

· 高尿酸血症/痛风相关代谢性疾病专栏 ·

痛风合并慢性肾脏疾病的药物治疗

张睿 刘帅辉 于珮

【摘要】 慢性肾脏疾病(CKD)正困扰越来越多的痛风患者,是痛风最常见的合并症。然而,目前痛风和 CKD 的随机对照试验比较有限,并且指南并没有明确的痛风合并 CKD 患者的用药指导。痛风的治疗主要是控制痛风发作以及降尿酸治疗。非甾体类抗炎药物和秋水仙碱是急性痛风发作的一线治疗药物。然而,对于 CKD 患者,非甾体类抗炎药物因肾损伤并不被推荐。同样,秋水仙碱的毒性在 CKD 患者中是加剧的,其剂量应根据肾功能情况酌减。类固醇激素的使用也需要权衡利弊,因此免疫治疗可能成为未来治疗手段的重要方面。别嘌醇、非布司他、促尿酸排泄药物及聚乙二醇重组尿酸酶用于控制急性发作后的高尿酸血症。然而,因 CKD 患者需要限制别嘌醇剂量,从而影响了其疗效。聚乙二醇重组尿酸酶有待进一步研究,非布司他未曾在肌酐清除率 $<30\text{ ml/min}$ 的患者中研究。

【关键词】 痛风;高尿酸血症;慢性肾脏疾病;药物治疗

基金项目:天津市科委科技支撑计划重点项目(13ZCZDSY01300);天津市卫计委重点攻关项目(15KG101)

Drug therapy of gout combined with chronic kidney disease Zhang Rui, Liu Shuaihui, Yu Pei. Department of Kidney Dialysis, Key Laboratory of Hormones and Development (Ministry of Health), Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, Tianjin Metabolic Diseases Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Corresponding author: Yu Pei, Email: peiyu@tmu.edu.cn

【Abstract】 Chronic kidney disease(CKD) is the most common comorbidity of gout that increasingly plagues patients these years. However, data from randomized controlled trials in patients with gout and CKD are limited, and there is no explicit treatment guidance in guidelines for management of patients with gout and CKD. The goals of gout treatment are to control pain and lower the level of serum urate. Though nonsteroidal anti-inflammatory drugs(NSAIDs) and colchicine are used to treat acute gout flares as the first line medications, NSAIDs are not recommended in patients with CKD for the kidney injury. Similarly, the toxicity of colchicine is increased in patients with CKD that means the dosage should be decreased moderately based on the level of kidney function. We should also weigh the advantages and disadvantages for steroid hormone therapy, which suggests changes in immunotherapy might be necessary. Allopurinol, febuxostat, uricosuric agents and pegloticase are all effective agents for the hyperuricemia secondary to acute gout flares. Nevertheless, in patients with CKD, the efficacy of allopurinol is unsatisfied due to its limited dosage, and the pegloticase requires further study, while little research has been done on febuxostat in patients with creatinine clearance rate less than 30 ml/min .

【Key words】 Gout; Hyperuricemia; Chronic kidney disease; Drug therapy

Fund program: Tianjin Science and Technology Support Key Program of Science and Technology Committee (13ZCZDSY01300); Tianjin Health Development Planning Commission Key Research Program (15KG101)

近几年,痛风的发病率及患病率逐年增加^[1-3]。痛风可合并多种并发症,如慢性肾脏疾病(CKD)、

高血压、代谢综合征、糖尿病及充血性心力衰竭等^[1-3]。其中,肾脏损害不仅是原发性痛风患者的常见并发症,也是严重并发症,是导致原发性痛风患者生活质量下降甚至死亡的主要原因之一。CKD 患者因肾小球滤过率(GFR)的减少会发生高尿酸血症^[4-7]。高尿酸血症和尿中尿酸过饱和,使尿酸盐沉积到肾小管管腔或间质中,导致急性炎症反

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2016.02.003

作者单位:300070 天津医科大学代谢病医院肾透析科,天津医科大学代谢病医院内分泌研究所,卫生部激素与发育重点实验室,天津市代谢性疾病重点实验室

通信作者:于珮,Email:peiyu@tmu.edu.cn

应^[8]。而随着肾脏痛风石的形成, GFR 明显下降^[9]。流行病学研究表明高尿酸血症与 CKD 进展至终末期肾病相关^[10]。美国国家健康与营养调查 2007—2008 年纳入痛风患者 5 707 例, 发现痛风患者合并 CKD 所占比例大。其中, CKD 2 级及以上者占 71.1%, 3 级及以上占 19.9%, 比不伴痛风的 CKD 患者比例增高。而当血尿酸水平明显升高 (>10 mg/dl) 时, CKD 2 级及以上者占 86%, 比低血尿酸水平 (<4 mg/dl) 患者的肾病发生率显著升高^[11-12]。

早期诊断和及时治疗能延缓或阻止肾功能不全的发生及进展, 可以明显改善预后, 对提高原发性痛风患者的生活质量, 降低病死率有重大意义^[2-3]。然而, 目前临床痛风患者的管理并不规范^[13-14]。尚无指南(如欧洲抗风湿病联盟、英国风湿病学会和英国风湿病健康专家组)针对痛风合并肾功能不全的患者提供明确的治疗方案^[15-17]。目前痛风治疗主要包括两方面内容: 治疗痛风发作时疼痛和炎症反应; 预防痛风发作, 降低血尿酸 <6 mg/dl ($357 \mu\text{mol/L}$)。无论是否合并 CKD, 痛风患者均需要终身降尿酸治疗, 除非不耐受或出现不良反应^[18-19]。

1 急性痛风合并 CKD 的药物治疗

急性痛风关节炎发作以疼痛、肿胀、发热、变红及受累关节活动受限为特点, 而临床中未发展至痛风足的病例常被误诊。急性痛风关节炎的治疗选择包括非甾体类抗炎药 (NSAIDs)、秋水仙碱、类固醇激素^[15, 20]。无 CKD 患者急性痛风发作时需予抗炎治疗, 待症状稳定后予降尿酸治疗, 同时继续予抗炎药物预防治疗 4~8 周直至尿酸 <6 mg/dl ($357 \mu\text{mol/L}$)。合并 CKD 患者痛风发作不仅需要咨询风湿病专家, 还要请肾科医生会诊^[18]。

1.1 NSAIDs NSAIDs 即选择性或非选择性环氧合酶-2 抑制剂, 是急性痛风发作的首选药物之一。由于其对肾脏的不良反应, 并不被推荐 NSAIDs 用于 CKD 患者^[21]。NSAIDs 影响肾脏功能可能是通过抑制血管扩张前列腺素, 引起肾脏入球动脉收缩, 从而减少肾脏血流。同时 NSAIDs 还促进急性和慢性肾损伤(如肾小管坏死、间质性肾炎、水钠潴留、高血压、高钾血症、白蛋白尿等), 最终加剧 CKD 的

进展^[22]。不仅如此, NSAIDs 的应用可能会增加 CKD 患者的心血管疾病风险。一项病例对照研究发现, 长时间应用 NSAIDs, 与不应用此药物组相比, 患者发生心房颤动或心房扑动的风险增加^[23]。尽管短期应用 NSAIDs 可能对于无心力衰竭、糖尿病或高血压等轻度肾功能不全患者是耐受的, 但仍需时刻关注其安全性, 因为缺乏指南推荐其用于 CKD 人群的安全剂量^[21, 24]。CKD 3 期以上 (GFR <60 ml/min) 患者避免或禁用 NSAIDs 药物, 避免长期或每日高剂量使用。CKD 1~2 期 (GFR >60 ml/min) 患者痛风发作可谨慎使用 NSAIDs, 避免长期或每日高剂量使用^[21, 25]。

1.2 秋水仙碱 秋水仙碱早期用于痛风发作时, 控制症状的速度快。2012 美国风湿病协会 (ACR) 指南指出, 急性痛风发作 36 h 内服用秋水仙碱, 而前驱期应用可阻止痛风发作。肾功能不全时仍为一线药物, 但要减量, 因肾功能不全会显著减少其清除率、增加药物毒性。多达 20% 的口服药物是通过肾脏原样排泄, 而在严重肾功能衰竭患者中, 秋水仙碱的半衰期是正常肾功能患者的 2~3 倍。同时, 秋水仙碱不能通过透析清除, 因此, 其毒性在 CKD 患者中是加剧的^[24]。

正常肾功能患者急性痛风发作时秋水仙碱用量为首次剂量 1.2 mg, 1 h 后 0.6 mg。肌酐清除率 (Ccr) 小于 80 ml/min 时, 应严密监测不良反应。秋水仙碱可用于 CKD 1~2 期 (GFR >60 ml/min) 急性痛风发作及预防, 而 CKD 3~5 期 (GFR <60 ml/min) 时, 秋水仙碱因毒性增加必须减量使用。秋水仙碱按肾功能不全程度减量方法: Ccr >50 ml/min: 0.6 mg, 每日 2 次; Ccr 35~50 ml/min: 0.6 mg, 每日 1 次; Ccr 10~34 ml/min: 0.6 mg, 每 2~3 天 1 次; Ccr <10 ml/min 或严重肝损伤时禁用。对于严重 CKD, 治疗不能超过 2 周 1 次。对于透析患者, 总推荐剂量应减量至每次 0.6 mg, 且重复治疗不能超过 2 周 1 次。

临床上需重视秋水仙碱毒性。常见的秋水仙碱中毒的危险因素有年龄 >75 岁、合用他汀类、肾移植、血液透析、肾功能不全。除了常见的他汀类药物, 秋水仙碱与其他药物同时作用, 也可能会引发严重的药物间相互作用, 如已报道的克拉霉素、红霉

素、环孢霉素、他克莫司、异博定、非索非那定、组胺 H2 受体阻断剂、非诺贝特、抗肿瘤药物、蛋白酶抑制剂和三环类抗抑郁药物^[26]。研究报道,秋水仙碱与环孢霉素、类固醇或他汀类药物同时应用会出现神经肌肉病变,包括横纹肌溶解及肌肉毒性^[27]。其他不良反应有肝毒性、心脏毒性(心律失常、休克等)、骨髓抑制以及急性胰腺炎^[26]。

1.3 类固醇激素 类固醇激素是 CKD 患者急性痛风发作的有效的一线治疗药物。可用于终末期肾病及肾移植患者痛风发作及预防^[18]。欧洲抗风湿病联盟指南中推荐 CKD 患者的痛风发作可经关节内注射长效激素^[15]。随机对照试验表明,给予 30~35 mg/d 泼尼松龙治疗 5~6 d,疗效与 NSAIDs 等同^[28-29]。激素适于其他药物不耐受或有肾和(或)胃肠道禁忌证时,可经口服、关节内、肌肉注射、静脉等途径给药,但长期静脉给药会使痛风石增多,同时需要注意其他不良反应,包括高血压、糖尿病等,部分患者甚至短期、少量的应用也会出现不良反应^[30]。关节内注射时,需排除感染性关节炎。

1.4 促肾上腺皮质激素 促肾上腺皮质激素也是一种治疗的选择,尽管还未被广泛认可。可通过皮下注射、肌肉注射、静脉内给药,口服效果不佳。会引起水钠储留等不良反应^[31-32]。

1.5 白细胞介素(IL)-1 受体拮抗剂 急性痛风关节炎伴透析患者的死亡率是无痛风的透析患者的 1.5 倍^[33]。GFR 减少及透析患者常用药物(如利尿剂、环孢素等)会增加血尿酸水平。同时,约 13% 肾移植患者有新发痛风^[34]。肾移植患者降尿酸药物的不良反应风险常大于获益,所以其治疗常常受限。因此,免疫疗法可能成为急性痛风治疗的重要手段^[34]。

研究显示,促炎因子 IL-1 β 受体抑制剂阿那白滞素、卡那单克隆抗体、利纳西普均与治疗痛风相关。当尿酸晶体在关节中沉积,IL-1 β 水平升高,介导炎性反应及关节的损伤^[35]。然而 CKD 患者应用此类药物的证据有限。CKD 4~5 期患者不适用。另外,IL-1 受体抑制剂可能增加感染风险。

一项开放性研究中,连续给予急性痛风患者 100 mg 阿那白滞素 3 d,10 例常规治疗无效者的症状有明显改善,且没有出现感染^[36]。值得注意的是,阿那白滞素是通过肾脏排泄的,肾功能不全患者

发生药物中毒的风险会加大,因此有待进一步研究。

卡那单克隆抗体是 IL-1 β 特异性受体,其半衰期相对较长。在一项多中心、双盲、对照试验中,给予卡那单克隆抗体单次剂量 150 mg 组痛风症状快速且持久地缓解,同时痛风的复发率低,均显著优于 40 mg 曲安奈得对照组^[37]。

2 CKD 患者的降尿酸药物治疗

降尿酸治疗应在急性痛风发作时启动,治疗期间应每 2~5 周常规监测血尿酸水平。当达到血尿酸目标值还需要继续监测(每 6 个月 1 次)。目标值最少达到 <6 mg/dl。尿酸石形成后并不建议首选促尿酸排泄单药治疗。尿酸水平升高提示尿酸的过量生成,同样也是促尿酸排泄治疗的禁忌,故尿酸应于治疗前测定。于治疗中也应监测尿酸水平。合并有 CKD 的痛风患者在控制急性痛风发作后 4~8 周直至尿酸 <6 mg/dl (357 μ mol/L),应终身降尿酸治疗,除非不耐受或出现不良反应^[18]。

降尿酸药物治疗包括别嘌呤醇、非布司他、丙磺舒、苯溴马隆、聚乙二醇重组尿酸酶等。

2.1 别嘌呤醇 别嘌呤醇是正常或受损肾功能患者降尿酸的长期治疗药物。其活性代谢物羟嘌呤通过肾脏排泄,在肾损伤患者中可积聚,增加严重过敏反应风险。故别嘌呤醇对肾功能不全患者受限。

目前指南推荐起始低剂量(如 100 mg/d)、逐渐加至维持量,并要调整 CKD 患者的使用剂量。当 GFR < 10 ml/(min \cdot 1.73m²) 时,减至 25% 常规剂量(300 mg/d);当 GFR 10~50 ml/(min \cdot 1.73m²) 时,减至 50% 常规剂量;当 GFR > 50 ml/(min \cdot 1.73m²) 时,减至 75% 常规剂量^[21,38]。其实,当每日最大用量达 300 mg 时,高尿酸血症常不能被充分控制^[39]。并没有证据表明无症状高尿酸血症的 CKD 患者推荐别嘌呤醇治疗。

别嘌呤醇引起的超敏综合征在肾功能受损时更易出现,所以 CKD 患者应密切监测其潜在的致死性^[39]。别嘌呤醇的超敏反应达 0.1%,死亡率为 20%。为避免超敏反应,可检测 B5801 基因。别嘌呤醇常见的不良反应为皮疹,当与氨苄西林、阿莫西林、噻嗪类利尿剂或血管紧张素转换酶抑制剂合用时风险增加^[40]。

2.2 非布司他 非布司他是黄嘌呤氧化酶抑制剂,用于控制痛风患者的慢性高尿酸血症。推荐的起始剂量为40 mg/d。如果患者2周后血尿酸没有达到6 mg/dl以下,可增加剂量至80 mg/d。非布司他经肝脏代谢,对轻、中度肾功能不全者的疗效优于别嘌呤醇,安全性相同。Ccr > 30 ml/min时不需减量。Ccr < 30 ml/min时,使用证据不足^[41]。非布司他适于别嘌呤过敏、不耐受或失败者,不适于肝损害、冠心病和心力衰竭者。使用时应注意黄嘌呤性结石的风险。

2.3 排尿酸药物 丙磺舒可长期用于预防急性痛风发作的高尿酸血症管理,是降尿酸单药治疗的首选^[15]。正常肾功能患者,丙磺舒推荐起始剂量250 mg,1天2次,使用1周后加量为500 mg,1天2次。丙磺舒对CKD患者的疗效减弱,所以剂量增加至2 000 mg/d。Ccr < 50 ml/min时不推荐。当Ccr < 30 ml/min时,丙磺舒无效。肾结石为禁忌证^[15]。

苯溴马隆降尿酸的达标率可高达92%,明显优于别嘌呤醇(35%)^[42]。苯溴马隆通过胃肠道吸收,肝脏代谢,去卤化,其代谢产物具有排尿酸作用,主要以原型和代谢产物与葡萄糖醛酸结合,通过胆汁和粪便排泄。6%的苯溴马隆以葡萄糖苷酸化结合物经过尿道排出,因此不会过多的增加肾脏负担,仅需Ccr > 20 ml/min(Ccr < 60 ml/min者推荐50 mg/d)。研究入选1 061例使用苯溴马隆的痛风及高尿酸血症患者,观察苯溴马隆对肾功能不全患者的降尿酸效果,发现对GFR ≥ 30 ml/(min · 1.73m²)的患者,苯溴马隆能很好的使尿酸达标,并且降尿酸效果与肾功能正常患者相同。对于GFR < 30 ml/(min · 1.73m²)的重度肾功能不全患者也有显著的疗效。但由于尿酸滤过的限制,苯溴马隆的达标没有理想的那么显著。可以说,苯溴马隆比较适用于轻、中度肾功能不全的高尿酸或痛风患者。而此时对于重度肾功能不全患者用其他降尿酸药物均受到很大的限制,苯溴马隆具有一定的优势。重要的是,使用苯溴马隆治疗高尿酸血症对GFR无明显影响,不加重肾损伤^[43]。Ccr 20 ~ 40 ml/min的患者可以增加剂量提高疗效。对大鼠的研究显示,环孢素A可诱发尿酸性肾病,表现为轻度高尿酸血症以及间质纤维化,微动脉透明样变和肾小管萎缩。采用苯溴马隆治疗

后,可起到良好的肾脏保护作用。100 mg可用于服用环孢素A的肾移植患者^[44]。

苯溴马隆及其代谢产物主要通过胆道排泄,因为肝脏细胞色素P450 2C9基因多态性,亚洲人群极少发生肝功能损伤,故在中度肝硬化患者中无需调整剂量。

苯溴马隆通过细胞色素P450 2C9进行转化代谢,此代谢途径比经过P450 3A4途径少见,故苯溴马隆(立加利仙)药物间的相互作用极小,水杨酸盐、吡嗪酰胺、阿司匹林和苯磺唑酮使苯溴马隆排尿酸减弱,与华法令和双香豆素合用时可增加抗凝作用。有尿酸结石者属相对禁忌证。

家族性青少年尿酸性肾病是一种由于尿调节素基因突变引起的遗传学疾病,以慢性和进行性肾功能衰竭为显著特征。对母子家族性青少年尿酸性肾病患者长达68个月的临床研究显示,苯溴马隆适用于家族性青少年尿酸性肾病患者,是一种针对病因的治疗,疗效明显优于别嘌呤醇。

2.4 聚乙二醇重组尿酸酶 即重组的聚乙二醇化的尿酸酶形式,是常规治疗无效的慢性痛风的选择之一。治疗痛风时,痛风石消失快(耗竭尿酸池),但诱发痛风发作多。输液前预先使用抗过敏药,静滴时间大于2 h。其他不良反应有发热、贫血、过敏(2%~5%)、胃肠不适、非心源性胸痛或肌痉挛。禁忌证为葡萄糖6磷酸酶缺乏者及充血性心力衰竭。推荐剂量为8 mg静脉注射,每2周1次。可迅速降低血尿酸水平,效果持久,可作为长期预防药物。但目前并没有研究用于肾损伤的患者且价格昂贵。

综上所述,痛风合并CKD的治疗是具有挑战性的,尚无明确的指南指导临床医生。与此同时,临床中个体化病例使得治疗更加复杂,如患者合并有心血管疾病、糖尿病、高血压等。在CKD患者中,最常见的急性痛风治疗只能应用于有限的患者,或减少剂量以避免患者不耐受或肾功能受损加重,这种情况下,往往达不到治疗目标。仍需要大量临床研究及随机对照试验以发现和探讨新生物治疗手段的安全性及有效性。随着痛风和CKD机制的明确,应联合风湿病及肾病专家共同接受CKD患者痛风治疗这一挑战。附表1,介绍CKD患者痛风发作及降尿酸治疗的药物选择。

表 1 CKD 患者痛风发作及降尿酸治疗的药物选择

药物	无 CKD 者	CKD1 ~ 2 期	CKD3 ~ 5 期	终末期肾病患者	肾移植患者
NSAIDs	一线治疗	耐受性好	吲哚美辛 50 mg, 每日 3 次	务必谨慎短期用, 避免长期或每日高剂量用, 避免口服(可外用)	如有残存肾功能, 也不推荐口服(而可外用)慎用, 尤其移植肾功能受损者; CKD3 期以上者避免使用
秋水仙碱	一线治疗 风险/效益比低 首剂 1.2 mg, 1 h 后 0.6 mg	轻、中度肾损害 (CCr > 30 ml/min), 按推荐剂量, 不需调整, 但应严密监测不良反应	建议用其他药物。可用, 但 2 周内不超过 1 次用药疗程, 痛风发作需重复疗程时, 应换其他方案	不能通过透析清除, 故不良反应增加, 对于透析患者, 推荐总剂量减至单次用 0.6 mg, 且 2 周内不能超过 1 次	剂量逐步增加直到胃肠道不良反应出现, 起始剂量 0.6 mg, 每 6 h 1 次, 出现胃肠道不良反应时, 剂量降低到 0.6 mg, 每日 1 ~ 2 次, 并依 Ccr 水平调整剂量, 同 CKD 患者
糖皮质激素	有效的二线治疗药, 泼尼松 30 ~ 35 mg/d, 或其他激素同等剂量	急性发作时的首选治疗	绝对必要时谨慎使用, 警惕高血压、糖尿病等并发症	需关节内注射时, 需关节穿刺排除感染性关节炎	口服强的松 0.5 ~ 1.0 mg/(kg · d), 3 ~ 7 d, 减量维持 14 d
促肾上腺皮质激素	单次肌肉注射剂量 25 ~ 80 单位, 24 ~ 72 h 后可能要再注射 1 次, 或急性小单关节炎者皮下注射 25 单位, 一旦多关节或大关节受累肌肉或静脉注射 40 单位	由于水钠潴留, 谨慎使用	由于水钠潴留, 谨慎使用	由于水钠潴留, 谨慎使用	40 ~ 80 单位肌肉注射, 必要时可重复。易出现水钠潴留, 需谨慎用
别嘌醇	推荐用于长期降尿酸治疗, 低剂量开始, 逐渐加量。起始量 100 mg/d, 后按需每 2 ~ 4 周加量 100 mg/d。最大量可超过 300 mg/d (2012 ACR 指南)。平均剂量: 关节炎轻度 200 ~ 300 mg/d; 中重度 400 ~ 800 mg/d。需监测不良反应(皮疹、瘙痒、转氨酶升高等)	根据 Ccr 和 CKD 进展情况调整剂量, Ccr > 50 ml/min 为正常剂量的 75%, Ccr 10 ~ 50 ml/min 为正常剂量的 50%, 降低剂量可减少过敏综合征发生	根据 CKD 严重程度和别嘌醇耐受情况, 减量至每日 100 mg, 每周 600 mg 或更少。同时服用硫唑嘌呤或巯基嘌呤患者禁用别嘌醇, 如使用要密切监测不良反应。CKD4 期以上开始剂量为 50 mg/d (2012 ACR 指南)	Ccr 10 ~ 20 ml/min: 200 mg/d; Ccr < 10 ml/min: 每日剂量不超过 100 mg/d; Ccr < 3 ml/min: 用药间隔延长	起始剂量减少至 100 ~ 200 mg/d
非布司他	与别嘌醇 300 mg/d 相比, 更安全有效, 剂量 40 或 80 mg/d	轻至中度 CKD 者, 比低剂量别嘌醇更有效, Ccr > 30 ml/min 不需减量	Ccr < 30 ml/min 尚无研究, 用硫唑嘌呤者禁用非布司他, 如使用要密切监测不良反应	不推荐	尚无相关研究和数据
苯溴马隆	推荐 50 mg qd, 1 周后 100 mg qd。注意药物相互作用, 初期碱化尿液, 注意泌尿系结石风险。丙磺舒 250 mg bid 1 周, 之后 500 mg bid	疗效与正常肾功能相同。在轻、中度肾功能损害者中的疗效显著。对于肾功能受损患者的疗效是减弱的, 剂量最大增加至 2 000 mg/d	Ccr < 20 ml/min 时达标率不理想, 慎用于肾结石者, 剂量增加不超过 100 mg/d。GFR < 30 ml/min 时无效。禁忌证是泌尿系结石	不推荐	定期监测尿酸排泄情况, 并超声监测尿路结石
聚乙二醇重组尿酸酶	对慢性难治性痛风有效, 8 mg 静脉点滴, 每 2 周 1 次	不需减量, 但 CKD 患者中的药代动力学尚未研究	尚无相关研究		

注: NSAIDs: 非甾体类抗炎药; CKD: 慢性肾脏疾病; Ccr: 肌酐清除率; GFR: 肾小球滤过率; ACR: 美国风湿病协会; CKD 根据 GFR [ml/(min · 1.73 m²)] 分期: 1 期、2 期、3 期、4 期和 5 期分别为 ≥90、60 ~ 89、30 ~ 59、15 ~ 29 和 ≤15 或需要透析

参 考 文 献

- [1] Bieber JD, Terkeltaub RA. Gout: on the brink of novel therapeutic options for an ancient disease[J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(8):2400-2414.
- [2] Saag KG, Choi H. Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout[J]. *Arthritis Res Ther*, 2006, (8 Suppl 1): S2.
- [3] Wallace KL, Riedel AA, Joseph-Ridge N, et al. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population[J]. *J Rheumatol*, 2004, 31(8):1582-1587.
- [4] Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic tagging[J]. *Circulation*, 2003, 107(15):1991-1997.
- [5] Clive DM. Renal transplant-associated hyperuricemia and gout[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2000, 11(5):974-979.
- [6] Lin HY, Rocher LL, McQuillan MA, et al. Cyclosporine-induced hyperuricemia and gout[J]. *N Engl J Med*, 1989, 321(5):287-292.
- [7] Edvardsson VO, Kaiser BA, Polinsky MS, et al. Natural history and etiology of hyperuricemia following pediatric renal transplantation[J]. *Pediatr Nephrol*, 1995, 9(1):57-60.
- [8] Umekawa T, Chegini N, Khan SR. Increased expression of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) by renal epithelial cells in culture on exposure to calcium oxalate, phosphate and uric acid crystals[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18(4):664-669.
- [9] Spencer HW, Yarger WE, Robinson RR. Alterations of renal function during dietary-induced hyperuricemia in the rat[J]. *Kidney Int*, 1976, 9(6):489-500.
- [10] 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.
- [11] Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008[J]. *Am J Med*, 2012, 125(7):679-687. e1. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.09.033.
- [12] Fels E, Sundry JS. Refractory gout: what is it and what to do about it? [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2008, 20(2):198-202. DOI: 10.1097/BOR.0b013e3282f4eff5.
- [13] Petersel D, Schlesinger N. Treatment of acute gout in hospitalized patients[J]. *J Rheumatol*, 2007, 34(7):1566-1568.
- [14] Singh JA, Hodges JS, Asch SM. Opportunities for improving medication use and monitoring in gout[J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(8):1265-1270. DOI: 10.1136/ard.2008.092619.
- [15] 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.
- [16] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39(2 Suppl 1):S1-S266.
- [17] Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, 46(8):1372-1374.
- [18] Abdellatif AA, Elkhaili N. Management of gouty arthritis in patients with chronic kidney disease[J]. *Am J Ther*, 2014, 21(6):523-534. DOI: 10.1097/MJT.0b013e318250f83d.
- [19] Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. *Ann Intern Med*, 2003, 139(2):137-147.
- [20] Rider TG, Jordan KM. The modern management of gout[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49(1):5-14. DOI: 10.1093/rheumatology/kep306.
- [21] Munar MY, Singh H. Drug dosing adjustments in patients with chronic kidney disease[J]. *Am Fam Physician*, 2007, 75(10):1487-1496.
- [22] Terkeltaub RA. Colchicine update: 2008 [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2009, 38(6):411-419. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2008.08.006.
- [23] Justiniano M, Dold S, Espinoza LR. Rapid onset of muscle weakness (rhabdomyolysis) associated with the combined use of simvastatin and colchicine[J]. *J Clin Rheumatol*, 2007, 13(5):266-268.
- [24] Wilbur K, Makowsky M. Colchicine myotoxicity: case reports and literature review [J]. *Pharmacotherapy*, 2004, 24:1784-1792. DOI:10.1592/phco.24.17.1784.52334
- [25] Dykeman-Sharpe J. Treatment of acute gouty arthritis in patients with chronic kidney disease[J]. *CANNT J*, 2004, 14(1):48-50.
- [26] Man CY, Cheung IT, Cameron PA, et al. Comparison of oral prednisolone/paracetamol and oral indomethacin/paracetamol combination therapy in the treatment of acute goutlike arthritis: a double-blind, randomized, controlled trial[J]. *Ann Emerg Med*, 2007, 49(5):670-677.
- [27] Richette P, Bardin T. Should prednisolone be first-line therapy for acute gout? [J]. *Lancet*, 2008, 372(9646):1301. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61548-2.
- [28] El-Zawawy H, Mandell BF. Managing gout: how is it different in patients with chronic kidney disease? [J]. *Cleve Clin J Med*, 2010, 77(12):919-928. DOI: 10.3949/ccjm.77a.09080.
- [29] Clive DM. Renal transplant-associated hyperuricemia and gout[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2000, 11(5):974-979.
- [30] Schwiebert LP. Joint pain. In: Mengel MB, Schwiebert LP, eds. *Family Medicine: Ambulatory Care & Prevention*. 4th ed. New York, NY: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2005:236-244.
- [31] Schmidt M, Christiansen CF, Mehnert F, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation or flutter: population based case-control study[J]. *BMJ*, 2011, 343:d3450. DOI: 10.1136/bmj.d3450.
- [32] Swarup A, Sachdeva N, Schumacher HR Jr. Dosing of antirheumatic drugs in renal disease and dialysis[J]. *J Clin Rheumatol*,

- 2004,10(4):190-204.
- [33] Cohen SD, Kimmel PL, Neff R, et al. Association of incident gout and mortality in dialysis patients [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008,19(11):2204-2210. DOI: 10.1681/ASN.2007111256.
- [34] Baroletti S, Bencivenga GA, Gabardi S. Treating gout in kidney transplant recipients [J]. *Prog Transplant*, 2004, 14 (2): 143-147.
- [35] Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome [J]. *Nature*, 2006, 440 (7081): 237-241.
- [36] So A, De Smedt T, Revaz S, et al. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout [J]. *Arthritis Res Ther*, 2007, 9 (2): R28.
- [37] So A, De Meulemeester M, Pikhak A, et al. Canakinumab for the treatment of acute flares in difficult-to-treat gouty arthritis: results of a multicenter, phase II, dose-ranging study [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62: 3064-3076. DOI: 10.1002/art.27600.
- [38] Keenan RT, O'Brien WR, Lee KH, et al. Prevalence of contraindications and prescription of pharmacologic therapies for gout [J]. *Am J Med*, 2011, 124(2): 155-163. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.09.012.
- [39] Chao J, Terkeltaub R. A critical reappraisal of allopurinol dosing, safety, and efficacy for hyperuricemia in gout [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2009, 11(2): 135-140.
- [40] Tausche AK, Jansen TL, Schröder HE, et al. Gout-current diagnosis and treatment [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2009, 106 (34-35): 549-555. DOI: 10.3238/arztebl.2009.0549.
- [41] Mayer MD, Khosravan R, Vernillet L, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a new non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase in subjects with renal impairment [J]. *Am J Ther*, 2005, 12(1): 22-34.
- [42] Perez-Ruiz F, Alonso-Ruiz A, Calabozo M, et al. Efficacy of allopurinol and benzbromarone for the control of hyperuricaemia. A pathogenic approach to the treatment of primary chronic gout [J]. *Ann Rheum Dis*, 1998, 57(9): 545-549.
- [43] Fujimori S, Ooyama K, Ooyama H, et al. Efficacy of benzbromarone in hyperuricemic patients associated with chronic kidney disease [J]. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2011, 30 (12): 1035-1038. DOI: 10.1080/15257770.2011.622732.
- [44] Mazali FC, Johnson RJ, Mazzali M. Use of uric acid-lowering agents limits experimental cyclosporine nephropathy [J]. *Nephron Exp Nephrol*, 2012, 120(1): e12-e19. DOI: 10.1159/000330274.

(收稿日期:2016-01-21)

(上接第 81 页)

- [20] Borges RL, Ribeiro AB, Zanella MT, et al. Uric acid as a factor in the metabolic syndrome [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2010, 12 (2): 113-119. DOI: 10.1007/s11906-010-0098-2.
- [21] Doshi M, Takiue Y, Saito H, et al. The increased protein level of URAT1 was observed in obesity/metabolic syndrome model mice [J]. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2011, 30(12): 1290-1294. DOI: 10.1080/15257770.2011.603711.
- [22] Bicker C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, et al. Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease [J]. *Am J Cardiol*, 2002, 89(1): 12-17. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(01)02155-5.
- [23] Chen JH, Pan WH, Hsu CC, et al. Impact of obesity and hypertriglyceridemia on gout development with or without hyperuricemia: a prospective study [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013, 65(1): 133-140. DOI: 10.1002/acr.21824.
- [24] Krishnan E. Chronic kidney disease and the risk of incident gout among middle-aged men: a seven-year prospective observational study [J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65 (12): 3271-3278. DOI: 10.1002/art.38171.
- [25] Bruderer S, Bodmer M, Jick SS, et al. Use of diuretics and risk of incident gout: a population-based case-control study [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(1): 185-196. DOI: 10.1002/art.38203.
- [26] Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008 [J]. *Am J Med*, 2012, 125 (7): 679-687. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.09.033.
- [27] Joo K, Kwon SR, Lim MJ, et al. Prevention of comorbidity and acute attack of gout by uric acid lowering therapy [J]. *J Korean Med Sci*, 2014, 29(5): 657-661. DOI: 10.3346/jkms.2014.29.5.657.
- [28] Kodama S, Saito K, Yachi Y, et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(9): 1737-1742. DOI: 10.2337/dc09-0288.
- [29] Grayson PC, Kim SY, LaValley M, et al. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011, 63 (1): 102-110. DOI: 10.1002/acr.20344.
- [30] Ofori SN, Odia OJ. Serum uric acid and target organ damage in essential hypertension [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2014, 10: 253-261. DOI: 10.2147/VHRM.S61363.
- [31] Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010, 62 (2): 170-180. DOI: 10.1002/acr.20065.

(收稿日期:2016-01-18)