

ประสิทธิภาพในการลดระดับกรดยูริกของยาเบนโทโบรมาโรน
เปรียบเทียบกับยาอัลโลพูรีนอล ในผู้ป่วยที่มีภาวะกรดยูริกในเลือดสูง



นางสาวพันธุ์จิ่ง หาญวิวัฒน์กุล

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2542


ISBN 974-334-400-4

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

I19066504

1 1 เม.ย. 2545

EFFICACY OF BENZBROMARONE COMPARING TO ALLOPURINOL
IN LOWERING URIC ACID LEVEL IN HYPERURICEMIC PATIENTS



MISS PUNCHONG HANVIVADHANAKUL

สถาบันวิทยบริการ

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 1999

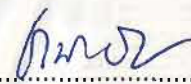
ISBN 974-334-400-4

หัวข้อวิทยานิพนธ์ ประสิทธิภาพในการลดระดับกรดยูริกของยาเบนโทโรมาโรน เปรียบ
เทียบกับยาอัลโลพูรินอล ในผู้ป่วยที่มีภาวะกรดยูริกในเลือดสูง
โดย นางสาว พันธุ์จง หาญวิวัฒน์นกุล
ภาควิชา อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษา ศาสตราจารย์ นายแพทย์ อุทิศ ดีสมโชค
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมชาย อรรถศิลป์

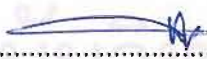
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

 คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

 ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธาณินทร์ อินทรกำแหงชัย)

 อาจารย์ที่ปรึกษา
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ อุทิศ ดีสมโชค)

 อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมชาย อรรถศิลป์)

 กรรมการ
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุทธิชัย จิตะพันธ์กุล)

 กรรมการ
(อาจารย์วินัส อุดมประเสริฐกุล)

พันธู์จาง หาญวิวัฒน์กุล : ประสิทธิภาพในการลดระดับกรดยูริกของยาเบนซ็อบรอมารอนเปรียบเทียบกับยาอัลโลพูรีนอล ในผู้ป่วยที่มีภาวะกรดยูริกในเลือดสูง (EFFICACY OF BENZBROMARONE COMPARING TO ALLOPURINOL IN LOWERING URIC ACID LEVEL IN HYPERURICEMIC PATIENTS) อ. ที่ปรึกษา : ศ. นพ. อุกฤษ ด้สมโชค, อ. ที่ปรึกษาาร่วม : ผศ. นพ. สมชาย อรรถดิลปี ; 55 หน้า. ISBN 974-334-440-4.

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพในการลดระดับกรดยูริกของยาเบนซ็อบรอมารอนเปรียบเทียบกับยาอัลโลพูรีนอล

วิธีการดำเนินการ ศึกษาผู้ป่วยที่มีภาวะกรดยูริกในเลือดสูงที่มีการทำงานของไตปกติจำนวน 14 ราย โดยเจาะเลือดวัดระดับกรดยูริกก่อนและหลังได้รับยาอัลโลพูรีนอลขนาด 300 มก./วัน จากนั้นหยุดยา 1 เดือน เจาะเลือดและเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ก่อน-หลังได้ยาเบนซ็อบรอมารอนขนาด 100 มก./วัน จากนั้นนำผลต่างของระดับกรดยูริกที่ลดลงได้มาเปรียบเทียบกัน พร้อมทั้งเปรียบเทียบผลข้างเคียงทางคลินิกและผลการตรวจชีวเคมีทางห้องปฏิบัติการก่อน-หลังได้รับยาแต่ละชนิด

ผลการศึกษา พบว่าระดับกรดยูริกในเลือดลดลง หลังได้ยาอัลโลพูรีนอลและยาเบนซ็อบรอมารอนมาที่ระดับเฉลี่ย 55.8 % และ 42.4% ตามลำดับ เปรียบเทียบกับระดับก่อนได้ยา เมื่อนำระดับกรดยูริกที่สามารถลดลงได้มาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มพบว่ายาเบนซ็อบรอมารอนสามารถลดระดับกรดยูริกลงได้มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) และไม่พบผลข้างเคียงทางคลินิก หรือความผิดปกติจากผลการตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการหลังได้ยาแต่ละชนิด

สรุป ยาเบนซ็อบรอมารอนขนาด 100 มก./วัน สามารถลดระดับกรดยูริกในเลือดลงได้มากกว่ายาอัลโลพูรีนอลขนาด 300 มก./วัน ในผู้ป่วยที่มีระดับกรดยูริกสูงและมีการทำงานของไตปกติ

ภาควิชา อายุรศาสตร์
สาขาวิชา อายุรศาสตร์
ปีการศึกษา 2542

ลายมือชื่อนิสิต
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาาร่วม

4175231230: MAJOR Medicine (Rheumatology)

KEY WORD: Benzbromarone / Allopurinol / Serum uric acid level

Punchong Hanvivadhanakul: Efficacy of Benzbromarone Comparing to Allopurinol in Lowering Uric Acid Level in Hyperuricemia Patients. Thesis advisor: Prof. Utis Deesomchok, M.D. , Thesis co-advisor: Assist.Prof. Somchai Akasilp, M.D. pp. 55 ISBN 974-334-400-4

Objectives To compare the efficacy in lowering uric acid level in hyperuricemia patients between benzbromarone and allopurinol.

Method The 14 hyperuricemic patients with normal renal function were included in the study. Blood samples and urine 24 hours were collected before and after taking benzbromarone 100 mg/day for one month. After one month wash out period, blood sample were collected and allopurinol 300 mg/day were started. Then blood sample were recollected one month later. The uric acid level and other blood chemistry were compared between two drugs and before-after treatment in each group.

Results The study shows that after taking benzbromarone and allopurinol for one month, serum uric acid level were declined 42.4% and 55.8% respectively in each group. Analyzing between two groups, benzbromarone is more effective than allopurinol in lowering uric acid level ($p < 0.05$). No side effect was found in both groups.

Conclusion Benzbromarone 100 mg/day is superior to allopurinol 300 mg/day in lowering Uric acid level in hyperuricemic patients with normal renal function.

ภาควิชา อายุรศาสตร์
สาขาวิชา อายุรศาสตร์
ปีการศึกษา 2542

ลายมือชื่อผู้จัดทำ พญ. พงษ์พรหม
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา พญ. อติพร
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม พญ. อติพร

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษาครั้งนี้สำเร็จได้ด้วยความสามารถ และความช่วยเหลือจากหลายฝ่ายด้วยกัน ผู้ทำวิจัยขอกราบขอบพระคุณ และขอขอบคุณทุกท่านที่มีรายนามดังต่อไปนี้

ศาสตราจารย์ นายแพทย์ อุทิศ ดีสมโชค และ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมชาย อรรถศิลป์ อาจารย์ที่ปรึกษา และ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ที่ให้คำแนะนำและการสนับสนุนอย่างดี มาโดยตลอด

ศาสตราจารย์ นายแพทย์ จิตร สิทธิอมร ที่ให้ความรู้และคำแนะนำในการทำสถิติ
อาจารย์ สมรัตน์ เลิศมหาฤทธิ์ ที่ให้ความรู้และคำปรึกษาเกี่ยวกับสถิติในงานวิจัย
คุณ พลกฤษณ์ แพทย์หญิง บัณฑิตา และ คุณ พนิดา แสงวณิช ที่ให้ความช่วยเหลือ
อย่างมากในการหาข้อมูลของงานวิจัยและการจัดพิมพ์รายงานต่างๆ

คุณ อัญชลี พัฒราภรณ์ ที่ให้ความช่วยเหลือในการดำเนินงานและการจัดพิมพ์

คุณ ทิวา คร้ามมี ที่ให้ความช่วยเหลือในการค้นหาแฟ้มประวัติผู้ป่วย

และโดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ทำวิจัย ขอขอบคุณผู้ป่วยที่มีระดับกรดยูริกสูงทุกท่านที่เข้าใน
การศึกษา

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ซ
สารบัญแผนภาพ.....	ฅ
สารบัญกราฟเส้นและแผนภูมิแท่ง.....	ญ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ฎ
บทที่	
1 บทนำ.....	1
2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	6
3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	17
4 ผลการศึกษา.....	21
5 อภิปรายผลการศึกษา.....	46
6 สรุปผลการศึกษาและข้อเสนอแนะ.....	49
รายการอ้างอิง.....	50
ภาคผนวก.....	53
ประวัติผู้ทำวิทยานิพนธ์.....	55

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
1.	แสดงผลการศึกษาการให้ยา benzbromarone ในผู้ป่วยโรค gout หรือผู้ที่มีภาวะระดับกรดยูริกในเลือดสูงที่มีการทำงานของไตปกติ.....	12-13
2.	แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย 14 ราย.....	22
3.	แสดงข้อมูลโรคที่ผู้ป่วยมีร่วมด้วยและยาที่ผู้ป่วยได้รับ.....	23
4.	แสดงค่าระดับกรดยูริกก่อนได้รับยา allopurinol และยา benzbromarone.....	24
5.	แสดงค่าระดับกรดยูริกก่อนและหลังได้รับยา allopurinol และระดับความแตกต่าง.....	25
6.	แสดงค่าระดับกรดยูริกก่อนและหลังได้รับยา benzbromarone และระดับความแตกต่าง.....	27
7.	แสดงค่าความต่างของระดับกรดยูริกที่ลดลงหลังได้รับยา allopurinol เปรียบเทียบกับหลังได้รับยา benzbromarone.....	29
8.	แสดงค่าระดับกรดยูริกที่ขับออกทางปัสสาวะ 24 ชั่วโมงก่อนและหลังได้รับยา benzbromarone.....	31
9.	แสดงค่าเฉลี่ยระดับกรดยูริกก่อนและหลังได้รับยา allopurinol และยา benzbromarone.....	33
10.	แสดงค่า White blood cell count ก่อนและหลังได้รับยา allopurinol.....	34
11.	แสดงค่า White blood cell count ก่อนและหลังได้รับยา benzbromarone.....	35
12.	แสดงค่าระดับ BUN ก่อนและหลังได้รับยา allopurinol	36
13.	แสดงค่าระดับ BUN ก่อนและหลังได้รับยา benzbromarone	37
14.	แสดงค่าระดับ Creatinine ก่อนและหลังได้รับยา allopurinol	38
15.	แสดงค่าระดับ Creatinine ก่อนและหลังได้รับยา benzbromarone	39
16.	แสดงค่าระดับ SGPT ก่อนและหลังได้รับยา allopurinol	40
17.	แสดงค่าระดับ SGPT ก่อนและหลังได้รับยา benzbromarone	41
18.	แสดงค่าระดับ SGOT ก่อนและหลังได้รับยา allopurinol	42
19.	แสดงค่าระดับ SGOT ก่อนและหลังได้รับยา benzbromarone	43
20.	แสดงค่าระดับ Alkaline phosphatase ก่อนและหลังได้รับยา allopurinol	44
21.	แสดงค่าระดับ Alkaline phosphatase ก่อนและหลังได้รับยา benzbromarone	45

สารบัญแผนภาพ

รูปที่		หน้า
1.	ขั้นตอนชีวเคมีของกรดยูริกในร่างกาย.....	6
2.	โครงสร้างของยา Allopurinol , Hypoxanthine, Oxypurinol , Xanthine และ Uric acid.....	7
3.	ขั้นตอนชีวเคมีของกรดยูริกและตำแหน่งที่ยา Allopurinol.....	8
4.	แบบจำลองกลไกการดูดกลับและการขับออกของกรดยูริกบริเวณหลอดไต ส่วนต้น.....	10
5.	โครงสร้างของยา benzbromarone.....	11



สารบัญกราฟเส้นและแผนภูมิแท่ง

กราฟเส้นที่		หน้า
1.	แสดงค่าระดับกรดยูริกก่อนและหลังได้รับยา allopurinol.....	26
2.	แสดงค่าระดับกรดยูริกก่อนและหลังได้รับยา benzbromarone.....	28
3.	แสดงค่าระดับความต่างของกรดยูริกก่อน-หลังได้รับยา allopurinol และ ยา benzbromarone.....	30
4.	แสดงค่าระดับกรดยูริกที่ถูกขับออกทางปัสสาวะต่อวันก่อนและหลังได้รับ ยา benzbromarone.....	32
แผนภูมิแท่ง		
1.	แสดงค่าเฉลี่ยระดับกรดยูริกก่อนและหลังได้ยา allopurinol และ ยา benzbromarone.....	33

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

mg/dl	milligram per decilitre
IU/L	international unit per litre
cell/mm ³	cell per microlitre
μL	microlitre
mg/day	milligram per day
WBC	white blood cell count
BUN	blood urea nitrogen
Cr	creatinine
SGPT	serum alanine aminotransferase
SGOT	serum aspartate aminotransferase
GFR	glomerular filtration rate

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



บทที่ 1
บทนำ

ภาวะระดับกรดยูริกในเลือดสูง (hyperuricemia) คือ ภาวะที่ระดับความเข้มข้นของกรดยูริกมากเกินไปกว่าความสามารถที่จะละลายต่อในซีรัมได้ ซึ่งที่อุณหภูมิร่างกาย 37°C มี ค่าเท่ากับ 7.0 mg/dl ในเพศชาย และ 6.0 mg/dl ในเพศหญิงก่อนเข้าวัยหมดประจำเดือน⁽¹⁾ แต่เนื่องจากการเกิดภาวะแทรกซ้อนนั้นพบเมื่อระดับสูงกว่า 7.0 mg/dl โดยทั่วไปจึงใช้ระดับที่มากกว่า 7.0 mg/dl เป็นเกณฑ์ในการวินิจฉัยว่ามีภาวะ hyperuricemia⁽¹⁾

ในช่วงวัยเด็กระดับกรดยูริกในเลือดจะต่ำกว่าวัยผู้ใหญ่คือ อยู่ที่ประมาณ $3\text{-}4\text{ mg/dl}$ เนื่องจากเด็กมีการขับถ่ายกรดยูริกทางไตมากกว่า⁽²⁾ จนย่างเข้าสู่วัยรุ่นระดับกรดยูริกก็จะมากขึ้นตามลำดับ ในเพศหญิงระดับจะต่ำกว่าเพศชายซึ่งเป็นผลจากฮอร์โมน estrogen⁽³⁾ ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของสัดส่วนการขับกรดยูริกต่อการดูดซึมกลับบริเวณท่อไตส่วนต้น ดังนั้นเมื่อเข้าสู่วัยหมดประจำเดือนระดับกรดยูริกในเลือด จึงสูงขึ้นเท่าในเพศชาย

จากการศึกษาทางระบาดวิทยาพบอุบัติการณ์ของภาวะ hyperuricemia อยู่ระหว่าง $2.3\text{-}17.6\%$ ^(4,5) ทั้งนี้ขึ้นกับปัจจัยหลายอย่าง ได้แก่ เชื้อชาติ น้ำหนัก ความสูง ความดันโลหิต การดื่มแอลกอฮอล์ และระดับ serum creatinine

ในร่างกายของคนกรดยูริกถูกสร้างขึ้นที่ตับ โดยเปลี่ยนมาจาก Purine ซึ่งอาจมาจากแหล่งภายนอกหรือภายในร่างกาย โดยทั่วไป เพศชายจะมี urate pool ประมาณ $1,200\text{ mg/dl}$ ⁽⁶⁾ และ 600 mg/dl ในเพศหญิง และในแต่ละวันร่างกายจะขับกรดยูริกออกประมาณ 0.6% ของ urate pool^(6,7) โดยการขับออกทางไต $2/3$ และ ออกทางลำไส้ $1/3$

เมื่อพิจารณาตาม physiology ข้างต้น จะพบว่ากลไกที่ทำให้เกิดภาวะ hyperuricemia สามารถแบ่งออกเป็น 3 กลไก คือ

1) มีการสร้างกรดยูริกมากกว่าปกติ (overproduction) สาเหตุเป็นได้ตั้งแต่

1.1 Inherited enzymatic defect เป็นกลุ่มโรคทางพันธุกรรมที่มีความบกพร่องในการสร้างหรือการทำงานของ enzyme ที่เกี่ยวข้องในขบวนการ metabolism ของสาร purine ผลคือทำให้กรดยูริกสูงกว่าปกติโรคในกลุ่มนี้ได้แก่ hypoxanthine-guaninephosphoribosyl transferase deficiency, phosphoribosylpyrophosphate synthetase overactivity, และ glucose-6-phosphatase deficiency

1.2 โรคบางอย่างทำให้มีการสร้าง purine มากขึ้น ได้แก่ myeloproliferative disease, lymphoproliferative disease, psoriasis, glycogenesis III, V, VI เป็นต้น

1.3 การได้รับอาหารหรือยาบางอย่าง ได้แก่ ethanol, diet rich in purine, vitamin B12 และ warfarin

2) การลดการขับกรดยูริกออกทางไต (underexcretion) ได้แก่ ภาวะ chronic renal failure, lead nephropathy, hypertension, hyperparathyroid, hypothyroid, Bartter's syndrome และนอกจากนี้การได้รับยาหรือสารบางชนิดเช่น low dose salicylate, ethambutol, pyrazinamide, ethanol และ cyclosporin เป็นต้น

3) มีกลไกข้อ 1) และ 2) ร่วมกัน

เมื่อมีภาวะ hyperuricemia เกิดขึ้นในร่างกายแล้ว ในแง่คลินิกสามารถแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มดังนี้

1). กลุ่มที่ไม่มีอาการ (asymptomatic hyperuricemia) ซึ่งพบเพียงแต่ระดับกรดยูริกในเลือดสูงอุบัติการณ์ 5-8% ของประชากร ในกลุ่มนี้เมื่อติดตามต่อไปสามารถเปลี่ยนเป็นกลุ่มมีอาการได้^(8,9)

2). กลุ่มที่มีอาการ (symptomatic hyperuricemia) ซึ่งอาจเป็นอาการทางข้อ, อาการทางไต หรือทั้งสองระบบร่วมกันก็ได้

2.1 อาการทางข้อ แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มคือ

2.1.1 เกิดเป็นข้ออักเสบเฉียบพลันซึ่งมักเป็นบริเวณข้อด้านล่าง และเป็นข้อเดียว ข้อที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ ข้อนิ้วหัวแม่มือ รองลงมา ได้แก่ ข้อเท้า, สันเท้า และ ข้อเข่า

2.1.2 กลุ่มข้ออักเสบเรื้อรัง เกิดจากการเป็นข้ออักเสบเฉียบพลันซ้ำๆ แล้วไม่ได้รับการรักษาที่ถูกต้อง ในกลุ่มนี้มักมีการอักเสบของข้อหลายข้อพร้อมกัน นอกจากนี้ยังเกิดการสะสมของก้อนผลึกในอวัยวะต่างๆทั้งภายในข้อและนอกข้อ⁽¹⁰⁾ สำหรับภายนอกข้อที่พบบ่อย ได้แก่ บริเวณไบรู, olecranon bursa และ ทางด้าน ulnar ของต้นแขน

2.2 อาการทางไต มี 3 แบบ คือ

2.2.1 Chronic urate nephropathy พบในผู้ป่วยที่มีประวัติ gouty attack บ่อยๆ ตรวจร่างกายพบก้อน tophi จำนวนมาก ระดับกรดยูริกในเลือดสูงอยู่เป็นเวลานาน และมากกว่า 10 mg/dl ⁽¹¹⁾ ภาวะนี้จะมี การสะสมของผลึก Urate ในเนื้อไต และเกิดไตวายเรื้อรังตามมาได้ ⁽¹²⁾

2.2.2 Acute uric acid nephropathy มีการตกผลึก uric acid ในท่อไต บริเวณ collecting tubule และหลอดไต ส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ได้รับเคมีบำบัด ภาวะนี้ทำให้เกิดไตวายเฉียบพลันได้

2.2.3 Uric acid stone หรือนิ่วในไต พบได้มากกว่า 20% ของผู้ป่วยที่มีระดับ serum uric acid มากกว่า 13 mg/dl หรือมีการขับกรด uric ทางไต มากกว่า 1,100 mg/วัน (13,14)

การรักษาภาวะ Hyperuricemia

หลักการ คือ มุ่งหาสาเหตุและขจัดสาเหตุ ในกรณีที่ไม่มีทราบสาเหตุแน่ชัด การรักษาจะเป็นการพยายามควบคุมระดับกรดยูริก โดยลด exogenous source ซึ่งได้แก่การควบคุมอาหารงดการดื่มแอลกอฮอล์ อย่างไรก็ตามแม้จะควบคุมอย่างดี ก็สามารถลดระดับกรดยูริกในเลือดได้เพียง 1 mg/dl ดังนั้นจึงมักจะต้องใช้ยาควบคุมระดับกรดยูริก ควบคู่ไปด้วย ยาลดระดับกรดยูริก แบ่งตามกลไกการทำงานเป็น 2 กลุ่ม ดังนี้

1) ยากลุ่มลดการสร้างกรดยูริก

ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการทำงานของ enzyme "xanthine oxidase" ได้แก่ Allopurinol, Oxypurinol และ Thiopurinol นอกจากนี้ยังมี TEI-6720⁽¹⁵⁾ ซึ่งอยู่ในระหว่างการศึกษาค้นคว้าทดลองในสัตว์

2) ยากลุ่มเพิ่มการขับกรดยูริก ทางไต (uricosuric drug)

กลไกการออกฤทธิ์ ทำโดยไปยับยั้งการดูดซึมกลับของกรดยูริกบริเวณท่อไตส่วนต้น แต่ถ้าให้ยาในขนาดต่ำ จะไปลดการขับกรดยูริก จากท่อไต ยาในกลุ่มนี้ได้แก่

2.1 Probenecid ถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร 89-94% ของยาจะ bound กับ plasma protein ค่า half life 6-12 ชั่วโมง แต่ถ้าใช้ร่วมกับ allopurinol ค่า half life จะยาวขึ้น ขนาดของยาที่ใช้ 500 mg – 3 g /วัน แบ่งให้วันละ 3-4 ครั้ง

2.2 Sulfinpyrazone ถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหารเช่นกัน ค่า half life 1-3 ชั่วโมง ยาส่วนใหญ่ถูกขับออกทางไต ในรูป parahydroxyl metabolite ซึ่งมีคุณสมบัติ uricosuric ด้วยทำให้ยา sulfinpyrazone มี potency มากกว่า probenecid 3-6 เท่า ขนาดยาที่ใช้ 300-400 mg/วันแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง

2.3 Benzbromarone หลังจากถูกดูดซึมแล้วยาจะถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับและขับออกทางน้ำดี⁽¹⁶⁾ จึงสามารถใช้ในกรณีผู้ป่วยมีภาวะ renal insufficiency ได้เช่นเดียวกับยา Allopurinol ขนาดที่ใช้ 25-120 mg/วัน ให้วันละครั้ง

ในประเทศไทยมีการใช้ยากลุ่ม xanthine oxidase inhibitor คือ Allopurinol มากกว่ากลุ่ม uricosuric เนื่องจากมีมานาน รับประทานเพียงวันละครั้ง และสามารถใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องได้ แต่ข้อเสียคือ allopurinol มีผลข้างเคียงซึ่งพบได้ตั้งแต่ผื่นคัน อาการทางระบบทางเดินอาหาร การกดไขกระดูก จนถึงภาวะ hypersensitivity syndrome ซึ่งรุนแรงถึงแก่ชีวิตได้⁽¹⁷⁾

ส่วนยา uricosuric ชนิดล่าสุด คือ benzbromarone⁽¹⁶⁾ เข้าสู่ตลาดได้ 10 ปี การใช้จึงไม่ค่อยแพร่หลาย ทั้งๆ ที่การบริหารยารับประทานเพียงวันละ 1 ครั้ง สามารถใช้ในในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องได้เช่นกัน นอกจากนี้มีการรายงานถึงผลข้างเคียงน้อยมาก จึงเป็นเหตุจูงใจให้ทำการศึกษาวิจัยเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการลดระดับกรดยูริก ระหว่าง benzbromarone และ allopurinol

คำถามการวิจัย

คำถามหลัก Benzbromarone มีประสิทธิภาพในการลดระดับกรดยูริกดีกว่า Allopurinol หรือไม่

คำถามรอง ผลข้างเคียงของ Benzbromarone แตกต่างจาก Allopurinol หรือไม่

สมมติฐานการวิจัย

Benzbromarone สามารถลดระดับกรดยูริกได้ดีกว่า Allopurinol

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1). เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพในการลดระดับกรดยูริกของยา Benzbromarone เปรียบเทียบกับยา Allopurinol

2). เพื่อศึกษาถึงผลข้างเคียงหลังได้รับยา Benzbromarone และยา Allopurinol

ข้อจำกัดและอุปสรรคในการวิจัย

- 1). การลดระดับกรดยูริกในเลือดของยา benzbromarone และยา allopurinol ในผู้ป่วยบางรายอาจต้องใช้ขนาดยามากกว่าขนาดยามาตรฐานที่ได้รับในการศึกษานี้จึงจะเห็นผล maximum effect
- 2). ผู้ป่วยที่มีภาวะกรดยูริกในเลือดสูงที่มารับการรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ อาจเป็นเพียงผู้ป่วยกลุ่มหนึ่ง ซึ่งไม่สามารถเป็นตัวแทนผู้ป่วยที่มีภาวะยูริกสูงทั้งหมดได้
- 3). ระยะเวลาในการติดตามผลข้างเคียงของยาในการศึกษานี้อาจสั้นเกินไป
- 4). การศึกษานี้ต้องเจาะเลือดหลายครั้งอาจทำให้ผู้ป่วยขาดการติดตามการรักษาเนื่องจากผู้ป่วยส่วนมากไม่มีอาการ
- 5). ถ้ายาเดิมที่ผู้ป่วยได้รับได้ผลดีอยู่แล้วผู้ป่วยอาจจะไม่ต้องการหยุดยา

แนวทางการแก้ไข

- 1). อธิบายให้ผู้ป่วยทราบถึงลำดับขั้นตอนการวิจัย, ความสำคัญของการเก็บข้อมูลและประโยชน์ที่จะได้รับจากงานวิจัย
- 2). เพิ่มจำนวนของผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการวิจัย

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

- 1). ทราบค่าเฉลี่ยความสามารถในการลดระดับกรดยูริกในเลือดของยา benzbromarone เปรียบเทียบกับยา allopurinol
- 2.) ทราบผลข้างเคียงและความถี่ในการเกิดผลข้างเคียงของยาทั้ง 2 กลุ่ม

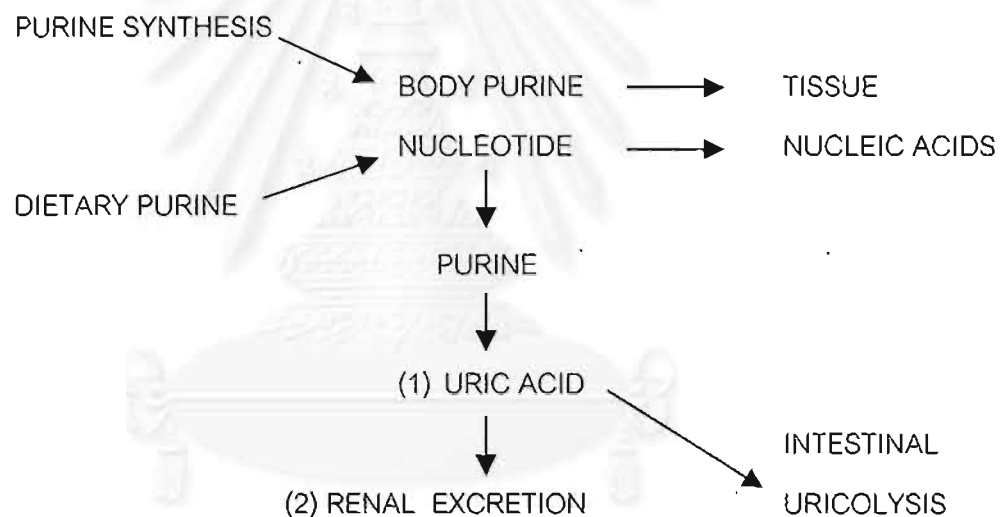


บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

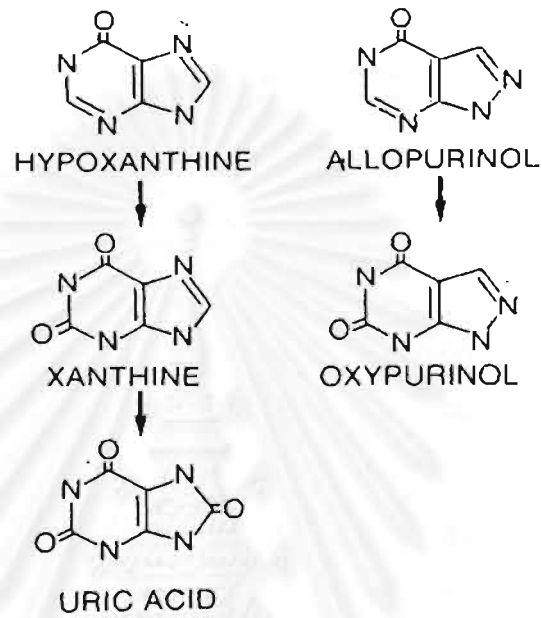
ภาวะ hyperuricemia และผลแทรกซ้อนนั้นได้ถูกบันทึกมาตั้งแต่สมัยโบราณเริ่มตั้งแต่ 5 th century BC โดย Hippocrates⁽¹⁾ ได้บันทึก Aphorism on gout ,ในศตวรรษที่ 3 Galen⁽¹⁾ บรรยายเกี่ยวกับ tophi ไว้, ปี 1679 van Leewenhock⁽¹⁾ พบผลึกใน gouty tophi, ปี 1797 Wollaston⁽¹⁾ พบ urate ใน tophi, ปี 1848 Garrod⁽¹⁾ พบว่ามีภาวะ hyperuricemia ในผู้ป่วย gout ดังนั้นถ้าสามารถลดระดับกรดยูริกได้ก็จะทำให้ไม่เกิดอาการทั้งทางข้อและทางไต

เมื่อพิจารณาตาม Human purine metabolism แล้ว การใช้ยาเพื่อลดระดับกรดยูริกในเลือดสามารถทำได้ 2 ตำแหน่ง ตามแผนภูมิ (รูปที่ 1) ดังนี้คือ



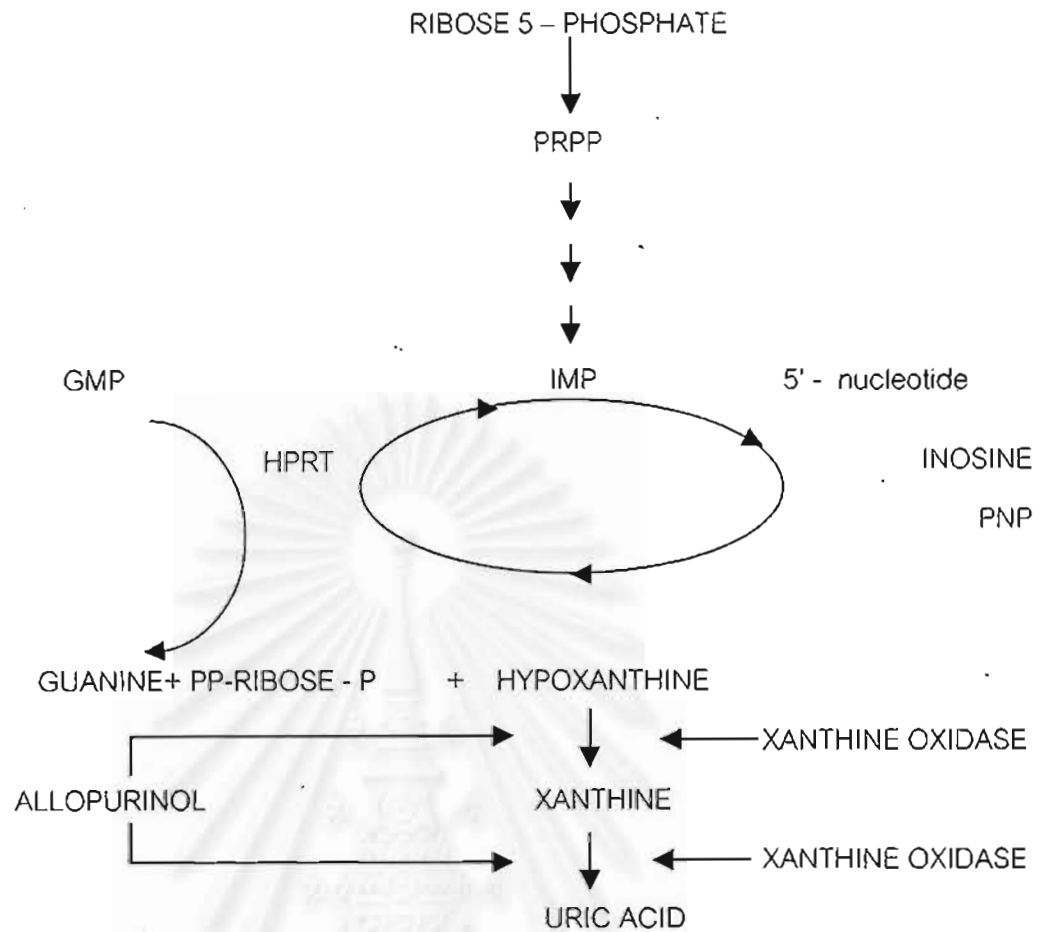
รูปที่ 1 ขั้นตอนชีวเคมีของกรดยูริกในร่างกาย⁽¹⁷⁾

1). ลดการสร้างกรดยูริก allopurinol เป็นยาตัวแรกในกลุ่มนี้ที่ถูกค้นพบโดย Hitchings และคณะ⁽¹⁾ ในปี ค.ศ. 1950 โครงสร้างของ allopurinol จะคล้ายคลึงกับ hypoxanthine (รูปที่ 2) ซึ่งเป็น metabolite จาก nucleotide pathway (รูปที่ 3)



รูปที่ 2 โครงสร้างของ Allopurinol, Hypoxanthine, Oxypurinol, Xanthine และ uric acid⁽¹⁷⁾

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 3 ขั้นตอนชีวเคมีของกรดยูริกและตำแหน่งที่ยา allopurinol ทำงาน แผนผังแสดง purine nucleotide catabolism , purine base salvage purine base oxidation to uric acid และตำแหน่งที่ยา Allopurinolทำงาน. HPRT = hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase ; IMP = inosinic acid ; PNP = purine nucleoside phosphorylase⁽¹⁷⁾

ด้วยความคล้ายคลึงของโครงสร้างนี้เอง allopurinol จึงเป็น substrate ของ xanthine oxidase enzyme และถูกเปลี่ยนเป็น oxypurinol ทั้ง allopurinol และ oxypurinol สามารถจะ inactivate การทำงานของ xanthine oxidase enzyme ทำให้การสร้างกรดยูริคลดลง ยา allopurinol ถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร มีค่า half - life 30 นาที - 3 ชั่วโมง จากนั้น 45 - 65 % ของยา จะถูก oxidized เป็น oxypurinol และขับออกทางปัสสาวะ ตัว oxypurinol มี half - life 14 - 28 ชั่วโมง หลังจากได้รับยา allopurinol แล้วระดับกรดยูริคจะลดต่ำลงภายใน 24 ชั่วโมงแรก และลดมากสุดในวันที่ 4 จนถึง 2 สัปดาห์ เนื่องจาก oxypurinol มีค่า half - life ยาว ดังนั้นเราจึงสามารถบริหารยาเพียงวันละครั้ง ขนาดของยาที่ใช้อยู่ระหว่าง 100 - 800 mg / day ยา

allopurinol สามารถใช้ในคนไข้ที่มีการทำงานของไตบกพร่องได้ แต่ต้องปรับขนาดยาตามค่า Creatinine clearance

หลังจาก Gutman และ Yu⁽¹⁾ นำยา Allopurinol มาใช้รักษาผู้ป่วยโรค gout ได้ผลเมื่อปี ค.ศ. 1963 allopurinol จึงถูกใช้อย่างแพร่หลาย และเริ่มมีการรายงานผลข้างเคียงของยาตามมา จากการรวบรวมพบว่าอุบัติการณ์อยู่ระหว่าง 20% อาการที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ผื่น ท้องอืด ท้องเสีย และอาการปวดศีรษะ ลักษณะของผื่นที่เกิดจากยา allopurinol ส่วนใหญ่เป็น maculopapular rash และอาจเปลี่ยนแปลงเป็น exfoliative dermatitis ตลอดจนกลายเป็น toxic epidermal necrolysis ได้ ในผู้ป่วยที่ได้ยา Ampicillin ร่วมด้วยโอกาสเกิดผื่นจะเพิ่มขึ้นถึง 10 เท่า

ผลข้างเคียงทางระบบโลหิตพบภาวะ leukopenia⁽¹⁸⁾, agranulocytosis^(19,20,21), thrombocytopenia, aplastic anemia⁽²²⁾ และ pancytopenia ซึ่งเป็นผลจากการกีดขวางการสร้างในไขกระดูกทั้งนี้เนื่องจากยา allopurinol และ oxypurinol มีผลยับยั้ง de novo purine และ pyrimidine synthesis ด้วย

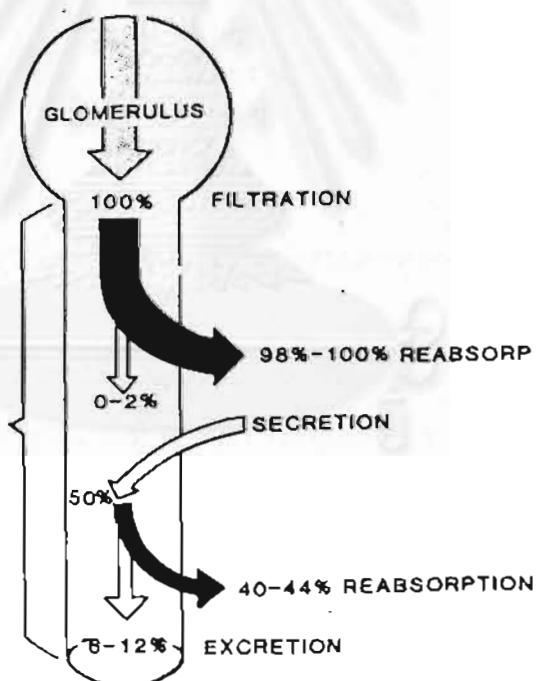
ผลข้างเคียงของระบบทางเดินอาหาร นอกจากอาการท้องอืด ท้องเสียแล้ว ยา allopurinol ยังทำให้เกิดภาวะตับอักเสบด้วย จากรายงานของ Al-Kawas และคณะในปี 1981⁽²³⁾ รวบรวมผู้ป่วยได้ 22 ราย พบว่า ผู้ป่วยมักเริ่มมีอาการหลังได้รับยาไปประมาณ 1-5 สัปดาห์ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีไข้ และผื่นนำมาก่อน 7/10 รายมีประวัติการใช้ยา diuretics ร่วมด้วย ครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยตรวจพบว่ามีระดับ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบระดับ SGPT 50-2,320 IU/L ระดับ bilirubin อาจปกติหรือสูงถึง 52.0 mg/dl ส่วนระดับ alkaline phosphatase มักปกติหรือขึ้นเพียงเล็กน้อย ผู้ป่วยส่วนใหญ่กลับสู่ภาวะปกติหลังหยุดยา 16/20 ราย 3 ราย ตายจากภาวะแทรกซ้อน และ 1 ราย ตายจากภาวะตับวาย

ผลข้างเคียงที่รุนแรงของยา allopurinol ได้แก่ ภาวะ Allopurinol hypersensitivity syndrome^(24,25,26) ซึ่งมีอาการแสดงดังต่อไปนี้คือ ไข้ ผื่น ต่อม้ำเหลืองโต การทำงานของไตแย่งลง ตับอักเสบ และตรวจเลือดพบ eosinophilia หรือ leukocytosis กลไกเชื่อว่ายา allopurinol และ oxypurinol ทำให้เกิด immune complex deposition เกิด diffuse vasculitis ตามมา 25%-ของผู้ป่วยที่เกิดภาวะนี้เสียชีวิต

นอกจากผลข้างเคียงดังกล่าวข้างต้นแล้วยังมีรายงานประปรายเกี่ยวกับผลข้างเคียงอื่นๆ ของยา allopurinol คือ alopecia, ichthyosis, cataract⁽²⁷⁾ และ xanthine renal calculi

ในด้านของ drug interaction พบว่า allopurinol มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาหลายตัวคือ ถ้าให้ร่วมกับยา 6- mercaptopurine หรือ azathioprine จะทำให้ half life ของยาทั้งสองตัวยาวขึ้นเกิดผลข้างเคียงง่ายขึ้น ถ้าให้ร่วมกับ cyclophosphamide⁽¹⁾ พบว่า incidence ของ bone marrow suppression เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ allopurinol มีผลต่อ hepatic micosomal enzyme activity ดังนั้นยาที่ต้องอาศัย enzyme ตัวนี้ในการเปลี่ยนแปลงจึงมีค่า half life นานขึ้นเช่นกันซึ่งได้แก่ยา dicumarol, warfarin sodium และ theophylline เป็นต้น

2). เพิ่มการขับออกของกรดยูริก ได้แก่ การใช้ยากลุ่ม uricosuric ซึ่งมีกลไกในการขับกรดยูริกออกทางไตอธิบายตาม four-component model ดังนี้ (รูปที่4)



รูปที่ 4 four – component model แสดงการดูดกลับและขับออกของกรดยูริกเมื่อถูกส่งมาที่ไต
(1) = Presecretory reabsorption ; (2) = tubular secretion ; (3) = postsecretory reabsorption⁽¹⁷⁾

เมื่อมีการกรองผ่านบริเวณ glomerular แล้ว กรดยูริกจะถูก reabsorption กลับ 98 – 100 % ต่อมาจะมี tubular secretion บริเวณตำแหน่งที่ 2 ประมาณ 50 % และมีการ reabsorption กลับอีกครั้งอีก 40 – 44 % ดังนั้นจะมีกรดยูริกเพียง 6 – 12 % จากที่กรองผ่าน glomerulus ถูกขับออกทางไต ยาในกลุ่ม uricosuric มีผลที่บริเวณ postsecretory reabsorption ทำให้ปริมาณกรดยูริกถูกขับออกมากขึ้น เนื่องจาก probenecid และ sulfinpyrazone มีค่า half life สั้นทำให้ต้องบริหารยาหลายครั้ง นอกจากนี้ยา probenecid มี drug interaction กับยาหลายตัว ส่วนยา sulfinpyrazone มีผลข้างเคียงที่รุนแรงคือ กัดการทำงานของไขกระดูกได้ ยาทั้งสองตัวจึงไม่เป็นที่นิยม ส่วน benzbromarone เป็นยาตัวใหม่สุดในกลุ่มนี้ benzbromarone เป็น benzofuran derivation มีโครงสร้างดังรูป



BENZBROMARONE

รูปที่ 5 โครงสร้างของ Benzbromarone⁽¹⁷⁾

นอกจากยับยั้ง postsecretory reabsorption เช่นเดียวกับยา probenecid แล้ว ในหลอดทดลองเราพบว่า benzbromarone ยับยั้งการทำงานของ xanthine oxidase enzyme จากเซลล์คนได้ด้วย แต่ คุณสมบัตินี้ไม่ปรากฏ in vivo

หลังจากรับประทาน benzbromarone แล้ว ยาจะถูกดูดซึมประมาณ 50 % และการดูดซึมจะเร็วและมากขึ้นถ้าเป็น micronised preparation หลังจากถูกดูดซึมเข้าร่างกาย 75 % ของยาจะถูก dehalogenation ที่ตับเปลี่ยนเป็น bromobenzarone และ benzarone ซึ่งจะถูก conjugated ด้วย glucuronic acid หลังจากนั้นจะถูกขับออกทาง bile 49 % ทาง feces 27 % และทาง urine 6 % ยาจะเริ่มออกฤทธิ์ประมาณ 3 – 4 ชั่วโมงหลังรับประทาน และถึง maximum effect ที่ 24 ชั่วโมง และเนื่องจากตัว metabolite คือ bromobenzarone และ benzarone มีคุณสมบัติในการเพิ่มการขับกรดยูริกที่หลอดไตเช่นกัน ทำให้การบริหารยาเพียงวันละ 1 ครั้งก็เพียงพอ

เนื่องจากผู้ป่วยมีภาวะ hyperuricemia มักมีภาวะ dyslipidemia ร่วมด้วย ในปีค.ศ. 1974 Bresnik และ Muller⁽²⁸⁾ ได้ทำการศึกษาและพบว่า ยา benzbromarone ไม่มีผลต่อ lipid metabolism ในขนาดที่ให้ปกติ คือ 50 – 200 mg ต่อวัน แต่ระดับ triglyceride อาจเพิ่มสูงขึ้นได้ ถ้าให้ในขนาดสูงมาก ๆ คือ 400 – 600 mg ต่อวัน

การศึกษาในแง่ของ therapeutic trial ของยา benzbromarone ได้มีผู้ทำการศึกษายู่พอสมควรทั้งที่เป็น medium และ long term study ในผู้ป่วยที่เป็นโรค gout หรือมีภาวะ hyperuricemia ที่มี normal renal function ดังนี้

ตารางที่ 1 แสดงผลการศึกษาการให้ยา benzbromarone ในผู้ป่วยโรค gout หรือผู้ที่มีภาวะระดับกรดยูริกในเลือดสูงที่มีการทำงานของไตปกติ⁽²⁹⁾

Author	Number of Patients	Daily dose	Period Trial (month)	Mean serum uric acid (mg/100ml)			Side effect
				initial	Final	Decrease (%)	
Bresnik and Muller(1974)	20	600mg* 2wk then 100mg	6	8.8	4.9	44	GI(10 %)
Brolletal (1975)	34	100 – 200 mg	6	7.1	4.2	41	Diarrhea (9 %)
Famaey And Vandena-Beele (1970)	40	100 – 300 mg	2	8.6	3.8	58	GI(7.5 %)
Hartung (1972)	53	100 mg	6 – 9	7 – 14	<6	50 ²	
Lee (1977)	408	40 or 80 mg (micronised)	1 – 24	-	-	36	Diarrhea (2.7%) Renal colic (2.2%) Sand urine (1.2%) Nausea (0.5%)
Masbernard And Francoz (1969)	25 ¹	50-200 mg	3.5	8.2	3.4	58	Diarrhea (3%)

ตารางที่ 1 (ต่อ) แสดงผลการศึกษารักษาการให้ยา benzbromarone ในผู้ป่วยโรค gout หรือผู้ที่มีภาวะระดับกรดยูริกในเลือดสูงที่มีการทำงานของไตปกติ

Author	Number of Patients	Daily dose	Trial Period (month)	Mean serum uric acid (mg/100ml)			Side effect
				initial	Final	Decrease (%)	
Masbernard and Gludicelli (1976)	143	50 – 200 mg	30 – 48 ³	8.4	3.7 – 4.0	52 – 56	Joint pain ⁴ (12%)
							Diarrhea (3.9%)
Masbernerdet al.	157	150 – 200 mg	12 – 36	8.0	3.4 – 3.8	53 – 58	Joint pain ⁴ (23%)
							Sand urine (5%)
							Renal colic (5%)
Sorensen and Levinson (1976)	7	40 or 80 mg (micronised)	6 – 12	9.8	5.2	47	Acute gout attack (29%) ⁴
							Renal colic (14%)
Sternon et al. (1967)	24	50 – 300 mg	0.1 – 5	8.4	3.8	55	GI (12%)
							Conjunctivitis (4%)
Van Bogaert (1969)	23	100 – 300 mg	6 – 7 ⁵	7.2	3.3	54	
Zolliner et al. (1971)	85	50 – 150 mg	6	-	-	- ⁶	GI (11%)
							Renal colic (5%)
							Temporary impotence (5%)

GI= Gastrointestinal

1. All dose except 40 and 80 mg / day are non-micronised ; 40 and 80 mg doses are a micronised preparation.
2. Percent reduction reported for 5 patients only .
3. Mean treatment periods for hyperuricemic and gouty patients , respectively .
4. Primarily in patients who did not receive initial colchicine cover .
5. Results given after 4 months treatment .
6. Date not given . serum uric acid was reduced to < 8 mg / 100 ml in all patients during treatment .
7. These patients also included in Masbernard and Giudicelli (1976)

จากตารางมีการศึกษาระยะยาวอยู่ 2 การศึกษา ซึ่งจะขอกล่าวในรายละเอียด คือ

1. Masbernard และ Giudicelli (1976)⁽³⁰⁾ ให้ benzbromarone non- micronised preparation รักษาผู้ป่วยโรค gout 81 ราย และผู้ป่วย hyperuricemia 62 ราย ระยะเวลาถึง 8 ปี (เฉลี่ย 4 ปีและ 2.5 ปีตามลำดับ) โดยขนาดที่เริ่มให้คือ 50 mg / วัน และค่อย ๆ เพิ่มแต่ไม่เกิน 200 mg /วัน เมื่อระดับกรดยูริกคงที่ค่อย ๆ ลดลงเหลือประมาณ 100 mg / วัน หลังจากให้ยาแล้วพบว่าระดับกรดยูริกโดยเฉลี่ยลดลงจาก 8.35 มาที่ 4.2 mg / dl ภายใน 2 – 3 วัน และคงที่อยู่ที่ระดับ 4.0 mg /dl urinary uric acid excretion และ uric acid clearance เพิ่มขึ้นจาก 658 mg / วัน และ 5.66 ml /min มาที่ระดับประมาณ 974 mg / วัน และ 15 – 21 ml / min นอกจากนี้ผู้ป่วย gout 23 รายที่มี tophi deposit พบว่ามีการลดลงของขนาด tophi อย่างเห็นได้ชัด ภายใน 6 – 12 เดือนหลังได้รับการรักษา ซึ่งสามารถแสดงให้เห็นได้จากฟิล์มx-ray

ส่วนในแง่ของผลข้างเคียงพบว่ามี diarrhea 3.9 % ของผู้ป่วย และผู้ป่วยต้องหยุดยาเนื่องจากผลข้างเคียง 4.5 % โดย 1 รายมี ผื่นแพ้อย่างรุนแรง ร่วมกับอาการท้องเดิน ผู้ป่วยรายนี้มีการทำงานของไตบกพร่อง และประวัติภูมิแพ้ยูเรียม การตรวจ การทำงานของตับ , คลื่นไฟฟ้าหัวใจ และการตรวจทางตา ไม่พบความผิดปกติ

2. การศึกษาโดย Lee และคณะ (1977)⁽²⁹⁾ เป็น การศึกษาระยะยาวที่มีผู้ทำการศึกษาร่วมหลายคน โดย ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรค gout หรือผู้ป่วยที่มีภาวะกรดยูริกสูง 408 ราย โดยให้ยา micronised benzbromarone ขนาด 40 หรือ 80 mg / วัน มีผู้ป่วย 337 รายที่ได้รับการรักษานานกว่า 6 เดือน และ 171 รายนานกว่า 1 ปี ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยจำนวน 323 รายจาก 326 รายที่สามารถติดตามในระยะยาว มีระดับกรดยูริคลดต่ำลงตามเป้าหมายภายใน 1 – 2 สัปดาห์แรก

(ค่าเฉลี่ยการลดลง 35.5 % ; พิสัย 15 – 48 %) ส่วน 3 รายที่เหลือซึ่งได้รับยาขนาด 40 mg / วัน พบว่าระดับไม่ต่ำลงตลอดการศึกษา เมื่อดูในแง่ acute gout attack ระหว่างทำการศึกษามีทั้งหมด 219 ครั้ง ในขณะที่ก่อนได้รับยาพบว่ามี attack 346 ครั้ง โดยเปรียบเทียบในระยะเวลาเท่ากัน ส่วนก้อน tophi ในผู้ป่วย 29 ราย 22 ราย tophi หายไปหรือขนาดลดลง ส่วนอีก 7 ราย ขนาดคงเดิม ด้านผลข้างเคียงมีผู้ป่วย 10 ราย (2.5 %) ต้องหยุดยาเนื่องจากพบนิ่วในไต 1 ราย , ปวดท้องจากนิ่ว 3 ราย , ท้องเดิน 5 ราย , ข้ออักเสบเฉียบพลันจากผลึกเก๊าท์ 1 ราย พบอุบัติการณ์เฉลี่ยของภาวะท้องเดินพบ 2.7 % ส่วนการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ และการตรวจการมองเห็น ไม่พบความผิดปกติ

เมื่อพิจารณาการศึกษาที่มีมาทั้งหมดตามตารางที่ 1 แล้วจะเห็นได้ว่า ยา benzbromarone สามารถจะลดระดับกรดยูริกได้ประมาณ 50 % ส่วนผลข้างเคียงส่วนใหญ่เป็นทางระบบทางเดินอาหาร และอาจมีเรื่อง joint pains หรือ acute gout attack ได้ระหว่างการรักษา ถ้าไม่ได้ให้ยา colchicine ร่วมด้วย

ต่อมามีการศึกษาเปรียบเทียบความสามารถในการลดระดับกรดยูริกของ benzbromarone กับ probenecid และ allopurinol อยู่ 2 การศึกษาและเป็น short-term comparative cross over studies ทำในผู้ป่วยกลุ่มเล็ก⁽²⁹⁾ คือ

การศึกษาแรกทำโดย Lee (1977) ทำการศึกษาในผู้ป่วย 6 ราย ที่มีภาวะ hyperuricemic นำมาให้ยา micronised benzbromarone 80 mg / วัน เปรียบเทียบกับให้ probenecid 500mg 2 ครั้ง / วัน และ allopurinol 100 mg 3 ครั้ง / วัน โดยมีการให้ placebo 2 ครั้ง / วัน 5 วันก่อนเข้าการศึกษา และ 4 วันระหว่างการศึกษาในช่วง crossover หลังได้ยาแต่ละตัวแล้วจะทำการเจาะเลือดวัดระดับกรดยูริกทุกวันเป็นเวลา 4 วัน ผลพบว่า ระดับกรดยูริกโดยเฉลี่ยลดลงจาก 8.97 mg / dl เป็น 5.32 mg / dl (41%) หลังได้ยา benzbromarone, 6.36 mg / dl (27%) หลังได้ยา allopurinol maximum response ของ benzbromarone และ probenecid อยู่ที่วันที่ 3 ขณะที่ allopurinol ยังไม่ถึง เมื่อถึงวันที่ 4 ซึ่งเป็นวันครบการศึกษา ดังนั้นทำให้ไม่สามารถประเมิน maximum response ของยา allopurinol ได้เต็มที่ การศึกษาต่อมาซึ่งทำโดย Lee (1977) เช่นกัน จึงเพิ่มระยะเวลาของ watch out period เป็นเวลา 7 วัน และระยะเวลาการให้ยาเป็น 7 วัน โดยก่อนจะเข้าทำการศึกษาผู้ป่วยหยุดยาเป็นเวลา 14 วัน และระหว่าง watch out จะให้ placebo การศึกษาครั้งนี้ให้ 80 mg ของ micronised benzbromarone, probenecid 100 mg และ allopurinol 300 mg ให้วันละครั้งทุกตัว ในผู้ป่วย 6 รายผลปรากฏว่า ค่าเฉลี่ยระดับกรดยูริกก่อนได้รับยา 9.59 mg / dl ลดลงเหลือ 6.20 mg / dl (35%) หลังได้ benzbromarone, 6 – 6.8 mg / dl (30%) หลังได้ยา allopurinol ส่วน maximum response ของ benzbromarone อยู่ที่วันที่ 4 ในขณะที่ allopurinol และ probenecid ยังมีแนวโน้มว่าระดับกรดยูริกจะต่ำลงอีก ผลคือการศึกษา

นี่จึงยังไม่สามารถยืนยันได้อย่างชัดเจนว่า benzbromarone สามารถลดระดับกรดยูริกดีกว่ายาตัวอื่น ๆ เช่นเดียวกับการศึกษาแรก ส่วนการศึกษาเปรียบเทียบในระยะยาวนั้นยังไม่มี

นอกจากการศึกษาโดยให้ยา benzbromarone ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติแล้ว ยังมีการศึกษาที่นำยา benzbromarone มาใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะ hyperuricemia ร่วมกับมี renal insufficiency ด้วย โดย Koethe et al. (1973)⁽²⁹⁾ รักษาผู้ป่วยที่มีภาวะกรดยูริกสูง 45 ราย มี serum creatinine เฉลี่ย 3 mg / dl (0.8 – 10.8 mg / dl) 6 รายต้องทำ chronic peritoneal dialysis และ 3 ราย on long term hemodialysis นำมาให้ยา benzbromarone 100 mg/ วัน เป็นระยะเวลา 6 เดือน พบว่าระดับกรดยูริกลดลง 23 – 25 % ในกลุ่มที่ต้องทำ dialysis และ 39 % ในกลุ่มที่ไม่ต้องทำ และไม่พบว่ามี การเปลี่ยนแปลงของระดับ BUN และ Cr หลังได้รับยา benzbromarone ต่อมา Masbernard Giudicelli(1976)⁽³⁰⁾ พบว่าถ้าต้องการลดระดับกรดยูริกลง 50% ในผู้ป่วย 12 ราย ที่มี moderate renal impairment (mean serum creatinine 6.1 mg / dl) ต้องให้ยา benzbromarone ขนาด 300 mg/ วัน ในขณะที่คนปกติใช้น้อยกว่าหรือเท่ากับ 200 mg / วัน และจาก 12 ราย พบ 1 รายที่มี severe skin reaction with purpura

โดยสรุปเมื่อ GFR ลดต่ำกว่า 35 ml / min ยา benzbromarone จะลดระดับกรดยูริกได้ < 40% และถ้า GFR < 20 ml / min ระดับกรดยูริกจะลดลงได้น้อยกว่าหรือเท่ากับ 20% ดังนั้นถ้า GFR ผู้ป่วย < 20 ml / min ไม่แนะนำให้ใช้ยา benzbromarone

ในด้าน drug interaction พบว่า benzbromarone สามารถลดระดับกรดยูริกโดยไม่ interfere ต่อ diuretic effect ของยา thiazide เมื่อให้ยาร่วมกัน ส่วน low dose aspirin และ pyrazinamide พบว่ามีผลลด uricosuric activity ของยา benzbromarone ยาอีกตัวที่คาดว่า benzbromarone อาจมีผลกับระยะเวลาออกฤทธิ์ที่นานขึ้นของยานั้นได้ก็คือ warfarin ซึ่งยังต้องการการศึกษาต่อไป ดังนั้นถ้าจะใช้ยา 2 ชนิดนี้ร่วมกันต้องเฝ้าระวังและติดตามอย่างใกล้ชิด โดยเฉพาะในช่วงสัปดาห์แรก

ผลข้างเคียงของยา benzbromarone ส่วนใหญ่ไม่รุนแรง⁽²⁹⁾ และมักเป็นทางด้านระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ อาการท้องอืด จุกแน่น ส่วนอาการท้องเสียพบได้ 2.2 – 9.0 % และผู้ป่วยจำเป็นต้องหยุดยาเพราะทนผลข้างเคียงไม่ได้ประมาณ 3 % ส่วนผลข้างเคียงอื่น ๆ ที่มีรายงาน ได้แก่ ภาวะ impotence ในผู้ป่วยชายที่ได้ยาติดต่อกัน นาน 4 – 6 สัปดาห์ แต่หลังจากหยุดยาแล้ว ภาวะนี้หายไป ผลข้างเคียงที่รุนแรงมีรายงาน severe skin reaction 1 ราย

จากข้อมูลดังกล่าวเบื้องต้นจะเห็นได้ว่ายา benzbromarone สามารถลดระดับกรดยูริกได้ดี การบริหารง่ายและผลข้างเคียงต่ำ สามารถใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องไม่รุนแรงได้ แต่ยังขาดข้อมูลที่จะยืนยันในแง่ efficacy ของยาเปรียบเทียบกับยา allopurinol เมื่อใช้ในระยะเวลา

บทที่ 3 วิธีดำเนินการ

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาผู้ป่วยที่มีระดับกรดยูริกในเลือดสูง ที่เข้ารับการรักษาที่คลินิกโรคข้อ แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

รูปแบบการวิจัย (Research study)

Experimental study (Cross over design)

ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology)

ประชากร (Population) คือ ผู้ป่วยที่มีภาวะ hyperuricemia

กลุ่มประชากรตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยนอกที่มีภาวะ hyperuricemia ทุกรายทั้งที่มีและไม่มีอาการ ซึ่งอาจเป็น primary หรือ secondary hyperuricemia และเข้ารับการรักษาที่คลินิกโรคข้อ แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

คุณสมบัติของผู้ป่วยที่เข้าในการวิจัย (Inclusion Criteria)

1. อายุ > 15 ปี
2. ในกรณีที่ผู้ป่วยยังไม่มีอาการแสดงทางข้อ ระดับกรดยูริกต้องมากกว่า 13 mg/dl ในเพศชาย และมากกว่า 10 mg/dl ในเพศหญิง หรือเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงคำนวณค่า urine uric excretion ได้ >1,100mg/day
3. ในกรณีที่เคยมีอาการข้ออักเสบแล้วต้องมีข้อบ่งชี้ในการให้ยาลดกรดยูริกคือ มีประวัติ gout attack > 3 ครั้งใน 1 ปี หรือ ตรวจพบระดับกรดยูริก > 9.0 mg/dl

คุณสมบัติของผู้ป่วยที่ไม่เข้าในการวิจัย (Exclusion Criteria)

1. ผู้ป่วยที่แพ้ยา allopurinol หรือ benzbromarone
2. ผู้ป่วยตั้งครรภ์
3. ผู้ป่วยที่ตรวจพบว่ามีก้อน tophi
4. ผู้ป่วยที่มีประวัติโรคหัวใจ
5. ผู้ป่วยที่มีระดับ serum creatinine > 1.5 mg/dl
6. ผู้ป่วยที่มี WBC < 4,000 cell/mm³
7. ผู้ป่วยที่มีระดับ SGOT และหรือ SGPT > 3 เท่าของค่าปกติ

8. ได้รับยาหรือสารที่มีผลต่อการขับกรดยูริกเช่น aspirin, pyrazinamide และ alcohol เป็นต้น

การคัดเลือกตัวอย่าง

ศึกษาผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะกรดยูริกในเลือดสูงตามเกณฑ์ที่กำหนด ซึ่งมารับการรักษา ที่คลินิกโรคข้อ รพ.จุฬาลงกรณ์

ขนาดตัวอย่าง (Sample size)

$$\text{ใช้สูตร} \quad n = \left[(z\alpha + z\beta) SD / \Delta \right]^2$$

$$\alpha \text{ type I error} = 0.05$$

$$Z\alpha \text{ (two-tailed)} = 1.96$$

$$\beta \text{ type II error} = 0.10$$

$$Z\beta \text{ (two-tailed)} = 1.28$$

$$SD = \text{Standard Deviation of Difference} = 3.5^{(31)}$$

$$\Delta = \text{ผลต่างของ Serum uric acid มีค่าเท่ากับ 3 จากการศึกษาก่อนหน้านี้}^{(31)}$$

$$n = \left\{ (1.96+1.28) 3.5/3 \right\}^2$$

ดังนั้นจะต้องใช้จำนวนตัวอย่าง 14 ราย

วิธีดำเนินการวิจัย

ศึกษาและเก็บข้อมูลจากแฟ้มประวัติข้อมูลผู้ป่วยที่มีระดับกรดยูริกในเลือดสูง ซึ่งมารับการรักษา ที่คลินิกโรคข้อ แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยมีวิธีการดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยทุกรายที่ตรวจพบว่าระดับกรดยูริกในเลือดสูงและมีคุณสมบัติตามเกณฑ์ที่กล่าวแล้ว จะได้รับการซักประวัติ เพื่อหาข้อมูลพื้นฐาน : อายุ เพศ โรคประจำตัว ยาที่ใช้ประจำ ระยะเวลาที่ทราบว่ามีกรดยูริกในเลือดสูง

2. ถ้าเป็นผู้ป่วยใหม่ จะเจาะเลือดหาระดับ serum uric acid, Bun, Cr, CBC, liver function test, เก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง เพื่อดูว่า uric acid excretion จากนั้นเริ่มให้ยา allopurinol ขนาด 300mg/day พร้อมให้ยา colchicine 0.6 mg / day เป็นเวลา 1 เดือน จะเจาะเลือดดูระดับ serum uric acid, CBC, Bun, Cr, liver function test พร้อมทั้งหยุด allopurinol เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ต่อจากนั้นทำการเจาะเลือดดูระดับ serum uric acid อีกครั้ง และเริ่มให้ยา

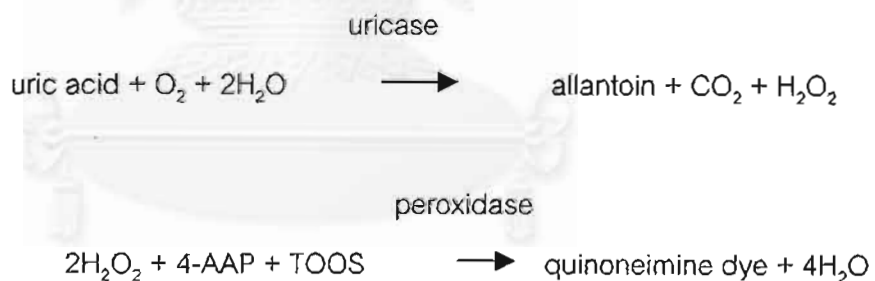
benzbromarone 100 mg /day เป็นเวลา 1 เดือน เจาะเลือดดูระดับ serum uric acid ,Bun,Cr,CBC,liver function test เก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ดูค่า urine uric excretion อีกครั้ง

3. ถ้าเป็นผู้ป่วยเก่า ให้หยุดยาเดิมที่ใช้ ซึ่งอาจเป็น allopurinol หรือ benzbromarone เป็นเวลา 4 สัปดาห์ จากนั้นเจาะเลือดหาระดับ serum uric acid,CBC,Bun,Cr,liver function test และเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงดู urine uric acid excretion เริ่มให้ allopurinol ดำเนินการตามข้อ2

4. ในการเจาะเลือด หลังจากได้รับ allopurinol และ benzbromarone 1 เดือน จะดู CBC, Liver function test, Cr เพื่อดูผลข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ยาดังกล่าว ถ้ามีภาวะ leukopenia (WBC < 4,000 /mm³), thrombocytopenia (platelet < 140,000/mm³), abnormal liver function test (ระดับ SGPT หรือ SGOT > 3 เท่าของค่าปกติ) หรือค่า Cr > 2 mg/dl จะหยุดการให้ยา และ excluded ผู้ป่วยออกจากการศึกษา

การตรวจหาระดับกรดยูริก

การเก็บตัวอย่างพลาสมาไม่ต้องงดน้ำงดอาหาร โดยดูดเลือดจากเส้นเลือดดำ 10 cc ผสมลงในหลอดที่มี heparin หรือ ethylene-diaminetetracetic acid ปั่นแยกพลาสมา และตรวจวัดด้วยวิธี Enzymatic colorimetric test โดยใช้ uricase และ 4-aminoantipyrine จะเกิดปฏิกิริยาดังสมการ



ซึ่งระดับ quinoneimine dye ที่วัดได้ จะมีสัดส่วนโดยตรงกับระดับกรดยูริกในพลาสมา

การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

ข้อมูลของผู้ป่วยจะได้รับการบันทึกในแบบฟอร์ม และทำการเก็บข้อมูลทั้งหมดลงในคอมพิวเตอร์ เพื่อนำมาตรวจสอบและวิเคราะห์ข้อมูล โดยผลจะอยู่ในรูป mean \pm SD

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

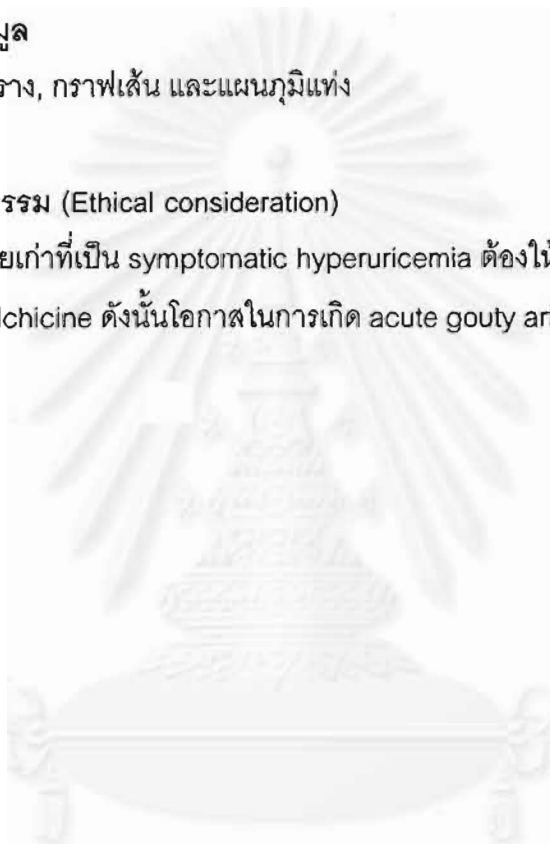
เปรียบเทียบผลความแตกต่างในการลดระดับ serum uric acid ระหว่างยา benzbromarone และ allopurinol ,ค่า urine uric excretion ก่อน-หลังได้ยา benzbromarone และเปรียบเทียบค่า CBC,Bun,Cr,liver function test ก่อนและหลังได้ยาทั้งสองชนิด โดยใช้ Wilcoxon Signed Rank Test

การนำเสนอข้อมูล

นำเสนอในรูปแบบตาราง, กราฟเส้น และแผนภูมิแท่ง

ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical consideration)

กลุ่มผู้ป่วยเก่าที่เป็น symptomatic hyperuricemia ต้องให้หยุดยาเดิมที่ได้รับอยู่ แต่เนื่องจากไม่ได้หยุด colchicine ดังนั้นโอกาสในการเกิด acute gouty arthritis จะน้อยมาก



บทที่ 4
ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่มีภาวะระดับกรดยูริกในเลือดสูงที่ได้รับการรักษาที่คลินิกโรคข้อแผนกผู้ป่วยนอก
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ได้เข้าในการศึกษาจำนวน 14 ราย

ผลการศึกษาแบ่งออกเป็น 3 ตอน ได้แก่

ตอนที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย แสดงใน
ตารางที่ 2-3

ตอนที่ 2 ข้อมูลเกี่ยวกับระดับกรดยูริกก่อน-หลังได้รับยาแต่ละชนิด การเปรียบเทียบค่า
ระหว่างกลุ่ม และผลการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงเพื่อดู urinary uric excretion
แสดงใน ตารางที่ 4- 9 , กราฟเส้นที่ 1-4 และแผนภูมิแท่งที่ 1

ตอนที่ 3 ข้อมูลเกี่ยวกับผลข้างเคียงของยาทั้ง 2 ชนิด
ตารางที่ 8-20

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยจำนวน 14 ราย

ชื่อ	อายุ (ปี)	ระยะเวลาที่มีกรดยูริกสูง (ปี)
นาย ล.ล.	61	7
นาย ว.น.	64	5
นาย ส.บ.	63	10
นาย พ.น.	46	3
นาย อ.ส.	67	15
นาย ท.ผ.	69	4
นาย ส.ท.	68	9
นาย ก.ล.	67	5
นาย บ.พ.	65	12
นาย ว.บ.	48	5
นาย ด.น.	43	3
นาย บ.ส.	60	5
นาย ป.ท.	66	10
นาย ก.อ.	64	4

จากตารางที่ 2 อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้ง 14 รายเท่ากับ 60.7 ± 8.62 ปี และระยะเวลาที่ทราบว่ามีระดับกรดยูริกสูงเฉลี่ย 6.93 ± 3.69 ปี ผู้ป่วยทุกรายเคยมีประวัติข้ออักเสบมาก่อน

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลโรคที่ผู้ป่วยมีส่วนร่วมด้วยและยาที่ผู้ป่วยได้รับอยู่

ชื่อ	โรค	ยา
นาย ส.ล.	ความดันโลหิตสูง	Tenormin
นาย ว.น.	ไม่มี	ไม่มี
นาย ส.บ.	ความดันโลหิตสูง	Enaril
นาย พ.น.	ความดันโลหิตสูง	Tenormin
นาย ฉ.ส.	ความดันโลหิตสูง	Iso-trirapin , Nelapine
นาย ท.ผ.	ความดันโลหิตสูง	Enaril
นาย ส.ท.	ไม่มี	ไม่มี
นาย ก.ล.	ระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์สูง	Hidil
นาย บ.พ.	ความดันโลหิตสูง	Adalat CR
นาย ว.บ.	ไม่มี	ไม่มี
นาย ด.น.	ความดันโลหิตสูง	Enaril
นาย บ.ส.	chronic AF	Digoxin
นาย ป.ท.	ไม่มี	ไม่มี
นาย ก.อ.	ความดันโลหิตสูง , ระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์สูง	Enaril , Prenolol , Nifedipine , Lipanthyl

AF : ATRIAL FIBRILLATION

จากผู้ป่วยทั้งหมด 14รายพบว่ามโรคอื่นร่วมด้วย 10รายดังนี้ ความดันโลหิตสูง 8ราย
ระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์สูง 2ราย และ chronic atrial fibrillation 1ราย

สถาบันวิทยบริการ
วาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4 แสดงค่าระดับกรดยูริกก่อนได้รับยา allopurinol และ benzbromarone

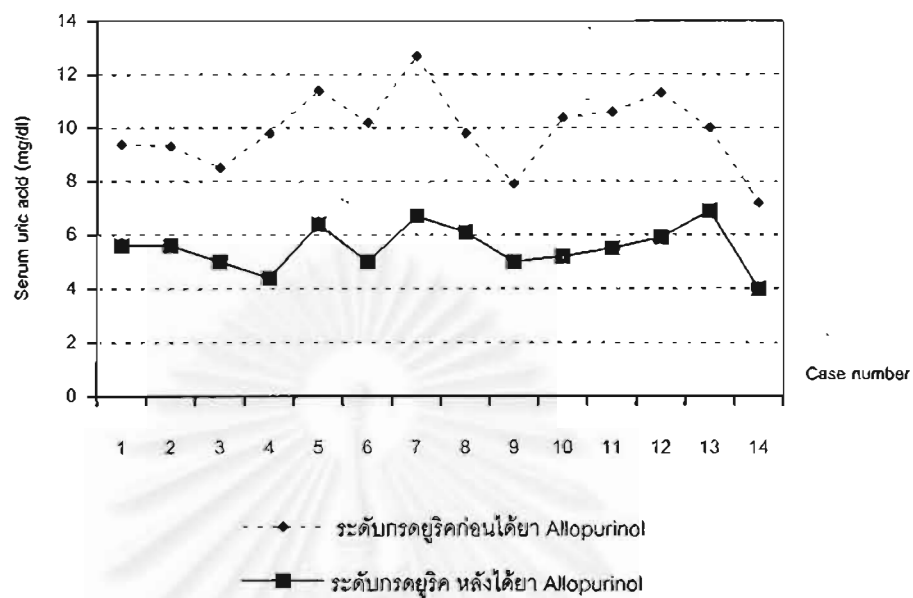
ชื่อ	ระดับกรดยูริกก่อนได้ยา allopurinol(mg / dl)	ระดับกรดยูริกก่อนได้ยา benzbromarone (mg / dl)
นาย ล.ล.	9.40	9.00
นาย ว.น.	9.30	7.80
นาย ส.บ.	8.0	9.30
นาย พ.น.	9.80	10.60
นาย ฉ.ส.	11.40	10.10
นาย ท.ผ.	10.20	10.50
นาย ส.ท.	12.70	11.00
นาย ก.ล.	9.80	9.00
นาย บ.พ.	7.90	8.10
นาย ว.บ.	10.40	9.50
นาย ด.น.	10.60	9.80
นาย บ.ส.	11.30	13.00
นาย ป.ท	10.00	8.60
นาย ก.อ.	7.20	7.20

ค่าเฉลี่ยระดับกรดยูริกก่อนได้รับยา allopurinol เท่ากับ 9.89 mg/dl และก่อนได้รับยา benzbromarone เท่ากับ 9.53 mg/dl เมื่อเปรียบเทียบแล้วพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p=0.183$ ($p>0.05$)

ตารางที่ 5 แสดงค่าระดับกรดยูริกก่อนและหลังได้รับยา allopurinol และระดับความแตกต่าง

ชื่อ	ระดับกรดยูริกก่อน ได้ยา (mg / dl)	ระดับกรดยูริกหลัง ได้ยา (mg / dl)	ค่าความแตกต่าง (mg / dl)	ค่าความแตกต่าง (%)
นาย ล.ล.	9.40	5.60	3.80	40.43
นาย ว.น.	9.30	5.60	3.70	39.78
นาย ส.บ.	8.0	5.00	3.50	41.18
นาย พ.น.	9.80	4.40	5.40	55.10
นาย ฉ.ส.	11.40	6.40	5.00	43.86
นาย ท.ผ.	10.20	5.00	5.20	50.98
นาย ส.ท.	12.70	6.70	6.00	47.24
นาย ก.ล.	9.80	6.10	3.70	37.76
นาย บ.พ.	7.90	5.00	2.90	36.71
นาย ว.บ.	10.40	5.20	5.20	50.00
นาย ด.น.	10.60	5.50	5.10	48.11
นาย บ.ส.	11.30	5.90	5.40	47.79
นาย ป.ท	10.00	6.90	3.10	31.00
นาย ก.อ.	7.20	4.00	3.20	44.44

ค่าเฉลี่ยกรดยูริกก่อนได้รับยา allopurinol=9.89 mg/dl ค่าเฉลี่ยหลังได้รับยา=5.52mg/dl
ระดับกรดยูริกก่อนและหลังได้ยา allopurinol มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p=0.001$



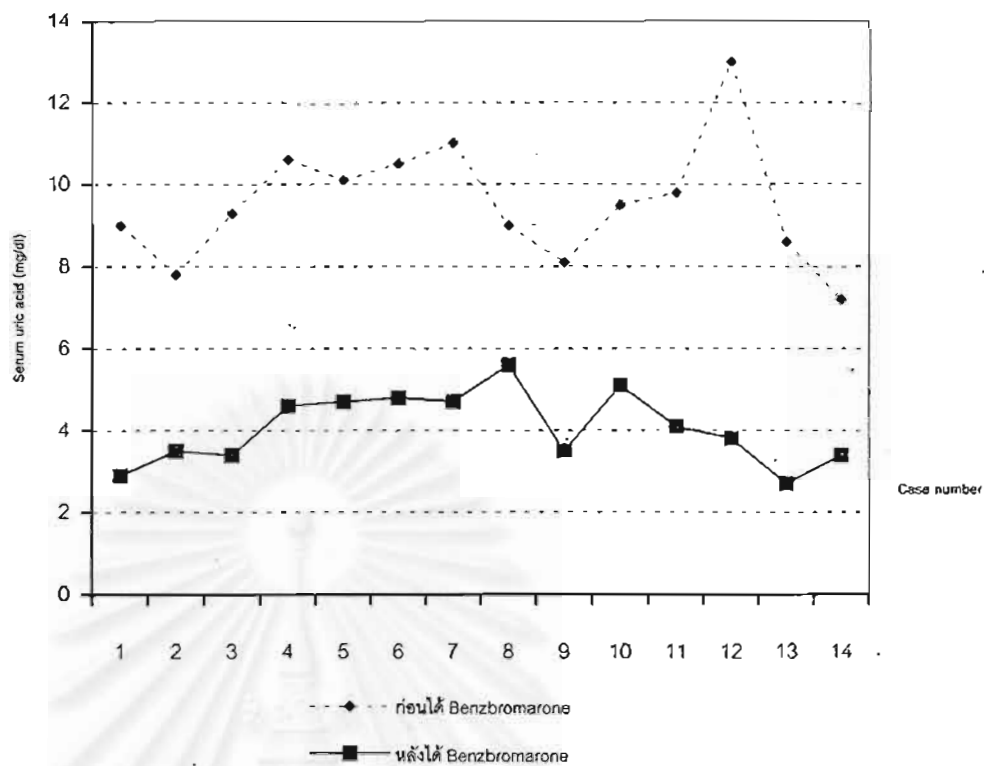
กราฟเส้นที่ 1 แสดงค่าระดับกรดยูริกก่อนและหลังได้รับยา allopurinol

ตารางที่ 6 แสดงค่าระดับกรดยูริกก่อนและหลังได้รับยา benzbromarone และระดับความแตกต่าง

ชื่อ	ระดับกรดยูริกก่อน ได้ยา (mg / dl)	ระดับกรดยูริกหลัง ได้ยา (mg / dl)	ค่าความแตกต่าง (mg / dl)	ค่าความแตกต่าง (%)
นาย ล.ล.	9.00	2.90	6.10	67.78
นาย ว.น.	7.80	3.50	4.30	55.13
นาย ส.บ.	9.30	3.40	5.90	63.44
นาย พ.น.	10.60	4.60	6.00	56.60
นาย ฉ.ส.	10.10	4.70	5.40	53.47
นาย ท.ผ.	10.50	4.80	5.70	54.29
นาย ส.ท.	11.00	4.70	6.30	57.27
นาย ก.ล.	9.00	5.60	3.40	37.78
นาย บ.พ.	8.10	3.50	4.60	56.79
นาย ว.บ.	9.50	5.10	4.40	46.32
นาย ด.น.	9.80	4.10	5.70	58.16
นาย บ.ส.	13.00	3.80	9.20	70.77
นาย ป.ท	8.60	2.70	5.90	68.60
นาย ก.อ.	7.20	3.40	3.80	52.78

ค่าเฉลี่ยกรดยูริกก่อนได้ยา benzbromarone=9.53 mg/dl ค่าเฉลี่ยหลังได้ยา=4.05 mg/dl
ระดับกรดยูริกก่อนและหลังได้ยา benzbromarone มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
p=0.007





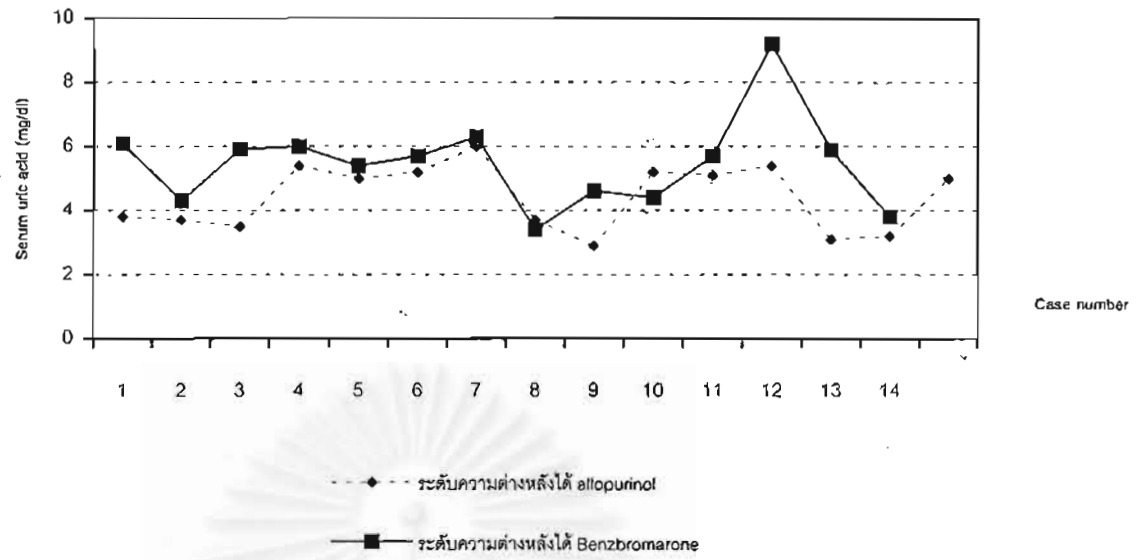
กราฟเส้นที่ 2 แสดงค่าระดับกรดยูริกก่อนและหลังได้รับยา benzbromarone

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 7 แสดงค่าความต่างของระดับกรดยูริกที่ลดลงหลังได้รับยา allopurinol เปรียบเทียบกับ
หลังได้รับยา benzbromarone

ชื่อ	ค่าความต่างของระดับ กรดยูริกก่อนและหลังได้ ยา allopurinol	ค่าความต่างของระดับ กรดยูริกก่อนและหลังได้ยา benzbromarone	ค่าความแตกต่างระหว่างยา benzbromarone - allopurinol (mg / dl)
นาย ด.ล.	3.80	6.10	2.30
นาย ว.น.	3.70	4.30	0.60
นาย ส.บ.	3.50	5.90	2.40
นาย พ.น.	5.40	6.00	0.60
นาย จ.ส.	5.00	5.40	0.40
นาย ท.ผ.	5.20	5.70	0.50
นาย ส.ท.	6.00	6.30	1.30
นาย ก.ล.	3.70	3.40	0.70
นาย บ.พ.	2.90	4.60	1.70
นาย ว.บ.	5.20	4.40	- 0.80
นาย ด.น.	5.10	5.70	0.60
นาย บ.ส.	5.40	9.20	3.80
นาย ป.ท	3.10	5.90	2.80
นาย ก.อ.	3.20	3.80	0.60

ค่าเฉลี่ยค่าความต่างของระดับกรดยูริกก่อนและหลังได้รับยา allopurinol เท่ากับ 4.37 mg/dl
และของยา benzbromarone เท่ากับ 5.62 mg/dl เมื่อนำมาเปรียบเทียบพบที่มีความแตกต่าง
อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p=0.002$

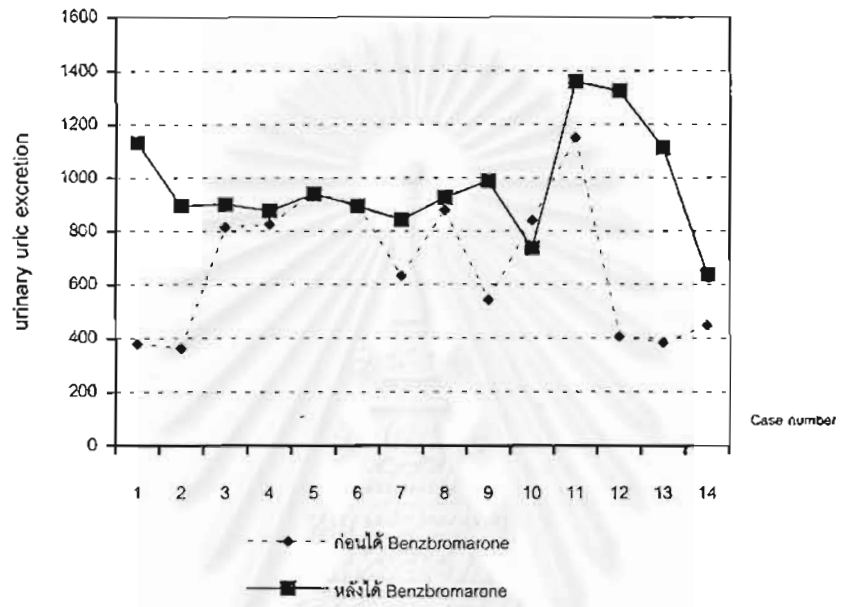


กราฟเส้นที่3 แสดงค่าระดับกรดยูริกหลังได้ยา allopurinolเปรียบเทียบกับหลังได้ยา benzbromarone

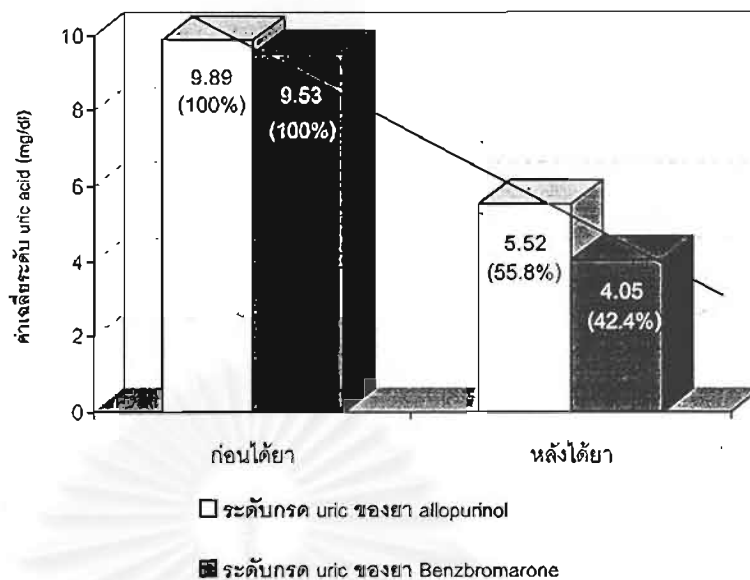
ตารางที่ 8 แสดงค่า urinary uric excretion 24 ชั่วโมงก่อนและหลังได้รับยา benzbromarone

ชื่อ	ปริมาณ urine uric ก่อน ได้ยา (mg / day)	ปริมาณ urine uric หลัง ได้ยา (mg / day)	ค่าความแตกต่างหลัง - ก่อนได้ยา (mg / day)
นาย ล.ล.	379	1132	753
นาย ว.น.	363	894	531
นาย ส.บ.	814	900	86
นาย พ.น.	825	876	51
นาย ฉ.ส.	945	940	-5
นาย ท.ผ.	900	894	-6
นาย ส.ท.	633	843	210
นาย ก.ล.	878	926	48
นาย บ.พ.	543	987	444
นาย ว.บ.	840	736	-104
นาย ด.น.	1150	1360	210
นาย บ.ส.	406	1326	920
นาย ป.ท	383	1112	729
นาย ก.อ.	448	636	188

จากตารางพบว่ามีกลุ่ม overproducer และ underexcretor กลุ่มละ 7 ราย ในกลุ่ม overproducer พบว่ามีการขับกรดยูริกลดลง 3 ราย ส่วนกลุ่ม underexcretor มีการขับกรดยูริกออกเพิ่มขึ้นทุกราย



กราฟเส้นที่ 4 แสดงค่า urine uric excretion ต่อวัน ก่อนและหลังได้รับยา benzbromarone



แผนภูมิแท่งที่ 1 แสดงค่าเฉลี่ยระดับกรดยูริกก่อนและหลังได้ยา allopurinol และ benzbromarone

ตารางที่ 9 แสดงค่าระดับเฉลี่ยก่อน-หลังได้รับยาอัลโลพูรีนอลและยาเบนซ์โบรมาโรน

ค่าเฉลี่ยก่อนได้ยา allopurinol (mg/dl)	ค่าเฉลี่ยก่อนได้ยา benzbromarone (mg/dl)	ค่าเฉลี่ยหลังได้ยา allopurinol (mg/dl)	ค่าเฉลี่ยหลังได้ยา benzbromarone (mg/dl)
9.89	9.53	5.52	4.05

ผลข้างเคียง

ไม่พบผลข้างเคียงทางคลินิกหลังได้รับยาทั้งสองชนิด ส่วนการเปลี่ยนแปลงของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการมีผลดังตารางต่อไปนี้

ตารางที่ 10 แสดงค่าระดับ white blood cell count ก่อนและหลังได้รับยา allopurinol

ชื่อ	ระดับ white blood cell count ก่อนได้ยา allopurinol ($*10^3/\mu\text{L}$)	ระดับ white blood cell count หลังได้ยา allopurinol ($*10^3/\mu\text{L}$)
นาย ล.ล.	5.08	6.89
นาย ว.น.	6.70	7.30
นาย ส.บ.	6.90	7.80
นาย พ.น.	4.67	4.90
นาย จ.ส.	4.75	4.87
นาย ท.ผ.	16.99	16.28
นาย ส.ท.	5.92	5.23
นาย ก.ล.	5.31	4.90
นาย บ.พ.	5.20	5.49
นาย ว.บ.	5.78	6.89
นาย ด.น.	9.71	8.18
นาย บ.ส.	6.90	7.70
นาย ป.ท.	6.34	6.80
นาย ก.อ.	4.44	4.80

ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p > 0.05$ โดย Wilcoxon Signed Rank Test

ตารางที่ 11 แสดงค่าระดับ white blood cell count ก่อนและหลังได้รับยา benzbromarone

ชื่อ	ระดับ white blood cell count ก่อนได้รับยา benzbromarone (*10 ³ /μL)	ระดับ white blood cell count หลังได้รับยา benzbromarone (*10 ³ /μL)
นาย ล.ล.	5.08	6.89
นาย ว.น.	6.70	7.30
นาย ส.บ.	6.90	7.80
นาย พ.น.	4.67	4.90
นาย ฉ.ส.	4.75	4.87
นาย ท.ผ.	16.99	16.28
นาย ส.ท.	5.92	5.23
นาย ก.ล.	5.31	4.90
นาย บ.พ.	5.20	5.49
นาย ว.บ.	5.78	6.89
นาย ด.น.	9.71	8.18
นาย บ.ส.	6.90	7.70
นาย ป.ท.	6.34	6.80
นาย ก.อ.	4.44	4.80

ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p < 0.05$ โดย Wilcoxon Signed Rank Test

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 12 แสดงค่าระดับ BUN ก่อนและหลังได้รับยา allopurinol

ชื่อ	ระดับ BUN ก่อนได้ยารับ allopurinol (mg/dl)	ระดับ BUN หลังได้รับยา allopurinol (mg/dl)
นาย ล.ล.	18	20
นาย ว.น.	27	22
นาย ส.บ.	15	13
นาย พ.น.	16	20
นาย จ.ส.	23	11
นาย ท.ผ.	19	16
นาย ส.ท.	14	15
นาย ก.ล.	16	13
นาย บ.พ.	21	21
นาย ว.บ.	11	11
นาย ด.น.	13	19
นาย บ.ส.	15	16
นาย ป.ท.	16	18
นาย ก.อ.	22	19

ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p > 0.05$ โดย Wilcoxon Signed Rank Test

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 13 แสดงระดับ BUN ก่อนและหลังได้รับยา benzbromarone

ชื่อ	ระดับ Bun ก่อนได้ยา benzbromarone (mg/dl)	ระดับ Bun หลังได้ยา benzbromarone (mg/dl)
นาย ล.ล.	18	12
นาย ว.น.	23	24
นาย ส.บ.	14	19
นาย พ.น.	12	17
นาย จ.ส.	15	17
นาย ท.ผ.	18	14
นาย ส.ท.	15	21
นาย ก.ล.	11	19
นาย บ.พ.	17	15
นาย ว.บ.	13	14
นาย ด.น.	16	12
นาย บ.ส.	12	19
นาย ป.ท.	21	17
นาย ก.อ.	20	28

ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p > 0.05$ โดย Wilcoxon Signed Rank Test

ตารางที่14 แสดงค่าระดับ Creatinine ก่อนและหลังได้รับยา allopurinol

ชื่อ	ระดับ Creatinine ก่อนได้ยา allopurinol (mg/dl)	ระดับ Creatinine หลังได้ยา allopurinol(mg/dl)
นาย ล.ล.	1.2	1.1
นาย ว.น.	1.2	1.4
นาย ส.บ.	1.4	1.2
นาย พ.น.	1.0	1.3
นาย จ.ส.	1.1	1.2
นาย ท.ผ.	1.3	1.4
นาย ส.ท.	1.5	1.4
นาย ก.ล.	1.3	1.5
นาย บ.พ.	1.3	1.4
นาย ว.บ.	1.2	1.0
นาย ด.น.	1.1	1.4
นาย บ.ส.	0.9	1.0
นาย ป.ท.	1.5	1.3
นาย ก.อ.	1.3	1.1

ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p > 0.05$ โดย Wilcoxon Signed Rank Test

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่15 แสดงค่าระดับ Creatinine ก่อนและหลังได้รับยา benzbromarone

ชื่อ	ระดับ Creatinine ก่อนได้ยา benzbromarone (mg/dl)	ระดับ Creatinine หลังได้ยา benzbromarone (mg/dl)
นาย ล.ล.	1.1	1.2
นาย ว.น.	1.3	1.3
นาย ส.บ.	1.2	1.2
นาย พ.น.	1.1	1.0
นาย จ.ส.	1.4	1.4
นาย ท.ผ.	1.4	1.3
นาย ส.ท.	1.5	1.5
นาย ก.ล.	1.2	1.3
นาย บ.พ.	1.5	1.6
นาย ว.บ.	1.2	1.0
นาย ด.น.	1.4	1.4
นาย บ.ส.	1.2	1.1
นาย ป.ท.	1.5	1.5
นาย ก.อ.	1.4	1.4

ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p > 0.05$ โดย Wilcoxon Signed Rank Test

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 16 แสดงค่าระดับ SGPT ก่อนและหลังได้รับยา allopurinol

ชื่อ	ระดับ SGPT ก่อนได้ยา allopurinol (U/L)	ระดับ SGPT หลังได้ยา allopurinol(U/L)
นาย ส.ล.	37	27
นาย ว.น.	30	22
นาย ส.บ.	28	22
นาย พ.น.	23	22
นาย จ.ส.	30	53
นาย ท.ผ.	38	32
นาย ส.ท.	22	29
นาย ก.ล.	88	34
นาย บ.พ.	32	44
นาย ว.บ.	26	29
นาย ค.น.	26	45
นาย บ.ส.	31	40
นาย ป.ท.	20	17
นาย ก.อ.	37	27

ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p > 0.05$ โดย Wilcoxon Signed Rank test

ตารางที่17 แสดงค่าระดับ SGPT ก่อนและหลังได้รับยา benzbromarone

ชื่อ	ระดับ SGPT ก่อนได้ยา benzbromarone (U/L)	ระดับ SGPT หลังได้ยา benzbromarone(U/L)
นาย ส.ล.	22	30
นาย ว.น.	20	16
นาย ส.บ.	25	28
นาย พ.น.	21	26
นาย ฉ.ล.	35	34
นาย ท.ผ.	32	32
นาย ส.ท.	34	14
นาย ก.ล.	27	23
นาย บ.พ.	33	28
นาย ว.บ.	38	24
นาย ด.น.	31	30
นาย บ.ส.	35	28
นาย ป.ท.	54	38
นาย ก.อ.	22	30

ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p > 0.05$ โดย Wilcoxon Signed Rank test

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 14 แสดงค่าระดับ SGOT ก่อนและหลังได้ยา allopurinol

ชื่อ	ระดับ SGOT ก่อนได้ยา allopurinol (U/L)	ระดับ SGOT หลังได้ยา allopurinol(U/L)
นาย ล.ล.	43	33
นาย ว.น.	26	21
นาย ส.บ.	25	25
นาย พ.น.	20	26
นาย จ.ส.	35	26
นาย ท.ผ.	26	16
นาย ส.ท.	21	23
นาย ก.ล.	55	26
นาย บ.พ.	22	34
นาย ว.บ.	28	40
นาย ด.น.	20	27
นาย บ.ส.	24	29
นาย ป.ท.	35	19
นาย ก.อ.	38	34

ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p > 0.05$ โดย Wilcoxon Signed Rank test

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 18 แสดงค่าระดับ SGOT ก่อนและหลังได้รับยา benzbromarone

ชื่อ	ระดับ SGOT ก่อนได้ยา benzbromarone (U/L)	ระดับ SGOT หลังได้ยา benzbromarone(U/L)
นาย ล.ล.	30	27
นาย ว.น.	23	24
นาย ส.บ.	19	27
นาย พ.น.	26	30
นาย จ.ส.	26	26
นาย ท.ผ.	20	21
นาย ส.ท.	17	18
นาย ก.ล.	19	22
นาย บ.พ.	24	25
นาย ว.บ.	27	25
นาย ด.น.	20	23
นาย บ.ส.	33	32
นาย ป.ท.	38	39
นาย ก.อ.	29	34

ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p > 0.05$ โดย Wilcoxon Signed Rank test

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่19 แสดงค่าระดับ Alkaline phosphatase ก่อนและหลังได้รับยา allopurinol

ชื่อ	ระดับAlkaline phosphatase ก่อนได้ยา allopurinol(U/L)	ระดับAlkaline phosphatase หลังได้ยา allopurinol(U/L)
นาย ล.ล.	134	130
นาย ว.น.	219	244
นาย ส.บ.	95	110
นาย พ.น.	142	165
นาย จ.ส.	129	134
นาย ท.ผ.	235	224
นาย ส.ท.	124	187
นาย ก.ล.	146	170
นาย บ.พ.	156	155
นาย ว.บ.	160	150
นาย ด.น.	208	169
นาย บ.ส.	218	205
นาย ป.ท.	160	158
นาย ก.อ.	117	97

ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ $p>0.05$ โดย Wilcoxon Signed Rank Test

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 20 แสดงค่าระดับ Alkaline phosphatase ก่อนและหลังได้ยา benzbromarone

ชื่อ	ระดับAlkaline phosphatase ก่อนได้ยา benzbromarone (U/L)	ระดับAlkaline phosphatase หลังได้ยา benzbromarone(U/L)
นาย ล.ล.	210	203
นาย ว.น.	198	238
นาย ส.บ.	99	87
นาย พ.น.	198	221
นาย จ.ส.	134	120
นาย ท.ผ.	232	210
นาย ส.ท.	211	230
นาย ก.ล.	155	140
นาย บ.พ.	145	146
นาย ว.บ.	179	149
นาย ด.น.	195	187
นาย บ.ส.	197	178
นาย ป.ท.	157	170
นาย ก.อ.	89	83

ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p > 0.05$ โดย Wilcoxon Signed Rank Test

บทที่ 5 อภิปรายผลการศึกษา

จากข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าในการศึกษา 14 ราย พบว่าเป็นเพศชายทั้งหมด อายุระหว่าง 43 – 69 ปี เฉลี่ย 60.7 ปี ทุกรายเคยมีประวัติข้ออักเสบจากผลึกเก๊าท์มาแล้ว และไม่มีผู้ป่วยรายใดมีก้อน tophi ระยะเวลาที่ทราบว่ามีกรดยูริกสูงเฉลี่ย 6.9 ปี (3-15 ปี) ในจำนวนผู้ป่วย 14 ราย พบว่ามีโรคหรือภาวะอื่นร่วมด้วย 10 ราย (71.4%) และพบว่าโรคความดันโลหิตสูงเป็นโรคที่พบร่วมมากที่สุด 8/14 ราย (57.1%)

ส่วนภาวะระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงพบ 2 ราย (14.2%) ข้อมูลที่ได้จากการวิจัยสนับสนุนผลการศึกษาระบาดวิทยาที่มีมาก่อนหน้านักกล่าวคือ ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง อายุที่เริ่มมีอาการของโรคอยู่ในช่วง 40-60 ปี ทั้งนี้เพราะโดยปกติระดับกรดยูริกในเพศชายมากกว่าเพศหญิง และเมื่อเข้าสู่วัยกลางคนสมรรถภาพการทำงานของไตลดลง ระดับกรดยูริกจะเพิ่มมากขึ้นจนเกินระดับ saturation เกิดการตกผลึกในเยื่อข้อ และเกิดข้ออักเสบตามมา ส่วนโรคที่พบร่วมมีดังนี้คือ โรคความดันโลหิตสูง พบ 25-50% โดยยังไม่ทราบแน่ชัดว่าภาวะใดเป็นเหตุหรือผลหรือเป็นเพียงภาวะที่พบร่วมกัน Becker และ Levinson⁽¹⁷⁾ เสนอว่า ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงที่พบในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงน่าจะเป็นตัวบ่งชี้ว่าเริ่มมี nephrosclerosis เกิดขึ้นแล้ว ส่วนภาวะ hypertriglyceridemia ข้อมูลก่อนหน้านี้นพบว่า 50-75% ของผู้ป่วยเก๊าท์มีภาวะนี้ แต่เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่เข้าในการศึกษามีเพียง 14 ราย ดังนั้นจึงไม่สามารถบอกได้ว่าประชากรตัวอย่างมีความแตกต่างจากผู้ป่วยเก๊าท์ทั่วไปในแง่

จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงเพื่อดูค่า urine uric excretion พบว่ามีผู้ป่วยในกลุ่ม overproducer 7 ราย (urine uric excretion >800 mg/day) และกลุ่ม underexcretor 7 ราย (urine uric excretion <800 mg/day)

เมื่อพิจารณาค่าของระดับกรดยูริกในเลือดก่อนการให้ยา allopurinol หรือ benzbromarone โดยผู้ป่วยต้องหยุดยาเดิมที่เคยได้รับมาก่อนเป็นเวลา 1 เดือนเต็ม พบว่าค่าของระดับกรดยูริกในเลือดก่อนการให้ยา allopurinol อยู่ระหว่าง 7.20 – 12.70 mg / dl ค่าเฉลี่ย 9.89 ± 1.43 mg / dl ส่วน benzbromarone อยู่ระหว่าง 7.20 - 13.00 mg / dl ค่าเฉลี่ย 9.53 ± 1.48 mg / dl ซึ่งเมื่อนำมาเปรียบเทียบความแตกต่างโดยใช้ Wilcoxon Signed Ranks Test พบว่าไม่มี นัยสำคัญทางสถิติ $P = 0.183$ ($P > 0.05$) จึงกล่าวได้ว่าค่าระดับกรดยูริก baseline ก่อนได้ยา ทั้งสองชนิดไม่มีความแตกต่างกัน

หลังจากได้รับยา benzbromarone เป็นเวลา 1 เดือนแล้ว พบว่าผู้ป่วยทุกรายมีระดับกรดยูริกในเลือดลดลงถึงเกณฑ์เป้าหมาย คือ < 6.0 mg / dl ทุกราย โดยมีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 4.05

mg / dl (2.7 – 5.6 mg / dl) ซึ่งบ่งว่าขนาดยา benzbromarone 100mg/วันเมื่อให้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ สามารถลดระดับกรดยูริกได้เป็นอย่างดี และจากผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วย 13/14 ราย (92.9%) ระดับกรดยูริก < 5 mg/dl ดังนั้นขนาดยาที่ใช้ น่าจะลดลงมาได้ ส่วนยา allopurinol พบว่าระดับกรดยูริกหลังได้ยาอยู่ที่ 5.52 mg/dl (4.0-6.9 mg/dl) และพบว่าผู้ป่วยถึง 4 ราย (28%) ที่ระดับกรดยูริกลดลงไม่ถึงระดับ <6 mg/dl ซึ่งแสดงว่ายา allopurinol ขนาด 300 mg/วันยังไม่ใช่ขนาดที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยบางรายต้องมีการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นอีก หรืออาจเป็นเพราะผู้ป่วยเป็นกลุ่ม underexcreter (2/4 ราย) ทำให้ยา allopurinol ลดระดับกรดยูริกได้ไม่ดีเท่าที่ควร

เมื่อนำผลต่างของระดับกรดยูริกที่ลดลงได้ของยาทั้งสองตัวมาเปรียบเทียบกัน พบว่ายา benzbromarone สามารถลดระดับกรดยูริกลงมาที่ 42.4% ซึ่งตรงกับการศึกษาที่มีมาก่อนหน้านี้⁽²⁸⁾ ส่วนยา allopurinol ลดลงเฉลี่ยมาที่ 55.8% เมื่อนำมาคำนวณพบว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p = 0.005$ ($p < 0.05$) และเมื่อพิจารณาโดยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็นกลุ่ม overproducer และ underexcreter แล้ว พบว่ามีผู้ป่วยเพียง 1 รายในกลุ่ม overproducer เท่านั้นที่ยา benzbromarone ลดระดับกรดยูริกได้น้อยกว่ายา allopurinol แต่ระดับกรดยูริกที่ลดลงได้ยังคงได้ระดับที่น่าพอใจคือ 5.01 mg/dl แสดงว่ายา benzbromarone มีประสิทธิภาพในการลดระดับกรดยูริกดีกว่ายา allopurinol

พบว่า ในกลุ่ม underexcretion หลังได้รับยา benzbromarone แล้วมีการขับกรดยูริกเพิ่มขึ้นโดยเฉลี่ย 131.1 % (33.2 – 226.6 %) ส่วนกลุ่ม overproduction พบว่าปริมาณกรดยูริกที่ขับออกมาลดลง 3 ราย โดยเฉลี่ย 4.46 % (0.5 – 12.3 %) และขับออกมากขึ้น 4 ราย เพิ่มขึ้นโดยเฉลี่ย 8.8 % (0.5 – 18.2 %) ในกลุ่ม overproduction ที่มีการขับกรดยูริกลดลง เมื่อนำมาตรวจหาระดับกรดยูริกในเลือดไม่พบว่ากรดยูริกมีค่าเพิ่มขึ้น จึงเป็นข้อน่าสังเกตว่านอกจากยา benzbromarone จะลดระดับกรดยูริกในเลือดโดยกลไกการเพิ่มการขับกรดยูริกทางไตแล้ว การศึกษาเดิมที่พบว่ายาลดการสร้างกรดยูริก in vitro แท้จริงแล้วอาจมีผล in vivo ด้วย

ผลข้างเคียงของยาในผู้ป่วย 14 ราย ไม่มีผู้ป่วยรายใดมีผลข้างเคียงทางคลินิก เช่น ผื่น, ท้องเสีย, ตับอักเสบ, การกำเริบของข้อ เป็นต้น ส่วนการเปลี่ยนแปลงของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบว่าหลังได้ยา allopurinol มีผู้ป่วย 4 รายที่ระดับ SGPT เพิ่มขึ้น, SGOT เพิ่มขึ้น 1 ราย และค่าที่เพิ่มขึ้นไม่เกิน 2 เท่าทุกราย ส่วนยา benzbromarone พบว่าค่า Cr > 1.5 mg/dl 1 ราย และระดับ SGOT เพิ่ม 1 ราย ซึ่งเมื่อนำมาคำนวณแล้วไม่พบว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เนื่องจากการศึกษานี้ทำในผู้ป่วยจำนวนไม่มาก, ระยะเวลาที่ทำการศึกษาไม่นาน และไม่มีการปรับขนาดยาแม้ว่าระดับกรดยูริกยังไม่ได้ระดับที่น่าพอใจในผู้ป่วยบางรายหลังได้ยา allopurinol ดัง

นั่นในแง่ของผลข้างเคียงจึงยังไม่สามารถบอกได้ว่ายาทั้งสองชนิดมีความเหมือนหรือแตกต่างกันหรือไม่



บทที่ 6

สรุปผลการศึกษาและข้อเสนอแนะ

ข้อสรุปจากการวิจัยมีดังนี้

1. ผู้ป่วยที่มีภาวะระดับกรดยูริกในเลือดสูง ส่วนใหญ่เป็นชายอายุโดยเฉลี่ย 40-60 ปี และมักมีโรคอื่นร่วมด้วยที่พบมากที่สุดจากการศึกษานี้ คือ โรคความดันโลหิตสูง
2. ยา allopurinol ขนาด 300 mg/ วัน สามารถลดระดับกรดยูริกลงมาที่ระดับเฉลี่ย 55.8 %
3. ยา benzbromarone ขนาด 100mg/ วัน สามารถลดระดับกรดยูริกลงมาที่ระดับเฉลี่ย 42.4 %
4. เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา 2 ชนิดแล้วพบว่า ยา benzbromarone สามารถลดระดับกรดยูริกได้ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งในกลุ่ม overproducer และ underexcreter
5. ไม่พบผลข้างเคียงทั้งอาการทางคลินิกและผลการตรวจจากห้องปฏิบัติการ หลังได้รับยาทั้ง 2 ชนิด

ข้อเสนอแนะ

1. ควรทำการศึกษาโดยการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง หาค่าของ Creatinine Clearance ของผู้ป่วยทุกรายก่อนและหลังการให้ยาทั้งสองชนิดร่วมด้วย ซึ่งค่านี้จะบ่งชี้การเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตได้ดีกว่าค่า serum creatinine
2. จากการศึกษาพบว่าขนาดยาของยา benzbromarone 100 mg/วัน สามารถระดับกรดยูริกได้ตามเป้าหมายทุกราย ดังนั้นควรทำการศึกษาว่าขนาดต่ำกว่านี้ให้ผลอย่างไร เพราะขนาดยาที่ใช้จริงอาจไม่จำเป็นต้องถึง 100 mg / วัน ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ
3. ควรทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวนมากและติดตามเป็นเวลานานขึ้นเพื่อดูผลข้างเคียงที่เป็นผลตามมา
4. เนื่องจากผลข้างเคียงที่รุนแรงของยา allopurinol มักเกิดในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง จึงควรจะมีการนำยา benzbromarone มาศึกษาดู efficacy และ side effect เปรียบเทียบกับยา benzbromarone ในผู้ป่วยกลุ่มนี้
5. ทำการเก็บปัสสาวะตรวจหลังได้ยา benzbromarone เพื่อดูอุบัติการณ์การเกิดนิ่ว

รายการอ้างอิง

1. Kelly WN, Wortmann RL. Gout and Hyperuricemia. In Kelly WN, Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, editor, Textbook of Rheumatology. Philadelphia : Saunders, 1997 : 1313-51.
2. Cameron JS, MORO F, Simmonds HA . Gout, uric acid, and purine metabolism in pediatric nephrology. *Pediatr Nephrol* 1993; 7 : 105-8.
3. Akzuki S . A population study of hyperuricemia and gout in Japan : Analysis of sex, age and occupational differences in thirty-four thousand people living in Nagano Prefecture. *Ryumachi* 1982 ;22 : 201-4.
4. Hall AP, Barry PE, Dawber TR, McNamara PM. Epidemiology of gout and hyperuricemia : A long term population study. *Am J Med* 1967; 42: 27-37.
5. Zolotar J. Serum uric acid in 23, 923 men and gout in a subsample of 4,257 men in France. *J Chronic Dis* 1972; 25: 305-12.
6. Wyngarden JB, Kelly WN. Gout and hyperuricemia - New York: Grune and Stratton, 1976 :122-8.
7. Seehmiller JE, Grayzel AI, Laster L, Little L. Uric acid production in gout. *J Clin Invest* 1961; 40 : 1304-14.
8. Campion EW, Glynn RJ, Delabry LO. Asymptomatic hyperuricemia, risks and consequences in the normative aging study. *Am J Med* 1987; 82 : 421-6.
9. Chang RW, Felli J, Schousboe JT. The economic implication of the prevention of gouty attacks. *Clin Res* 1992;40:371A-4A.
10. Gutman AB. The past four decades of progress in the knowledge of gout with an assessment of the present status. *Arthritis Rheum* 1973; 16: 431-45.
11. Fessel WJ . Renal outcomes of gout and hyperuricemia. *Am J Med* 1979; 67:74-82.
12. Reif MC. Constantines A, Levitt MF. Chronic gouty nephropathy: A vanishing syndrome. *N Eng J Med* 1981; 304: 535-6.
13. Gutman AB, Yu T-F. Uric acid nephrolithiasis in gout. Predisposing factors. *Ann Intern Med* 1967; 67:1133-48.
14. Yu T-F. Urolithiasis in hyperuricemia and gout. *J Urol* 1981;126:424-30.

15. Komoriya K, Osada Y, Hasegawa M, Horiuchi H, Kondo S, Couch RC et al. Hypouricemic effect of allopurinol and novel xanthine oxidase inhibitor TEI - 6720 in chimpanzee. *Eur J Pharmacol* 1993; 250, 455-60.
16. Sinclair DS, Fox IH. The pharmacology of hypouricemic effect of benzbromarone. *J Rheumatol* 1975; 2:437-45.
17. Becker MA, Levinson DJ. Clinical gout and the pathogenesis of hyperuricemia. In Koopman WJ, editor. *Arthritis and Allied Conditions*. William & Wilkins 1997:2041-72.
18. Rosenbloom D, Gilbert R. Reversible flu-like syndrome, leukopenia, and thrombocytopenia induced by allopurinol. *Drug Intell Clin Pharm* 1981; 15(4):286-7.
19. Greenberg MS, Zambrano SS. Agranulocytosis after allopurinol therapy. *Arthritis Rheum* 1972; 15(4): 413-6.
20. Hawson GA, Bain BJ. Allopurinol and Agranulocytosis. *Med J Aust* 1980; 1(6):283-4.
21. Lee EJ, Kuch YK. Allopurinol induced skin reactions and agranulocytosis. *Singapore Med J* 1982; 23(3):178-80.
22. Okafuji K, Shinohara K. Aplastic anemia probably induced by allopurinol in a patient with renal insufficiency. *Rinsho Ketsueki* 1990; 31:85-8.
23. Al-Kawas FH, Seeff LB, Berendson RA, Zimmerman HJ, Ishak KG. Allopurinol hepatotoxicity. Report of two cases and review of the literature. *Ann Intern Med* 1981; 95(5):588-90.
24. Lang PG. Severe Hypersensitivity reactions to Allopurinol. *South Med J* 1979; 72:1361-8.
25. Arellano F, Sacristan JA. Allopurinol hypersensitivity syndrome: a review. *Ann Pharmacother* 1993; 27; 337-43
26. Elasy T, Kaminsky D, Tracy M, Mehler PS. Allopurinol hypersensitivity syndrome revisited. *West J Med* 1995; 162:360-1.
27. Lerman S, Megaw JM, Gardner K. Allopurinol therapy and cataractogenesis in humans. *Am J Ophthalmol* 1982; 94:141-6.
28. Bresnik W, Muller MM. Results obtained with long-term benzbromarone therapy. *Wien Klin Wochenschr* 1974; 86(10):283-7.

29. Heel RC, Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Benzbromarone: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in gout and hyperuricemia. *Drug* 1977;14(5):349-66.
30. Masbernard A, Giudicelli CP, Ten years' experience with benzbromarone in the management of gout and hyperuricemia. *S Afr Med J* 1981;59(20):701-6.
31. Schepers GW. Benzbromarone therapy in hyperuricemia; Comparison with allopurinol and probenecid. *J Int Med Res* 1981;9:511-5.





ภาคผนวก

แบบฟอร์มการวิจัย Efficacy of Benzbromarone Comparing to Allopurinol in
Lowering serum uric acid in hyperuricemic patients

Name.....Age.....Sex.....HN.....NO.....

Underlying diseases 1).....2).....3).....4).....

Other medications:.....

Duration of hyperuricemia.....years

1). Asymptomatic hyperuricemia 2). Symptomatic hyperuricemia

Laboratory

	Pre allopurinol	Post allopurinol	Pre benzbromarone	Post benzbromarone
Date				
Uric acid(mg/dl)				
Urine uric (mg/day)				
Hb (g/dl)				
Hct (%)				
WBC				
Platelet				
BUN (mg/dl)				
Cr (mg/dl)				
SGPT (U/L)				
SGOT (U/L)				
ALP (U/L)				

Side effect:.....



ประวัติผู้ทำวิทยานิพนธ์

ชื่อ แพทย์หญิง พันธุ์จิ่ง หาญวิวัฒน์กุล
ภูมิลำเนา กรุงเทพมหานคร
การศึกษา แพทยศาสตรบัณฑิต คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2535
พ.ศ. 2535 – 2537 แพทย์ประจำศูนย์เวชศาสตร์ฟื้นฟู สภากาชาดไทย
พ.ศ. 2537 – 2539 แพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
พ.ศ. 2541 – ปัจจุบัน แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม
ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย