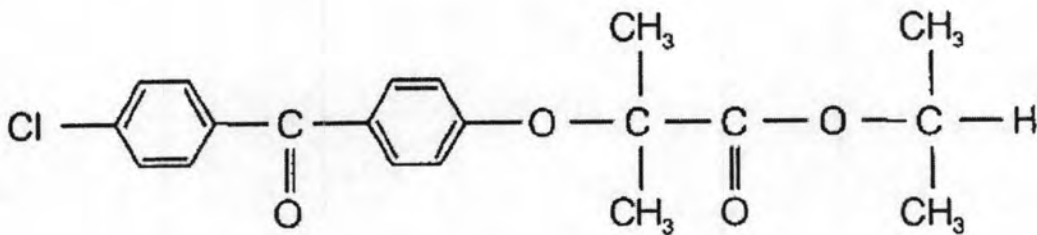


บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ยาฟิโนไฟเบรตหรือ isopropyl-[4'-(p-chlorobenzoyl)-2-phenoxy-2-methyl] propionate (รูปที่1) เป็นยาในกลุ่มไฟเบรต (fibric acid derivatives) รุ่นที่3 (third generation) ซึ่งได้รับการสังเคราะห์ขึ้นเพื่อนำมาใช้ในทางคลินิก ตั้งแต่ปีค.ศ.1975 เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนเป็นกรดฟิโนไฟบริก (fenofibric acid) ซึ่งสามารถลดระดับของไตรกลีเซอไรด์ โคเลสเตอรอล LDL-C และ VLDL-C และเพิ่มระดับของ HDL-C ในเลือดได้



รูปที่1 โครงสร้างโมเลกุลของยาฟิโนไฟเบรต

ปัจจุบันยาฟิโนไฟเบรตได้รับการพัฒนารูปแบบให้อยู่ในรูปของ micronized fenofibrate ซึ่งมีทั้งชนิดแคปซูลและชนิดเม็ด (microcoated หรือ suprabioavailable tablet) ทำให้มีชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) ดีกว่ายาฟิโนไฟเบรตรูปแบบเดิม (non-micronized หรือ standard fenofibrate) โดย micronized fenofibrate 67 mg จะมีชีวปริมาณออกฤทธิ์เท่ากับยาฟิโนไฟเบรตรูปแบบเดิม 100 mg และ micronized fenofibrate ชนิดเม็ด 160 mg จะมีชีวปริมาณออกฤทธิ์เท่ากับยาชนิดแคปซูล 200 mg ทำให้ผลข้างเคียงลดลง[26]

การศึกษาถึงผลของยาฟิโนไฟเบรตต่อระดับกรดไขมันในเลือดและในปัสสาวะ

เริ่มมีการศึกษาถึงผลของยาฟิโนไฟเบรต ต่อระดับกรดไขมันในเลือดและในปัสสาวะ ในปี ค.ศ.1980 เมื่อ Desager และคณะ[15] ทำการศึกษาถึงผลของยาฟิโนไฟเบรตต่อระดับกรดไขมันในปัสสาวะโดยให้อาสาสมัครจำนวน 10 รายรับประทานยาฟิโนไฟเบรตชนิด non-micronized ขนาด 300 มก. 1 ครั้ง เทียบกับยาเบนซ์บรอมารีน และยาหลอก พบว่ายาฟิโนไฟเบรตมีผลเพิ่มการขับกรดไขมันในปัสสาวะเป็น 2 เท่าเมื่อเทียบกับยาหลอก ในขณะที่ยาเบนซ์บรอมารีนสามารถเพิ่มการขับกรดไขมันในปัสสาวะได้ 4 เท่าเมื่อเทียบกับยาหลอก ต่อมาในปีค.ศ.1988 Bastow และคณะ[18] ทำการศึกษาแบบ cross-over, double-blind, placebo-controlled เพื่อเปรียบเทียบผลของยาฟิโนไฟเบรตและยาบีซาไฟเบรต (bezafibrate) ต่อระดับกรดไขมันในเลือดและในปัสสาวะ โดยให้ผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมากกว่า 225 มก.ต่อดล. แต่มีระดับกรดไขมันในเลือดปกติ จำนวน 10 คน รับประทานยาฟิโนไฟเบรตชนิด non-micronized ขนาด 100 มก. 3 ครั้งต่อวัน หรือยาบีซาไฟเบรตขนาด 200 มก. 3 ครั้งต่อวัน หรือยาหลอกเป็นเวลา 6 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยได้รับยาฟิโนไฟเบรตมีระดับกรดไขมันในเลือดลดลงเฉลี่ยร้อยละ 20 ± 3 และมีการขับกรดไขมัน ออกทางปัสสาวะเพิ่มขึ้นเฉลี่ยร้อยละ 30 ± 3.2 เมื่อเทียบกับก่อนได้รับยา แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวในผู้ป่วยที่ได้ยาบีซาไฟเบรตหรือยาหลอก และผลในการลดระดับกรดไขมันในเลือดไม่มีความสัมพันธ์กับผลในการลดระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือด เชื่อว่ากลไกในการลดระดับกรดไขมันในเลือดของยาฟิโนไฟเบรต ส่วนหนึ่งเกิดจากการเพิ่มการขับกรดไขมันออกทางปัสสาวะ โดยผลดังกล่าวยังคงอยู่ถึงแม้จะได้รับยาฟิโนไฟเบรตติดต่อกันเป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ ซึ่งต่างจากผลของยาในกลุ่มไฟเบรตชนิดอื่นคือยาโคลไฟเบรต (clofibrate) และยาฮาโลฟีเนต (halofenate) ซึ่งมีผลเพิ่มการขับกรดไขมันในปัสสาวะเมื่อได้รับยาเพียง 1 ครั้งแต่ไม่มีผลต่อระดับกรดไขมันในปัสสาวะเมื่อได้รับยาต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน[27] ในปีค.ศ.1999 de la Serna และ Cadarso[28] ศึกษาผลของยาฟิโนไฟเบรตต่อระดับกรดไขมันในเลือดพบว่าผู้ป่วยโรคไขมันในหลอดเลือดสูงจำนวน 23 คนซึ่งได้รับยาฟิโนไฟเบรต 250 มก.ต่อวัน เป็นเวลา 3 เดือน 1 ปีและ 2 ปี จะมีระดับกรดไขมันในเลือดลดลงเฉลี่ยร้อยละ 23, 18 และ 20 ตามลำดับ

สรุป จากทั้ง 2 การศึกษาพบว่ายาฟิโนไฟเบรตขนาด 250 ถึง 300 มก.ต่อวัน สามารถลดระดับกรดไขมันในเลือดได้เฉลี่ยร้อยละ 18 ถึง 23 ของระดับกรดไขมันในเลือดก่อนการรักษา และเพิ่มการขับกรดไขมันออกทางปัสสาวะเพิ่มขึ้นเฉลี่ยร้อยละ 30 โดยผลดังกล่าวพบได้ตั้งแต่เริ่มยาครั้งแรก และยังคงอยู่เมื่อได้รับยาต่อเนื่องอย่างน้อย 2 ปี

การศึกษาประสิทธิภาพในการลดระดับกรดยูริกในเลือดของยาฟีโนไฟเบรต ในผู้ป่วยที่มีระดับกรดยูริกในเลือดสูงและในผู้ป่วยโรคเกาต์

ในปีค.ศ.2001 Hepburn[22] รายงานการใช้ยาฟีโนไฟเบรตชนิด micronized 200 มก. ในผู้ป่วยโรคเกาต์ 3 รายที่มีระดับกรดยูริกในเลือดสูงหลังได้รับยาอัลโลพิวรินอลในขนาด 300 ถึง 600 มก. เป็นเวลา 3 สัปดาห์พบว่าระดับกรดยูริกในเลือดลดลงร้อยละ 29 ถึง 39 ของระดับกรดยูริกในเลือดก่อนได้รับยาฟีโนไฟเบรต และมีการขับกรดยูริกออกจากปัสสาวะเพิ่มขึ้น 1.79 ถึง 2.05 เท่าของระดับกรดยูริกในปัสสาวะก่อนการรักษา ผู้ป่วย 2 รายมีระดับกรดยูริกในเลือดเพิ่มขึ้นหลังหยุดยาฟีโนไฟเบรตและต้องเริ่มยาอีกครั้ง ไม่พบผลข้างเคียงจากยาและไม่มีการข้ออักเสบกำเริบในระหว่างติดตามการรักษา 6 ถึง 12 เดือน นอกจากนี้ยังพบว่าระดับ AP ลดลงร้อยละ 13 ถึง 43 หลังได้รับยาฟีโนไฟเบรตด้วย ต่อมาในปีค.ศ.2001 Yamamoto และคณะ[29] ศึกษาถึงผลของยาฟีโนไฟเบรตขนาด 150 มก. 3 ครั้งต่อวันเป็นเวลา 3 วัน ต่อระดับของ oxypurinol กรดยูริก xanthine และ hypoxanthine ในเลือดและในปัสสาวะ ในอาสาสมัครจำนวน 5 รายพบว่าระดับของ oxypurinol กรดยูริก และ xanthine ในเลือดลดลงเฉลี่ยร้อยละ 19 ถึง 20, 36 ถึง 46 และ 38 ถึง 46 ตามลำดับ และพบว่าค่า fractional clearance oxypurinol กรดยูริก และ xanthine ในปัสสาวะเพิ่มขึ้นเฉลี่ยร้อยละ 49 ถึง 51, 101 และ 41 ถึง 45 ตามลำดับ โดยไม่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับ hypoxanthine ทั้งในเลือดและในปัสสาวะและสรุปว่าการรักษาโรคเกาต์ด้วยยาฟีโนไฟเบรตสามารถเสริมฤทธิ์อัลโลพิวรินอลในการลดระดับกรดยูริกในเลือดได้เมื่อให้ร่วมกัน โดยอาจผ่านทางกลไก urate/anion transport แม้ว่าอาจจะมีผลไม่มากนักเนื่องจากยาฟีโนไฟเบรตมีผลลดระดับในเลือดของ oxypurinol ซึ่งเป็นสารออกฤทธิ์ของยาอัลโลพิวรินอลได้ ในปีค.ศ.2003 Feher และคณะ[21] ทำการศึกษาผลของยาฟีโนไฟเบรตต่อระดับกรดยูริกในเลือดและในปัสสาวะ ในผู้ป่วยโรคเกาต์ที่มีการทำงานของไตปกติ (serum Cr น้อยกว่า 1.5 มก.ต่อดล.) และได้รับยาอัลโลพิวรินอลในขนาด 300 ถึง 900 มก.ต่อวัน โดยไม่มีการปรับเปลี่ยนขนาดยาอย่างน้อย 3 เดือน จำนวน 10 ราย พบว่าหลังจากผู้ป่วยได้รับยาฟีโนไฟเบรตชนิด micronized เป็นเวลา 3 สัปดาห์แล้วระดับกรดยูริกในเลือดจะลดลงเฉลี่ยร้อยละ 19 และมีการขับกรดยูริกออกจากปัสสาวะเพิ่มขึ้นเฉลี่ยร้อยละ 36 โดยไม่มีภาวะแทรกซ้อน และเมื่อหยุดยาฟีโนไฟเบรต 3 สัปดาห์ ระดับกรดยูริกในเลือดจะเพิ่มขึ้นสู่ระดับเดิมก่อนการรักษา ในปีเดียวกัน Hepburn และคณะ[25] ได้รายงานผู้ป่วยเกาต์และมีไขมันในหลอดเลือดสูง 2 รายซึ่งได้รับยาฟีโนไฟเบรตชนิด micronized 200 ถึง 400 มก.ต่อวัน และสามารถควบคุมระดับกรดยูริกในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติเป็นเวลานานที่สุดถึง 9 ปี Takahashi และคณะ[24] ศึกษาการใช้ยาฟีโนไฟเบรต 300 มก.ต่อวัน เพื่อเสริมฤทธิ์ของยาลดกรดยูริกที่ได้รับอยู่เดิมในผู้ป่วย

13 ราย ซึ่งได้รับยาอัลโลพิวรินอลขนาด 200 มก. 2 ครั้งต่อวันและผู้ป่วย 14 รายซึ่งได้รับยาเบนซ็อบรอมาโรน ขนาด 50 มก.ต่อวัน พบว่าระดับกรดยูริกในเลือดจะลดลงเฉลี่ยร้อยละ15 และมีการขับกรดยูริกออกทางปัสสาวะเพิ่มขึ้นเฉลี่ยร้อยละ67 หลังจากได้รับยาเป็นเวลา 2 เดือน ในปี ค.ศ.2006 Lee และคณะ[23] ทำการศึกษาถึงผลของยาฟิโนไฟเบรตต่อระดับกรดยูริกในเลือด โดยให้ผู้ป่วยโรคเกาต์ซึ่งได้รับยาอัลโลพิวรินอลหรือยาเบนซ็อบรอมาโรน จำนวน 14 ราย รับประทานยาฟิโนไฟเบรต ชนิด microcoated micronized ขนาด 160 มก.ต่อวัน เป็นเวลา 2 เดือนพบว่าระดับกรดยูริกในเลือดจะลดลงเฉลี่ยร้อยละ23 และระดับกรดยูริกในเลือดจะเพิ่มขึ้นสู่ระดับเดิมก่อนการรักษาหลังจากหยุดยา

สรุป จากการศึกษาทั้งหมดพบว่า การใช้ยาฟิโนไฟเบรตในรูปแบบและขนาดต่างๆกัน ในผู้ป่วยที่มีระดับกรดยูริกในเลือดสูงและในผู้ป่วยโรคเกาต์ เพื่อเสริมฤทธิ์ของยาลดกรดยูริกที่ได้รับอยู่เดิม สามารถลดระดับกรดยูริกในเลือดจะลดลงร้อยละ15 ถึง 46 และมีการขับกรดยูริกออกทางปัสสาวะเพิ่มขึ้นเฉลี่ยร้อยละ36 ถึง 101 โดยผลดังกล่าวพบได้ตั้งแต่ 3 วันหลังจากเริ่มยาจนถึง 9 ปี แต่ยังไม่เคยมีการศึกษาว่า การใช้ยาฟิโนไฟเบรตในขนาดต่างกัน จะให้ผลในลดระดับกรดยูริกในเลือดต่างกันหรือไม่