

# 新藥介紹:降尿酸藥物 Febuxostat(ULORIC<sup>®</sup>)

邱惠敏 顧志政 程思偉

## 一、前言

血中尿酸高所引發的一種極度疼痛的關節炎稱之為痛風，是嘌呤代謝異常及(或)尿酸排泄減少所引起的一種疾病。高尿酸血症定義為男性 $>7\text{mg/dl}$ ，女性停經前 $>6\text{mg/dl}$ ，當血中尿酸值超過此濃度，尿酸超飽和狀態而滲入末梢、溫度低的關節，形成結晶，此時白血球將之當作外來物，吞噬破壞這些晶體而造成局部炎症反應。臨床特點為高尿酸血症(hyperuricemia)、反復發作的急性單一關節炎(recurrent acutemonoarthritits)、尿酸鈉鹽形成痛風石(tophi)沉積、慢性痛風石關節炎，若未經適當治療，最終通常發展為痛風性腎病(gouty nephropathy)。本病主要分為原發性

和繼發性兩大類：

- 1.原發性痛風患者中小於1%者為酶缺陷所致，而大多數病因不明。臨床以痛風性關節炎為主要表現，常伴有高血脂病、高血壓病、糖尿病、動脈硬化及冠心病等。
  - 2.繼發性痛風常由腎臟病、血液病及藥物等原因引起，痛風為其併發症。
- 痛風的臨床表現分為四個階段：無症狀高尿酸血症(asymptomatic hyperuricemia)、急性痛風性關節炎(acute gouty arthritis)、間歇期(inter-critical gout)、慢性痛風石關節炎(chronic tophaceous gout)。

## 二、痛風的治療

治療痛風的三大目標：1.緩解急性痛風性關節炎，2.長期規則治療高尿酸血症，預防反覆關節發作導致的關節破壞及尿酸鹽沉積腎臟造成腎病變，3.阻止或回收關節、腎臟或其他器官已沉積的痛風石(tophi)。

需長期使用降尿酸藥物的患者包括：經飲食控制血尿酸仍大於 $9\text{mg/dl}$ ；每年急性發作在兩次以上者；有痛風石或有腎功能損害者。維持血尿酸值於正常值內除可防止急性痛風發作外，並可防止形成痛風石及減輕腎臟損害。

對於無症狀、無合併症的高尿酸血症，血

清尿酸值 $9\text{mg/dl}$ 以下者，只須注意預防保健即可，如：維持理想體重、少吃高purine食物、多喝水、避免喝酒、避免暴飲暴食。並且避免引發急性痛風發作的危險因子，即會導致血中尿酸濃度快速上升或下降，如壓力、外傷、感染、住院、開刀、絕食、減肥、飲食過度、飲酒、藥物等。不過，有兩種狀況是例外：即惡性腫瘤接受化學治療引起的高尿酸和有急性尿酸性腎病變潛在危險的患者，應積極治療。今天主要介紹用於間歇期及慢性期之降尿酸藥物。

### (一)分類

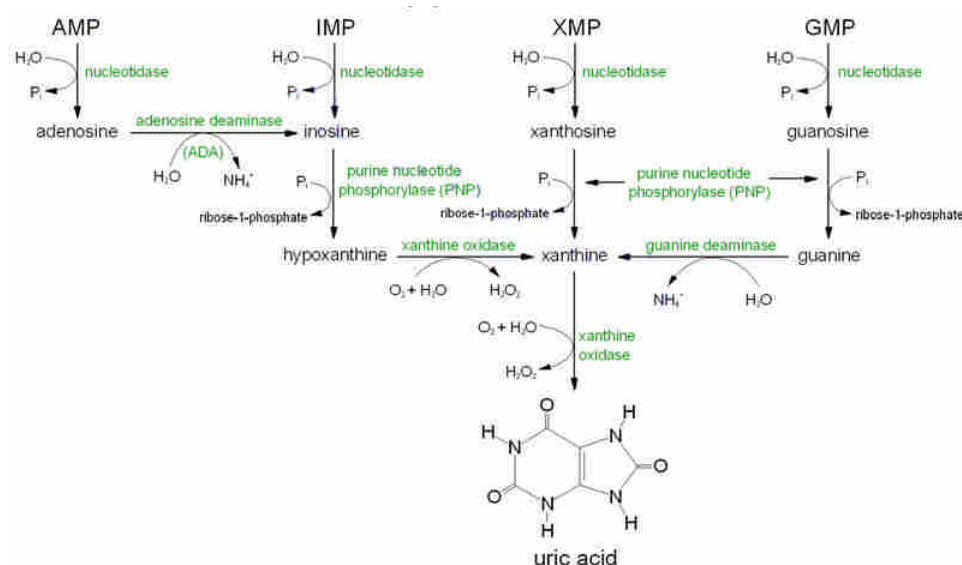
控制血中尿酸值需長期投予足夠劑量之降尿酸藥物，如促進尿酸排泄藥(uricosuric agent)和抑制尿酸生成藥(xanthine oxidase inhibitor)。尿酸是普林(purine)代謝的最終產

物。普林主要來自於(1)身體的合成，(2)組織中核酸分解，(3)食物中的核蛋白。體內的普林1/3來自飲食，2/3來自身體的舊細胞在新陳代謝的過程中分解時，核酸便會被破壞，釋出

嘌呤。促進尿酸排泄藥主要透過抑制近端腎小管對尿酸的重吸收而促進尿酸排泄，為防止尿酸在腎臟大量排出時引起腎臟損害及腎結石的副作用，均應從小劑量開始並考慮鹼化尿液。此類藥品有 Probenecid、Benzbromarone 等。代謝過程中最後由 Xanthine oxidase 將

hypoxanthine 代謝為 xanthine，再經過一次 Xanthine oxidase 的作用代謝成尿酸。因此，抑制 Xanthine oxidase 就可以減少尿酸生成，第二類即作用於此，此類藥有 Allopurinol 和 Febuxostat。

圖一. Purine 的代謝



Ref: (<http://themedicalbiochemistrypage.org/nucleotide-metabolism.html#puriclin>)

## (二)藥物的選擇

(1)在腎功能正常或輕度損害,24小時尿酸排出量低於600mg時,可用促進尿酸排泄藥。在腎功能中等損害 ( $\text{Clcr} < 35 \text{ ml/min}$ ),或24小時尿液尿酸明顯升高時,應用抑制尿酸生成物。在血尿酸明顯升高及痛風石大量沉積的患者,可合用以上兩種藥物,以防止漸進性痛風性併發症。劑量由小開始,於7-10天內逐漸加量。

於尿酸生產過多或排泄過少的患者都有效果。因此當無法明確判斷病患為哪一種類型或腎功能不好以致於使用尿酸排泄促進劑無效的病人,即可選用 Xanthine oxidase inhibitor。而且又可避免使用 Uricosuric agents 時的不方便(配合鹼化尿液、大量飲水)。今天我們要介紹的新藥即屬 xanthine oxidase inhibitor。

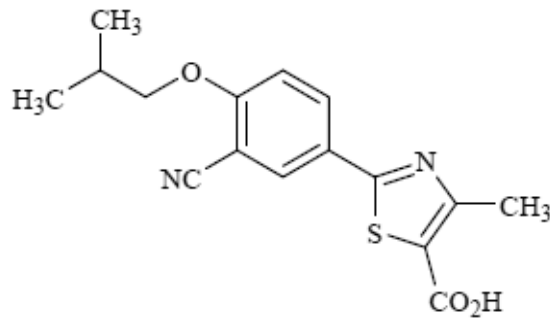
(2)Xanthine oxidase inhibitor 這一類的藥品,對

## 三、Febuxostat (ULORICR)

Febuxostat 在 2008 年 4 月於歐洲上市,美國食品藥物管理局(FDA)則是在 2009 年 2 月發佈

核准,這也是高尿酸血症治療四十幾年來的第一個新藥,本品目前尚未於台灣上市。

其化學結構式如下<sup>2</sup>：



Febuxostat (ULORIC<sup>®</sup>)結構式

#### (一)藥物動力學

Febuxostat 口服吸收率約為 49%，口服 1~1.5 小時後可達最大血中濃度。半衰期約 5~8 小時，蛋白結合率高（約 99.2%；主要與 Albumin 結合）。Febuxostat 經由肝臟的 uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 包括 UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, 和 UGT2B7 以及 cytochrome P450 (CYP) enzymes 包括 CYP1A2, 2C8 and 2C9 代謝。大約 49% 由尿液排除，45% 由糞便排除。

#### (二)劑量與用法

Febuxostat 被核准用在痛風病人高尿酸血症的長期治療，但不建議用在沒有症狀的高尿酸血症病人身上。建議劑量為每天一次 40 mg 或 80 mg，起始劑量由 40 mg 開始服用，兩個禮拜後血中尿酸值若未達 6 mg/dL，建議給予 80 mg 治療。食物及制酸劑雖影響血中 AUC，但不影響其降尿酸效果。

#### (三)特殊族群之使用

1. Febuxostat 的懷孕分級為 C，動物實驗雖無致畸胎性，但當刻意給予老鼠 3200mg 的高劑量後，會增加其胎兒致死率及降低新生胎兒的體重，因此應在衡量對胎兒之風險後謹慎使用之。因目前尚無資料顯示是否分泌至乳汁，因此不建議哺乳婦女使用。
2. 在小於 18 歲以下病人使用的安全性尚未確立。

3. 老年人不需調整劑量。

4. 輕到中度腎功能不全病人 (Clcr 30-89 ml/min) 不需調整劑量。

5. 輕到中度肝功能不全病人 (Child-Pugh Class A or B) 不需調整劑量。

6. Febuxostat 不建議使用於尿酸值快速升高的情況，如惡性腫瘤或其治療、Lesch-Nyhan syndrome 等。

#### (四) Febuxostat 與 Allopurinol 之比較

根據三個雙盲、隨機和安慰劑比較的試驗，評估 Febuxostat 治療高尿酸血症及痛風的病患的安全性，降尿酸效果，急性痛風發作的次數，痛風石體積大小。高尿酸血症病患條件定義血中尿酸值  $\geq 8$  mg/dL。研究一：Febuxostat 每天 40mg，80mg，或 Allopurinol (當病患 Clcr  $\geq 60$  mL/min 給予 300mg，Clcr  $\geq 30$ /min 且  $\leq 59$  mL/min 者給予 200mg)。研究進行六個月。研究二：安慰劑組，Febuxostat 每天 80mg，Febuxostat 每天 120mg，Febuxostat 每天 240mg 或 Allopurinol (血中 creatinine  $\leq 1.5$  mg/dL 的病患給予 300mg，creatinine  $\geq 1.5$  mg/dL 且  $\leq 2$  mg per dL 的病患給予 100mg)。研究進行六個月。研究三：762 位痛風患者隨機分配接受治療 52 周，257 位接受 Febuxostat 80mg/day，251 位接受 Febuxostat 120mg/day，254 位接受 Allopurinol 300mg/day。結果請見表一。其中，研究二及研究三進入 phase 3，進行為

期三年的研究。三個試驗皆同時投與 Naproxen 250mg，一天兩次，或者 Colchicine 0.6mg 每天一次或一天兩次來預防急性痛風發作。研究一投與預防藥物六個月，研究二及研究三投與八個星期。

結果顯示，Febuxostat 80mg(或 120mg)比起 Allopurinol 300mg，顯著更有效將血中尿酸值降至 6 mg/dL，Febuxostat 40mg 雖不比 Allopurinol 更有效，但仍可將血中尿酸值降至 6 mg/dL。但痛風發作的次數，則無明顯差異。研究三中 156 位有痛風結節的病人中，在 28 週及 56 週時，與 Allopurinol 組相比，接受 Febuxostat 的病患痛風結節減小的更顯著。

#### (五)副作用

根據研究顯示，Febuxostat 與 Allopurinol 副作用發生率無明顯不同。在服用 Febuxostat 80mg 與 Allopurinol 兩組的停藥率相近，但在 Febuxostat 120mg 組則有明顯較高停藥率 (P=0.003)，原因為較高頻率急性痛風發作及不良反應。Febuxostat 組有四位死亡，Allopurinol 無，但兩者無統計意義 (P=0.31)。常見副作用：在三個隨機、控制組追蹤 6~12 個月的結果如表二。

其中最常見因肝功能異常而停藥，發生率 Febuxostat 40 mg 為 1.8%，Febuxostat 80 mg

為 1.2%，Allopurinol 則是 0.9%。罕見副作用：貧血、心跳過速、暈眩、複視、口乾、便秘、水腫、肝炎、禿頭、食慾不振、顫抖、失眠...等。另外，也可能造成實驗室檢查的異常，例如：creatinine 值升高、血鉀升高、血小板數目降低。

#### (六)禁忌

Febuxostat 不可與一樣經 xanthine oxidase 代謝的藥併用 (e.g., theophylline, mercaptopurine, azathioprine)，可能增加其血中濃度而造成毒性。

#### (七)注意事項

1. 使用 Febuxostat 初期，可能因快速降低血中尿酸濃度及尿酸結石溶解，而提高痛風發作的機會。因此服藥初期建議合併 NSAIDs 或 Colchicine 治療。六個月以上的預防性治療也許是有好處的。

2. 雖曾有一研究指出本品可能提高心血管事件發生率 (如心肌梗塞、中風)，但兩者相關性尚未確立。宜注意相關病徵。

3. 因曾有肝轉氨酶升高三倍以上被報告，且與劑量沒有相關性，因此，服用本品應定期檢查肝功能。

4. 體外試驗顯示，本品不會抑制或誘導 P450 enzymes CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4。

## 四. 結論

痛風需長期服藥治療，最好將尿酸值控制在 < 6mg/dl。根據大型雙盲、隨機的研究指出，Febuxostat 降尿酸效果明顯優於 Allopurinol，其安全性也獲得證實，無嚴重不良反應。兩組副作用發生率相似，主要副作用為肝功能指數異常、噁心、關節痛。在給藥初期建議投予預防急性痛風發作藥物，如 Naproxen、Colchicine 等。

國家衛生研究院近年的研究報告指出目前台灣痛風的盛行率非常地高，是先進國家的

十倍左右，目前最容易發生痛風的年齡層已經下降到三十幾歲。一方面跟台灣人民的遺傳因素有關，再加上近年來國人肥胖的比例上升、肥胖的年輕化、暴飲暴食酗酒的飲食習慣，造成體內帶有痛風遺傳基因的民眾提早在年輕時就痛風發作起來，造成痛風的普遍發病情形。因此，除了追求更有效的藥物治療，低嘌呤飲食、多飲水(促進尿酸排泄)、嚴格戒酒(防止急性發作)及肥胖患者減重是最基本的治療。

## 五、參考資料

1. [http://www2.vghks.gov.tw/HE/pdf/2050004\\_1.pdf](http://www2.vghks.gov.tw/HE/pdf/2050004_1.pdf) 高雄榮民總醫院新陳代謝科
2. <http://www.rxlist.com/uloric-drug.htm>
3. Laurie Barclay, MD. FDA Approves Febuxostat for Chronic Management of Hyperuricemia in Patients With Gout. Medscape. February 17, 2009
4. 林孝義，台北榮總過敏免疫風濕科，痛風診療準則
5. Michael A. Becker, M.D., H. Ralph Schumacher, Jr., M.D., Robert L. Wortmann, M.D, et al. Febuxostat Compared with Allopurinol in Patients with Hyperuricemia and Gout. N Engl J Med 2005;353:2450-61

表一. Primary and Secondary Points

End Point	Febuxostat, 80 mg/day	Febuxostat, 120 mg/day	Allopurinol, 300 mg/day
<b>Primary end point</b>			
Serum urate <6.0 mg/dl at last 3 monthly visits†			
No./total no. (%)	136/255 (53)	154/250 (62)	53/251 (21)
Difference in proportions, 80-mg febuxostat vs. allopurinol — % (97.5% CI)‡	32 (23.1–41.3)		
P value§			<0.001
Difference in proportions, 120-mg febuxostat vs. allopurinol — % (97.5% CI)‡	41 (31.5–49.5)		
P value§			<0.001
<b>Secondary end points</b>			
Serum urate <6.0 mg/dl at final visit			
No./total no. (%)	185/249 (74)	193/242 (80)	88/242 (36)
P value	<0.001¶	<0.001¶	
Percent change in serum urate concentration from baseline at final visit			
Mean ±SD	-44.73±19.10	-51.52±19.91	-32.99±15.33
P value	<0.001, ¶ <0.001		
Serum urate <6.0 mg/dl at last 3 visits, according to baseline concentration			
Baseline <9.0 mg/dl			
No./total no. (%)	43/75 (57)	50/69 (72)	25/63 (40)
P value	0.04¶	0.001¶	
Baseline 9.0 to <10.0 mg/dl			
No./total no. (%)	44/75 (59)	60/81 (74)	19/80 (24)
P value	<0.001¶	<0.001¶	
Baseline ≥10.0 mg/dl			
No./total no. (%)	49/105 (47)	44/100 (44)	9/108 (8)
P value	<0.001¶	<0.001¶	
Serum urate <6.0 mg/dl			
Wk 2			
No./total no. (%)	196/245 (80)	211/241 (88)	98/235 (42)
P value	<0.001, ¶ 0.03	<0.001¶	
Wk 52			
No./total no. (%)	129/159 (81)	119/145 (82)	70/178 (39)
P value	<0.001¶	<0.001¶	

表一(續)

End Point	Febuxostat, 80 mg/day	Febuxostat, 120 mg/day	Allopurinol, 300 mg/day
<b>Primary end point</b>			
Serum urate <6.0 mg/dl at last 3 monthly visits†			
No./total no. (%)	136/255 (53)	154/250 (62)	53/251 (21)
Difference in proportions, 80-mg febuxostat vs. allopurinol — % (97.5% CI)‡	32 (23.1–41.3)		
P value§	<0.001		
Difference in proportions, 120-mg febuxostat vs. allopurinol — % (97.5% CI)‡			
P value§	41 (31.5–49.5)		
<b>Secondary end points</b>			
Serum urate <6.0 mg/dl at final visit			
No./total no. (%)	185/249 (74)	193/242 (80)	88/242 (36)
P value	<0.001¶	<0.001¶	
Percent change in serum urate concentration from baseline at final visit			
Mean ±SD	-44.73±19.10	-51.52±19.91	-32.99±15.33
P value	<0.001, ¶ <0.001   <0.001¶		
Serum urate <6.0 mg/dl at last 3 visits, according to baseline concentration			
Baseline <9.0 mg/dl			
No./total no. (%)	43/75 (57)	50/69 (72)	25/63 (40)
P value	0.04¶	0.001¶	
Baseline 9.0 to <10.0 mg/dl			
No./total no. (%)	44/75 (59)	60/81 (74)	19/80 (24)
P value	<0.001¶	<0.001¶	
Baseline ≥10.0 mg/dl			
No./total no. (%)	49/105 (47)	44/100 (44)	9/108 (8)
P value	<0.001¶	<0.001¶	
Serum urate <6.0 mg/dl			
Wk 2			
No./total no. (%)	196/245 (80)	211/241 (88)	98/235 (42)
P value	<0.001, ¶ 0.03	<0.001¶	
Wk 52			
No./total no. (%)	129/159 (81)	119/145 (82)	70/178 (39)
P value	<0.001¶	<0.001¶	

表二.副作用發生率大於1%且大於對照組0.5%以上

副作用	對照組 (N=134)	Febuxostat		Allopurinol* (N=1277)
		40mg(N=757)	80mg(N=1279)	
肝功能異常	0.7%	6.6%	4.6%	4.2%
噁心	0.7%	1.1%	1.3%	0.8%
關節痛	0%	1.1%	0.7%	0.7%
疹子	0.7%	0.5%	1.6%	1.6%

\*受試者中依據腎功能受損程度，有十位接受100mg，145位接受200mg，1122位接受300mg治療