-d1f406875b9c&fileTypeCode=ULORICPI>.
[11] Edwards NL. Febuxostat: a new treatment for hyperuricaemia in Gout [J]. *Rheumatology*, 2009, 48(Suppl 2): ii15.
[12] 马培奇.降尿酸药物研究进展[J].上海医药,2012,33(3): 18.
[13] Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, *et al.* Elevated uric acid increases the risk for kidney disease [J]. *Am Soc Nephrol*, 2008, 19(12): 2 407.
[14] Whelton A, Macdonald PA, Zhao L, *et al.* Renal function in gout long-term treatment effects of febuxostat [J]. *Journal of Clinical Rheumatology*, 2011, 17(1): 7.
[15] 日本病院薬剤師会.医薬品インタビューフォーム[S].東京:帝人ファーマ株式会社,2011:31-33.
[16] 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 and Nucleic Acids*, 2011, 30(12): 1 011.
[17] Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease [J]. *Circulation*, 2007, 116(8): 894.
[18] Colvine K, Kerr AJ, McLachlan A, *et al.* Cardiovascular disease risk factor assessment and management in gout:

我院胸心外科抗菌药物应用评价与筛选模型的建立[△]

潘雁^{1*}, 卜书红², 张健², 朱珺^{1#} (1. 上海市胸科医院药剂科, 上海 200030; 2. 上海交通大学医学院附属新华医院药剂科, 上海 200092)

中图分类号 R969.3; R287 文献标志码 B 文章编号 1001-0408(2013)26-2475-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.26.29

摘要 目的: 规范抗菌药物临床应用, 建立抗菌药物评价和筛选模型。方法: 结合我院胸心外科临床常见致病菌的耐药性, 比较同类抗菌药物的有效性、药动学特性和安全性3个指标, 建立一套抗菌药物筛选的标准方法和模型。结果: 筛选出与胸心外科预防感染、治疗感染相匹配的抗菌药物品种50个, 其中抗细菌品种45个, 必选品种30个, 备选品种15个; 抗真菌品种5个。品种构成符合相关文件规定, 并能满足临床需要。结论: 该模型适合医疗机构用于抗菌药物目录遴选。

关键词 抗菌药物; 胸心外科; 评价; 模型

Establishment of Antibiotics Evaluation and Screening Model in Thoracic Surgery Department of Our Hospital

PAN Yan¹, BU Shu-hong², ZHANG Jian², ZHU Jun¹ (1. Dept. of Pharmacy, Shanghai Chest Hospital, Shanghai 200030, China; 2. Dept. of Pharmacy, Xinhua Hospital, Medical College of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200092, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a model of antibiotics evaluation and screening in order to standardize clinical use of antibiotics. METHODS: Combined with drug resistance of common pathogenic bacteria in cardiothoracic surgery department of our hospital, the effectiveness, pharmacokinetic characteristics and safety were compared, and standard method and model of antibiotics screening had been established. RESULTS: 50 antibiotics were chosen to be used for infection prevention and treatment in thoracic surgery department, among which there were 45 antibiotics, including 30 necessary types and 15 alternative types, and 5 antifungal agents. Selected types were in line with relevant regulations and documents and met the clinical demand. CONCLUSIONS: This model is suitable for the selection of antibiotics list in medical institutions.

KEY WORDS Antibiotics; Thoracic surgery; Evaluation; Model

为规范抗菌药物临床合理应用, 卫生部相继出台了《抗菌药物临床应用指导原则》(简称《指导原则》)、《抗菌药物临床应用管理办法》(简称《管理办法》)、《卫生部办公厅关于抗菌药物临床应用管理有关问题的通知》(简称“38号文件”), 并于2011年发布了《卫生部办公厅关于做好全国抗菌药物临床应用专项整治活动的通知》(简称“56号文件”), 要求医疗机构严格控制抗菌药物购用品规数量, 对各级医院抗菌药物品种数、

各类别抗菌药物品种数也作了严格规定。目前, 各级医院在执行文件要求、筛选抗菌药物时常缺乏客观标准, 普遍采用的方式是: 征求并汇总临床意见, 根据临床意见对抗菌药物进行排名, 或结合医院行政职能部门的意见进行筛选。这种筛选方式缺乏统一的标准, 有一定的局限性, 如某些临床必需但使用面不广的品种可能不被选入。上海市胸科医院(简称“我院”)是一家胸心疾病专科医院, 本文拟建立胸心外科抗菌药

an analysis using guidelinebased electronic clinical decision support[J]. *N Z Med*, 2008, 121(1 285): 73.

[19] Holme I, Aastveit AH, Hammar N, *et al.* Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417, 734 men and women in the apolipoprotein

mortality risk study (AMORIS) [J]. *J Intern Med*, 2009, 266(6): 558.

[20] 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.

[21] White WB, Chohan S, Dabholkar A, *et al.* Cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular comorbidities [J]. *American Heart Journal*, 2012, 164(1): 14.

△ 基金项目: 上海医院药学科科研项目基金资助(No.2011-YY-02-01)
* 副主任药师。研究方向: 临床药学。电话: 021-22200000-2034。E-mail: sispan@126.com
通信作者: 主任药师。研究方向: 临床药学。电话: 021-22200000-2031。E-mail: jone_zhu@163.com

(收稿日期: 2013-01-18 修回日期: 2013-02-22)