



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：林芳郁 出版：臺北榮民總醫院藥劑部 中華民國82年3月創刊

副發行人：陳天雄 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

102年2月

第23卷第2期

主編：周月卿 網址：www.vghtpe.gov.tw/~pharm

編輯：何沁沁、張豫立、蔡涵怡、王斯郁、王苾如

e 址：d-pharm@vghtpe.gov.tw

國內郵資已付
北投郵局
許可證
北台字第2395號
新聞紙類
新聞局出版業
登記證局版台誌
第10352號

版權所有
翻印必究

藥品新知

Drug Update

Febuxostat (Feburic[®]) 治療痛風 選擇性 Xanthine Oxidase Inhibitor

吳建興

高尿酸血症定義為男性血液尿酸濃度超過 7 mg/dL，女性超過 6 mg/dL，台灣男女盛行率分別為26.1%及17%，它是一種異常生理狀態，未必會造成痛風。痛風是由於尿酸結晶沉澱在關節內造成慢性發炎，男性發生率約為女性的3-4倍，與尿酸代謝異常及高尿酸血症有關。人體內尿酸約三分之一來自飲食，三分之二來自體內細胞核的核酸purine新陳代謝產生，而三分之二尿酸經由腎臟排出。高尿酸血症有90%病人是因尿酸排除減少，僅10%是尿酸生成過多所致，故慢性痛風可使用降尿酸藥品預防發作。

治療痛風藥品可分為三類如下：(1) 抑制尿酸生成之xanthine oxidase inhibitors，如allopurinol (Allopurinol[®]，安樂普利諾，100 mg/tab)、febuxostat (Feburic[®]，福避痛，80 mg/tab) (2) 促進尿酸排除，如 probenecid、benzbromarone (Euricon[®]，優力康，50 mg/tab；Nogout，杏定痛，100 mg/tab) 及sulfipyrazone (3) 重組尿酸酶藥品，如rasburicase。Xanthine oxidase inhibitors會阻斷purine代謝成尿酸，是降尿酸治療的首選藥，最具代表性的allopurinol，屬於purine化學結構，除抑制xanthine oxidase外，也會抑制purine或

pyrimidine合成途徑的酵素，如 purine nucleoside phosphorylase (PNP)、orotidine-5'-monophosphate decarboxylase (OMPDC)，造成細胞相關免疫過敏反應，使得病人較會產生紅疹，若併用ampicillin、amoxicillin、thiazide利尿劑、ACEI等亦會增加紅疹的風險，嚴重時會發生致命的Steven-Johnson syndrome (SJS)，最新研究指出allopurinol造成SJS的病人，往往帶有HLA-B 5801基因，使用前可先做基因檢測，以降低用藥風險。Allopurinol另有頭痛、蕁麻疹、肝炎、間質性腎炎及嗜酸性白血球過多症等副作用。

2008年初在歐洲上市的febuxostat是近四十年來治療高尿酸血症的唯一新藥，為non-purine化學結構，僅選擇性抑制xanthine oxidase，而不會抑制purine或pyrimidine合成途徑的酵素，故較不會造成細胞相關免疫過敏反應。2009年初美國食品藥物管理局核准上市，台灣則於2011年5月核准上市，適應症為治療慢性痛風患者的高尿酸血症，不建議用於無症狀的高尿酸血症者。

2005年Becker等學者針對762位血中尿酸濃度大於 8 mg/dL的痛風患者，展開為期52週的多醫學中心、隨機、雙盲試驗，結果顯示使

用febuxostat 120 mg/day、febuxostat 80 mg/day與allopurinol 300 mg/day等三組，均能顯著降低病人血中尿酸濃度至 6.0 mg/dL以下 (62% vs 53% vs 21%, $p<0.001$)，但痛風發作次數及痛風石數量減少三組並無統計差異。在副作用方面，febuxostat 80 mg/day與allopurinol兩組停藥率相近，而febuxostat 120 mg/day較其他兩組有較高停藥率 ($p=0.003$)，主因為急性痛風發作及肝功能不正常。整體而言，febuxostat 80 mg/day組較allopurinol可有效降低血中尿酸值且停藥率並未增加。

Febuxostat生體可用率不隨食物改變，故可隨餐或空腹服用，初始劑量為每天一次，每次 40 mg，使用2週，若血中尿酸濃度仍未降至 6 mg/dL以下，可增加劑量到每天 80 mg，在歐洲甚至可用到 120 mg。Febuxostat需 1-1.5 小時達最高血中濃度，半衰期為5-8小時，由尿液及糞便排除，輕中度腎或肝功能不全者不需調降劑量，懷孕分級為C級。有關上述兩種藥品之比較整理如附表。

Febuxostat建議初始使用應合併NSAIDs或colchicine治療六個月以上，以預防快速降低

血中尿酸濃度及造成尿酸石溶解而產生的突發性痛風，如併用經 xanthine oxidase代謝的藥如 mercaptopurine、azathioprine等，可能會增加藥品血中濃度而造成毒性，常見副作用為噁心、肝功能異常與關節痛。曾有隨機臨床試驗發現服用febuxostat會產生心血管血栓風險，雖然因果關係尚未確認，但建議使用期間應監測病患心肌梗塞和中風等症狀。

英國國家健康和臨床醫療研究所 (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) 治療指引指出，治療慢性痛風的第一線藥品為allopurinol，若對allopurinol有禁忌或副作用但腎功能正常，第二線可更換為febuxostat、sulfapyrazone、probenecid；若腎功能異常，第二線可更換為febuxostat。若對allopurinol沒有禁忌或副作用，但治療效果不佳，腎功能正常者第二線可更換為sulfapyrazone、probenecid，腎功能異常則更換為benzbromarone，以上第三線治療選擇皆為benzbromarone。

Febuxostat降尿酸的效果優於allopurinol，且較不會產生細胞相關免疫過敏反應，但

表、Xanthine oxidase inhibitors之比較

學名	Allopurinol	Febuxostat
英文商品名	Allopurinol®	Feburic®
中文商品名	安樂普利諾	福避痛
規格含量	Tab, 100 mg	Tab, 80 mg
化學結構	Purine	Non-purine
作用機轉	非選擇性抑制xanthine oxidase	選擇性抑制xanthine oxidase
生體可用率	49-53%	49%
蛋白質結合率	<1%	99%
半衰期	1-3小時 (oxypurinol 18-30小時)	5-8小時
主要排除途徑	尿液	尿液及糞便
懷孕分級	C	C
肝功能異常	不須調降劑量	不須調降劑量
腎功能異常	須調降劑量	不須調降劑量
健保單價	2元/ tab	25.9元/ tab

由於健保價高，因此健保局限用於慢性痛風患者之高尿酸血症，且需符合以下條件之一：(1)曾使用過降尿酸藥物allopurinol及benzbromarone，經治療反應不佳，尿酸值仍高於 6 mg/dL。(2)曾使用過 benzbromarone治療反應不佳，但對allopurinol有不耐受性、過敏反應或使用禁忌。病人於日常生活則仍應注意避免攝

取過多高purine的食物 (如肉類與海鮮)、控制體重、減少飲酒及多補充水份。

參考資料：

1. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005;353:2450-61.
2. Love BL, Barrons R, Veverka A, et al. Urate-lowering therapy for gout: focus on febuxostat. *Pharmacotherapy*. 2010;30:594-608.

預防用藥疏失

Medication Error Alert

UnAsyn[®] vs AUgmentin[®]

(抗生素)

(抗生素)

徐道萱

案例：調劑藥師誤將口服藥品Unasyn[®] 375 mg (優耐迅，ampicillin 220 mg + sulbactam 147 mg/Tab) 配成口服藥品Augmentin[®] 375 mg (安滅菌，amoxicillin 250 mg + clavulanate 125 mg/Tab)，經複核藥師發現後更改為正確藥品，依美國國家用藥疏失通報與預防統籌委員會 (National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention, NCCMERP) 用藥疏失分類為B級，疏失未達病人端。

討論：Unasyn[®]所含主成份sultamicillin 375 mg在腸道之水解產物相當於ampicillin

220 mg和 sulbactam 147 mg，其與Augmentin[®]兩者皆含aminopenicillins和 β -lactamase inhibitors，可對廣泛的病原菌產生殺菌作用，這些病原菌包括革蘭氏陽性菌 (MRSA除外)；革蘭氏陰性菌 (Enterobacter除外)；厭氧菌等。因兩者之臨床用途、藥名與其標示劑量相似，已列入本院音型相似藥品清單。此外，本院另備有上述藥品之其它劑型與含量如下：Unasyn[®] 1.5 g 針劑；Augmentin[®] 1 g 錠劑、457 mg/5 ml 糖漿用粉劑、600 mg 和 1.2 g 針劑。故調劑藥師在取藥配方時，應仔細核對商品名、學名、劑型與劑量，才能避免發生此類疏失。

表、Unasyn[®]與Augmentin[®]之口服錠劑對照

英文商品名	Unasyn [®] Tablets	Augmentin [®] Tablets
中文商品名	優耐迅 口服錠劑	安滅菌錠
學名	ampicillin + sulbactam	Amoxicillin + clavulanate
規格含量	Tablet, 375 mg	Tablet, 375 mg, 1 g
外觀標記	白色、長圓柱形、PTU02	375 mg：白色、橢圓形、刻有藥名 1 g：白色、橢圓形、A、C
臨床用途	抗生素	抗生素
用法用量	PO, 375 mg bid - tid	Adults: PO, 1 g q12h Children: PO, 375 mg q8h

用藥新警訊

Medication Watch

2012年12月藥物安全警訊

翁如潔、張豫立、周月卿

表、美國FDA發佈MedWatch藥物安全警訊

日期	摘要	說明
12.04	單一靜脈注射 32 mg ondansetron hydrochloride (Zofran) 可能產生心律QT區間延長而導致Torsades de Pointes致死，32 mg包裝之ondansetron將不再生產且於2013年初於美國全面回收。	美國FDA仍建議可口服或以0.15 mg/kg Q4H 靜脈注射三劑ondansetron來預防化療引起的噁心嘔吐。需注意以體重計算之ondansetron單一劑量不可超過16 mg以避免心律不整。台灣衛生署所核准之ondansetron藥品單一劑量皆不超過16 mg。
12.12	根據臨床試驗統合分析 (meta-analysis) 顯示使用varenicline 30天後的戒煙患者發生心血管事件風險較不使用的戒煙患者高 (varenicline : 0.31%; 對照組 : 0.21%, 95% CI 0.79-4.82), 然未達統計意義。此統合分析結果已列入varenicline仿單。	抽煙為心血管疾病的主要風險因子，戒煙對健康有立即且實質的助益。該統合分析中，varenicline組的心血管疾病引起的死亡率及總死亡率皆較對照組低。Varenicline (Chantix®) 經阻斷尼古丁對腦部的影響可幫助戒煙至多一年，使用時若有胸痛、呼吸急促等心血管疾病的相關症狀建議儘速就醫。
12.15	Hospira藥廠於2012年7月針對美國及波多黎各地區發佈三批carboplatin發現可見微粒之回收訊息，後續分析該可見粒子為carboplatin結晶。	Carboplatin可治療晚期卵巢癌或復發性卵巢癌。針劑裡的可見微粒若注射至人體內可能可能造成血管阻塞、局部組織堵塞或靜脈炎，嚴重時可能引起肺肉芽腫 (pulmonary granulomas)。
12.17	美國FDA警示sodium oxybate (Xyrem®) 與酒精或中樞神經抑制劑併用可增加呼吸抑制風險導致失去意識、昏迷甚至死亡。Sodium oxybate仿單將列入與酒精併用之新禁忌。	Sodium oxybate (Xyrem®)可減少猝倒症 (cataplexy) 發作及治療嗜睡症 (narcolepsy)，濫用或過量可能發生癲癇、呼吸抑制等副作用。除併用禁忌，亦建議避免與鴉片類止痛劑、BZD類藥品、鎮靜抗憂鬱藥品、抗精神藥品、麻醉劑或肌肉鬆弛劑併用。經查該藥未取得台灣藥品許可證。
12.19	美國FDA發佈dabigatran並未核准於預防瓣膜性心房纖維顫動之栓塞事件，並建議預防機械性心瓣膜置換病人之中風或血栓列入禁忌使用。使用dabigatran的該類病人建議積極改用其他抗凝血劑。然對生物性心瓣膜置換的病人使用dabigatran預防栓塞事件目前尚無定論。	Dabigatran核准之適應症為預防非瓣膜性心房纖維顫動病患發生中風與全身性栓塞。臨床試驗RE-ALIGN顯示機械性心瓣膜置換的病人使用dabigatran與使用warfarin相比，更容易發生中風、心肌梗塞及栓塞事件 (dabigatran組10%; warfarin組4.5%)，也更容易產生出血事件 (dabigatran組22.5%; warfarin組13.5%)。
12.19	美國FDA警示使用telaprevir之C肝組合療法若有全身性皮膚不良反應症狀如紅疹、發燒、噁心、腹瀉、口腔潰瘍、臉部水腫、眼紅發炎或肝炎，需立即停止治療並儘速送醫，本警示內容將列入telaprevir仿單。	Telaprevir (Incivek®) 屬protease inhibitor，與peginterferon alfa、ribavirin併用為慢性C型肝炎的治療組合。此療法曾引發數例 toxic epidermal necrolysis、drug rash with eosinophilia and systemic symptoms或Stevens-Johnson Syndrome。經查該藥未取得台灣藥品許可證。
12.21	因錠劑重量超過製劑標準，Mylan藥廠主動回收三批複方藥品hydrocodone bitartrate 10 mg/acetaminophen 500 mg錠劑，以避免民眾服用超過標示含量的藥品。回收批號為3037841、3040859及3042573。	藥品hydrocodone bitartrate 10 mg/acetaminophen 500 mg錠劑可用來止痛。Acetaminophen服用過量可能造成肝臟損傷，嚴重時需要換肝或導致死亡。肝功能異常或每日飲酒過量的民眾則具更高風險。Hydrocodone服用過量可能增加鎮靜或呼吸抑制的副作用。肝、腎功能損傷的老人，或併用其他鎮靜或抗憂鬱藥品的病患為使用本藥的高風險族群。經查該藥品未輸入台灣。