



新光醫療財團法人

新光吳火獅紀念醫院

SHIN KONG WU HO-SU MEMORIAL HOSPITAL

新光藥訊

101年04月第116期

治療頑固型痛風的新選擇 Pegloticase

廖淑眉 柯榮川

一、前言

痛風(Gout)通常會在午夜突然間發作，關節感覺到紅、腫、熱、痛，當碰觸到患部時令人痛苦難耐，此時稱為急性痛風，急性痛風的病程通常為七到十天，常見的發病位置為兩腳的大拇指。痛風(Gout)的定義和高尿酸血症(Hyperuricemia)是不相同的，當血液中尿酸濃度大於7 mg/dl時稱為高尿酸血症，但尿酸值高不一定就會有症狀，沒有症狀也不表示可以不用理會，應該找出造成高尿酸血症的原因(例如：飲食、疾病或藥物所引起的)，倘若血液長

本院ADR通報專線 #2165 或 線上通報

<http://www.skh.org.tw/pharmacy>

任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

時間含有高濃度的尿酸，則罹患痛風的危險性就大增；然而，大約仍有三成被診斷為痛風的民眾，尿酸濃度卻仍在正常範圍。

目前針對急性痛風發作的第一線治療藥物為秋水仙素(Colchicine)或NSAIDs(Non-steroidal anti-inflammatory drugs)。Colchicine通常在急性痛風發作24小時內服用比較有效果，低劑量使用和高劑量效果相仿，但低劑量的秋水仙素副作用較小，常見的副作用為腸胃不適。NSAIDs常用的藥物選擇例如：口服的Naproxen或Indomethacin可以緩解急性的發炎反應，病人通常使用三天到十天的NSAIDs來緩解不適，若病患曾經有腸胃道潰瘍的病史或使用後有腸胃出血

本期要目

治療頑固型痛風的新選擇-Pegloticase

廖淑眉 藥師 P1

新型抗血小板藥物-Ticagrelor

劉佳美 藥師 P5

維生素D的補充

王心瑜 藥師 P9

新光吳火獅紀念醫院101年2、3月藥品異動總覽

編輯室 P13

藥物不良反應相關公告 編輯室 P15

發行人：吳東進

網址：<http://www.skh.org.tw/pharmacy>

局版台誌第 10144 號

發行所：新光吳火獅紀念醫院/台北市士林區文昌路 95 號

電子郵件信箱：T010066@ms.skh.org.tw

執行編輯：藥物諮詢組/(02)28332211#2166

的症狀(例如：黑便)，則建議使用選擇性的COX-2抑制劑來緩解疼痛，或在使用NSAIDs時合併H2接受器拮抗劑(H2 Blocker)或質子幫浦抑制劑(Proton Pump Inhibitor)等。當病人無法忍受這兩項藥物的副作用或是無法緩解時，則會使用口服或靜脈注射類固醇，亦或是直接關節內注射，來減緩急性發作時的症狀。

在兩次急性期中間，病人常會因為沒有症狀而未規則服藥或飲食控制，此時可能會進入到下一個階段—慢性痛風，這時候病人身上可能出現多處的關節疼痛，同時伴隨有結晶的沈澱，在反覆幾次痛風發作後，形成粗大的結節腫，俗稱痛風石(Tophi)，病患痛風發生的次數也會漸漸頻繁，對於藥物控制的效果也會變得比較差。

傳統的降尿酸治療藥物

長期使用的降尿酸藥物有兩類，第一類為Xanthine Oxidase Inhibitors：機轉是利用普林(Purine)的代謝路徑來抑制尿酸生成的藥物例如：Allopurinol，另一類為(Uricosuric agents)是利用抑制近端腎小管對尿酸的再吸收，而促進尿酸排泄的藥物例如：Probenecid、Benzbromarone、Sulfinpyrazone，這兩類藥物分別以不同

機轉來控制血液中尿酸值，而臨床上依照病人的個別性來選擇，通常會合併藥物來使用。目前的降尿酸藥物對於大部分的病人都是有效的，但是臨床上仍有約百分之三的病人，因為對藥物的耐受性不佳或伴隨有其他疾病而不適合長期使用口服降尿酸藥物，因而造成痛風的反覆發作。

治療頑固型痛風的新選擇—Pegloticase

早在1988年如何利用polyethylene glycol-modified uricase(PEG-uricase)來降低尿酸的想法就被提出來，但是受到研究技術上的限制，2008年才由Savient藥廠和美國Duke大學共同合作研發出，由豬隻提煉出可施打於人體的Pegloticase。2009年Pegloticase就曾經申請上市，但是被FDA駁回申請，主要原因是因為施打

Pegloticase可能造成的心臟疾病併發症和過敏反應。2010年美國食品暨藥物管理局(FDA)根據兩個大型的隨機控制實驗審核核准通過上市，Pegloticase由Savient藥廠生產，為注射劑型，商品名為kRYSTEXXATM，用來治療對於傳統治療藥物控制失敗的頑固型痛風，目前台灣尚未上市。

作用機轉

Pegloticase並沒有抑制尿酸生成的作用，是一種人工技術重組(PEGylated)的尿酸酶(Uricase)。尿酸酶在尿酸的代謝過程佔有重要地位，可以將尿酸氧化成易

溶於水的尿素囊(Allantoin)而隨尿液排出，和許多擁有這項酵素的動物作比較，人類因為缺乏尿酸酶，而無法將尿酸有效的排出體外。

臨床治療療效

2010年FDA審核通過上市是根據兩個大型的隨機控制實驗(RCT)—GOUT 1和GOUT 2，實驗進行六個月，針對治療痛風失敗(Treatment-failure gout, TFG)的病人，其血中尿酸濃度均大於8mg/dl。痛風失敗(TFG)的定義為在18個月內發生過三次以上的急性痛風；身體至少有一處有痛風石；尿酸濃度大於8.0 mg/dL；對於傳統治療藥物(例如Allopurinol)有禁忌或在給予最高治療劑量後仍失敗。

兩個實驗總共收納了212個病人，隨機分派至三組(2:2:1)，每兩週(n = 85)

和每四週(n = 84)給予輸注8mg Pegloticase，或給予安慰劑(n = 43)。大部分的病人為男性(82%)，實驗結果發現，無論是每兩週或每四週(42%;35%)施打一次Pegloticase的病人尿酸都比施打安慰劑(0%; $p < 0.001$)顯著的降低。在治療期間的第一到第三個月，急性痛風發作的次數和頻率，在各組都相對高，但在治療第四個月至第六個月，每兩週給予Pegloticase的病人，發生急性痛風的次數發現有統計學上的降低(41%; 安慰組67%, $P = 0.007$)。

建議劑量

FDA針對慢性痛風且接受過傳統治療失敗之患者，Pegloticase之建議劑量為8mg每兩週一次進行靜脈輸注(IV infusion)

，不可以直接用於靜脈注射(IV push)，且輸注時間應大於兩小時來避免輸注反應。對於腎臟功能不良的病人不需要調整劑量。

藥物動力學

在給予一個劑量Pegloticase 8mg的24小時後，尿酸的血中濃度快速降到0.7

mg/dL，即使在經過300小時之後，尿酸的血中濃度仍維持在6 mg/dL以下。

安全性與耐受性

根據FDA對Pegloticase的安全性資料顯示，使用pegloticase的病人有三個重點

要注意：1.過敏性反應(Anaphylaxis) 2.輸注反應(Infusion reaction) 和3.G6PD缺乏的病人禁止使用。

FDA對於Pegloticase曾發佈過黑盒子警語” black box warning”，內文提醒醫療人員在輸注Pegloticase時或輸注後，病患可能發生過敏性反應或輸注反應，建議在輸注Pegloticase前先給予抗組織胺和類固醇，並且在輸注後應密切觀察病人是否有過敏反應的症狀。當連續輸注二個劑量後，尿酸的血中濃度仍然大於6mg/dL以上，則應考慮停止給藥。根據上市前的臨床試驗的結果發現，雖然所有的病人在施打Pegloticase之前都有給予預防性給藥，但仍約有6.5%的病人引起過敏性反應。因施打Pegloticase而引起

常見的輸注反應則有蕁麻疹(11%)，呼吸困難(7%)，紅疹(6%)，當病患出現嚴重的輸注反應時，需要立即停止給藥，並終止Pegloticase的治療。FDA在此警示中特別強調，由於Pegloticase這一類的尿酸酶在體內會產生過氧化氫，因此嚴格禁止使用在G6PD缺乏的病人，以免增加病人溶血和變性血紅素血症(Methemoglobinemia)的風險。其他副作用包括：心血管(胸痛、心肌梗塞和充血性心臟病)、腸胃道(便秘、噁心、嘔吐)等相關的不良反應。FDA懷孕分級為C級，不建議使用pegloticase的患者哺乳。

結語

痛風的發生原因可能與肥胖、高血壓、高膽固醇、糖尿病和腎臟疾病，或是停經後婦女有很大的關係。在初期發病時，若是病人輕忽病情或沒有定期與醫師討論，沒有定時服藥造成痛風反覆地發作，或只是單獨仰賴止痛劑造成尿酸堆積，最後導致關節扭曲變形，而

影響病人的生理與心理不適。這些其實都是可以預防和治療的，若能夠提早改變飲食生活習慣和妥善使用藥物控制，則可以減緩疾病的進展。Pegloticase可以緩解接受過傳統治療而失敗的患者反覆痛風發作的嚴重症狀，對於改善臨床症狀及關節功能是一個新的選擇。

Reference

1. FDA approves new drug for gout: FDA news release, September 14, 2010. US Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2010/ucm225810.htm>. Accessed October 17, 2010.
2. Micromedex
3. Neogi T. Clinical practice. Gout. *N Engl J Med* 2011;364:443-52.
4. Reinders, M.K.; Jansen, T.L. New advances in the treatment of gout: review of pegloticase. *Ther. Clin. Risk Manag.*, 2010, 6, 543-550.
5. Sundy JS, Becker MA, Baraf HS, et al. Reduction of plasma urate levels following treatment with multiple doses of pegloticase (polyethylene glycol-conjugated uricase) in patients with treatment-failure gout: results of a phase II randomized study. *Arthritis Rheum* 2008;58:2882-91.
6. Uptodate