



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：邱文祥

主編：陳立奇

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：張婉珍

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2783

創刊：94 年 03 月 15 日

103 年 12 月第 118 期

本期專題

1. 新藥介紹：Febuxostat (Feburic[®]，福避痛)
2. 藥物安全資訊：長期使用抗血小板藥物之新風險討論

新藥介紹：Febuxostat (Feburic[®]，福避痛)

撰稿：吳思筠藥師；校稿：李佳利科主任

壹、前言

隨著國人飲食亦趨精緻化，痛風的盛行率愈見增加。在1993-1996年，痛風的盛行率在男性和女性別為4.7%和2.8%，而到了2005-2008年，男性及女性的痛風盛行率增加為8.2%和2.3%，¹若依據內政部2008年戶政資料統計換算，國人約有78萬的男性以及23萬的女性受痛風所苦。

在正常人體中，每天約產生 750 mg 尿酸，大部分的尿酸也藉由腎臟來排出體外，剩下的則由大腸來排出，尿酸值大都在7.0 mg/dL以下。痛風的起因為體內的尿酸代謝異常，而可能造成高尿酸血症的原因有兩個：(1) 尿酸合成過多：從食物中攝取過多的尿酸，或是體內核苷酸代謝異常；(2) 尿酸排泄障礙：從腎臟排出的尿酸變少，原因有腎絲球過濾率下降、近端小管的分泌及再吸收異常。²過量的尿酸鹽容易沉積於血液、腎臟和其他組織中；其中又以肢端的關節處為主，進而導致關節有反覆發炎和腫痛現象，如果不治療將會造成關節的損壞。

貳、藥物治療

一般急性痛風發作的表現為關節疼痛及發炎，因此本階段首要的治療目標為緩解疼痛。常使用的藥物有非類固醇抗發炎藥 (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、秋水仙素 (colchicine)、全身或關節內的類固醇 (systemic and intra-articular glucocorticoids) 和白細胞激素 (interleukin-1 β , IL-1 β) 抑制劑，療程從幾天到幾週不等。³ 然而大部分經歷過第一次發作的患者，若沒有治療，在兩年內會經歷第二次的發作，⁴ 所以使用藥物治療以降低尿酸的濃度是必須的。降尿酸治療的目標是將血中尿酸濃度控制在6.0 mg/dL以下，合併有痛風石的患者應將血中尿酸濃度控制在5.0 mg/dL以下，以加速痛風石的溶解。⁵

用來降低尿酸的藥物機轉有兩種：⁶

- 一、加速腎臟排泄：此類藥物有benzbromarone、probenecid及sulfapyrazone，但對腎功能不佳的病人療效不佳。⁵
- 二、降低尿酸合成：此類藥物有allopurinol及febuxostat (表一及圖一)。其中allopurinol雖然效果好，不過偶有嚴重的皮膚不良反應，例如Steven-Johnson Syndrome (SJS) 或Toxic epidermal necrolysis (TEN)，好發於帶有HLA-B*5801基因的病人身上，在漢人族群 (Han Chinese) 的發生率為百萬分之八。⁷

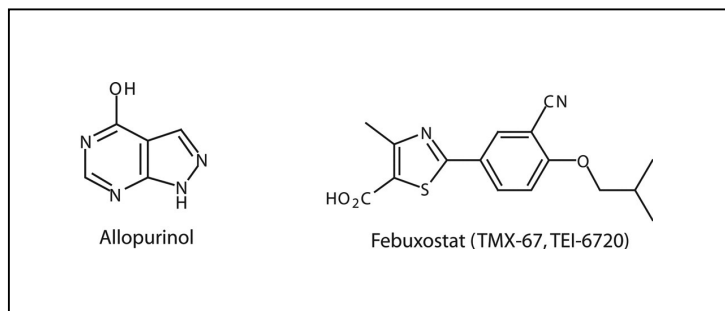
表一、febuxostat與allopurinol之比較表

藥物	Febuxostat	Allopurinol
適應症	治療慢性痛風患者的高尿酸血症	痛風症、痛風性關節炎、尿酸結石、癌症或經化學治療產生之高尿酸血症
作用機轉	尿酸合成抑制劑	尿酸合成抑制劑
禁忌症	接受azathioprine或mercaptopurine治療者	1. 腎功能不佳者 2. 對本劑過敏者
副作用	Liver function abnormalities(6.6%) nausea(1.5%), arthralgia(1.1%), rash(1.6%)	Severe allopurinol Hypersensitivity syndrome, rash, dyspepsia, hepatitis, acute renal failure (ARF)
交互作用	azathioprine, mercaptopurine	azathioprine, mercaptopurine, thiazide, ampicillin/amoxicillin, cyclophosphamide, theophylline, warfarin, ascorbic acid, potassium, alcohol, chlorpropamide

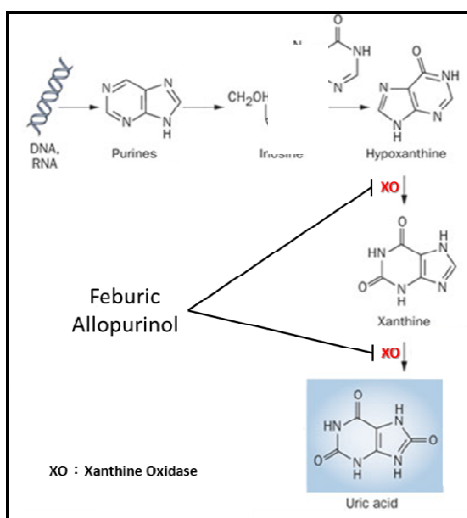
參、Febuxostat (Feburic®) 作用機轉、藥效及藥物動力學

在核苷酸的代謝成尿酸的途徑中，xanthine oxidase會參與hypoxanthine代謝成xanthine，及xanthine代謝成uric acid的步驟 (圖二)。Febuxostat屬於非嘌呤化學結構，藉由選擇性抑制xanthine oxidase減少尿酸的合成，進而使血中尿酸濃度下降。

Febuxostat之生體可用率為49%以上，約在服用後1.6~2.6小時間到達最高血漿濃度，與血漿蛋白質的結合率為99.2%，主要為白蛋白。其代謝過程由P450酵素群、多種uridine diphosphate-glucuronosyltransferase (UGT) 和非P450的酵素共同參與，最後經由糞便和尿液排除出體外，半衰期約為5到8小時。^{8,9}



圖一、Allopurinol與febuxostat結構式



圖二、xanthine oxidase抑制劑藥物作用機轉¹³

肆、適應症、用法、副作用與注意事項^{6,9,10}

健保署於101/04/01開始給付febuxostat的費用，於103/03/31修訂給付條件，現行準則如下：限慢性痛風患者之高尿酸血症使用，且符合以下條件之一：

1. 曾使用過降尿酸藥物benzbromarone治療反應不佳，尿酸值仍高於6.0 mg/dL。
2. 患有慢性腎臟病（eGFR < 45 mL/min/1.73m²或serum creatinine ≥ 1.5mg/dL）或肝硬化之痛風病人。

一般並不建議febuxostat用於無症狀的高尿酸血症患者。根據仿單建議，起始劑量為40mg，每天一次。若在二週後檢測血清尿酸濃度未低於6 mg/dL的患者，建議調整劑量至80 mg。當使用在老年人、輕中度肝腎功能不全患者身上時，不需要做劑量的調整。美國FDA甚至核准依據臨床狀況每天可使用到120mg。

在使用febuxostat的初期，常會有急性痛風發作的狀況，這是由於血中的尿酸濃度降低，導致尿酸鹽從組織及關節中溶出所致。常見的副作用有肝功能異常（6.6%）、皮疹（1.6%）、關節痛（1.1%）和噁心（1.5%）等，未有SJS的報告。但根據WHO在2013年的提示，febuxostat在上市後有六例嚴重肝衰竭的報告，其中兩例死亡，¹¹此副作用雖然罕見，但在治療前與治療期間應定期檢測肝功能，中華民國風濕病醫學會建議檢測肝功能指數，是重要的預防方法。⁶

伍、臨床療效與安全性試驗

2013年一篇利用系統性回顧，及meta-analysis的方法，比較「febuxostat與allopurinol的療效與安全性」。結果顯示與allopurinol相比，febuxostat在降低急性痛風發作（gout flares）風險的能力並無顯著優勢（RR=1.16, 95%CI=1.03–1.30, $I^2=44\%$ ）。在整體副作用發生率比較上，febuxostat低於allopurinol（RR=0.94, 95%CI=0.90–0.99, $I^2=13\%$ ）。在療效方面，febuxostat比起allopurinol更可以將血中尿酸控制到 6.0 mg/dL以下（RR=1.56, 95%CI=1.22–2.00, $I^2=92\%$ ）。¹²

陸、結論

全民健康保險於2012年開始給付febuxostat，對於腎功能低下、以往藥物療效或耐受性不佳的病人來說，是一個新的選擇。在文獻中指出，febuxostat的療效優於同機轉的allopurinol，¹²雖然健保給付規範將此藥保留給對benzbromarone治療反應不佳的病人，但由於febuxostat的單價較高，且對於安全性的研究仍未足夠，所以對benzbromarone治療反應不佳的病人，應可考慮優先選用單價較低的allopurinol，並建議搭配HLA-B*5801基因篩檢。將febuxostat保留給對allopurinol治療無效的病人，並且密切觀察病人的肝功能，以達到最大的經濟與治療效益。

捌、參考文獻

1. Chuang SY, Lee SC, Hsieh YT, et al. Trends in hyperuricemia and gout prevalence: Nutrition and Health Survey in Taiwan from 1993-1996 to 2005-2008. Asia Pac J Clin Nutr 2011;20 (2):301-308
2. UpToDate. Uric acid balance. Available at http://www.uptodate.com/contents/uric-acid-balance?source=search_result&search=Uric+acid+balance&selectedTitle=1%7E6 . Accessed Nov. 2014
3. UpToDate. Treatment of acute gout. http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-acute-gout?source=search_result&search=Treatment+of+acute+gout&selectedTitle=1%7E150 . Accessed Nov. 2014.
4. UpToDate. Clinical manifestations and diagnosis of gout. Available at http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-gout?source=search_result&search=gout&selectedTitle=2%7E150 Accessed Nov. 2014

5. UpToDate. Prevention of recurrent gout.
http://www.uptodate.com/contents/prevention-of-recurrent-gout?source=search_result&search=gout&selectedTitle=3%7E150 . Accessed Nov. 2014.
6. Taiwan Guideline for the Management of Gout and Hyperuricemia. 2013
http://www.rheumatology.org.tw/news/Files/N2014217133733_%B5h%AD%B7%AB%FC%A4%DE0217.pdf Accessed Nov. 2014
7. Hung SI, Chung WH, Chen YT, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. Proc Natl AcadSci U S A. 2005;102(11):4134-9
8. UpToDate. Febuxostat: Drug information-Lexicomp. Available at
http://www.uptodate.com/contents/febuxostat-drug-information?source=search_result&search=Febuxostat&selectedTitle=1%7E15 Accessed Nov. 2014.
9. Feburic 藥品仿單。
10. 衛福部中央健康保險局。全民健康保險藥品給付規定-103年版。 Available at
http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=18&menu_id=683&webdata_id=2919
Accessed Nov. 2014.
11. Richard H. Febuxostat and Hepatic failure. WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 2, 2013:11
12. Labib IF , Arash E , Natasha W, et al. A systematic review and meta-analysis on the safety and efficacy of febuxostat versus allopurinol in chronic gout. Seminars in ArthrRheum 2013; 43:367–375.
13. Nucleotide Metabolism. Available at
<http://www.slideshare.net/openmichigan/121208121708r-lyonsnucleotide-metabolism-8305744>
Accessed at Nov. 2014

藥物安全資訊

撰稿：張婉珍藥師；校稿：楊淑瑜組主任

壹、長期使用抗血小板藥物之新風險

美國 FDA 檢視一項臨床試驗—The Dual Antiplatelet Therapy (DAPT) 報告指出，長期使用兩種抗血小板藥物之降血栓療法，雖然減少心臟病發作次數、降低塗藥支架血栓產生，但 30 個月治療下來，可能比使用 12 個月的族群，在除了心血管事件以外的死亡風險上稍微增加。此臨床試驗比較 30 個月與 12 個月使用 aspirin 再加上 clopidogrel (Plavix)，或 prasugrel (Effient) 配合支架置入的療程。雖然結果顯示除心血管事件外的死亡風險稍增，FDA 仍初步認為 clopidogrel 或 prasugrel 配合支架在預防心血管事件的益處遠高於風險。

FDA 目前正與相關專家討論此臨床試驗結果，尚未有明確的評估結論。同時 FDA 呼籲臨床醫師仍應照目前的治療準則開立這些藥品，病人也不需停藥，以免造成嚴重的心血管事件。

貳、本院備藥品項

目前院內 clopidogrel 相關藥品有保栓通膜衣錠「Plavix 300mg/tab, Plavix 75mg/tab」、山德士膜衣「Clopidogrel Sandoz 75mg/tab」、健克栓膜衣錠「Thrombifree 75mg/tab」。

參、參考資料

1. FDA drug safety communication. Long-term Antiplatelet Therapy: Safety Announcement - Preliminary Trial Data Shows Benefits But a Higher Risk of Non-Cardiovascular Death.

Available at:

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm423165.htm> Accessed Nov. 2014.