

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Article

การศึกษาขนาดของ allopurinol ที่เหมาะสม ในการรักษาโรคเกาต์

Allopurinol Dosage for Treatment of Gouty Arthritis

พิศาล ชุ่มชื่น พ.บ.,

ว.ว. อายุรศาสตร์

กลุ่มงานอายุรกรรม

โรงพยาบาลดำเนินสะดวก จ.ราชบุรี

Phisan Chumchuen M.D.,

Thai Board of Internal Medicine

Division of Medicine

Damnoensaduak Hospital, Ratchaburi Province

บทคัดย่อ

ในการรักษาโรคเกาต์นอกจากจะให้ความสำคัญกับการลดการอักเสบของข้ออักเสบเฉียบพลันแล้ว ยังควรคำนึงถึงการป้องกันการกำเริบ การลดระดับกรดยูริกในเลือดเพื่อป้องกันการเสื่อมของข้อ และลดภาวะแทรกซ้อนของโรค ในเวชปฏิบัติทั่วไปมักใช้ allopurinol ในการลดปริมาณกรดยูริกในขนาด 100-300 มิลลิกรัม อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการประเมินถึงขนาดยาที่เหมาะสมในการป้องกันการกำเริบ และลดกรดยูริกโดยเฉพาะอย่างยิ่งในคนไทย ผู้วิจัยได้ศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคเกาต์ที่มารักษาแบบผู้ป่วยนอกที่โรงพยาบาลดำเนินสะดวก และมีข้อบ่งชี้ในการลดกรดยูริกจำนวน 88 คน โดยเริ่มให้ allopurinol ขนาดต่ำตามระดับการทำงานของไต หลังจากรักษาอาการข้ออักเสบเฉียบพลันแล้ว และปรับเพิ่มขนาดยาทุก 4 สัปดาห์ จนไม่มีอาการกำเริบ และระดับยูริกอยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสม พบว่าขนาดของ allopurinol 300 มิลลิกรัมที่ใช้ในเวชปฏิบัติทั่วไปสามารถป้องกันการกำเริบ และลดระดับกรดยูริกให้อยู่ในระดับเหมาะสมได้ร้อยละ 71.88 และร้อยละ 57.95 ในผู้ป่วยที่ไม่มีก้อนโทฟัส และมีก้อนโทฟัสตามลำดับ โดยพบผื่นแพ้ยาที่มีอาการเล็กน้อยเพียงร้อยละ 2 ดังนั้นยา allopurinol ขนาด 300 มิลลิกรัม อาจไม่เพียงพอในการป้องกันการกำเริบ และลดกรดยูริก โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีก้อนโทฟัส

ABSTRACT

The management of gouty arthritis involves not only treating acute arthritic inflammation but also lowering serum urate levels for the goal of preventing recurrent disease and progression in long-term or prophylactic therapy. Allopurinol is the most frequently used antihyperuricemic agent, probably because of its convenient once-daily regimen and its efficacy. We conducted a prospective study of 88 patients, at the out-patient division at Damnoensaduak Hospital. After definite diagnosis and no clinical of acute arthritis, allopurinol

was prescribed at lower dose depended on renal function and titrated the dosage every 4 weeks. A number of acute gouty arthritis, serum uric acid, serum creatinine, completed blood count and liver function test were measured before and after this study period. The result showed 300 mg-conventional dosage of allopurinol was effective for prevent gouty attack only 71.88% and 57.95% in non-tophi and tophaceous patient respectively. Optimal dosage in this study were variably between 100-600 mg. Minor hypersensitivity reaction to allopurinol including maculopapular rashes occurred in approximately 2%. There was no serious side effects in this study. In conclusion, 300 mg-conventional dose of allopurinol may be ineffective for prevention of acute gouty arthritis and lowering serum uric acid, especially in chronic tophaceous patient.

Keywords : gouty arthritis, tophaceous gout, hyperuricemia, allopurinol dosage

บทนำ

โรคเกาต์เป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ พบประมาณร้อยละ 1 ของประชากร โดยส่วนใหญ่เป็นผู้ชายมากกว่าผู้หญิง ถึง 7 : 1 ถึง 9 : 1¹ ค่าปกติของกรดยูริกในซีรัมของผู้ชาย และหญิงวัยก่อนหมดประจำเดือนอยู่ที่ 6 และ 7 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ซึ่งใกล้เคียงกับค่าความสามารถในการละลายของกรดยูริกซึ่งเท่ากับ⁷ มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส² ปัจจัยอื่นที่เกี่ยวข้องในการโรคเกาต์ ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง การใช้ยาลดความดันกลุ่ม thiazide และ loop diuretic โรคอ้วน และการดื่มแอลกอฮอล์ในปริมาณมาก³⁻⁵

เป้าหมายการรักษาข้ออักเสบเฉียบพลัน คือการลดปวดอย่างรวดเร็ว เพื่อลดการทำลายของข้อ และให้ผู้ป่วยกลับมาทำงาน โดยพิจารณา NSAIDs เป็นการรักษาหลัก สามารถลดอาการได้อย่างรวดเร็วภายใน 24 ชั่วโมง⁶ ถ้ามีข้อห้ามการใช้ NSAIDs จึงพิจารณาใช้ corticosteroid และ colchicine แทน ตามลำดับ

การรักษาระยะยาวและการป้องกันการกลับเป็นซ้ำ ได้แก่ colchicine และ allopurinol ในส่วนของ colchicine ขนาดต่ำ ๆ เป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือน และขนาดของยาดังกล่าวควรปรับลงในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตเสื่อมหรือในผู้ป่วยสูงอายุ⁷

การใช้ยาลดกรดยูริก allopurinol ควรเริ่มอย่าง

ระมัดระวัง เพราะอาจเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงได้^{6,8} การดำเนินโรคอาจไม่มีการกำเริบซ้ำสอง และบางครั้งระดับกรดยูริกสามารถกลับสู่ค่าปกติได้โดยไม่ต้องใช้ยา แต่เป็นการหยุดดื่มแอลกอฮอล์ หรือการงดใช้ยาที่มีผลเพิ่มระดับกรดยูริก หรือแม้กระทั่งการลดน้ำหนักในคนอ้วน^{6,9} ขนาด allopurinol ที่ใช้โดยปกติตั้งแต่ 100-300 มิลลิกรัมต่อวัน ในขณะที่ข้อมูลโดยส่วนใหญ่ใช้ขนาดที่หลากหลายตั้งแต่ 100-800 มิลลิกรัมต่อวัน^{10,11} แต่ยังไม่มียารายงานประสิทธิภาพขนาดยา allopurinol ที่ใช้ใน 100-300 มิลลิกรัมต่อวันในคนไทย

วัตถุประสงค์

เพื่อประเมินผลการรักษาระยะยาวโดยการลดกรดยูริก ด้วยยา allopurinol โดยหาความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา ระดับกรดยูริก และการกำเริบของข้ออักเสบ รวมทั้งผลข้างเคียงของการใช้ยา ทั้งนี้มีวัตถุประสงค์หลักคือหาขนาดยาที่ทำให้ระดับยูริกอยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสมต่อการลดการกำเริบของข้ออักเสบเกาต์ วัตถุประสงค์รอง คือการศึกษาลักษณะทางคลินิกผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเกาต์ ในอำเภอดำเนินสะดวก

วัสดุและวิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้าในผู้ป่วยโรคข้อ

อีกเสบเกาต์ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลดำเนินสะดวก ระหว่าง กรกฎาคม พ.ศ. 2551 ถึง มิถุนายน พ.ศ. 2552 ที่มาด้วยอาการข้ออักเสบเฉียบพลัน และให้การวินิจฉัย ข้ออักเสบเกาต์ จากผู้ป่วยที่มีอาการ ตรวจร่างกายเข้าได้กับ ข้ออักเสบ และได้รับการเจาะข้อเพื่อตรวจดูปริมาณเม็ดเลือดขาว คุณลักษณะผลึกคริสตัล ย้อมสีแกรม และเพาะเชื้อเพื่อแยกโรคชนิดอื่นออกไป ผลึกคริสตัลที่วินิจฉัยข้ออักเสบเกาต์ได้แก่ พบลักษณะเข็มในเซลล์เม็ดเลือดขาว จากการเจาะข้อ หรือลักษณะเข็มนอกเม็ดเลือดขาวในตุ่ม

โทฟัส

การรักษาข้ออักเสบเฉียบพลัน คือการลดปวดอย่างรวดเร็วเพื่อลดการทำลายของข้อ และให้ผู้ป่วยกลับมาทำงานได้ปกติ โดยใช้ NSAIDs เป็นหลัก ถ้ามีข้อห้ามพิจารณาใช้ยากกลุ่ม corticosteroid ได้แก่ prednisolone หรือ dexamethasone ร่วมกับการใช้ colchicine ขนาดต่ำ เพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงจากระบบทางเดินอาหาร เช่น ท้องเสีย หลังจากนั้นถ้าผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้ในการใช้ยาลดกรดยูริก ก็จะได้รับเลือกเข้าในการศึกษานี้

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วย

1. ผู้ป่วยที่มาด้วยอาการข้ออักเสบ ที่ได้รับการวินิจฉัยโรคเกาต์ ด้วยวิธีการเจาะข้อพบผลึกคริสตัลที่เข้าได้กับโรคเกาต์

2. ผู้ป่วยที่มาด้วยข้ออักเสบ มีตุ่มที่บริเวณข้อเอ็น ที่ได้รับการวินิจฉัยโรคเกาต์ ด้วยวิธีการเจาะตุ่มพบผลึกคริสตัลที่เข้าได้กับโรคเกาต์

เกณฑ์คัดผู้ป่วยออก

1. โรคตับอักเสบ หรือตับแข็ง

2. โรคไตวายที่ได้รับการบำบัดทดแทนทางไต (renal replacement therapy)

3. ผู้ป่วยที่มีโรคมะเร็ง หรือโรคช็อคอย่างรุนแรง (Hb < 8 gm%)

4. แพ้ยาลlopurinol

5. ไม่สามารถมาตรวจตามนัดได้

วิธีการ

หลังจากที่ได้รับการวินิจฉัย และให้การรักษาข้ออักเสบระยะเฉียบพลัน ด้วยยาดังต่อไปนี้

1. NSAIDs เป็นยาตัวแรกที่เลือกใช้ ถ้าไม่มีข้อห้าม ได้แก่ ประวัติเลือดออกในทางเดินอาหาร โรคหัวใจวาย โรคไต (Creatinine ; Cr > 2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) และ แพ้ยายาที่ใช้ ได้แก่ diclofenac, indomethacin, celecoxib

2. Corticosteroid ถ้าเป็นข้อเดียว ใช้แบบชนิดฉีดเข้าข้อ ถ้าเป็นหลายข้อใช้ dexamethasone ชนิดฉีดเข้าเส้นเลือดดำ หรือ prednisolone ขนาดประมาณ 0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ถ้าสามารถกินยาได้ และไม่มีข้อห้าม

3. Colchicine ถ้ามีข้อห้ามในการใช้ยาทั้งสองดังกล่าว หรือไม่สามารถเจาะข้อตรวจได้

การป้องกันการกลับเป็นซ้ำ

1. ข้อบ่งชี้การรักษาการกลับเป็นซ้ำ (ลดกรดยูริก) ด้วย allopurinol คือ ข้ออักเสบเป็นซ้ำ ≥ 2 ครั้งในรอบปี ระดับกรดยูริกในเลือดมากกว่า 9 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร มีตุ่มโทฟัส หรือมีนิ่วในไต โดยเริ่มหลังจากอาการของข้ออักเสบเฉียบพลันดีขึ้นแล้ว 2-4 สัปดาห์ขึ้นอยู่กักระดับกรดยูริกในเลือด โดยเริ่มขนาดตาม creatinine clearance (CrCl) โดยให้ allopurinol เริ่มขนาด 50, 100 และ 200 มิลลิกรัมตามระดับ CrCl < 30, 30-50 และ > 50 มิลลิตรต่อนาทีตามลำดับ และเพิ่มยาทุก 4 อาทิตย์ จนกว่าระดับกรดยูริกได้ตามเป้าหมาย คือน้อยกว่า 6 และน้อยกว่า 5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ในผู้ป่วยที่ไม่มีก้อนโทฟัส และมีก้อนโทฟัสตามลำดับ

2. ในแต่ละครั้งที่ผู้ป่วยมาตรวจติดตามจะได้รับการซักประวัติ การกำเริบของข้อ การเกิดผื่น ผลข้างเคียง ผลตรวจการทำงานของไต (creatinine) ระดับกรดยูริก (uric acid) การนับเม็ดเลือด (complete blood count) และการทำงานของตับ (liver function test)

3. สอบถามการกำเริบของโรค อันได้แก่ ข้ออักเสบ

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะทั่วไปของประชากรที่ศึกษา

คุณลักษณะ	จำนวน	ร้อยละ
เพศ	ชาย/หญิง = 81 / 7	ชาย/หญิง = 92 / 8
อายุเฉลี่ย (ปี)	64.01	range 35-85
อายุเฉลี่ยที่วินิจฉัย (ปี)	59.92	range 30-58
โรคประจำตัว		
- เบาหวาน (ราย / %)	10	11
- ความดันโลหิตสูง (ราย / %)	61	69.3
- ไตวาย (ราย / %)	16	18.2
- โรคหัวใจ (ราย / %)	3	3.4
- ไขมันในเลือดสูง (ราย / %)	22	25
ยาที่เคยได้รับ		
- thiazide (ราย / %)	26	29.5
- furosemide (ราย / %)	13	14.8
ระยะของโรค		
- acute gouty arthritis	6	6.8
- intercritical gout	54	61.4
- chronic tophaceous gout	26	29.5

ตารางที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของยา allopurinol และการไม่กำเริบของโรค*

ขนาด allopurinol (mg)	รายที่ไม่มีก้อนโทฟัส			รายที่มีก้อนโทฟัส			รวม		
	(คน)	(%)	% สะสม	(คน)	(%)	% สะสม	(คน)	(%)	% สะสม
100	6	9.38	9.38	1	4.17	4.17	7	7.95	7.95
200	11	17.19	26.57	1	4.17	8.34	12	13.64	21.59
300	29	45.31	71.88	3	12.5	20.84	32	36.36	57.95
400	13	20.22	92.1	12	50	70.84	25	28.41	86.36
500	4	6.34	98.44	0	0	70.84	4	4.54	90.90
600	1	1.56	100.00	7	29.16	100.00	8	9.1	100.00
รวม	64	100.00		24	100.00		88	100.00	

หมายเหตุ* การไม่กำเริบของโรค คือ การไม่มีข้ออักเสบ ร่วมกับ ปริมาณยูริกในเลือด < 6 และ < 5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรในรายที่ไม่มีก้อนโทฟัส และมีก้อนโทฟัสตามลำดับ

บวม แดง ร้อน

4. การใช้ยา colchicine เริ่มในขณะข้อกำเริบเฉียบพลัน ขนาดที่ใช้ปรับตามค่าการทำงานของไต ในรายที่ผู้ไม่มีภาวะไตวายใช้ขนาด 0.6 มิลลิกรัมต่อวัน ถ้า CrCl น้อยกว่า 30 มิลลิลิตรต่อนาที ใช้ขนาด 0.3 มิลลิกรัมต่อวัน

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยทั้งหมด 102 ราย ที่มารับการรักษาในช่วงเวลาดังกล่าว คัดออกจากการศึกษา 14 ราย จากแพ้ยา allopurinol 2 ราย โรคมะเร็ง 3 ราย โรคไตวายที่มีการล้างไต 2 ราย โรคตับแข็ง 1 ราย และไม่มาตรวจตามนัด 6 ราย เหลือผู้ป่วยที่เข้าในการศึกษาจำนวน 88 ราย โดยมีลักษณะประชากรตัวอย่างแสดงไว้ดังตารางที่ 1 และ 2

วิจารณ์

ในการศึกษาผู้ป่วยโรคเกาต์ของอำเภอคำเนินสะดวก พบว่าเป็นผู้ป่วยผู้ชายมากกว่าผู้หญิงในอัตราส่วน 11 : 1 (ในประเทศตะวันตกพบในอัตราส่วน 7 : 1 ถึง 9 : 1) พบในผู้ป่วยสูงอายุ (อายุเฉลี่ยที่วินิจฉัย 59.92 ปี) ในรายที่อายุน้อยพบได้ตั้งแต่อายุ 30 ปี ซึ่งมีประวัติครอบครัวและมีประวัติดื่มสุรา ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีโรคประจำตัวอื่น ๆ ด้วย รวมทั้งมีประวัติได้รับยาขับปัสสาวะถึงร้อยละ 44 (thiazides หรือ furosemide) ระยะของโรคพบ intercritical gout เป็นจำนวนสองในสามของผู้ป่วย ในขณะที่พบระยะ chronic tophaceous gout ร้อยละ 30 แสดงว่าผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยล่าช้า หรือได้รับการรักษาไม่ถูกต้อง ทำให้เกิดการสะสมของยูริกเป็นระยะเวลานานจนเกิดก้อนโทฟัส

ในส่วนการป้องกันการกำเริบพบว่าในรายที่ไม่มีก้อนโทฟัส ขนาดยา allopurinol 300 มิลลิกรัม ที่ใช้กันในเวชปฏิบัติทั่วไปนั้น รักษาในเรื่องลดอาการกำเริบ และลดระดับกรดยูริกให้อยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสมได้เพียงสองในสามของผู้ป่วย (ร้อยละ 71.88) ทำให้มีผู้ป่วยอีกถึงหนึ่งในสามที่ไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสม หากไม่มีการปรับเพิ่มขนาดยา allopurinol ในทางตรงกันข้ามกับผู้ป่วยที่มีก้อน

โทฟัส จะพบว่าสองในสามต้องการขนาดยา allopurinol ที่มากกว่า 300 มิลลิกรัม (ใช้ 600 มิลลิกรัม ถึงร้อยละ 30 ของผู้ป่วยที่มีก้อนโทฟัส)

ในส่วนผลข้างเคียงในการใช้ยา allopurinol พบผื่นแพ้ยาในลักษณะ maculopapular rash 2 ราย โดยเกิดในขณะที่เราเริ่มให้ allopurinol ในขนาด 100 มิลลิกรัม (ทำ allopurinol challenge test ผ่านจนสามารถกลับมาใช้ยาใหม่ได้ 1 ราย และมีผื่นซ้ำอีก 1 ราย ซึ่งทั้งสองรายตัดออกจากการศึกษาคั้งนี้) ไม่พบผลข้างเคียงอื่น ๆ เช่น คลื่นไส้ อาเจียน มึนงง ในส่วนการตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบว่าจำนวนเม็ดเลือดขาว ความเข้มข้นเลือด เกร็ดเลือด และค่าการทำงานของตับ ไม่เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ แม้จะเพิ่มขนาดยา allopurinol จนถึง 600 มิลลิกรัมต่อวัน และสามารถให้ allopurinol ขนาดสูงกว่า 300 มิลลิกรัมต่อวันได้อย่างปลอดภัย

สรุป

จากข้อมูลการศึกษาในครั้งนี้ การรักษาโรคเกาต์ ในส่วนของการป้องกันการกำเริบเป็นซ้ำ โดยถ้าพิจารณาใช้ allopurinol นั้น แนะนำให้เริ่มขนาดต่ำ (50-100 มิลลิกรัม โดยพิจารณาตามค่าการทำงานของไต) หลังจากนั้นค่อยพิจารณาเพิ่มยา allopurinol ขึ้นจนกว่าระดับกรดยูริกในเลือดจะน้อยกว่า 6 และ 5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรในรายที่ไม่มีก้อนโทฟัส และมีก้อนโทฟัสตามลำดับ ซึ่งโดยทั่วไปจะใช้ allopurinol 300 มิลลิกรัม ในขณะที่มีผู้ป่วยอีกจำนวนไม่น้อยมีความจำเป็นต้องใช้ขนาดสูงกว่า 300 มิลลิกรัมต่อวัน

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ห้องบัตร และงานผู้ป่วยนอก รพ.คำเนินสะดวก ที่ให้ความร่วมมือในการศึกษาวิจัยนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Kramer HM, Curhan G. The association between

- gout and nephrolithiasis : the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-1994. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 40 : 37-42.
2. Bomalaski JS, Holtsberg FW, Ensor CM, Clark MA. Uricase formulated with polyethylene glycol (uricase-PEG 20) : biochemical rationale and preclinical studies. *J Rheumatol* 2002 ; 29 : 1942-9.
 3. Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med* 1987 ; 82 : 421-6.
 4. Lin KC, Lin HY, Chou P. Community based epidemiological study on hyperuricemia and gout in Kin-Hu, Kinmen. *J Rheumatol* 2000 ; 27 : 1045-50.
 5. Waller PC, Ramsay LE. Predicting acute gout in diuretic-treated hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 1989 ; 3 : 457-61.
 6. Wortmann RL. Gout and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol* 2002 ; 14 : 281-6.
 7. Ferraz MB. An evidence based appraisal of the management of nontophaceous interval gout. *J Rheumatol* 1995 ; 22 : 1618-9.
 8. Schlesinger N, Schumacher HR, Jr. Gout : can management be improved?. *Curr Opin Rheumatol* 2001 ; 13 : 240-4.
 9. Dessein PH, Shipton EA, Stanwix AE, Joffe BI, Ramokgadi J. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout : a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2000 ; 59 : 539-43.
 10. Emmerson BT. The management of gout. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 445-51.
 11. Vazquez-Mellado J, Morales EM, Pacheco-Tena C, Burgos-Vargas R. Relation between adverse events associated with allopurinol and renal function in patients with gout. *Ann Rheum Dis* 2001 ; 60 : 981-3.