



## บทที่ 1

### บทนำ

ภาวะกรดยูริกในเลือดสูง (hyperuricemia) และโรคเกาต์ (gout) เป็นปัญหาทางสาธารณสุข ที่สำคัญ จากการศึกษาทางระบาดวิทยาในประเทศไทยพบความชุกของภาวะกรดยูริกในเลือดสูงถึงร้อยละ 18.4 ในเพศชาย และร้อยละ 7.8 ในเพศหญิง[1] แม้จะยังไม่ทราบความชุกของโรคเกาต์ที่แน่นอนทั้งในประเทศไทยและประเทศทางตะวันตก เนื่องจากมีปัญหาในการให้คำจำกัดความของโรคเกาต์ของการศึกษาต่างๆ แต่การศึกษาในหลายประเทศพบว่ามีความชุกของโรคเกาต์เฉลี่ยประมาณร้อยละ 1-5 และมีแนวโน้มจะเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ โดยความชุกจะเพิ่มขึ้นตามอายุที่มากขึ้น เพศชายจะมีความชุกมากกว่าเพศหญิง[2-6]

กรดยูริกในเลือดที่สูงมากขึ้นเป็นระยะเวลาอันยาวนานมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเกาต์ จากการศึกษาพบว่าผู้ที่มีระดับกรดยูริกในเลือดน้อยกว่า 7 มก.ต่อดล. มีโอกาสเกิดโรคเกาต์เพียงร้อยละ 0.1 ต่อปี ในขณะที่ผู้ที่มีระดับกรดยูริกในเลือดมากกว่า 9 มก.ต่อดล. จะมีโอกาสเกิดโรคเกาต์ถึงร้อยละ 4.9 ต่อปี[7]

ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงและโรคเกาต์ สามารถพบร่วมกับภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงได้บ่อย ผลจากการศึกษาต่างๆพบว่าผู้ป่วยชายที่มีกรดยูริกในเลือดสูงร้อยละ 20 ถึง 75 จะมีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง และผู้ป่วยชายที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงจะพบกรดยูริกในเลือดสูงมากกว่าประชากรทั่วไป[8-11] ซึ่งภาวะกรดยูริกในเลือดสูงและโรคเกาต์อาจเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตัน[12-14] เช่นเดียวกับภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง ดังนั้นการรักษาที่มีผลลดระดับกรดยูริกและระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดได้ จึงน่าจะมีประโยชน์ในการลดปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันด้วย

ยาฟีโนไฟเบรต (fenofibrate) เป็นยาที่ใช้ในการรักษาภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงซึ่งมีผลลดระดับกรดยูริกในเลือดได้โดยผ่านกลไกเพิ่มการขับกรดยูริกทางปัสสาวะ[15] โดยมีการศึกษาในระยะสั้น (ตั้งแต่ 3 วันถึง 3 เดือน) ในอาสาสมัคร[16,17] ผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง[18-20] และในผู้ป่วยโรคเกาต์ซึ่งได้รับยาอัลโลพิวรินอล (allopurinol) หรือยาเบนซ์บรอมารอน (benzbromarone) แต่ไม่สามารถควบคุมระดับกรดยูริกในเลือดได้ตามเป้าหมาย[21-24] ซึ่งผลการลดกรดยูริกในเลือดหลังจากได้รับยาฟีโนไฟเบรตจากรายงานทั้งหมดนี้ อยู่ที่ประมาณร้อยละ 15-46 จากระดับกรดยูริกในเลือดก่อนได้รับยา โดยที่ไม่มีผลข้างเคียงที่รุนแรงจากการได้รับยา นอกจากนั้นยังมีรายงานการใช้ยาฟีโนไฟเบรตเป็นระยะเวลาอันยาวนานเพื่อรักษาภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง แล้ว

พบว่าระดับกรดยูริกในเลือดของผู้ป่วยลดลง ทำให้ไม่มีการกำเริบของโรคเกาต์อีกเลยในระยะเวลาถึง 9 ปีด้วย[25]

การศึกษาดังกล่าวข้างต้นส่วนใหญ่เป็นการศึกษาถึงผลในระยะสั้น มีการใช้ยาฟิโนไฟเบรตในหลายรูปแบบ (non-micronized และ micronized formulation) และหลายขนาด (ตั้งแต่ 200 ถึง 600 มก.ต่อวัน) แต่ให้ผลในการลดกรดยูริกในเลือดใกล้เคียงกัน และไม่มีการศึกษาใดที่เป็น double-blind, placebo-controlled ดังนั้นจึงยังไม่มีข้อสรุปว่าการใช้ยาฟิโนไฟเบรตในขนาดต่างกันจะให้ผลในการลดกรดยูริกในเลือดต่างกันหรือไม่

ถึงแม้จะมีการใช้ยาที่เป็นมาตรฐานในการรักษาโรคเกาต์ คือ ยาอัลโลพิวรินอลอย่างแพร่หลาย แต่การใช้ยาอัลโลพิวรินอลเพียงชนิดเดียวอาจไม่สามารถลดระดับกรดยูริกในเลือดได้ตามเป้าหมาย โดยเฉพาะเมื่อมีการปรับขนาดยาตามการทำงานของไต นอกจากนี้ยากลุ่มที่ออกฤทธิ์เพิ่มการขับกรดยูริกทางปัสสาวะ เช่น ยาโพรเบนเสดิด (probenecid) ยาเบนซ์บรอมารอน (benzbromarone) หรือยาซัลฟินไพราโซน (sulfipyrazone) ก็ไม่เป็นที่แพร่หลายและไม่เป็นที่คุ้นเคยของแพทย์ในประเทศไทย โดยเฉพาะในต่างจังหวัด ดังนั้นผลในการลดกรดยูริกในเลือดของยาฟิโนไฟเบรต จึงน่าจะเป็นประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยโรคเกาต์ที่ยังไม่สามารถควบคุมระดับกรดยูริกในเลือดโดยใช้ยาลดกรดยูริกที่เป็นมาตรฐานเพียงชนิดเดียวได้

การศึกษานี้จะช่วยยืนยันผลของการศึกษาก่อนหน้านี้ว่า ยาฟิโนไฟเบรตสามารถลดกรดยูริกในเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และจะได้ข้อมูลผลในการลดกรดยูริกของยาฟิโนไฟเบรตในขนาดต่างๆซึ่งยังเป็นข้อมูลที่ขาดอยู่ในขณะนี้ เพื่อแพทย์จะได้พิจารณาใช้ยาฟิโนไฟเบรตร่วมกับยาลดกรดยูริกที่เป็นมาตรฐาน เพื่อรักษาภาวะกรดยูริกในเลือดสูงในผู้ป่วยโรคเกาต์ที่ยังมีระดับกรดยูริกในเลือดสูงหลังจากได้รับยาลดกรดยูริกที่เป็นมาตรฐานแล้ว ด้วยความมั่นใจมากขึ้น

## คำถามการวิจัย

คำถามหลัก การได้รับยาฟิโนไฟเบรตขนาด 300 มก.ต่อวัน ขนาด 100 มก.ต่อวัน และยาหลอกเป็นเวลา 8 สัปดาห์ สามารถทำให้ระดับกรดยูริกในเลือดของผู้ป่วยโรคเกาต์ที่ยังมีระดับกรดยูริกในเลือดสูงหลังจากได้รับยาลดกรดยูริกที่เป็นมาตรฐานแล้ว ลดลงได้อย่างน้อย 2 มก.ต่อดล. 1 มก.ต่อดล. และ 0 มก.ต่อดล. ตามลำดับ เมื่อเทียบกับระดับกรดยูริกในเลือดก่อนได้รับยา หรือไม่

คำถามรอง

1. ยาฟิโนไฟเบรตขนาด 300 มก.ต่อวัน ขนาด 100 มก.ต่อวัน และยาหลอกมีประสิทธิภาพในการลดระดับกรดยูริกในเลือด ของผู้ป่วยโรคเกาต์ที่ยังมีระดับกรดยูริกในเลือดสูงหลังจากได้รับยาลดกรดยูริกที่เป็นมาตรฐานแล้ว ได้ต่างกันอย่างน้อย 1 มก.ต่อดล. เมื่อได้รับยาเป็นเวลา 8 สัปดาห์ หรือไม่
2. การได้รับยาฟิโนไฟเบรตขนาด 300 มก.ต่อวัน ขนาด 100 มก.ต่อวัน และยาหลอก เป็นเวลา 8 สัปดาห์ ทำให้มีการขับกรดยูริกออกทางปัสสาวะเพิ่มขึ้น อย่างน้อยร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับก่อนได้รับยาหรือไม่

## สมมติฐานการวิจัย

การได้รับยาฟิโนไฟเบรตขนาด 300 มก.ต่อวัน ขนาด 100 มก.ต่อวัน และยาหลอก เป็นเวลา 8 สัปดาห์ สามารถทำให้ระดับกรดยูริกในเลือดของผู้ป่วยโรคเกาต์ ที่ยังมีระดับกรดยูริกในเลือดสูงหลังจากได้รับยาลดกรดยูริกที่เป็นมาตรฐานแล้ว ลดลงได้อย่างน้อย 2 มก.ต่อดล. 1 มก.ต่อดล. และ 0 มก.ต่อดล. ตามลำดับ เมื่อเทียบกับระดับกรดยูริกในเลือดก่อนได้รับยา

## วัตถุประสงค์ของการวิจัย

### วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาฟิโนไฟเบรตขนาด 300 มก.ต่อวัน ขนาด 100 มก.ต่อวัน และยาหลอก ในการลดระดับกรดยูริกในเลือด ของผู้ป่วยโรคเกาต์ ที่ยังมีระดับกรดยูริกในเลือดสูงหลังจากได้รับยาลดกรดยูริกที่เป็นมาตรฐานแล้ว

### วัตถุประสงค์รอง

1. เพื่อเปรียบเทียบระดับของกรดยูริกในเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับยาฟิโนไฟเบรตขนาด 300 มก.ต่อวัน ขนาด 100 มก.ต่อวัน หรือยาหลอก เป็นเวลา 8 สัปดาห์ กับระดับกรดยูริกในเลือดของผู้ป่วยก่อนเข้าร่วมการศึกษา
2. เพื่อเปรียบเทียบระดับของกรดยูริกในเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับยาฟิโนไฟเบรตขนาด 300 มก.ต่อวัน ขนาด 100 มก.ต่อวัน และผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก เป็นเวลา 8 สัปดาห์
3. เพื่อเปรียบเทียบระดับของกรดยูริกในปัสสาวะของผู้ป่วยที่ได้รับยาฟิโนไฟเบรต ขนาด 300 มก.ต่อวัน ขนาด 100 มก.ต่อวัน หรือยาหลอก เป็นเวลา 8 สัปดาห์ กับระดับกรดยูริกในปัสสาวะของผู้ป่วยก่อนเข้าร่วมการศึกษา

### ข้อจำกัดและอุปสรรคในการวิจัย

1. ผู้ป่วยโรคเกาต์ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์อาจเป็นเพียงผู้ป่วยกลุ่มหนึ่ง ซึ่งไม่สามารถเป็นตัวแทนผู้ป่วยโรคเกาต์ทั้งหมดได้
2. ผู้ป่วยโรคเกาต์แต่ละคนอาจมีลักษณะพื้นฐาน เช่น โรคร่วมหรือชนิดของยาที่ได้รับร่วมด้วยต่างกัน และอาจไม่สามารถวิเคราะห์เป็นกลุ่มย่อยได้เนื่องจากจำนวนตัวอย่างน้อย
3. การคำนวณขนาดตัวอย่างไม่ได้คำนวณเพื่อศึกษาเกี่ยวกับผลข้างเคียงของยา และเป็นการศึกษาในระยะสั้น ดังนั้นจึงไม่สามารถสรุปผลเกี่ยวกับผลข้างเคียงของยาได้
4. ผู้ป่วยอาจรับประทานยาไม่สม่ำเสมอทำให้ผลการศึกษามีผิดพลาดไป
5. การศึกษาต้องอาศัยการตรวจทางห้องปฏิบัติการ 2 ครั้งในเวลาห่างกัน 8 สัปดาห์ อาจทำให้ผู้ป่วยขาดการติดตามการรักษา หรืออาจได้รับการปรับยารักษาโรคร่วมซึ่งมีผลต่อระดับกรดยูริกในเลือดและในปัสสาวะ ทำให้ไม่ได้ข้อมูลในการติดตามผล
6. ผู้ป่วยโรคเกาต์ที่มีระดับกรดยูริกในเลือดสูงหลังจากได้รับยาลดกรดยูริกที่เป็นมาตรฐานแล้ว โดยเฉพาะผู้ที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดปกติ อาจต้องการให้ปรับเพิ่มขนาดของยาลดกรดยูริกชนิดเดิมมากกว่าการเพิ่มยาฟิโนไฟเบรต ซึ่งเป็นยาที่ใช้รักษาภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง

## แนวทางการแก้ไข

1. มีการคำนวณขนาดตัวอย่างเพื่อให้จำนวนผู้ป่วยมากเพียงพอ จึงจะมีการกระจายแบบปกติ ซึ่งใช้เป็นตัวแทนผู้ป่วยทั้งหมดได้
2. อธิบายให้ผู้ป่วยทราบลำดับขั้นตอนของการศึกษา และให้ข้อมูลที่เพียงพอ เกี่ยวกับ ความสำคัญของข้อมูลและประโยชน์ที่จะได้รับจากการศึกษา
3. ติดตามผู้ป่วยทางโทรศัพท์เพื่อให้มาตามนัด
4. ตรวจสอบจำนวนเม็ดยาที่เหลือเมื่อสิ้นสุดการศึกษาและตรวจระดับ AP ในเลือดเพื่อบ่งชี้ว่าผู้ป่วยรับประทานยาครบหรือไม่

## ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบถึงประสิทธิภาพในการลดระดับกรดยูริกในเลือดของยาฟิโนไฟเบรตในขนาด 300 มก. ต่อวัน และ 100 มก. ต่อวัน ในผู้ป่วยโรคเกาต์ที่ยังมีระดับกรดยูริกในเลือดสูงหลังจากได้รับ ยาลดกรดยูริกที่เป็นมาตรฐานแล้ว เมื่อได้รับการรักษาเป็นเวลา 8 สัปดาห์
2. แพทย์ใช้ยาฟิโนไฟเบรตเป็นทางเลือก เพื่อรักษาผู้ป่วยโรคเกาต์ ที่ยังมีระดับกรดยูริก ในเลือดสูง หลังจากได้รับยาลดกรดยูริกที่เป็นมาตรฐานแล้วมากขึ้น โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มี ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงร่วมด้วย
3. เป็นข้อมูลเพื่อให้มีการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยาฟิโนไฟเบรต เพื่อใช้เป็นยาลดระดับกรดยูริก ในเลือดในด้านอื่นๆมากขึ้น เช่น ผลการลดระดับกรดยูริกเมื่อใช้ยาในระยะยาว หรือผลข้างเคียงจากการใช้ยา เป็นต้น