

非布司他与别嘌醇治疗高龄高尿酸血症患者的效果和安全性

刘岩, 李斯琪, 刘兵, 黄带发, 刘艳霞

[国家老年疾病临床研究中心, 北部战区总医院老年医学中心干二科, 沈阳 110016]

[摘要] **目的** 对比非布司他和别嘌醇治疗高龄高尿酸血症患者的临床疗效及不良反应。**方法** 选取年龄 ≥ 80 岁的高尿酸血症患者 200 例行 HLA-B5801 基因检测, 去除不适合别嘌醇治疗者。按照随机数字表法分为非布司他组(103 例)和别嘌醇组(97 例)。非布司他组:口服非布司他 40 mg, 1 次/日, 2 周后血尿酸未达标($\geq 360 \mu\text{mol/L}$)者, 调整为 80 mg, 1 次/日;别嘌醇组:口服别嘌醇 50 mg, 2 次/日, 2 周后血尿酸未达标($\geq 360 \mu\text{mol/L}$)者, 调整为 100 mg, 2 次/日。用药前及用药后 2、4、8、12、24 周抽取患者清晨空腹静脉血, 检测血尿酸水平和血生化指标, 计算患者尿酸达标率并记录用药期间的不良反应。**结果** 治疗 2、4、8、12、24 周后非布司他组患者的血尿酸达标率分别为 59.22% (61 例)、65.05% (67 例)、69.90% (72 例)、72.82% (75 例)和 74.76% (77 例), 未达标者血尿酸水平也明显下降。别嘌醇组各时间点血尿酸达标率分别为 40.21% (39 例)、45.36% (45 例)、51.55% (50 例)、57.73% (56 例)和 59.79% (58 例)。用药 2、4、8、12、24 周两组血尿酸达标率持续升高(用药 8 周后两组药物均未加量), 非布司他组血尿酸达标率显著高于别嘌醇组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。在 24 周观察期间非布司他组患者不良反应发生率 5.83% (痛风发作 1 例, 轻度肝功异常 3 例, 腹痛 2 例);别嘌醇组不良反应发生率 6.19% (皮疹 2 例, 轻度肝功异常 2 例, 腹泻 2 例), 差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者在观察期间均未发生严重心血管事件等严重不良反应。**结论** 非布司他治疗高龄患者高尿酸血症早期(2 周)达标率明显高于别嘌醇, 而且用药前无需进行 HLA-B5801 基因检测。

[关键词] 高尿酸血症;别嘌醇;抗痛风药;药物相关性副作用和不良反应;老年人, 80 以上

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2020.05.008

Comparative study on the efficacy and safety of febuxostat and allopurinol in the treatment of elderly patients with hyperuricemia Liu Yan, Li Siqi, Liu Bing, Huang Daifa, Liu Yanxia (The Second Cadre Ward, General Hospital of Northern Theater Command, National Center for Clinical Research of Geriatric Diseases, Shenyang 110016, China)

Corresponding author: Liu Yanxia, Email: lyxzp7029@sina.com

[Abstract] **Objective** To compare the clinical efficacy and adverse reactions of febuxostat and allopurinol in the treatment of elderly patients with hyperuricemia. **Methods** A total of 200 patients with hyperuricemia aged 80 years or older were selected. HLA-B5801 gene testing was performed to remove those who were not suitable for allopurinol treatment. They were randomly divided into febuxostat group (103 cases) and allopurinol group (97 cases). Febuxostat group: oral febuxostat 40 mg/d, 2 weeks later if the blood uric acid did not meet the standard ($\geq 360 \mu\text{mol/L}$), the oral febuxostat will be adjusted to 80 mg/d. Allopurinol group: oral allopurinol 100 mg/d, 2 weeks later if the blood uric acid did not meet the standard ($\geq 360 \mu\text{mol/L}$), the oral allopurinol will be adjusted to 200 mg/d. Fasting venous blood samples were collected at 2, 4, 8, 12, 24 weeks after treatment. Blood uric acid levels and biochemical indicators were measured. The uric acid control rate was calculated and adverse reactions were recorded during the medication period. **Results** After 2, 4, 8, 12 and 24 weeks of treatment, the serum uric acid control rates of patients in the febuxostat group were 59.22% (61 cases), 65.05% (67 cases), 69.90% (72 cases), 72.82% (75 cases) and 74.76% (77 cases). In the allopurinol group, the uric acid control rates at each time point were 40.21% (39 cases), 45.36% (45 cases),

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81670267);中国博士后科学基金面上项目一等资助(2018M633697);辽宁省自然科学基金指导计划项目(20180550534);辽宁省自然科学基金指导计划项目(2019ZD1042)

作者简介:刘岩, 主治医师, Email: 33347049@qq.com

通信作者:刘艳霞, 副主任医师, 硕士研究生导师, Email: lyxzp7029@sina.com

51.55% (50 cases), 57.73% (56 cases), and 59.79% (58 cases). Serum uric acid control rates continued to increase in the two groups after 2, 4, 8, 12, and 24 weeks of treatment (both drugs were not added in both groups after 8 weeks of medication). The control rate with serum uric acid in the febuxostat group was significantly higher than that in the allopurinol group ($P < 0.05$). During the observation period, the incidence of adverse reactions was 5.83% (1 case of gout attack, 3 cases of mild liver dysfunction and 2 cases of abdominal pain) in the febuxostat group and 6.19% (2 cases of mild skin rash, 2 cases of mild liver dysfunction and 2 cases of diarrhea) in the allopurinol group, the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). During the observation period, no serious adverse reactions such as serious cardiovascular events occurred in both groups. **Conclusion** The control rate with febuxostat in elderly patients with hyperuricemia in the early stage (2 weeks) is higher than that of allopurinol, without HLA-B5801 gene testing before treatment.

[**Keywords**] Hyperuricemia; Allopurinol; Gout suppressants; Drug-related side effects and adverse reactions; Aged, 80 and over

痛风是一种临床常见的代谢性疾病,由于嘌呤代谢紊乱或尿酸排泄减少所致,以高尿酸血症和晶体性关节炎为主要临床表现。高尿酸血症也是糖尿病、冠心病、心力衰竭、心房颤动及高血压等多种慢性疾病的重要危险因素^[1-2]。近年来,我国痛风和高尿酸血症的患病率持续升高^[3]。老年人中高尿酸血症发病率亦逐年升高,有效地控制血尿酸水平能给老年痛风患者带来临床获益。

别嘌醇和非布司他是临床常用的降尿酸药物。别嘌醇是一种有效并且耐受性较好的药物,但因剥脱性皮炎和偶发的致命性超敏反应在一定程度上限制了别嘌醇的临床应用^[4]。2012年美国风湿病学会(ACR)发表的痛风指南中^[5]指出 HLA-B5801 等位基因是别嘌醇产生的严重皮肤不良反应的高危因素。非布司他可减少嘌呤的合成,而且对嘌呤嘧啶代谢酶的影响较小^[6-8]。有研究显示,与别嘌醇相比抗痛风药物非布司他可能增加心脏相关性死亡的风险。也有研究报道^[9]与别嘌醇相比,非布司他治疗发生心肌梗死、卒中、新发心力衰竭、冠脉血运重建或全因死亡的风险无差异。别嘌醇和非布司他在高龄老年患者中应用经验较少。为此,本研究将比较别嘌醇和非布司他在中国高龄痛风患者中控制尿酸水平的安全性和有效性,为高龄痛风患者降尿酸治疗积累经验。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2017年1月至2019年6月在我院就诊的高龄高尿酸血症患者,共200例。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:签署知情同意书并能遵守研究方案要求;年龄 ≥ 80 岁;存在血尿酸升高(正常嘌呤饮食状态下,非同日2次空腹血尿酸水平男性 $\geq 420 \mu\text{mol/L}$,女性 $\geq 360 \mu\text{mol/L}$);计

算尿酸排泄率为生成过多型或混合型(尿酸清除率/肌酐清除率 $> 5\%$);既往有痛风发作史,符合ACR急性痛风性关节炎的诊断标准。排除标准:近2周有急性痛风性关节炎发作者;近1个月有心绞痛、心力衰竭等严重心血管疾病发病史;继发性高尿酸血症者;肝功能异常:谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)均超过正常值1.5倍;重度肾功能异常:肌酐清除率 $< 30 \text{ mL/min}$;血白细胞计数 $< 4.0 \times 10^9/\text{L}$,血小板计数 $< 100 \times 10^9/\text{L}$,血红蛋白 $< 90 \text{ g/L}$ 或有其他血液系统疾病者;未控制的高血压($\geq 160/100 \text{ mm Hg}$)及高血糖者(空腹血糖 8.5 mmol/L 以上);消化道溃疡活动期、恶性肿瘤、酗酒史者;应用强的松治疗者;应用影响尿酸代谢或排泄的药物且不能或无法停用者:硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤、噻嗪类利尿剂、阿司匹林($\geq 325 \text{ mg/d}$)、氯沙坦、茶碱类等药物;HLA-B5801基因监测阳性,去除不适合别嘌醇治疗者。

1.3 研究方法 按照随机数字表法将入选病例分为两组。非布司他组:口服非布司他 40 mg ,1次/d。若2周后血尿酸未达标或未明显下降,调整为 80 mg ,1次/d。别嘌醇组:口服别嘌醇 50 mg ,2次/d。若2周后血尿酸未达标或未明显下降,调整为 100 mg ,2次/d。

两组均分别于用药前及用药后2、4、8、12、24周进行随访。

1.4 观察指标 治疗前按统一标准测定身高、体重、血压,计算BMI;分别于用药前及用药后2、4、8、12、24周检测血尿酸(血尿酸 $< 360 \mu\text{mol/L}$ 为达标)、肝功能(AST、ALT)、肾功能(肌酐清除率)、血脂(低密度脂蛋白、三酰甘油、胆固醇)、血糖,血常规、尿常规等。并记录不良事件发生情况。不良事

件包括:痛风性关节炎发作肝功能不全、肾功能不全、血糖升高、腹痛、胃部不适、腹泻、皮疹、严重的心血管事件、面神经炎等。

用药期间发生如下情况停药7 d后复查指标,若仍不达标则终止试验,如恢复者继续用药:AST和(或)ALT > 正常值1.5倍;肌酐清除率 < 30 mL/min;血白细胞计数 < 3.0 × 10⁹/L,血小板计数 < 80 × 10⁹/L,中性粒细胞绝对值 < 1.5 × 10⁹/L。

1.5 统计学处理 采用SPSS 20.0 统计软件进行分析。计数资料采用频数和率描述,两组间率的比较采用χ² 检验。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,重复测量资料则用重复测量方差分析。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 非布司他组:年龄(87.25 ± 4.64)岁;男85例,女18例;BMI(23.28 ± 2.73) kg/m²,血尿酸水平(551.55 ± 77.34) μmol/L;其中合并高血压病者76例,合并2型糖尿病患者51例,合并前列腺增生者40例,合并高脂血症者42例,合并冠心病者77例,合并脑血管病者49例。别嘌醇组:年龄(88.02 ± 4.99)岁;男83例,女14例;BMI(22.56 ± 2.63) kg/m²,血尿酸水平(554.55 ± 82.05) μmol/L,

其中合并高血压病者74例,合并2型糖尿病患者56例,合并前列腺增生者40例,合并高脂血症者40例,合并冠心病者76例,合并脑血管病者47例。

两组基线性别、年龄、体质量、体质指数(BMI)、血压、血糖、血尿酸水平及伴发疾病情况差异无统计学意义,见表1。

2.2 各组患者不同治疗时间点的血尿酸水平 血尿酸水平:整体比较(两因素重复测量方差分析)知:血尿酸水平的整体组间差异、时间差异及交互作用均有显著性意义(*P* < 0.05)两两精细比较并结合主要数据分析:治疗第2周以后,别嘌醇组的血尿酸水平虽持续下降,但一直高于非布司他组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表2。血尿酸达标率:治疗2、4、8、12、24周后非布司他组患者的血尿酸达标率分别为59.22%(61例)、65.05%(67例)、69.90%(72例)、72.82%(75例)和74.76%(77例),未达标者血尿酸水平也明显下降。别嘌醇组各时间点血尿酸达标率分别为40.21%(39例)、45.36%(45例)、51.55%(50例)、57.73%(56例)和59.79%(58例)。用药2、4、8、12、24周两组血尿酸达标率持续升高(用药8周后两组药物均未加量),非布司他组血尿酸达标率显著高于别嘌醇组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表3。

表1 两组高龄高尿酸血症患者一般临床资料对比

组别	例数	体质量 ($\bar{x} \pm s$, kg)	性别(例)		收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	舒张压 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	血糖 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	血尿酸 ($\bar{x} \pm s$, μmol/L)	高血压病 (例)	冠心病 (例)	糖尿病 (例)
			男	女							
非布司他组	103	67.41 ± 7.41	85	18	128.82 ± 28.82	70.42 ± 11.00	6.17 ± 1.67	551.55 ± 77.34	76	77	51
别嘌醇组	97	65.10 ± 5.11	83	14	130.16 ± 30.16	69.55 ± 9.72	6.54 ± 1.58	554.55 ± 82.05	74	76	56
<i>t</i> (χ ²) 值		2.579	(0.344)		0.321	0.591	1.607	0.268	(0.167)	(0.359)	(1.356)
<i>P</i> 值		0.011	0.557		0.748	0.555	0.11	0.789	0.683	0.549	0.244

组别	例数	前列腺增生 (例)	高血脂 (例)	脑血管病 (例)	肾小球率过滤 ($\bar{x} \pm s$, mL/min)	总胆固醇 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	三酰甘油 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	天冬氨酸氨基 转移酶 ($\bar{x} \pm s$, u/L)	丙氨酸氨基 转移酶 ($\bar{x} \pm s$, u/L)	肌酐 ($\bar{x} \pm s$, μmol/L)
别嘌醇组	97	40	40	47	48.45 ± 19.78	3.67 ± 1.39	1.78 ± 1.61	22.74 ± 16.50	22.15 ± 18.41	96.89 ± 19.16
<i>t</i> (χ ²) 值		(0.120)	(0.004)	(0.016)	1.174	1.048	0.272	0.823	1.362	0.783
<i>P</i> 值		0.729	0.947	0.901	0.242	0.296	0.786	0.412	0.175	0.434

表2 两组高龄高尿酸血症患者不同时间点血尿酸比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)

组别	例数	治疗前	治疗2周	治疗4周	治疗8周	治疗12周	治疗24周
非布司他组	103	551.55 ± 77.34	356.38 ± 49.55 ^a	338.91 ± 40.00 ^a	331.26 ± 40.90 ^a	314.21 ± 37.20 ^a	304.64 ± 38.83 ^a
别嘌醇组	97	554.55 ± 82.05	372.84 ± 65.00 ^{ab}	357.60 ± 57.06 ^{ab}	343.79 ± 49.20 ^{ab}	328.05 ± 49.62 ^{ab}	319.03 ± 48.11 ^{ab}

注:整体分析为两因素重复测量方差分析,资料球形校正采用HF系数法, HF系数:0.8303;组间比较, $F = 16.548, P < 0.001$;时间比较, $F = 548.573, P < 0.001$;交互作用, $F = 0.495, P = 0.740$ 。时间精细比较为差值 t 检验,显著性标记^a为和组内第1时间点比较, $P < 0.05$;组间精细比较为 $LSD-t$ 检验,显著性标记^b为两组同时点比较, $P < 0.05$

表3 两组高龄高尿酸血症患者不同时间点血尿酸达标率比较(%)

组别	例数	治疗2周	治疗4周	治疗8周	治疗12周	治疗24周
非布司他组	103	59.22	65.05	69.90	72.82	74.76
别嘌醇组	97	40.21	45.36	51.55	57.73	59.79
χ^2 值		7.228	7.839	7.059	5.023	5.028
P 值		0.007	0.005	0.008	0.025	0.024

2.3 药物不良反应发生情况 在观察期间非布司他组患者不良反应共5例,发生率5.83%(痛风发作1例,轻度肝功能异常3例,腹痛2例);别嘌醇组不良反应共6例,发生率6.19%(皮疹2例,轻度肝功能异常2例,腹泻2例),差异无统计学意义($\chi^2 = 0.170, P = 0.680$)。两组患者在观察期间均未发生严重心血管事件等严重不良反应。

3 讨论

痛风是由于嘌呤代谢紊乱和/或尿酸排泄障碍所致以血尿酸升高为主要特征的一组代谢性疾病,临床表现主要包括高尿酸血症、急性痛风性关节炎反复发作、慢性痛风性关节炎和痛风石、痛风性肾病及肾尿酸结石等^[10]。血尿酸增高是痛风发作的生化基础和危险因素,痛风患者应长期使用药物降低血尿酸水平^[11]。高尿酸血症与心血管疾病的多种危险因素相关,包括高血压、糖尿病和代谢综合征等。因此,尿酸升高可以直接和间接增加心血管疾病发生风险和死亡风险^[12-13]。降低血尿酸水平,可以减少痛风发作,降低心血管疾病风险。痛风的治疗主要是降低患者血尿酸水平来改善患者的临床症状,减少痛风发作的频率^[14]。目前临床应用的降尿酸药物主要包括促进尿酸排泄类药物(如丙磺舒、磺吡酮及苯溴马隆等)和抑制尿酸合成类药物(别嘌醇、非布司他等)。

别嘌醇是目前应用最为广泛的抑制尿酸形成的药物之一,该药物为嘌呤类似物,别嘌醇及其代谢产物氧嘌呤醇均能抑制黄嘌呤氧化酶,阻止次黄嘌呤和黄嘌呤代谢为尿酸,从而减少尿酸生成。别嘌醇

在治疗高尿酸血症中存在一定的局限性,主要包括采用常规剂量不能达标,有时还可能引起危及生命的皮疹和/或严重的多系统超敏反应综合征等。别嘌醇超敏反应在亚洲人群中发病率较高^[4],与HLA-B5801等位基因相关。在亚裔人种,包括中国汉族人当中此基因的阳性率较高,HLA-B5801等位基因在白人中性率大约为2%,在中国汉族人中为6%~8%。检测HLA-B5801等位基因有助于筛选出超敏反应高危患者。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,与别嘌醇相比具有更高的选择性,且对嘌呤或嘧啶代谢的其他酶没有影响。国内外已有多项针对非布司他降低尿酸疗效的研究^[15-17],显示非布司他能有效降低血尿酸水平,且轻度或中度肾功能损害的患者使用剂量和疗效不受影响。上市后药物不良反应监测^[9]显示非布司他增加心脏相关死亡和全因死亡的风险。但近期研究^[18]显示与别嘌醇相比,非布司他治疗发生心肌梗死、卒中、新发心力衰竭、冠脉血运重建或全因死亡的风险无差异;使用非布司他的心力衰竭恶化风险略低于别嘌醇。因此,需要更多的针对亚洲或中国患者的临床试验来验证非布司他的心血管安全性,指导临床实践。

本研究发现高龄高尿酸血症患者口服非布司他40 mg/d,治疗2周后血尿酸达标率即可达到59.22%,明显高于别嘌醇组血尿酸的达标率(40.21%)。由于本研究中研究对象均为80岁以上的高龄患者,生活相对规律,海鲜、啤酒等高嘌呤饮食摄入较少,咀嚼能力及消化功能相对较弱,因此

入组时血尿酸水平升高不是特别明显,入组后患者能够更严格的遵守低嘌呤饮食要求,饮食方面依从性更好,达标率相对较高。提示对于能够严格遵守低嘌呤饮食要求的高龄高尿酸血症患者,非布司他40 mg/d即可满足大多数高龄患者控制尿酸水平的临床需要,能够快速、有效地降低血尿酸水平。

另外,出于安全因素的考虑,用药8周后血尿酸未达标的患者并未继续增加药物的剂量,但持续用药后两组患者血尿酸达标率仍继续升高,提示持续口服降尿酸药物有助于进一步巩固降尿酸治疗的效果,对于一些短期口服降尿酸药物后尿酸达标不理想的患者,适当延长口服降尿酸药物持续时间有助于更好的降尿酸治疗。

本研究中用药2、4、8、12、24周非布司他组血尿酸达标率显著高于别嘌醇组,提示对于高龄高尿酸血症患者,非布司他降尿酸效果优于别嘌醇,长期应用非布司他疗效是否优于别嘌醇有待延长观察时间,扩大样本量后进一步观察研究。

本研究中非布司他组总不良反应发生率5.83%,无严重不良反应。痛风发作是降尿酸治疗中不可避免的不良事件,尤其是在治疗初期,发病率更高,其原因主要是由于体内尿酸晶体的快速溶解所致。本研究中,使用非布司他降尿酸治疗的患者在前两周有1例出现痛风的发作,应用低剂量非甾体抗炎药物(NSAIDs)后好转,痛风发病率不高可能与高龄患者应用剂量较小有关。对于痛风患者在降尿酸治疗初期可采用秋水仙碱或低剂量NSAIDs进行预防。另外,非布司他组更易出现肝功损害,而皮疹等过敏事件则更多见于别嘌醇组。两组均有腹痛、腹泻等轻微不良反应发生。因此,在用药过程中,应警惕患者出现消化道副作用,必要时给予止吐药物或抑酸药物对症治疗。另外,高龄人群常合并高血压、糖尿病等合并症,肝肾功能储备降低,心血管疾病发病率较高,需高度重视用药安全性。在研究24周观察期内,没有死亡、心血管病等恶性事件及肝、肾衰竭等严重并发症发生,安全性较好。

综上所述,对于80岁以上中国高龄痛风患者,非布司他可快速、安全有效降低血尿酸水平,剂量不宜超过80 mg/d,对于短期(8周内)血尿酸不达标的患者,继续应用可提高达标率。

参考文献

[1] TAMARIZ L, HARE J M. Xanthine oxidase inhibitors in heart failure: where do we go from here? [J]. Circula-

tion, 2015, 131(20): 1741-1744.

- [2] BREDEMEIER M, LOPES L M, EISENREICH M A, et al. Xanthine oxidase inhibitors for prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. BMC Cardiovascular Disorders, 2018, 18(1): 24.
- [3] 罗卉, 方卫纲, 左晓霞, 等. 我国痛风患者临床特点及诊疗现状分析 [J]. 中华内科杂志, 2018, 57(1): 27-31.
- [4] KAMEL B, GRAHAM G G, WILLIAM K M, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat [J]. Clin Pharmacokinet, 2017, 56(5): 459-475.
- [5] KHANNA D, FITZGERALD J D, KHANNA P P, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic on pharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012, 64(10): 1431-1446.
- [6] CUENCA J A, BALDA J, PALACIO A, et al. Febuxostat and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis [J]. Int J Rheumatol, 2019, 1076189. PMID: 30863448
- [7] KIM S H, LEE S Y, KIM J M, et al. Renal safety and urate-lowering efficacy of febuxostat in gout patients with stage 4-5 chronic kidney disease not yet on dialysis [J]. Korean J Intern Med, 2019; 423-425. DOI: 10. 3904/kjim. 2018. 423.
- [8] HE L, FAN Y, XIAO W, et al. Febuxostat attenuates ER stress mediated kidney injury in a rat model of hyperuricemic nephropathy [J]. Oncotarget, 2017, 8(67): 111295-111308.
- [9] WHITE W B, SAAG K G, BECKER M A, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout [J]. N Engl J Med, 2018, 378(13): 1200-1210.
- [10] YE P, YANG S M, ZHANG W L, et al. Efficacy and tolerability of febuxostat in hyperuricemic patients with or without gout: A systematic review and meta-analysis [J]. Clin Ther, 2013, 35(2): 180-189.
- [11] 高尿酸血症相关疾病诊疗多学科共识专家组. 中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2017, 56(3): 235-248.
- [12] SEZAI A, OBATA K, ABE K, et al. Cross-Over Trial of Febuxostat and Topiroxostat for Hyperuricemia With Cardiovascular Disease (TROFEO Trial) [J]. Circ J, 2017, 81(11): 1707-1712.
- [13] ZHANG T, POPE J E. Cardiovascular effects of urate-lowering therapies in patients with chronic gout: a systematic review and meta-analysis [J]. Rheumatology (Oxford),