

บทที่ 3

วิธีดำเนินการ

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาผู้ป่วยโรคเกาต์ที่ยังมีระดับกรดยูริกในเลือดสูง หลังจากได้รับยาลดกรดยูริกที่เป็นมาตรฐานแล้วที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในช่วงเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2550 ถึงเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ.2551 รวมระยะเวลา 9 เดือน

คำสำคัญ

Fenofibrate

Uric acid

Hyperuricemia

Gout

Urate-lowering agents

รูปแบบการวิจัย

Experimental study (randomized, double-blind, placebo-controlled)

ระเบียบวิธีการวิจัย

ประชากรเป้าหมาย คือ ผู้ป่วยโรคเกาต์ที่ยังมีระดับกรดยูริกในเลือดสูง หลังจากได้รับยาลดกรดยูริกที่เป็นมาตรฐานแล้ว

ประชากรตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยโรคเกาต์ที่ยังมีระดับกรดยูริกในเลือดสูง หลังจากได้รับยาลดกรดยูริกที่เป็นมาตรฐานแล้ว ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในช่วงเดือนมิถุนายน พ.ศ.2550 ถึงเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ.2551

คุณสมบัติของผู้ป่วยที่เข้าในการวิจัย

1. อายุมากกว่า 20 ปี
2. เป็นโรคเกาต์ โดยตรวจพบผลึกโมโนโซเดียมยูเรต (monosodium urate crystal) ในน้ำไขข้อ มีก้อนโทฟัส หรือมีลักษณะตามเกณฑ์การวินิจฉัยโรคเกาต์โดย American College of Rheumatology (ACR classification criteria) ปีค.ศ.1977[30]
3. มีระดับกรดยูริกในเลือดสูงมากกว่า 5 มก.ต่อดล. หลังจากได้รับยาอัลโลพิวรินอล หรือยาที่ออกฤทธิ์เพิ่มการขับกรดยูริกทางปัสสาวะ (uricosuric drugs) โดยไม่มีการปรับเปลี่ยนขนาดยา อย่างน้อย 3 เดือนก่อนเข้าร่วมการวิจัย โดยอาจไม่จำเป็นต้องเป็นขนาดที่มากที่สุด ซึ่งผู้ป่วยแต่ละคนสมควรได้รับ

คุณสมบัติของผู้ป่วยที่ไม่เข้าในการวิจัย

1. ผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่มไฟเบอร์ตอยู่แล้ว
2. ผู้ป่วยที่แพ้ยาในกลุ่มไฟเบอร์ต
3. ผู้ป่วยที่กำลังตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร
4. ผู้ป่วยที่มีระดับ SGOT และ/หรือ SGPT สูงกว่า 1.5 เท่าของค่าปกติ (0-38 IU/L)
5. ผู้ป่วยที่มีระดับ CK สูงกว่าค่าปกติ (0-190 IU/L)
6. ผู้ป่วยที่มีค่า CCr น้อยกว่า 20 มล.ต่อนาที
7. ผู้ป่วยที่มีประวัติหัวใจในทางเดินปัสสาวะ
8. ผู้ป่วยที่ไม่สามารถมาตรวจตามนัดได้ หรือมีความจำเป็นต้องเปลี่ยนแปลงขนาดของยาที่มีผลต่อระดับกรดยูริกในเลือดหรือในปัสสาวะ ภายในเวลา 3 เดือนก่อนเข้าร่วมการวิจัยและในระหว่างการวิจัย
9. ผู้ป่วยไม่ยินยอมให้ทำการศึกษาวิจัย

การคัดเลือกตัวอย่าง

ศึกษาผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเกาต์ และมีระดับกรดยูริกในเลือดสูง ตามเกณฑ์ที่กำหนด ซึ่งได้มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ขนาดตัวอย่าง

การคำนวณขนาดตัวอย่าง ของการศึกษาความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของข้อมูลชนิดวัด (ระดับกรดยูริกในเลือด หน่วยเป็น มก.ต่อดล.) มากกว่า 2 กลุ่มที่เป็นอิสระต่อกัน ใช้สูตร[31]

$$f = \sigma_m / \sigma$$

$$\sigma_m = \sqrt{\frac{\sum(\bar{\mu}_i - \bar{\mu})^2}{K}}$$

$$\bar{\mu} = (\mu_1 + \mu_2 + \mu_3) / 3$$

K = จำนวนกลุ่ม

เมื่อได้ค่า f แล้วจึงใช้ตารางหาขนาดตัวอย่าง (n) อีกครั้ง

ในการศึกษานี้ กำหนดให้ผู้ป่วยที่ได้รับยาฟิโนไฟเบรต 300 มก.ต่อวัน และ 100 มก.ต่อวัน เป็นเวลา 8 สัปดาห์แล้วจะมีค่าเฉลี่ยของระดับกรดยูริกในเลือดที่ลดลง เท่ากับ 2 มก.ต่อดล. และ 1 มก.ต่อดล. ตามลำดับ โดยค่าเฉลี่ยของระดับกรดยูริกในเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ไม่มีการเปลี่ยนแปลง

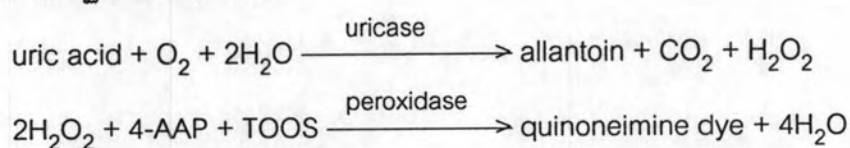
กำหนดให้ค่า $\alpha = 0.05$ และ $\beta = 0.10$ จะได้ขนาดตัวอย่างกลุ่มละ 8 ราย และเมื่อ กำหนดให้มีอัตราขาดการติดตามการรักษาร้อยละ 30 จะได้ขนาดตัวอย่างกลุ่มละ 11 ราย

วิธีการดำเนินการวิจัย

1. ผู้ป่วยโรคเกาต์ที่ยังมีระดับกรดยูริกในเลือดสูง หลังจากได้รับยาลดกรดยูริกที่เป็นมาตรฐาน และมีคุณสมบัติตามเกณฑ์ที่กำหนดจะได้รับ
 - > การซักประวัติเพื่อหาข้อมูลพื้นฐาน : อายุ เพศ โรคประจำตัว ยาที่ใช้ประจำ ระยะเวลาที่ทราบว่าเป็นโรคเกาต์ ระยะเวลาที่ได้รับยาลดกรดยูริก
 - > การตรวจร่างกายอย่างละเอียด รวมถึงการชั่งน้ำหนักและวัดส่วนสูง เพื่อนำมาคำนวณ ค่า body mass index (BMI)
 - > การตรวจทางห้องปฏิบัติการคือ CBC, FPG, BUN, Cr, serum uric acid, total cholesterol, triglyceride, HDL-C, LDL-C, SGOT, SGPT, AP, CK และเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงเพื่อส่งตรวจ urine urate excretion และ CCr
2. ผู้ป่วยจะได้รับการสุ่มเลือกให้ได้รับยาฟิโนไฟเบรตชนิด non-micronized (Lexemin[®]) ในขนาด 100 มก. หรือ 300 มก. หรือได้รับยาหลอก โดยใช้วิธีการสุ่มเลือกแบบบล็อก (block randomization) ยาในแต่ละกลุ่มจะใช้แคปซูลของยา Lexemin[®] ขนาด 300 มก. ทั้งหมด (สนับสนุนโดยบริษัท เมดไลน์ จำกัด) เพื่อไม่ให้ผู้ทำวิจัยหรือผู้ป่วยทราบว่าได้รับยากลุ่มใด
3. ผู้ป่วยจะได้รับคำแนะนำให้รับประทานยาครั้งละ 1 แคปซูล วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเย็นเป็นเวลา 8 สัปดาห์ หลังจากนั้นจะนัดมาเพื่อนับเม็ดยา ซักประวัติเกี่ยวกับอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้น ตรวจร่างกายและตรวจทางห้องปฏิบัติการทั้งหมดอีกครั้ง
4. ผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการวิจัยจะได้รับคำแนะนำเรื่องการควบคุมอาหาร การออกกำลังกาย และให้รับประทานยาอื่นๆตามปกติ

การตรวจหาระดับกรดยูริกในเลือด

1. เก็บตัวอย่างพลาสมาหลังจากงดอาหารอย่างน้อย 8 ชั่วโมง
2. เจาะเลือดจากหลอดเลือดดำผสมลงในหลอดแก้วที่มีสารกันเลือดแข็ง EDTA
3. ปั่นแยกพลาสมา
4. ตรวจด้วยวิธี enzymatic colorimetric test โดยใช้ uricase และ 4-aminoantipyrine (4-AAP) จะเกิดปฏิกิริยาดังสมการ



5. วัดระดับ quinoneimine dye ซึ่งมีสัดส่วนโดยตรงกับระดับกรดยูริกในพลาสมา

การตรวจหาระดับกรดยูริกในปัสสาวะ

1. เก็บตัวอย่างปัสสาวะหลังจากงดอาหารอย่างน้อย 8 ชั่วโมง
2. ตรวจด้วยวิธี enzymatic colorimetric test (uricase/peroxidase)

การรวบรวมข้อมูล

ข้อมูลจะได้รับการบันทึกในแบบบันทึกข้อมูลและทำการเก็บข้อมูลทั้งหมดลงในคอมพิวเตอร์ โดยผู้ทำวิจัย เพื่อนำมาตรวจสอบและวิเคราะห์ต่อไป



การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลเชิงคุณภาพ	สรุปข้อมูลเป็น	ร้อยละ (%) สัดส่วน (proportion)
	ใช้สถิติเป็น	Chi-square test
ข้อมูลเชิงปริมาณ	สรุปข้อมูลเป็น	ค่าเฉลี่ย (mean) ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD)
	ใช้สถิติเป็น	one-way ANOVA
		paired t-test

พิสูจน์ว่าข้อมูลมีการแจกแจงแบบปกติหรือไม่ โดยใช้ Komogorov-Smirnov test

ใช้การวิเคราะห์ข้อมูลแบบ intent-to-treat analysis ในกรณีที่ผู้ป่วยต้องออกจากการศึกษา ก่อนกำหนด จะถือว่ายาที่ใช้ศึกษาไม่มีประสิทธิภาพในการลดระดับกรดยูริกในเลือด และใช้ข้อมูล ก่อนได้รับยา แทนข้อมูลที่ขาดหายไปทั้งหมด

การนำเสนอข้อมูล

ตาราง กราฟแท่ง และแผนภูมิแท่ง

ปัญหาด้านจริยธรรม

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มเลือกให้ได้รับยาหลอก อาจไม่ได้รับการรักษาภาวะกรดยูริกในเลือดสูง ในระหว่างการทำวิจัย แต่เนื่องจากการศึกษาระยะสั้นเพียง 2 เดือน ดังนั้นจึงไม่มีผลเสีย ต่อผู้ป่วยชัดเจน
2. ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ได้รับการสุ่มเลือกให้ได้รับยาฟิโนไฟเบรตทั้งขนาด 300 มก.ต่อวัน และ 100 มก.ต่อวัน อาจไม่สามารถควบคุมระดับกรดยูริกในเลือดได้ และอาจมีผลข้างเคียงจากการ ใช้ยา ดังนั้นผู้เข้าร่วมวิจัยทุกรายจะได้รับข้อมูลเกี่ยวกับผลข้างเคียงของยาฟิโนไฟเบรตอย่าง ละเอียด และสามารถติดต่อผู้ทำวิจัยเมื่อมีข้อสงสัยได้ตลอดเวลา ในกรณีที่มีผลข้างเคียง เกิดขึ้น ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการรักษาตามสมควรจนกว่าจะกลับมาเป็นปกติ
3. ผู้ป่วยทุกรายลงนามยินยอมก่อนเข้าร่วมการศึกษา