

Narrative Review : Efikasi Dan Keamanan Mempengaruhi Tren Penggunaan Febuxostat

Narrative Review: Efficacy and Safety Influencing the Trends of Febuxostat Use

Abdul Malik¹, Muhamad Arief¹, Nurlia¹, Ariska Wigatiningtyas², Niken Indriyanti^{3*}

¹Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia.

²Program Studi Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Samarinda, Indonesia.

³Laboratorium Penelitian dan Pengembangan Kefarmasian "Farmaka Tropis", Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman, Samarinda, Kalimantan Timur, Indonesia.

*Email korespondensi: niken@farmasi.unmul.ac.id

Abstrak

Febuxostat merupakan inhibitor xantin oksidase untuk menurunkan kadar asam urat yang alternatif lebih baru di Indonesia. Tinjauan literatur ini bertujuan untuk mengetahui tren perbandingan efikasi dan keamanan penggunaan febuxostat terhadap allopurinol pada pasien gout. Metode penelitian ini dilakukan dengan metode tinjauan naratif terhadap artikel yang diperoleh dari basis data PubMed dan GoogleScholar tahun 2015-2025. Penentuan efikasi obat dapat dilihat dengan memantau perubahan kadar asam urat sejak awal penggunaan obat. Febuxostat dan allopurinol memiliki efikasi yang baik dalam menurunkan asam urat tetapi dari segi keamanan di organ ginjal lebih aman, Namun, untuk penelitian kardiovaskular terdapat perbedaan pendapat. Tinjauan ini mencakup berbagai penelitian mengenai efikasi, keamanan dan tren penggunaan febuxostat. Potensi febuxostat yang mungkin di masa depan akan lebih banyak digunakan. Febuxostat dapat menjadi alternatif terapi yang sangat efektif dan hemat biaya dalam jangka panjang, khususnya bagi pasien yang tidak toleran terhadap allopurinol atau memiliki komorbiditas ginjal. Namun, pengawasan jangka panjang tetap diperlukan.

Kata kunci: Febuxostat, perbandingan, efikasi, keamanan, allopurinol

Diterima: 30 Juli 2026

Direvisi: 12 Agustus 2026

Disetujui: 15 September

Dipublikasi: 30 September 2026

Copyright :

© 2026, Abdul Malik, Muhamad Arief, Nurlia, Ariska Wigatiningtyas, and Niken Indriyanti. Published by Jurnal Sains dan Kesehatan, Faculty of Pharmacy, University of Mulawarman, Samarinda, Indonesia. This is an Open Access article under the [CC-BY-NC License](#).



Abstract

Febuxostat is a xanthine oxidase inhibitor used to reduce serum uric acid levels and is new in Indonesia. This study to examine trends in the comparative efficacy and safety of febuxostat versus allopurinol in patients with gout. The study was conducted review of relevant articles obtained from the PubMed and Google Scholar databases published between 2015 and 2025. Drug efficacy was evaluated by monitoring changes in serum uric acid levels from baseline following treatment initiation. Both febuxostat and allopurinol demonstrated good efficacy in lowering serum uric acid levels; however, febuxostat showed a more favorable renal safety profile. But, findings regarding cardiovascular outcomes remain controversial. The CARES study reported a higher risk of cardiovascular mortality associated with febuxostat use. This review summarizes evidence on the efficacy, safety, and usage trends of febuxostat. Febuxostat has the potential to be more widely used in the future and represents a highly effective and cost-efficient long-term therapeutic alternative, particularly for patients who are intolerant to allopurinol or have renal comorbidities. However, long-term cardiovascular safety monitoring remains necessary.

Keywords: Febuxostat, comparison, efficacy, security, allopurinol

1 Pendahuluan

Hiperurisemia merupakan penyakit yang disebabkan oleh peningkatan kadar sodium urat dalam serum darah lebih dari 7 mg/dl. Hiperurisemia yang mengalami penumpukan akan mengalami inflamasi yang terdeposit melalui sendi yang mengakibatkan artropati asam urat kronik. Penyakit asam urat ditandai dengan rasa sakit yang menyebabkan penurunan kualitas hidup penderita [1], [2]. Berbagai faktor resiko dari asam urat seperti gaya hidup, pola makan, genetika, metabolisme ataupun komorbid penyakit seperti penyakit jantung dan gangguan ginjal. Hiperurisemia terjadi ketika kadar asam urat serum melebihi ambang kelarutan fisiologis (>7 mg/dL), sehingga memicu pembentukan dan pengendapan kristal Monosodium Urat (MSU) di jaringan, terutama pada sendi. Kristal MSU yang terdeposit akan dikenali sebagai sinyal bahaya oleh sistem imun bawaan dan difagositosis oleh makrofag. Proses ini mengaktifkan inflamasi NLRP3, yang selanjutnya mengaktifkan kaspase-1 dan memicu pematangan serta pelepasan sitokin proinflamasi interleukin-1 β (IL-1 β). IL-1 β berperan sentral dalam merekrut neutrofil ke lokasi sendi dan memperkuat respons inflamasi, sehingga menimbulkan gejala khas gout atau asam urat berupa nyeri hebat, kemerahan, pembengkakan, dan peningkatan suhu lokal. Aktivasi inflamasi yang berulang akibat fluktuasi kadar asam urat dapat menyebabkan serangan asam urat berulang dan pada fase kronik berujung pada pembentukan tofus serta kerusakan struktur sendi [3], [4].

Penatalaksanaan asam urat yang tepat ditandai dengan penurunan kadar asam urat dengan pelarutan kristal monosodium urat dan mampu mencegah serangan gout berulang [5]. Salah satu terapi yang direkomendasikan adalah pemberian golongan penghambat enzim xantin oksidase yaitu allopurinol atau febuxostat sebagai pilihan lini pertama pengobatan pencegahan. Febuxostat memiliki mekanisme pengikatan yang lebih kuat dan spesifik (afinitas tinggi) pada struktur enzim dibandingkan allopurinol yang memiliki afinitas lebih lemah dan bersifat kompetitif. Tren penggunaan obat *Urate Lowering Therapy* (ULT) menjadi peresepan utama di beberapa negara seperti Korea, Taiwan, Sweden hingga Indonesia [5]-[7]. Prevalensi kejadian asam urat di dunia mencapai 355 juta penduduk. Indonesia bahkan mencapai jumlah penderita asam urat tertinggi di asia [8].

Indonesia menggunakan terapi xantin oksidase sebagai terapi penanganan asam urat kronik yang diresepkan dalam formularium nasional yaitu allopurinol dan febuxostat. Namun febuxostat baru lini terapi kedua yang digunakan apabila terjadi intoleransi allopurinol yang dikenal dengan *Allopurinol-induced Hypersensitivity Syndrome* (AHS) ataupun saat terapi allopurinol tidak efektif. Formularium dirancang untuk menilai dari segi efektivitas harga ataupun efektivitas terapi [8].

Kondisi ini menuntut penggunaan penghambat xantin oksidase yang lebih poten, yaitu febuxostat, yang bekerja sebagai *non-purine selective xanthin oxidase* inhibitor dengan afinitas ikatan yang lebih kuat dan stabil terhadap sisi aktif enzim xantin oksidase, baik dalam bentuk teroksidasi maupun tereduksi. Mekanisme kerja tersebut membuat febuxostat mampu menurunkan kadar asam urat secara lebih konsisten dan signifikan dibandingkan allopurinol dosis standar, terutama pada pasien dengan hiperurisemia kronik yang tidak terkontrol atau intoleran terhadap allopurinol [9]. Obat allopurinol telah lama disetujui oleh FDA di tahun 1966 sedangkan untuk febuxostat alternatif lebih baru digunakan dan mendapat izin BPOM tahun 2018.

2 Metode Penelitian

2.1 Strategi Pencarian Literatur

Sumber literatur yang digunakan dalam penelitian ini adalah pencarian dari database PubMed dengan menggunakan kata kunci ("Febuxostat") and ("Clinical Trial" or "Randomized Controlled Trial" or "RCT" or "Effect" or "Efficacy") and ("Liver" or "Chronic Kidney Disease" or "CKD" or "Cardiovascular"), selain itu meneliti terkait tren penggunaan febuxostat dengan kata kunci *trend* Febuxostat di *Google Scholar*.

2.2 Kriteria Literatur

Pemilihan literatur diambil berdasarkan kriteria jurnal yang mampu menjawab pertanyaan yang berkaitan dengan tujuan penelitian. Kriteria jurnal atau artikel yang disaring berdasarkan judul literatur, abstrak dan kata kunci atau *keyword*. Jurnal atau artikel kemudian disaring kembali dengan melihat keseluruhan teks. Penyaringan daftar referensi dari jurnal atau artikel yang diambil berdasarkan penelitian 10 tahun terakhir, yaitu antara tahun 2015 sampai dengan 2025. Meneliti terkait potensi efikasi dan keamanan febuxostat apakah mampu menggantikan peran allopurinol dimasa depan.

3 Hasil dan Pembahasan

Penelitian ini melakukan review artikel terkait terkait berkaitan dengan efikasi dan efek samping penggunaan febuxostat pada pasien *gout* dari mekanisme kerja, regulasi, efikasi kemampuan febuxostat, data keamanan febuxostat dan regulasi febuxostat diharapkan dengan review artikel ini dapat diketahui apakah review ini akan mempengaruhi tren penggunaan febuxostat secara global dalam menurunkan kadar asam urat dalam darah.

3.1 Efikasi Kemampuan Febuxostat Pada Pasien Asam Urat

Gout adalah suatu bentuk arthritis inflamasi yang terjadi akibat pengendapan kristal monosodium urat di dalam sendi dan jaringan sekitarnya, sehingga menimbulkan peradangan yang nyeri. Mekanisme dasar terjadinya *gout* ditandai dengan hiperurisemia, yaitu peningkatan kadar asam urat dalam darah, yang menyebabkan pembentukan kristal MSU dan memicu respons inflamasi. Hiperurisemia yang terus menerus akan menyebabkan terjadi asam yang menimbulkan nyeri yang dikenal dengan *flare* dan terbentuknya deposit atau dikenal dengan tofi [15].

Hasil yang ditemukan dalam penelitian ini adalah bahwa febuxostat memiliki efikasi dalam penurunan tofi dan flare di semua jurnal terutama untuk pemakaian jangka lama dan dipilih untuk pasien gagal ginjal meskipun ada perbedaan pendapat mengenai mengenai efek samping febuxostat pada sistem kardiovaskular.

Berdasarkan tabel 1 hasil penelusuran artikel terkait efikasi febuxostat dalam pengobatan asam urat, dengan fokus pada penurunan kadar asam urat dalam darah, flare (serangan akut) dan tofi (deposit kristal) menunjukkan bahwa febuxostat penghambat xantin oksidase (XO) non-purin selektif mampu menurunkan kadar asam urat pada pasien dengan hiperurisemia dan asam urat.

Tabel 1 . Hasil Penelusuran Artikel terkait Efikasi Febuxostat

Jurnal	Efikasi	Jumlah sampel (N)	Desain Studi	Hasil
Barry, 2024 [16]	Penurunan Flare	940	<i>post hoc-analysis of</i> RCT	24 minggu pertama, 44,1% dari seluruh pasien mengalami sedikitnya satu gout flare. Persentase 42,1% pada kelompok allopurinol dan 46,2% pada kelompok febuxostat
O'Dell, 2022 [12]	Penurunan Tofi dan Flare	940	RCT	Perbandingan antara allopurinol dan febuxostat dengan untuk mencapai target kadar serum asam urat menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan dalam pencegahan kejadian flare
Jia, 2021 [17]	Penurunan Flare	346	RCT	kadar serum asam urat pada kelompok febuxostat lebih rendah dibandingkan dengan kelompok plasebo, dan angka munculnya flare gout tidak meningkat pada pasien yang mendapatkan febuxostat
Lee, 2022 [18]	Penurunan Flare	300	Observasional retrospektif	Studi korea bahwa febuxostat dapat mengurangi risiko flare
Sun, 2020 [19]	Penurunan Flare	120	RCT	Penggunaan febuxostat selama serangan akut tidak memperpanjang durasi atau intensitas episode dibanding plasebo (dengan terapi simptomatik standar).
Uhlig, 2022 [20]	Penurunan Tofi	181	Observasional	Febuxostat adalah penghambat Xantin Oksidase yang dikenal karena efektivitasnya dalam menurunkan kadar asam urat serum, bahkan pada pasien yang tidak toleran atau tidak responsif terhadap allopurinol.,
Ito, 2025 [21]	Penurunan Tofi	17	Uji Fase 2, satu kelompok pediatrik	Data menunjukkan penurunan asam urat yang konsisten setelah inisiasi febuxostat, dengan proporsi pasien yang mencapai target asam urat (mis. <6 mg/dL atau target yang ditetapkan sesuai protokol pediatrik) meningkat selama periode observasi.
Turab, 2022 [22]	Penurunan Tofi	100	Intervensi klinis studi	Pasien yang diobati dengan febuxostat mencapai profil lipid yang lebih baik setelah 90 hari dibandingkan pasien yang diobati dengan allopurinol.
Kim, 2020 [23]	Penurunan Tofi	6057	Cohort-studi retrospektif	Febuxostat menunjukkan profil persistensi yang lebih baik daripada allopurinol sebagai terapi lini pertama. Faktor-faktor pencapaian target penurunan asam urat yang lebih cepat dan kemudahan dosis berkontribusi pada penggunaan Febuxostat dalam jangka panjang

Selain itu, febuxostat dinilai aman untuk pasien dengan gangguan ginjal dalam jangka panjang [12], [24]. Kemampuan febuxostat dalam menurunkan asam urat cukup tinggi. Dari seluruh pasien yang sedang menjalani pengobatan dengan ULT, target tercapai sebesar 44,3% (6.588/14.858). Secara spesifik berdasarkan jenis obatnya, tingkat pencapaian target adalah sebagai berikut: febuxostat sebesar 46,8% (2.908/6.214), allopurinol sebesar 35,4% (2.290/6.475), benzbromarone sebesar 70,0% (1.241/1.773), topiroxostat sebesar 36,7% (127/346), dan probenecid sebesar 44,0% (22/50) [25].

3.2 Mekanisme Kerja Febuxostat

Febuxostat dari sisi mekanisme kerja lebih poten dibandingkan allopurinol. Febuxostat adalah inhibitor selektif xantin oksidase reduktase yang dikembangkan untuk pengobatan hiperurisemia dan gout. Di dalam tubuh terdapat enzim xantin oksidase yang mengubah xantin menjadi asam urat dari oksidasi hipoxantin menjadi xantin dan xantin menjadi asam urat. Manusia tidak memiliki enzim urikase yang mampu mengubah asam urat menjadi allantoin sehingga diperlukan beberapa terapi terutama apabila terjadi penumpukan di dalam darah. Salah satu terapi yang dapat diberikan adalah febuxostat. Febuxostat bersifat asam lemah (pK_a 3,3), dan dalam bentuk tidak terionisasi sangat larut dalam lipid dengan bioavailabilitas yang baik [26]. Febuxostat mampu menghambat kedua bentuk XO, baik yang teroksidasi maupun tereduksi, berbeda dengan allopurinol dan oksipurinol, yang masing-masing hanya mengikat salah satu bentuk enzim. Mekanisme molekuler penghambatan XO oleh febuxostat melalui ikatan afinitas tinggi pada enzim dalam saluran molekuler menuju situs aktif molibdenum-pterin, sedangkan allopurinol hanya memberikan penghambatan kompetitif lemah terhadap aktivitas bentuk XO yang teroksidasi. Berbeda dengan allopurinol dan oksipurinol, febuxostat tidak menyerupai purin atau pirimidin secara struktural dan tidak memiliki efek signifikan pada aktivitas enzim lain yang terlibat dalam metabolisme purin dan pirimidin, yang mungkin berkaitan dengan beberapa efek samping allopurinol dan metabolitnya [27], [28]. Secara mekanisme bahwa Febuxostat lebih poten namun dikarenakan regulasi FDA bahwa Febuxostat tidak aman pada sistem kardiovaskular menyebabkan terapi ini menjadi pilihan lini kedua.

3.3 Regulasi Terkait Febuxostat

FDA di tahun 2017 telah mengeluarkan pemberitahuan terkait hasil awal studi CARES menunjukkan peningkatan risiko kematian akibat kardiovaskular pada penggunaan febuxostat dibandingkan dengan allopurinol. Di tahun 2019 FDA menyetujui indikasi yang direvisi untuk febuxostat dan menambahkan peringatan khusus mengenai kematian kardiovaskular [29]. Sedangkan di Indonesia febuxostat merupakan obat lini kedua dengan kondisi pasien yang alergi Allopurinol. Obat ini termasuk golongan Obat Wajib Apotek (OWA). OWA merupakan obat keras yang obatnya bisa diserahkan oleh apoteker kepada pasien tanpa harus menggunakan resep. Sehingga lebih mudah untuk didapatkan dampak dari regulasi allopurinol berkaitan dengan kepatuhan pasien ataupun pemantauan tujuan terapi yang tidak tercapai. Bahkan dalam jangka panjang menjadi tidak berkhasiat dikarenakan penurunan konversi allopurinol menjadi oksipurinol, peningkatan ekskresi renal oksipurinol, kelainan pada struktur atau fungsi xanthin hingga interaksi obat mampu mengurangi efektivitas allopurinol. Istilah ini dikenal dengan resisten dikarenakan sensitivitas reseptor menurun [30]. Berbeda dengan febuxostat yang memang butuh pemantauan dari dokter dikarenakan efek kardiovaskular yang menjadi label khusus meskipun secara efektivitas lebih baik dari allopurinol.

3.4 Data Keamanan Efek Samping Penggunaan Febuxostat

Penyakit asam urat disertai komorbid seperti penyakit jantung bawaan, gagal jantung, gagal ginjal, penggunaan diuretik, obesitas, hiperlipidemia, diabetes, penyakit hati [31], [32]. Febuxostat

menjadi pilihan pasien komorbid CKD, tidak untuk penyakit hati dan untuk kardiovaskular masih menjadi perdebatan berdasarkan tabel 2. Hasil Penelusuran artikel terkait keamanan febuxostat.

Febuxostat merupakan inhibitor xanthine oxidase (XO) yang selektif dan kuat, sehingga tidak hanya menurunkan produksi asam urat tetapi juga mengurangi pembentukan radikal bebas (ROS) yang dihasilkan oleh aktivitas XO. Stres oksidatif ini salah satu mekanismenya mampu merusak sel tubulus ginjal dan mempercepat kerusakan ginjal. Dengan menekan ROS, febuxostat dapat melindungi jaringan ginjal dari kerusakan oksidatif [44]. Berbeda dengan allopurinol yang dimetabolisme menjadi oksipurinol dan terutama diekskresikan melalui ginjal febuxostat terutama dimetabolisme di hati. Hal ini berarti lebih sedikit akumulasi metabolit aktif di ginjal, sehingga risiko toksisitas pada fungsi ginjal menurun. Meta-analisis dan uji klinis menunjukkan bahwa pasien dengan penurunan fungsi ginjal (CKD) yang menerima febuxostat cenderung memiliki penurunan laju penurunan eGFR yang lebih lambat, penurunan albuminuria, penurunan kejadian gangguan ginjal berat dibandingkan dengan kontrol atau placebo [23], [45], [46].

Namun, febuxostat memiliki kekurangan meningkatkan nilai uji ALT dan AST sehingga tidak direkomendasikan untuk pasien dengan gangguan *liver* [42], [43]. Dari data antara efek penggunaan febuxostat dan efek samping dari penggunaan ternyata sejalan dengan tren dari penggunaan febuxostat di berbagai dunia. Efek samping yang *Allopurinol Hipersensitif Sindrom* (AHS). Di Taiwan menunjukkan bahwa tingkat insidensi tahunan reaksi kulit seperti eritema multiform, sindrom *Stevens-Johnson*, dan nekrosis epidermal akibat allopurinol adalah sebesar 4,68 per 1.000 pasien [47]. Jenis kelamin perempuan, usia lanjut diatas 60 tahun, komorbiditas renal (ginjal) atau kardiovaskular, serta dosis awal allopurinol yang melebihi 100 mg/hari merupakan faktor-faktor risiko yang teridentifikasi. Di Selandia Baru, dosis awal allopurinol yang lebih tinggi secara signifikan dikaitkan dengan risiko yang lebih tinggi terhadap *allopurinol hypersensitivity syndrome* (AHS) yang merupakan bentuk parah dari reaksi *hypersensitivity reaction*. Sejumlah tinjauan mengindikasikan bahwa alel HLA-B*58:01, keturunan Tionghoa Han atau Eropa, dan gagal ginjal merupakan faktor risiko potensial lainnya untuk terjadinya AHS [48]. Reaksi disebabkan oleh akumulasi oxypurinol (metabolit aktif allopurinol) dalam darah ketika filtrasi ginjal menurun. Akumulasi ini diyakini memicu respons imun yang menyebabkan hipersensitivitas [49].

Berdasarkan Tabel 2 hasil penelusuran artikel terkait keamanan febuxostat dalam pengobatan asam urat menunjukkan terdapat perbedaan dari mortalitas dan risiko kardiovaskular. Keamanan kardiovaskular merupakan salah satu menjadi perhatian yang apabila studi mampu menunjukan efek kardiovaskular aman maka febuxostat bisa menjadi pilihan utama sebagai terapi asam urat. Namun, beberapa penelitian menunjukkan perbedaan yang berbeda. Pada penelitian potensi penggunaan febuxostat bermanfaat di beberapa populasi. Studi yang dilakukan oleh CARES melaporkan bahwa febuxostat menyebabkan mortalitas kardiovaskular dibandingkan dengan allopurinol dari membuktikan bahwa angka kejadian kardiovaskular lebih tinggi pada pasien yang menerima febuxostat (0,74 per 100 pasien-tahun; 95% CI, 0,36–1,37) dibandingkan dengan pasien yang menerima allopurinol (0,60 per 100 pasien-tahun; 95% CI, 0,16–1,53) [41].

Namun, pada penelitian CARES meskipun pada populasi yang besar namun keterbatasan adalah tingginya *discontinuation* dan *loss to follow-up*. Terdapat 56,6% pasien menghentikan terapi penelitian dan 45,0% tidak menyelesaikan seluruh follow-up meskipun dengan total sampel 6190 dengan durasi maksimal 85 bulan namun selain itu rata-rata pasien yang digunakan BMI nya 33,5 kg/m² membuat bias dikarenakan pasien dalam kondisi obesitas. Namun beberapa studi Eropa (FAST), Jepang dan Korea melaporkan tidak adanya perbedaan signifikan dalam kejadian kardiovaskular mayor antara febuxostat dan allopurinol dari pasien yang digunakan [14], [34], [39], [50], [51].

Tabel 2. Hasil Penelusuran Artikel terkait Keamanan Febuxostat

Literatur	Desain Studi	Komorbid	Hasil
Kimura, 2018 [33]	RCT	Penyakit ginjal	Terapi Febuxostat tidak menunjukkan perlambatan yang signifikan dalam laju penurunan eGFR dibandingkan dengan kelompok plasebo dan tidak adanya perbedaan signifikan dalam albuminuria dan proteinuria.
Saag, 2022 [34]	RCT	Penyakit jantung	Hasil penelitian menunjukkan bahwa, meskipun penurunan serum asam urat secara konsisten berkaitan dengan penurunan manifestasi klinis gout seperti flare dan ukuran tofi, tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara pencapaian target asam urat dengan risiko kematian akibat penyebab kardiovaskular. Keberhasilan farmakologis dalam menurunkan urat tidak otomatis berkaitan dengan penurunan risiko mortalitas kardiovaskular.
Konishi, 2022 [35]	Post hoc-RCT	Penyakit jantung	Penurunan risiko kematian dan kejadian kardiovaskular pada pasien dengan riwayat CVD membuktikan bahwa terapi urate-lowering dapat memiliki efek protektif di jalur kardiovaskular, bukan sekadar menurunkan urat.
Kawachi, 2025 [36]	Sub analisis RCT Prize	Penyakit jantung	Studi ini memberikan bukti kuat tentang efek pleiotropik (tambahan) dari Febuxostat di luar sekadar menurunkan asam urat. Perbaikan CAVI (Cardio-Ankle Vascular Index) diduga disebabkan oleh kemampuan Febuxostat sebagai penghambat xantin oksidase untuk mengurangi produksi oksidan dan stres oksidatif dalam endotelium (lapisan dalam pembuluh darah), yang merupakan penyebab utama kekakuan arteri.
Dong, 2024 [37]	RCT	Pasien obesitas	Studi ini menyimpulkan bahwa Febuxostat tidak hanya mengontrol asam urat, tetapi juga memiliki efek menguntungkan pada profil peradangan metabolik pasien hiperurisemia yang obesitas. Perbaikan profil adipokin menunjukkan bahwa febuxostat mungkin efektif dalam mengurangi risiko kardiometabolik (terkait jantung dan metabolisme) yang melekat pada kondisi ini.
Saito, 2024 [38]	Sub-analisis RCT	Penyakit jantung	Manfaat kardiometabolik penelitian ini menyimpulkan bahwa terapi Febuxostat pada pasien hiperurisemia memberikan manfaat ganda dan tidak hanya menurunkan asam urat, tetapi juga memperbaiki profil lipid.

Yokota, 2025 [39]	RCT	Penyakit gagal jantung	Terapi Febuxostat gagal menunjukkan perbaikan signifikan pada poin akhir primer kardiovaskular. Secara spesifik, tidak ada perbedaan signifikan antara kelompok Febuxostat dan kelompok plasebo dalam hal: Perubahan NT-proBNP. Peningkatan kapasitas olahraga VO ₂ peak atau jarak berjalan 6 menit). Perbaikan fraksi ejeksi LVEF atau parameter fungsi diastolik.
Deng et al., 2024 [40]	Sistematik review	Kardiovaskular	Penggunaan febuxostat dibandingkan allopurinol pada populasi Asia dikaitkan dengan peningkatan risiko kardiovaskular yang signifikan pada pasien gout maupun tanpa gout. Hasil penelitian terbaru berbeda dimana febuxostat tidak berhubungan dengan peningkatan risiko komplikasi kardiovaskular
White W et al., 2018 [41]	RCT	Penyakit jantung	Sebanyak 6.190 pasien menjalani proses penelitian untuk menerima febuxostat atau allopurinol dan menjalani pemantauan selama median 32 bulan (maksimum 85 bulan). Dalam analisis intent-to-treat yang dimodifikasi, peneliti mencatat kejadian titik akhir primer pada 335 pasien (10,8%) di kelompok febuxostat dan pada 321 pasien (10,4%) di kelompok allopurinol, dengan rasio bahaya sebesar 1,03 (batas atas interval kepercayaan sepihak 98,5% sebesar 1,23; P = 0,002 untuk non inferioritas). Kelompok febuxostat menunjukkan mortalitas semua penyebab dan mortalitas kardiovaskular yang lebih tinggi dibandingkan kelompok allopurinol, dengan rasio bahaya masing-masing sebesar 1,22 (IK 95%: 1,01–1,47) dan 1,34 (IK 95%: 1,03–1,73).
Sun, 2025 [42]	Retrospective propensity score–matched cohort study	Organ Hati	Sebuah studi kohort propensity score–matched besar pada pasien gout menunjukkan bahwa penggunaan febuxostat dikaitkan dengan risiko hepatotoksitas yang lebih tinggi dibandingkan benzbromarone, di mana kenaikan ALT atau AST >3× batas atas normal (ULN) lebih sering terjadi pada pengguna febuxostat
Dalbeth, 2017 [43]	RCT	Organ hati	Efek samping dari penggunaan febuxostat adalah peningkatan hasil tes fungsi hati AST (5 subjek pada kelompok plasebo dan 9 pada kelompok febuxostat), peningkatan hasil tes otot rangka dan jantung (2 subjek pada kelompok plasebo dan 5 pada kelompok febuxostat), serta dermatitis dan eksim (0) subjek pada kelompok plasebo dan 3 pada kelompok febuxostat).

Di Eropa penelitian ini dengan BMI yang lebih kecil tidak berdampak secara signifikan sedangkan di beberapa penelitian Asia tidak perbedaan hasil yang signifikan namun populasi yang digunakan lebih sedikit dan durasi yang lebih singkat. Selain itu di bagian mata dibuktikan keamanan klinis bahwa pasien yang memiliki risiko masalah mata (misalnya penderita diabetes) pemilihan antara Febuxostat dan allopurinol tidak memperburuk kondisi mikrovaskular mata mereka [52]. Temuan-temuan ini mengindikasikan bahwa faktor perbedaan populasi, praktik klinis, dan karakteristik komorbid dapat mempengaruhi estimasi risiko. Selain data observasional, bukti dari uji klinis acak juga memberikan gambaran yang lebih seimbang.

Secara keseluruhan, penggunaan allopurinol dilaporkan dalam jumlah yang jauh lebih tinggi daripada febuxostat namun dari tahun 2015 telah mengalami perubahan tren dikarenakan terdapat terapi lini kedua yang potensial. Peluang obat ini digunakan akan cukup tinggi terutama pasien yang tidak cocok dengan allopurinol. Selain itu, potensial secara keamanan dan terapi sampai sekarang masih cukup baik, bahkan menurut penelitian dari sisi farmakoekonomi bahwa febuxostat mungkin lebih ekonomis dibandingkan allopurinol dari segi efikasi dan mencegah kekambuhan flare dan menurunkan asam urat pada komorbid *Chronic Kidney Disease* (CKD) [53]. Febuxostat merupakan pengobatan yang hemat biaya dalam mencapai target sUA dan mencegah serangan asam urat. Meskipun biaya per unit febuxostat lebih tinggi dibandingkan allopurinol, penggunaan febuxostat secara ekonomi justru mungkin lebih menguntungkan (*cost-saving*) dalam jangka panjang. Hal ini disebabkan oleh kemampuannya yang lebih superior dalam mencegah komplikasi berbiaya tinggi, seperti gagal ginjal stadium akhir dan mortalitas [54]. Akibatnya tren peresepan allopurinol pun menurun. Peresepan allopurinol mencakup 95% dari terapi penurun urat (*urate-lowering therapies* atau ULT) yang dilaporkan sendiri oleh pasien berdasarkan resep dokter. Di Korea Selatan, 96% resep ULT pada tahun 2011 adalah untuk allopurinol, yang kemudian menurun menjadi 82% pada tahun 2015. Sebaliknya, peresepan untuk febuxostat meningkat dari 6% pada tahun 2012 menjadi 14% pada tahun 2015. Beberapa faktor yang menyebabkan penurunan resep allopurinol diantaranya risiko hipersensitivitas, pertimbangan fungsi ginjal, keberlanjutan penggunaan terapi, perubahan regulasi mengakibatkan kenaikan tren dari febuxostat [55].

Dari review ini masih terdapat perbedaan studi menunjukkan bahwa masih banyak diperlukan studi penelitian terkait febuxostat. Pada tinjauan literatur ini diperlukan peran data farmakovigilans dan farmakoepidemiologi pasca-pemasaran dalam menetapkan profil keamanan yang komprehensif bagi febuxostat dan allopurinol. Melakukan studi farmakoepidemiologi di masa depan untuk mengeksplorasi data keamanan hepatik allopurinol dan febuxostat sangatlah penting, mengingat seringnya obat-obatan ini digunakan oleh pasien untuk mengobati penyakit kronis ini. Studi semacam itu akan sangat bermanfaat untuk memastikan keselamatan pasien dan memahami potensi risiko yang terkait dengan pengobatan ini.

4 Kesimpulan

Berdasarkan kumpulan review terkait jurnal mengenai febuxostat. Febuxostat dapat menjadi terapi yang efektif dan hemat biaya dalam jangka panjang, khususnya bagi pasien yang tidak toleran terhadap allopurinol atau memiliki komorbiditas ginjal. Namun, pengawasan keamanan kardiovaskular jangka panjang tetap diperlukan. Febuxostat dapat menjadi pilihan terapi untuk penurun asam urat apabila pasien tidak bisa menggunakan allopurinol akibat efek samping. Seiring berjalannya penelitian dan populasi pengujian febuxostat yang banyak tidak menutup kemungkinan dialihkan ke febuxostat akan bertambah namun tidak menggeser dominasi allopurinol dalam waktu dekat.

5 Deklarasi/Pernyataan

5.1 Ucapan Terima Kasih

Ucapan terimakasih kepada semua yang membantu dalam pembuatan penelitian.

5.2 Penyandang Dana

Tidak ada Sumber dana dan nomor pendanaan

5.3 Kontribusi Penulis

Konseptualisasi: [N.I]

Kurasi data: [A.M, M.A dan N]

Analisis formal: [A.M, M.A dan N]

Investigasi: [A.M, M.A dan N]

Metodologi: [A.M]

Administrasi proyek: [A.W]

Sumber daya: [A.M, M.A, N, N.I dan A.W]

Perangkat lunak: [A.M, M.A dan N]

Supervisi: [N.I dan A.W]

Validasi: [A.M, M.A dan N]

Visualisasi: [A.M]

Penulisan draf awal: [A.M, M.A dan N]

Penulisan tinjauan dan penyuntingan: [A.M, M.A, N, N.I dan A.W]

5.4 Etik

Penelitian ini tidak memerlukan persetujuan etik beserta alasan yang mendasarinya.

5.5 Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan.

5.6 Pernyataan Penggunaan Kecerdasan Artifisial

Penggunaan artificial intiligence *claude* dan chat gpt digunakan dalam penyusunan artikel terutama dalam membantu mengekstraksi data dan dilakukan *double check* oleh penulis.

6 Daftar Pustaka

- [1] A. K. So and F. Martinon, "Inflammation in gout: mechanisms and therapeutic targets," *Nature Reviews Rheumatology*, vol. 13, no. 11, pp. 639–647, 2017, doi: 10.1038/nrrheum.2017.155.
- [2] L. Du, Y. Zong, H. Li, Q. Wang, L. Xie, B. Yang, Y. Pang, C. Zhang, Z. Zhong, and J. Gao, "Hyperuricemia and its related diseases: mechanisms and advances in therapy," *Signal Transduction and Targeted Therapy*, vol. 9, no. 1, p. 212, 2024, doi: 10.1038/s41392-024-01916-y.
- [3] N. Parisa, M. T. Kamaluddin, M. I. Saleh, and E. Sinaga, "The inflammation process of gout arthritis and its treatment," *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, vol. 14, no. 3, pp. 166–170, 2023, doi: 10.4103/japtr.japtr_144_23.
- [4] S. Zukhri and D. Permatasari, "Hubungan pola makan dan pola aktivitas dengan pengendalian kadar asam urat penderita hiperurisemia," *TRIAGE Jurnal Ilmu Keperawatan*, vol. 9, no. 2, pp. 1–5, 2022.
- [5] J. W. Kim, S. G. Kwak, and S. H. Park, "Prescription pattern of urate-lowering therapy in Korean gout patients: Data from the national health claims database," *The Korean Journal of Internal Medicine*, vol. 33, no. 1, pp. 228–229, 2018, doi: 10.3904/kjim.2016.429.
- [6] C. F. Kuo, M. J. Grainge, L. C. See, K. H. Yu, S. F. Luo, W. Zhang, and M. Doherty, "Epidemiology and management of gout in Taiwan: A nationwide population study," *Arthritis Research & Therapy*, vol. 17, no. 1, p. 13, 2015, doi: 10.1186/s13075-015-0522-8.

- [7] C. F. Kuo, M. J. Grainge, C. Mallen, W. Zhang, and M. Doherty, "Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: A nationwide population study," *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 74, no. 4, pp. 661–667, 2015, doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204463.
- [8] A. Daffa, K. Kurniawan, A. Fadholah, M. C. Dewi, and T. Nasywa, "Analisis efektivitas biaya pengobatan allopurinol dan colchicine pada pasien asam urat rawat jalan di RSUD Sragen," *Jurnal Ilmiah Global Farmasi (JIGF)*, vol. 3, no. 1, 2025, doi: 10.21111/jigf.v3i1.87.
- [9] Y. Lee, J. Hwang, S. H. Desai, X. Li, C. Jenkins, J. B. Kopp, C. A. Winkler, and S. K. Cho, "Efficacy of xanthine oxidase inhibitors in lowering serum uric acid in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis," *Journal of Clinical Medicine*, vol. 11, no. 9, p. 2468, 2022, doi: 10.3390/jcm11092468.
- [10] A. Rey, B. Batteux, S. M. Laville, J. Marienne, K. Masmoudi, V. Gras-Champel, and S. Liabeuf, "Acute kidney injury associated with febuxostat and allopurinol: A post-marketing study," *Arthritis Research & Therapy*, vol. 21, no. 1, p. 229, 2019, doi: 10.1186/s13075-019-2011-y.
- [11] Y. O. Hsu, I. W. Wu, S. H. Chang, C. C. Lee, C. Y. Tsai, C. Y. Lin, W. T. Lin, Y. T. Huang, C. Y. Wu, G. Kuo, C. Y. Hsiao, H. L. Lin, C. C. Yang, T. H. Yen, Y. C. Chen, C. C. Hung, Y. C. Tian, C. F. Kuo, C. W. Yang, G. F. Anderson, and H. Y. Yang, "Comparative renoprotective effect of febuxostat and allopurinol in predialysis stage 5 chronic kidney disease patients: A nationwide database analysis," *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, vol. 107, no. 5, pp. 1159–1169, 2020, doi: 10.1002/cpt.1697.
- [12] J. R. O'Dell, M. T. Brophy, M. H. Pillinger, T. Neogi, P. M. Palevsky, H. Wu, A. Davis-Karim, J. A. Newcomb, R. Ferguson, D. Pittman, G. W. Cannon, T. Taylor, R. Terkeltaub, A. C. Cannella, B. R. England, L. N. Helget, and T. R. Mikuls, "Comparative effectiveness of allopurinol and febuxostat in gout management," *NEJM Evidence*, vol. 1, no. 3, p. EVIDoA2100028, 2022, doi: 10.1056/evidoa2100028.
- [13] X. Liu, K. Liu, Q. Sun, Y. Wang, J. Meng, Z. Xu, and Z. Shi, "Efficacy and safety of febuxostat for treating hyperuricemia in patients with chronic kidney disease and in renal transplant recipients: A systematic review and meta-analysis," *Experimental and Therapeutic Medicine*, vol. 16, no. 3, pp. 1859–1865, 2018, doi: 10.3892/etm.2018.6367.
- [14] I. S. Mackenzie, I. Ford, G. Nuki, J. Hallas, C. J. Hawkey, J. Webster, S. H. Ralston, M. Walters, M. Robertson, R. De Caterina, E. Findlay, F. Perez-Ruiz, J. J. V. McMurray, and T. M. MacDonald, "Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): A multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial," *The Lancet*, vol. 396, no. 10264, pp. 1745–1757, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)32234-0.
- [15] P. Khanna, R. J. Johnson, B. Marder, B. LaMoreaux, and A. Kumar, "Systemic urate deposition: An unrecognized complication of gout?," *Journal of Clinical Medicine*, vol. 9, no. 10, p. 3204, 2020, doi: 10.3390/jcm9103204.
- [16] A. Barry, L. N. Helget, M. Androsenko, H. Wu, B. Kramer, J. A. Newcomb, M. T. Brophy, A. Davis-Karim, B. R. England, R. Ferguson, M. H. Pillinger, T. Neogi, P. M. Palevsky, T. R. Merriman, J. R. O'Dell, and T. R. Mikuls, "Comparison of gout flares with the initiation of treat-to-target allopurinol and febuxostat: A post-hoc analysis of a randomized multicenter trial," *Arthritis & Rheumatology*, vol. 76, no. 10, pp. 1552–1559, 2024, doi: 10.1002/art.42927.

- [17] E. Jia, Y. Zhang, W. Ma, B. Li, H. Geng, L. Zhong, X. Yao, J. Xie, Y. Xiao, Y. Jiang, X. Qiu, M. Xiao, X. Cui, J. Wei, and J. Zhang, "Initiation of febuxostat for acute gout flare does not prolong the current episode: A randomized clinical trial," *Rheumatology*, vol. 60, no. 9, pp. 4199–4204, 2021, doi: 10.1093/rheumatology/keaa908.
- [18] J. Lee, J. Kim, B. Ghang, and W. Jeong, "A retrospective observational study of the appropriate starting dose of febuxostat in patients with gout," *The Korean Journal of Internal Medicine*, vol. 38, no. 3, pp. 427–433, 2023, doi: 10.3904/kjim.2022.190.
- [19] R. Sun, J. Lu, H. Li, X. Cheng, Y. Xin, and C. Li, "Evaluation of febuxostat initiation during an acute gout attack: A prospective, randomized clinical trial," *Joint Bone Spine*, vol. 87, no. 5, pp. 461–466, 2020, doi: 10.1016/j.jbspin.2020.03.017.
- [20] T. Uhlig, L. F. Karoliussen, J. Sexton, T. K. Kvien, E. A. Haavardsholm, F. Perez-Ruiz, and H. B. Hammer, "One- and 2-year flare rates after treat-to-target and tight-control therapy of gout: Results from the NOR-Gout study," *Arthritis Research & Therapy*, vol. 24, no. 1, p. 88, 2022, doi: 10.1186/s13075-022-02772-3.
- [21] S. Ito, Y. Morita, M. Nitami, R. Iwama, A. Nakajima, H. Yamanaka, and M. Honda, "Efficacy and safety of febuxostat in Japanese paediatric patients with hyperuricaemia including gout: Phase 2, single arm, open-label, multicentre studies," *Modern Rheumatology*, vol. 35, no. 1, pp. 194–202, 2025, doi: 10.1093/mr/roae056.
- [22] M. Turab, S. S. Hasan, S. A. Zaidi, S. Khalid, F. Shaikh, and D. Zehra, "The allopurinol and febuxostat in the treatment of hyperuricemic patients and their impact on lipid fractions (cholesterol, LDL, HDL)," *Journal of Hunan University Natural Sciences*, vol. 49, no. 1, pp. 282–289, 2022, doi: 10.55463/issn.1674-2974.49.1.34.
- [23] A. Kim, Y. Kim, G. T. Kim, E. Ahn, M. W. So, and S. G. Lee, "Comparison of persistence rates between allopurinol and febuxostat as first-line urate-lowering therapy in patients with gout: An 8-year retrospective cohort study," *Clinical Rheumatology*, vol. 39, no. 12, pp. 3769–3776, 2020, doi: 10.1007/s10067-020-05161-w.
- [24] A. Waller and K. M. Jordan, "Use of febuxostat in the management of gout in the United Kingdom," *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, vol. 9, no. 2, pp. 55–64, 2017, doi: 10.1177/1759720X16682010.
- [25] R. Koto, A. Nakajima, H. Horiuchi, and H. Yamanaka, "Real-world treatment of gout and asymptomatic hyperuricemia: A cross-sectional study of Japanese health insurance claims data," *Modern Rheumatology*, vol. 31, no. 1, pp. 261–269, 2021, doi: 10.1080/14397595.2020.1784556.
- [26] N. Liu, H. Xu, Q. Sun, X. Yu, W. Chen, H. Wei, J. Jiang, Y. Xu, and W. Lu, "The role of oxidative stress in hyperuricemia and xanthine oxidoreductase (XOR) inhibitors," *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2021, p. 1470380, 2021, doi: 10.1155/2021/1470380.
- [27] R. Sarvepalli, V. Penabaka, Y. Bhargavi, B. Nithin, G. Sai Sarath, Y. Nagalakshmaiah, and K. Sai Sreya, "A review on febuxostat as uric acid lowering agent," *Asian Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences*, vol. 13, no. 1, pp. 17–20, 2025, doi: 10.30904/j.ajmps.2025.4761.
- [28] S. P. Chinchilla, I. Urionaguena, and F. Perez-Ruiz, "Febuxostat for the chronic management of hyperuricemia in patients with gout," *Expert Review of Clinical Pharmacology*, vol. 9, no. 5, pp. 665–673, 2016, doi: 10.1586/17512433.2016.1162094.
- [29] A. Z. Sosinsky, Y. Song, L. Gunawardhana, S. Phillips, and M. Page, "The impact of label changes (boxed warning) on real-world febuxostat utilization in patients with gout: A cross-sectional drug utilization study," *Rheumatology and Therapy*, vol. 10, no. 5, pp. 1277–1295, 2023, doi: 10.1007/s40744-023-00581-x.

- [30] L. K. Stamp, T. R. Merriman, M. L. Barclay, J. A. Singh, R. L. Roberts, D. F. Wright, and N. Dalbeth, "Impaired response or insufficient dosage? Examining the potential causes of 'inadequate response' to allopurinol in the treatment of gout," *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, vol. 44, no. 2, pp. 170–174, 2014, doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.007.
- [31] P. Richette, P. Clerson, L. Périssin, R. M. Flipo, and T. Bardin, "Revisiting comorbidities in gout: A cluster analysis," *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 74, no. 1, pp. 142–147, 2015, doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203779.
- [32] M. Bevis, M. Blagojevic-Bucknall, C. Mallen, S. Hider, and E. Roddy, "Comorbidity clusters in people with gout: An observational cohort study with linked medical record review," *Rheumatology*, vol. 57, no. 8, pp. 1358–1363, 2018, doi: 10.1093/rheumatology/key096.
- [33] K. Kimura, T. Hosoya, S. Uchida, M. Inaba, H. Makino, S. Maruyama, S. Ito, T. Yamamoto, Y. Tomino, I. Ohno, Y. Shibagaki, S. Iimuro, N. Imai, M. Kuwabara, H. Hayakawa, H. Ohtsu, and Y. Ohashi, "Febuxostat therapy for patients with stage 3 CKD and asymptomatic hyperuricemia: A randomized trial," *American Journal of Kidney Diseases*, vol. 72, no. 6, pp. 798–810, 2018, doi: 10.1053/j.ajkd.2018.06.028.
- [34] K. G. Saag, M. A. Becker, W. B. White, A. Whelton, J. S. Borer, P. B. Gorelick, B. Hunt, M. Castillo, and L. Gunawardhana, "Evaluation of the relationship between serum urate levels, clinical manifestations of gout, and death from cardiovascular causes in patients receiving febuxostat or allopurinol in an outcomes trial," *Arthritis & Rheumatology*, vol. 74, no. 9, pp. 1593–1601, 2022, doi: 10.1002/art.42160.
- [35] M. Konishi, S. Kojima, K. Uchiyama, N. Yokota, E. Tokutake, Y. Wakasa, *et al.*, "Effect of febuxostat on clinical outcomes in patients with hyperuricemia and cardiovascular disease," *International Journal of Cardiology*, vol. 349, pp. 127–133, 2022.
- [36] Y. Kawachi, Y. Fujishima, H. Nishizawa, A. Tanaka, H. Yoshida, S. Niwano, M. Suzuki, I. Shimomura, and K. Node, "Effect of the xanthine oxidase inhibitor febuxostat on the cardio-ankle vascular index in asymptomatic patients with hyperuricemia and liver dysfunction: A sub-analysis of the PRIZE study," *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, vol. 32, no. 4, pp. 474–490, 2025, doi: 10.5551/jat.65087.
- [37] M. Dong, Z. Cui, Y. Liu, Y. Bu, K. An, and L. Mao, "Effects of febuxostat therapy on circulating adipokine profiles in patients with overweight or obesity and asymptomatic hyperuricemia: A randomized controlled study," *Obesity Facts*, vol. 17, no. 5, pp. 524–534, 2024, doi: 10.1159/000540701.
- [38] Y. Saito, A. Tanaka, H. Yoshida, H. Nakashima, N. Ban, M. Matsuhisa, Y. Kobayashi, K. Node, and PRIZE Study Investigators, "Effects of xanthine oxidase inhibition by febuxostat on lipid profiles of patients with hyperuricemia: Insights from randomized PRIZE study," *Nutrients*, vol. 16, no. 14, p. 2324, 2024, doi: 10.3390/nu16142324.
- [39] T. Yokota, S. Kinugawa, A. Fukushima, T. Okumura, T. Murohara, H. Tsutsui, and LEAF-CHF Investigators, "Efficacy and safety of the urate-lowering agent febuxostat in chronic heart failure patients with hyperuricemia: Results from the LEAF-CHF study," *Heart and Vessels*, vol. 40, no. 2, pp. 111–122, 2025.
- [40] J. H. Deng, P. H. Lai, L. S. Xie, S. S. Qiu, D. S. Qiu, and J. X. Zhang, "Cardiovascular safety of febuxostat versus allopurinol among the Asian patients with or without gout: A systematic review and meta-analysis," *Clinical and Translational Science*, vol. 17, no. 3, p. e13757, 2024, doi: 10.1111/cts.13757.
- [41] W. B. White, K. G. Saag, M. A. Becker, J. S. Borer, P. B. Gorelick, A. Whelton, B. Hunt, M. Castillo, and L. Gunawardhana, "Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in

- patients with gout,” *New England Journal of Medicine*, vol. 378, no. 13, pp. 1200–1210, 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1710895.
- [42] W. Sun, L. Cui, R. Terkeltaub, Y. Chen, X. Li, X. Cheng, T. Liu, N. Dalbeth, and C. Li, “Risk of hepatotoxicity in patients with gout treated with febuxostat or benzbromarone: A propensity score-matched cohort study,” *Arthritis Care & Research*, vol. 77, no. 9, pp. 1149–1156, 2025, doi: 10.1002/acr.25547.
- [43] N. Dalbeth, K. G. Saag, W. E. Palmer, H. K. Choi, B. Hunt, P. A. MacDonald, L. S. Hunt, and L. Gunawardhana, “Effects of febuxostat in early gout: A randomized, double-blind, placebo-controlled study,” *Arthritis & Rheumatology*, vol. 69, no. 12, pp. 2386–2395, 2017, doi: 10.1002/art.40297.
- [44] I. I. Sarhan, Y. A. Abdellatif, R. E. Saad, and N. M. Teama, “Renoprotective effect of febuxostat on contrast-induced acute kidney injury in chronic kidney disease patients stage 3: Randomized controlled trial,” *BMC Nephrology*, vol. 24, no. 1, p. 65, 2023, doi: 10.1186/s12882-023-03114-4.
- [45] X. H. Yang, B. L. Zhang, Y. Cheng, S. K. Fu, and H. M. Jin, “Febuxostat provides renoprotection in patients with hyperuricemia or gout: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials,” *Annals of Medicine*, vol. 56, no. 1, p. 2332956, 2024, doi: 10.1080/07853890.2024.2332956.
- [46] A. Chewcharat, Y. Chen, C. Thongprayoon, A. M. Harrison, M. A. Mao, and W. Cheungpasitporn, “Febuxostat as a renoprotective agent for treatment of hyperuricaemia: A meta-analysis of randomised controlled trials,” *Internal Medicine Journal*, vol. 51, no. 5, pp. 752–762, 2021, doi: 10.1111/imj.14814.
- [47] C. Y. Yang, C. H. Chen, S. T. Deng, C. S. Huang, Y. J. Lin, Y. J. Chen, C. Y. Wu, S. I. Hung, and W. H. Chung, “Allopurinol use and risk of fatal hypersensitivity reactions: A nationwide population-based study in Taiwan,” *JAMA Internal Medicine*, vol. 175, no. 9, pp. 1550–1557, 2015, doi: 10.1001/jamainternmed.2015.3536.
- [48] J. A. Singh and J. D. Cleveland, “Hypersensitivity reactions with allopurinol and febuxostat: A study using the Medicare claims data,” *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 79, no. 4, pp. 529–535, 2020, doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216917.
- [49] T. Alotaibi, J. Bjazevic, R. Kim, S. Gryn, N. Sultan, G. Dresser, and H. Razvi, “Allopurinol hypersensitivity syndrome: Raising awareness of an uncommon but potentially serious adverse event among kidney stone patients,” *Canadian Urological Association Journal*, vol. 18, no. 5, p. E167, 2024.
- [50] H. Jeong, E. Choi, A. Suh, M. Yoo, and B. Kim, “Risk of cardiovascular disease associated with febuxostat versus allopurinol use in patients with gout: A retrospective cohort study in Korea,” *Rheumatology International*, vol. 43, no. 2, pp. 265–281, 2023, doi: 10.1007/s00296-022-05222-0.
- [51] S. Sawada, K. Kajiyama, H. Shida, R. Kimura, Y. Nakazato, T. Iguchi, Y. Oniyama, C. Ishiguro, and Y. Uyama, “Cardiovascular risk of urate-lowering drugs: A study using the National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan,” *Clinical and Translational Science*, vol. 16, no. 2, pp. 206–215, 2023, doi: 10.1111/cts.13439.
- [52] M. J. Kim, J. Y. Pyo, S. R. Choi, A. Shin, H. Choung, Y. J. Ha, Y. J. Lee, E. B. Lee, and E. H. Kang, “Comparative risk of retinal microvascular disorders in patients with gout initiating febuxostat versus allopurinol: A population-based cohort study,” *Scientific Reports*, vol. 15, no. 1, p. 28939, 2025, doi: 10.1038/s41598-025-00551-z.

- [53] Y. Bai, B. Wu, L. Gou, Z. Fang, T. Xu, T. Zhang, and Y. Li, "Cardiovascular safety evaluation of febuxostat and allopurinol: Findings from the FDA adverse event reporting system," *Journal of Clinical Medicine*, vol. 12, no. 18, p. 6089, 2023, doi: 10.3390/jcm12186089.
- [54] A. Rezapour, S. Alidoost, A. Asgharzadeh, Z. Farhadi, N. Khodadadi, R. M. Bakhsh, R. Sepehrian, M. Salemi, M. Taheri Mirghaed, M. Behzadifar, and R. Sohrabi, "Cost-effectiveness of allopurinol versus febuxostat in the treatment of gout patients: A systematic review," *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, vol. 34, p. 41, 2020, doi: 10.34171/mjiri.34.41.
- [55] M. Dehlin, L. Jacobsson, and E. Roddy, "Global epidemiology of gout: Prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors," *Nature Reviews Rheumatology*, vol. 16, no. 7, pp. 380–390, 2020, doi: 10.1038/s41584-020-0441-1