

มูลนิธิเพื่อกองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และแผนกโรคตึก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
ร่วมกับ บริษัท อเมริกัน ไคโพรฟาร์ม จำกัด
เสนอบันทึกการบรรยายพิเศษ เรื่อง

PERSONALIZED URATE-LOWERING THERAPY IN GOUT

วันที่ 8 พฤศจิกายน 2568 | ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ผู้บรรยาย

พ.ต.พญ. พรสวรรค์ เลี้ยวสุรามาต
แผนกโรคตึก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

Personalized Urate-Lowering Therapy in Gout

พ.ต.พญ. พรสวรรค์ เลี้ยวสุรามาต

Hyperuricemia หรือภาวะกรดยูริกในเลือดสูงเกิดจากความไม่สมดุลของการสังเคราะห์กรดยูริกขึ้นภายในร่างกายที่มากเกินไป (overproduction) โดยพบได้ร้อยละ 10 หรืออาจเกิดจากการกำจัดกรดยูริกออกจากร่างกายลดลง (underexcretion) ซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 90

กรดยูริกถูกสังเคราะห์หรือเกิดจากเมตาบอลิซึมของ purine ซึ่งมาจาก 2 แหล่ง ได้แก่

- Exogenous purine จากการรับประทานอาหาร เช่น เนื้อแดง อาหารทะเล อาหารที่มีฟรุคโตสสูง
- Endogenous purine ที่เกิดจากกระบวนการ anabolism และ catabolism ในตับ ลำไส้เล็ก กล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อต่างๆ

Purine จะถูกเปลี่ยนไปเป็น hypoxanthine, xanthine และ uric acid ตามลำดับ โดยเอนไซม์ที่สำคัญคือ xanthine oxidase ดังนั้น กลไกการออกฤทธิ์ของยาบางชนิด เช่น allopurinol, febuxostat จะยับยั้งเอนไซม์ xanthine oxidase และมีผลลดการสังเคราะห์กรดยูริกได้ นอกจากนี้ ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมบางชนิดจะสามารถเปลี่ยนกรดยูริกไปเป็น allantoin ได้โดยเอนไซม์ uricase ซึ่งเอนไซม์นี้ไม่พบในมนุษย์ ดังนั้น ยาในกลุ่ม pegloticase, rasburicase ที่มีกลไกเช่นเดียวกับ uricase จะสามารถเพิ่มการสลายกรดยูริกได้

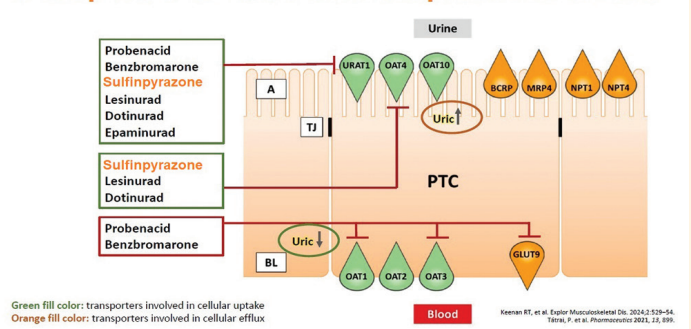
สาเหตุที่ร่างกายสังเคราะห์กรดยูริกขึ้นมากเกินไป ได้แก่

1. **Inherited enzyme defects:** HGPRT deficiency, PRPP synthetase overactivity, Glucose-6-phosphatase deficiency (glycogen storage disease, type I)
2. **Clinical disorders:** Myeloproliferative disorders, Lymphoproliferative disorders, Hemolytic disorders, Psoriasis, Tissue hypoxia, Down syndrome, Glycogen storage disease (type III, V, VII)
3. **Drug and diet:** Excessive ethanol ingestion, Excessive dietary purine ingestion, Excessive fructose ingestion, Cytotoxic drugs

การขับกรดยูริกออกจากร่างกายเกิดขึ้นผ่านทาง proximal tubule ของไตคิดเป็นสัดส่วนราว 2 ใน 3 ของปริมาณกรดยูริกที่ถูกขับออกจากร่างกาย และอีกราว 1 ใน 3 ถูกขับผ่านทางลำไส้เล็กซึ่งมีตัวพาคือ ABCG2 โดย renal proximal tubule ด้าน apical membrane ที่เชื่อมต่อกับ lumen มีตัวพา ได้แก่ URAT1, OAT4 และ OAT10 ที่ทำหน้าที่นำกรดยูริกกลับเข้าสู่ proximal tubule cells ส่วน ABCG2 ซึ่งอยู่ที่ apical membrane เช่นกันแต่จะ

ทำหน้าที่ขนส่งกรดยูริกออกจากเซลล์เข้าสู่ lumen นอกจากนี้ ด้าน basolateral membrane ของ renal proximal tubule จะประกอบด้วย OAT1, OAT2, OAT3 ที่ทำหน้าที่ดึงกรดยูริกเข้าสู่เซลล์เพื่อที่จะถูกขับออกทางปัสสาวะต่อไป และยังพบว่า GLUT9 ซึ่งอยู่ที่ basolateral membrane ทำหน้าที่ในการนำกรดยูริกกลับเข้าสู่กระแสเลือด ดังนั้น urate-lowering agents ที่ขับกรดยูริกออกทางไต ได้แก่ probenecid, benzbromarone, sulfinpyrazone ออกฤทธิ์ยับยั้ง URAT1 เป็นหลัก ส่วน sulfin, lesinurad ออกฤทธิ์ยับยั้ง OAT4 ร่วมกับ และ probenecid, benzbromarone ออกฤทธิ์ยับยั้ง OAT1, OAT3 และ GLUT9 ร่วมด้วย ซึ่งมีผลช่วยลดระดับกรดยูริกในเลือด

Transporter of urate in renal proximal tubule

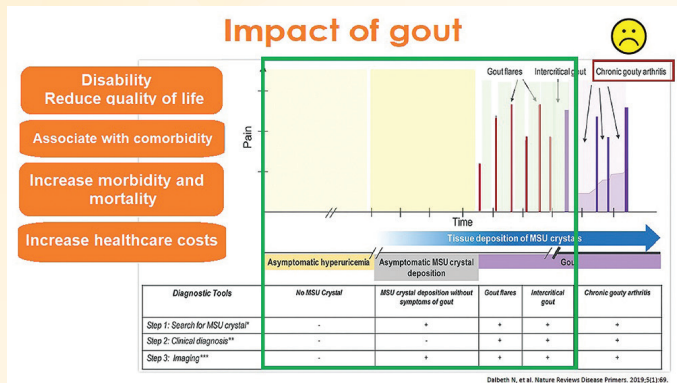


สาเหตุที่ร่างกายมีการขับกรดยูริกลดลง ได้แก่

1. **Genes encoding transporters:** SLC2A9 (GLUT9), ABCG2 (ABCG2), SLC17A1 (NPT1), SLC22A11 (OAT4), SLC22A12 (URAT1)
2. **Clinical disorders:** Chronic kidney disease (CKD), Lead nephropathy (saturnine gout), Effective volume depletion, Diabetic or starvation ketoacidosis, Lactic acidosis, Preeclampsia, Obesity and high circulating insulin, Glomerulocystic kidney disease
3. **Drugs and diet:** Cyclosporin, tacrolimus, Low-dose aspirin, Nicotinic acid, Diuretics (Thiazides, Loop diuretics), Ethambutol, Ethanol (Alcohol), Pyrazinamide, levodopa, laxative abuse, salt restriction

โรคเกาต์ (gout) เป็นโรคข้ออักเสบที่เกิดจากระดับกรดยูริกในเลือดสูง โดยจะตรวจพบผลึกเกลือโมโนโซเดียมยูเรต (monosodium urate crystal) ในน้ำไขข้อหรือก้อนโทฟัส ในระยะแรกผู้ที่มีภาวะ hyperuricemia อาจไม่มีอาการ (asymptomatic hyperuricemia) หรือมีการสะสมของผลึกเกลือโมโนโซเดียมยูเรตแต่ยังไม่มีอาการ (asymptomatic MSU crystal deposition) ซึ่งต่อมาจะมีการพัฒนาของโรคโดยแสดงอาการทางคลินิกของข้ออักเสบในโรคเกาต์ ได้แก่

1. Gout flares ระยะข้ออักเสบเฉียบพลัน โดยมีอาการข้อปวดบวม ในระยะนี้ผู้ป่วยมีโอกาสหายจากอาการปวดและโรคเข้าสู่ระยะสงบได้
2. Intercritical gout ระยะสงบ
3. Chronic gouty arthritis ระยะเรื้อรัง เกิดจากการที่ผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาที่ถูกต้อง ทำให้เกิดการกำเริบซ้ำๆ หรือ deformity และมีอาการปวดแบบเรื้อรัง



จะเห็นได้ว่าโรคเกาต์ทำให้ผู้ป่วยเกิดทุพพลภาพ เพิ่มความเสี่ยงโรคต่างๆ รวมถึงเพิ่มอัตราการเสียชีวิต ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและเพิ่มภาระค่าใช้จ่ายทางสาธารณสุขเป็นอย่างมาก หลายการศึกษาพบว่าภาวะ hyperuricemia สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มสูงขึ้นจากโรคหัวใจและหลอดเลือด โรคไต และโรคทางเดินหายใจ การศึกษาในผู้สูงอายุชาวฟินแลนด์ รวบรวม 2,673 ราย พบว่าระดับกรดยูริกที่สูงตั้งแต่ 420 $\mu\text{mol/L}$ ขึ้นไปเพิ่มอัตราการเสียชีวิตได้ 1.32 เท่า ในเพศหญิง และ 1.29 เท่า ในเพศชาย และอัตราการเสียชีวิตจะเพิ่มขึ้นตามระยะเวลาที่ผู้ป่วยเกิดภาวะ hyperuricemia¹ อย่างไรก็ตาม ภาวะกรดยูริกที่ต่ำเกินไป (น้อยกว่า 2 mg/dL) ก็พบว่าสามารถเพิ่มอัตราการเสียชีวิตได้เช่นกัน เนื่องจากกรดยูริกมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ ดังนั้น จึงจำเป็นต้องรักษาให้ระดับกรดยูริกในเลือดอยู่ในช่วงปกติ

การศึกษารูปแบบ systematic review และ meta-analysis² พบว่าโรคเกาต์สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตเพิ่มมากขึ้นโดยเพิ่ม all-cause mortality รวบรวม 1.23 เท่า (HR=1.23, 95% CI: 1.13-1.35) และเพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด 1.29 เท่า (HR=1.29, 95% CI: 1.13-1.48) ภาวะ hyperuricemia ยังมีความสัมพันธ์กับภาวะ CKD โดยนอกจากทำให้เกิด nephrolithiasis หรือนิ่วในไต และ chronic urate nephropathy กรดยูริกยังสามารถกระตุ้น Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS), oxidative stress, mitochondrial dysfunction และอื่นๆ ที่เป็นสาเหตุของการเกิดโรคต่างๆ ตามมา โดยแบ่งได้เป็น renal phenotype เช่น arteriosclerosis, glomerular hypertension, acute kidney injury เป็นต้น และ non-renal phenotype เช่น metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, hypertension, diabetes เป็นต้น นอกจากนี้ ยังพบว่ากรณีโรคเบาหวานที่มี insulin resistance จะไปลดการขับกรดยูริกออกจากร่างกาย หรือการมีความดันโลหิตสูงที่เกิดภาวะ vasoconstriction ก็จะทำให้เกิดการสะสมของกรดยูริกเช่นกัน

Target and Goal การดูแลรักษาผู้ป่วยเกาต์มีเป้าหมายเพื่อหยุดการอักเสบเฉียบพลันของข้อ และลดความเสี่ยงในการเกิดข้ออักเสบ รวมถึงการป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการสะสมของกรดยูริกในเนื้อเยื่อ โดยจำกัดระดับกรดยูริกในเลือดให้น้อยกว่า 6 mg/dL การรักษาโรคเกาต์มีทั้งการรักษาโดยไม่ใช้ยาและการรักษาโดยใช้ยา สำหรับแนวทางการรักษาด้วยยาจะแบ่งออกเป็น 3 ระยะ ดังนี้

- **Initiate:** การใช้ anti-inflammatory agent เพื่อลด acute flare
- **Resolve:** การใช้ urate-lowering therapy (ULT) เพื่อลดระดับกรดยูริกในเลือดร่วมกับ anti-inflammatory prophylaxis
- **Maintain:** การใช้ ULT ร่วมกับ anti-inflammatory prophylaxis อย่างน้อย 3-6 เดือนแรก เพื่อป้องกัน recurrent attack

นอกจากนี้ ยังควรพิจารณาการรักษาโรคร่วมอื่นๆ ในผู้ป่วยเกาต์ด้วย ได้แก่ การประเมินและลดปัจจัยเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือด เช่น การงดสูบบุหรี่ การควบคุมระดับความดันโลหิต การลดระดับคอเลสเตอรอลในเลือด การควบคุมระดับน้ำตาล เป็นต้น ผู้ป่วยควรได้รับการประเมินการทำงาน

ของไต โดยผู้ป่วย CKD stage 3-4 จะได้รับประโยชน์จากการใช้ SGLT2 inhibitors ที่ชะลอการเสื่อมของไต รวมถึงช่วยลดระดับกรดยูริกในเลือดและลดความเสี่ยงในการเกิดข้ออักเสบเฉียบพลัน อีกทั้งผู้ป่วยควรได้รับการแนะนำให้ปรับเปลี่ยนวิถีชีวิต ได้แก่ การลดน้ำหนัก การออกกำลังกาย การเลี่ยงการรับประทานอาหารที่มี purine สูง หรืออาหารที่มีน้ำตาลฟรุกโตสสูง ลดการดื่มแอลกอฮอล์

แนวทางการเริ่ม ULT ตามแนวทางการรักษาโรคเกาต์ดังตารางที่ 1 โดยส่วนใหญ่แนะนำการเริ่ม ULT ในผู้ป่วยเกาต์ระยะเรื้อรัง (chronic tophaceous gout) หรือตรวจพบภาพถ่ายรังสีผิดปกติจากโรคเกาต์ (radiographic damage) หรือมี gout flare กำเริบบ่อยอย่างน้อย 2 ครั้งขึ้นไป ต่อปี ในกรณีผู้ป่วยเกาต์ที่มีโรคร่วม CKD ตั้งแต่ stage 3 ขึ้นไป หรือมีระดับกรดยูริกสูง >9 mg/dL หรือพบนิ่วในไตอาจพิจารณาเริ่ม ULT โดยเป้าหมายของการรักษาด้วย ULT คือเพื่อลดระดับกรดยูริกในเลือดให้น้อยกว่า 6 mg/dL และให้น้อยกว่า 5 mg/dL ในผู้ป่วยเกาต์ระยะเรื้อรังที่ตรวจพบก้อนโทไฟส

ตารางที่ 1 คำแนะนำการเริ่ม ULT ตามแนวทางการรักษาโรคเกาต์

Guideline	Core recommendation (when to start ULT)	Serum urate target
European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) 2016	Recurrent flares ≥ 2 times/year, tophi, urate arthropathy and/or renal stones	Target SUA <6 mg/dL (≤ 5 mg/dL for severe/tophaceous disease)
American College of Rheumatology (ACR) 2020	Strong recommendation: tophaceous gout, radiographic damage from gout, frequent flares (≥ 2 per year/severe disease) Conditional recommendation: experienced >1 flare but infrequent flares (<2/year), experienced >1 flare and CKD stage ≥ 3 or SUA >9 mg/dL or urolithiasis	Treat-to-target approach with SUA <6 mg/dL (and lower for
Asia Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR) 2021	Chronic tophaceous gout, SUA level of ≥ 9 mg/dL	Below its saturation point
แนวทางการปฏิบัติทางการแพทย์โรคเกาต์ พ.ศ. 2555	Recurrent flares (>2 times per year), chronic arthritis, tophi, uric acid nephropathy, renal impairment, or requires continuous diuretic use	Target SUA <6 mg/dL (≤ 5 mg/dL for tophaceous disease)

ULT แบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่ม ได้แก่

- **Uricosstatic agents** ได้แก่ allopurinol และ febuxostat ซึ่งมีกลไกในการยับยั้ง xanthine oxidase ที่ทำหน้าที่สังเคราะห์กรดยูริก
- **Uricosuric agents** ได้แก่ sulfinpyrazone, probenecid และ benzbromarone โดยยับยั้ง URAT1 ทำให้ยับยั้ง tubular reabsorption ของกรดยูริกที่ไต และเพิ่มการขับกรดยูริกออกทางปัสสาวะ

แนวทางการรักษาต่างๆ รวมถึงในประเทศไทยแนะนำ allopurinol เป็น first-line agent โดย allopurinol เป็นยาลดกรดยูริกในเลือดที่มีการใช้มาอย่างยาวนาน ประสิทธิภาพดีและราคาถูก หลักการใช้ allopurinol คือ การเริ่มยาในขนาดต่ำและปรับขนาดยาเพิ่มอย่างช้าๆ ทีละ 50-100 มก./วัน ให้ได้ระดับกรดยูริกในเลือดตามเป้าหมาย (start low, go slow) เนื่องจากการปรับเพิ่มขนาดยาอย่างรวดเร็วอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงคือ drug-induced hypersensitivity syndrome ซึ่งพบได้น้อยแต่มีอัตราการเสียชีวิตสูง ปัจจุบันแนะนำการตรวจคัดกรองยีน HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มยา allopurinol ซึ่งการมียีนดังกล่าวสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงในการแพ้ยา allopurinol รวมถึงในกลุ่มผู้สูงอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป ผู้ป่วยที่มี CKD และผู้ที่ใช้ diuretic ก็จะมีความเสี่ยงในการเกิด drug-induced hypersensitivity syndrome ได้สูงเช่นกัน นอกจากนี้ ต้องพึงระวังในเรื่องอันตรกิริยาระหว่างยากับยา เช่น warfarin, azathioprine ที่จำเป็นต้องมีการปรับขนาดยาเมื่อใช้ร่วมกับ allopurinol หรือเปลี่ยนแผนการรักษา

Febuxostat เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการลดระดับกรดยูริก แต่มีข้อมูลจำกัดสำหรับการใช้ในผู้ป่วย ESRD ที่มีการทำ hemodialysis การใช้ febuxostat มีข้อควรระวังในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดสูง เนื่องจาก febuxostat อาจเพิ่ม cardiovascular mortality ในผู้ป่วยที่มี cardiovascular disease ยานี้จัดอยู่ในบัญชียา ง ตามบัญชียาหลักแห่งชาติ จึงมีเกณฑ์พิจารณาการใช้ยา ดังนี้

- 1) ผู้ป่วยแพ้ยา allopurinol รุนแรง และมีข้อห้ามการใช้ยาในกลุ่ม uricosuric
- 2) มียีน HLA-B*58:01 และมีข้อห้ามใช้ยาในกลุ่ม uricosuric
- 3) หลังใช้ยา uricosuric ร่วมกับ allopurinol แล้ว ผู้ป่วยยังมีระดับกรดยูริกมากกว่า 6 mg/dL

4) ผู้ป่วยแพ้ยา allopurinol รุนแรง หรือมียีน HLA-B*58:01 และหลังใช้ยา uricosuric ยังมีระดับกรดยูริกมากกว่า 6 mg/dL

5) เป็นยาทางเลือกในกรณีที่ใช้ allopurinol แล้วมีเอนไซม์ตับสูงเกิน 3 เท่าของค่าปกติ หรือเพิ่มขึ้นเกิน 2 เท่าของระดับก่อนให้ยา และมีข้อห้ามการใช้ยากลุ่ม uricosuric

Uricosuric drugs ได้แก่ probenecid มีข้อจำกัดการใช้โดยแนะนำกรณีผู้ป่วยมี eGFR>60 mL/min และมีรายงานการเกิด hepatic necrosis อยู่บ้าง สำหรับ benzbromarone ใช้ได้ในผู้ป่วยที่มี eGFR>30 mL/min แต่มีความเสี่ยงในการเกิด serious hepatotoxicity เช่น fulminant hepatitis โดยเฉพาะผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับหรือโรคตับอยู่เดิม ส่วน sulfinpyrazone ใช้ได้ในผู้ป่วยที่มี eGFR>10 mL/min แต่หากผู้ป่วยมี eGFR<50 mL/min ต้องมีการปรับขนาดยาเริ่มต้นลงเหลือเพียงครึ่งหนึ่ง และต้องระวังอันตรกิริยาระหว่างยากับยาจากการใช้ sulfinpyrazone ร่วมกับ aspirin หรือ warfarin อย่างไรก็ตาม sulfinpyrazone ไม่มีรายงานการเกิดพิษต่อตับ

Safety profile of urate lowering agents

Drug	Liver	Renal	Skin	GI
Sulfinpyrazone	No	eGFR < 10 mL/min Avoid use	< 3% Rash	10% Dyspepsia, N/V
Benzbromarone	Yes Fulminant hepatitis	eGFR < 20-30 mL/min Avoid use	? allergic skin	2.2~9% Diarrhea, N/V
Probenecid	Yes Hepatic necrosis	eGFR < 30-60 mL/min Avoid use	5% rash, alopecia...	8~18% Anorexia, N/V
Allopurinol	Yes Hepatic failure, hepatitis	Dosage adjustment according to renal function	10-15% rash 0.1-0.4% SJS, TEN, AGEP, A-DRESS	1% Diarrhea, N/V, dyspepsia
Febuxostat	Yes Hepatitis	eGFR < 15 mL/min No data	1-5% Rash	1-10% GI upset, diarrhea, N/V

กรณีศึกษาที่ 1 ชายอายุ 55 ปี โรคประจำตัว HT, DLP, CKD stage III, alcoholic cirrhosis, gout โดยมี recurrent gout attack 2-3 ครั้งต่อเดือน ต้มแอลกอฮอล์เป็นประจำ ปัจจุบันได้รับ allopurinol 400 mg/day, atorvastatin, amlodipine, spironolactone, furosemide

Lab: Serum Cr 1.2 mg/dL, AST/ALT 227/142 U/L, ALP 152 U/L, Serum uric acid 8.8 mg/dL

ผู้ป่วยรายนี้เป็นโรคเกาต์ที่ไม่สามารถควบคุมการกำเริบของข้ออักเสบได้ ร่วมกับมีโรคตับและภาวะ CKD ซึ่งการใช้ ULT อาจจำเป็นต้องระวังพิษต่อตับ allopurinol มีรายงานถึงพิษต่อตับน้อยแต่พบว่าเป็นสาเหตุของ transient, minor liver function test abnormality ได้ร้อยละ 2-6 โดยเมื่อหยุดยาจะกลับเป็นปกติ allopurinol ยังพบว่าอาจทำให้เกิด acute liver injury จาก DRESS โดยมีอาการอื่นร่วมด้วย ได้แก่ rash, fever, eosinophilia, lymphadenopathy เป็นต้น ซึ่งมี onset อยู่ในช่วง 2-8 สัปดาห์แรกหลังเริ่มยา โดยอาจพบในรูปแบบ mixed, hepatocellular หรือ cholestatic injury ก็ได้ หรืออาจพบ acute liver injury จาก SCAR เช่น SJS, TEN ได้ ซึ่งจะพบว่าเอนไซม์ AST, ALT สูงขึ้นแบบ mild, transient โดยที่ไม่มี jaundice ส่วน febuxostat พบว่ามีข้อมูลรายงานของการเกิด minor serum aminotransferase elevation โดยพบได้ร้อยละ 2-13 ซึ่งอยู่ในระดับ mild-to-moderate และเป็นแบบ self-limited โดยข้อมูลจากเอกสารกำกับยา febuxostat พบว่าระบุอาการไม่พึงประสงค์จากยาคือ hepatic steatosis, hepatitis และ hepatomegaly โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ที่มี cirrhosis Child-Pugh B-C

สำหรับยาในกลุ่ม uricosuric agents จะพบว่า probenecid ยับยั้งตัวพาแบบไม่จำเพาะคือ URAT1, OAT1, OAT3 จึงต้องระวังการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยา สำหรับ benzbromarone ได้รับรองให้ใช้เป็นยาลดกรดยูริกในเลือดในยุโรปและญี่ปุ่น แต่ไม่ถูกรับรองในสหรัฐอเมริกา โดยในยุโรปได้มีการถอนทะเบียน benzbromarone เนื่องจากผลข้างเคียงที่ทำให้เกิด severe hepatotoxicity สำหรับ sulfinpyrazone มีการใช้โดยทั่วไปในญี่ปุ่นและประเทศไทย โดยมีรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากยาคือ AKI, platelet aggregation impairment, rare bone marrow toxicity ซึ่งเมื่อพิจารณาจากบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ.2567 ได้ระบุถึงการใช้ยาในกลุ่มนี้ทั้ง probenecid และ benzbromarone จัดอยู่ใน

บัญชี ก และ ค ตามลำดับ โดยระบุคำเตือนและข้อควรระวังสำหรับ benzbromarone ในเรื่องของ cytolytic liver damage และรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา พ.ศ.2527-2565 (ข้อมูลจากคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทย) พบว่าทั้ง allopurinol, febuxostat มีรายงานในเรื่องของ hepatitis หรือ liver function test abnormal ส่วน benzbromarone มีรายงาน hepatitis จำนวน 2 เคส อาจเนื่องมาจากข้อควรระวังการใช้ยาทำให้มีปริมาณการใช้ต่ำ อย่างไรก็ตาม ยังไม่พบว่ามีการรายงานการเกิด hepatitis จาก sulfinpyrazone

สรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาพ.ศ.2527-2565

Drug	Hepatitis	Hepatitis - Cholestatic	Hepatocellular damage	Hepatic enzymes ↑ / LFT abnormal*
Allopurinol	76	2	2	13 (enzymes ↑) / 10 (LFT abnormal)
Febuxostat	3	0	1	5 (enzymes ↑)
Benzbromarone	2	0	0	0
Sulfinpyrazone	—	—	—	—

Remark: As for benzbromarone, the low number of reports may reflect that physicians are already using it with particular caution

✓ Based on the cumulative evaluation of health product vigilance center from 1984-2022, there have been **no reported cases of hepatitis associated with sulfinpyrazone**

ข้อมูลจากคณะกรรมการอาหารและยาประเทศไทย

คำตอบ แนวทางการจัดการกับระดับกรดยูริกที่สูงในผู้ป่วยรายนี้ซึ่งมีโรคตับและ CKD เป็นโรคร่วม จึงควรพิจารณาเปลี่ยนจาก allopurinol ไปใช้ uricosuric agent ตัวอื่นคือ sulfinpyrazone

กรณีศึกษาที่ 2 หญิงอายุ 55 ปี โรคประจำตัว HT, DLP, CKD, CAD, RA ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคเกาต์ ปัจจุบันได้รับ rosuvastatin, losartan, manidipine, aspirin, methotrexate, folic acid

Lab: Serum Cr 1.2 mg/dL, AST/ALT 32/26 U/L, Serum uric acid 7.8 mg/dL, HLA-B*58:01 positive

ผู้ป่วยรายนี้เป็นโรคเกาต์ที่มี multiple comorbid diseases ร่วมกับการมียีน HLA-B*58:01 โดยในทางปฏิบัติแล้ว first-line agent สำหรับ ULT คือ allopurinol หากไม่มีข้อห้ามใช้เนื่องจากอยู่ในบัญชี ก ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้มียีนแพ้ยาจึงไม่สามารถใช้ allopurinol ได้จึงพิจารณา second-line drug ได้แก่ probenecid, benzbromarone หรือ sulfinpyrazone ส่วน third-line agent ได้แก่ febuxostat กรณีใช้ยาในกลุ่ม second-line drug ไม่ได้ผลหรือมีข้อห้ามใช้ การพิจารณา uricosuric agent พบว่ายับยั้ง URAT1 เช่นเดียวกัน แต่ probenecid, benzbromarone ยับยั้งที่ OAT1 และ OAT3 ด้วย ซึ่งต้องระวังอันตรกิริยาระหว่างยากับยา ผู้ป่วยรายนี้มีการใช้ methotrexate ซึ่งถูกแปรสภาพที่ตับและขับออกทางไต การที่ยานี้เป็น substrate ของ OAT3 จึงอาจเกิดพิษจาก methotrexate ได้หากมีการใช้ร่วมกับ probenecid หรือ benzbromarone

Receptor inhibited by uricosuric

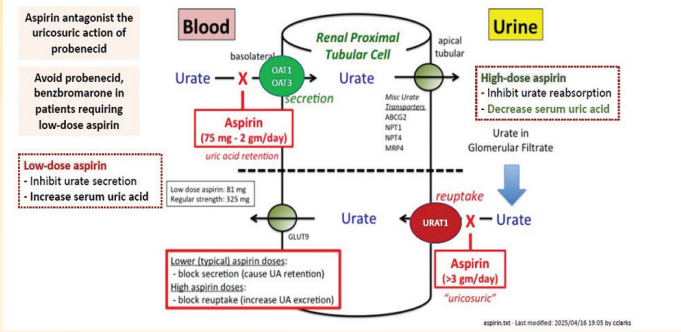
Receptors inhibited by non-selective and selective uricosurics

Uricosuric	URAT1	OAT1	OAT3	OAT4	GLUT9	ABCG2	MRP4
Probenecid [6, 43]	✓	✓	✓	—	✓	—	—
Benzbromarone [6, 43]	✓	✓	✓	—	✓	—	✓
Sulfinpyrazone [6, 43]	✓	—	—	—	—	—	✓
Lesinurad [6, 43, 55, 56]	✓	✓	✓	✓	—	—	—
Dotinurad [6, 43, 71]	✓	—	✓	✓	—	✓	—
Ruzinurad* [73, 74]	✓	—	—	—	—	—	—
Pozdeutinurad (AR882)* [6]	✓	—	—	—	—	—	—
Verinurad (RDEA3170)* [43, 65]	✓	✓	—	✓	—	—	—
Epaminurad (URC102/UR-1102)* [6, 40]	✓	No data	No data	No data	No data	No data	No data
ABP-671* [6]	✓	No data	No data	No data	No data	No data	No data
Xininurad (XNW-3009)* [6]	✓	No data	No data	No data	No data	No data	No data

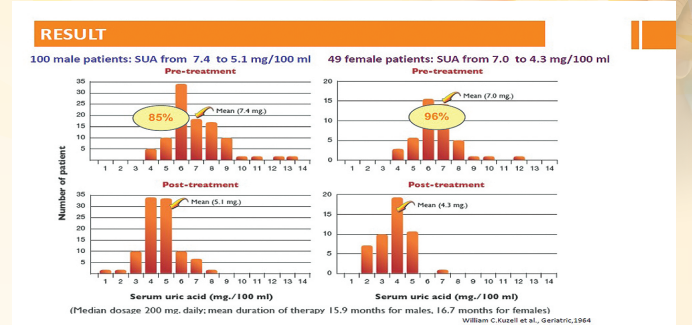
Kawano ST et al. Pester Microcirculation 2016; 2016: 429-434

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับ aspirin ร่วมด้วย โดยจากกลไกการออกฤทธิ์จะพบว่า aspirin ขนาด 75 mg – 2 g/day ยังมีผลยับยั้ง OAT1 และ OAT3 จึงยับยั้ง uric acid secretion ทำให้ระดับยูริกในเลือดสูง ขณะที่ aspirin ขนาดมากกว่า 3 g/day จะยับยั้ง URAT1 ที่มีผลลด uric acid reabsorption การให้ low-dose aspirin ร่วมกับ probenecid หรือ benzbromarone จึงเกิดอันตรกิริยาต่อกัน และเป็นข้อห้ามใช้เนื่องจากยาจะต้านฤทธิ์กัน

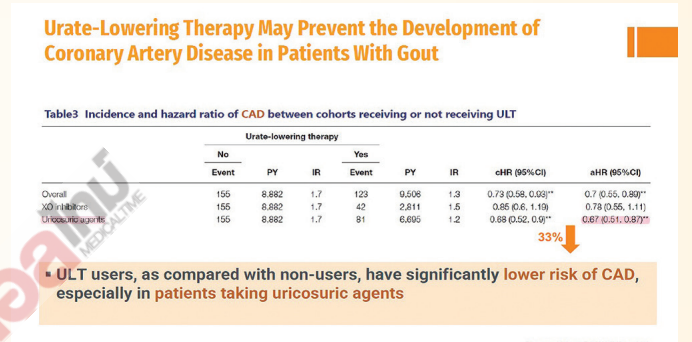
Major drug interaction of probenecid and aspirin



allopurinol ร่วมกับ sulfinpyrazone พบว่าสามารถลดระดับกรดยูริกในเลือดได้เป็นอย่างดี และก่อนโทพัสมีอาการดีขึ้น⁶



ได้มีการศึกษา ULT ได้แก่ allopurinol, febuxostat, benzbromarone, sulfinpyrazone และ probenecid ในการป้องกันกรดยูริก CAD ในผู้ป่วยโรคไตในรูปแบบ retrospective cohort study⁷ ผลลัพธ์การศึกษาพบว่า ในผู้ที่ใช้ ULT สามารถลด CAD (adjusted HR = 0.7, 95% CI: 0.55-0.89, p=0.004), stroke (adjusted HR = 0.68, 95% CI: 0.5-0.92, p=0.01) และ ischemic stroke (adjusted HR = 0.59, 95% CI: 0.38-0.91, p=0.02) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม non-user เมื่อทำการวิเคราะห์ย่อยโดยพิจารณาเฉพาะกลุ่มที่ใช้ uricosuric agents สามารถลดอุบัติการณ์ของ CAD ลงได้ร้อยละ 33 (adjusted HR = 0.67, 95% CI: 0.51-0.87) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ใช้ยา



ขนาด sulfinpyrazone ที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วย hyperuricemia associated with gout เริ่มต้นที่ 100 mg วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 1 สัปดาห์ โดยมี maintenance dose อยู่ที่ 100-400 mg วันละ 2 ครั้ง โดยขนาดสูงสุดอยู่ที่ 800 mg/day ยามีฤทธิ์ antiplatelet activity ที่ขนาด 600-800 mg/day อีกทั้งพบว่ามีฤทธิ์ลดคอเลสเตอรอลและต้านอนุมูลอิสระอีกด้วย การใช้ sulfinpyrazone ควรระวังอันตรกิริยาระหว่างยากับยาผ่านเอนไซม์ CYP2C9 จึงต้องระวังการใช้ยาที่ร่วมกับยา low molecular weight heparin หรือ warfarin เนื่องจากจะไปเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติได้

การรับประทานยา sulfinpyrazone แนะนำรับประทานพร้อมกับอาหารหรือหลังอาหารทันที เพื่อลดผลข้างเคียงของ sulfinpyrazone ต่อทางเดินอาหาร สามารถรับประทาน sulfinpyrazone ร่วมกับนมหรือยาลดกรดได้กรณีมีโรคกระเพาะ (dyspepsia) และเพื่อป้องกันการเกิด uric acid stone จึงควรดื่มน้ำมากๆ เพื่อให้ปัสสาวะออกอย่างน้อยวันละ 2 ลิตร สำหรับข้อมูลการปรับขนาดยา sulfinpyrazone ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องดังตารางที่ 2 โดยไม่แนะนำให้ใช้ sulfinpyrazone ในผู้ป่วยฟอกไต หรือ GFR <10 ml/min

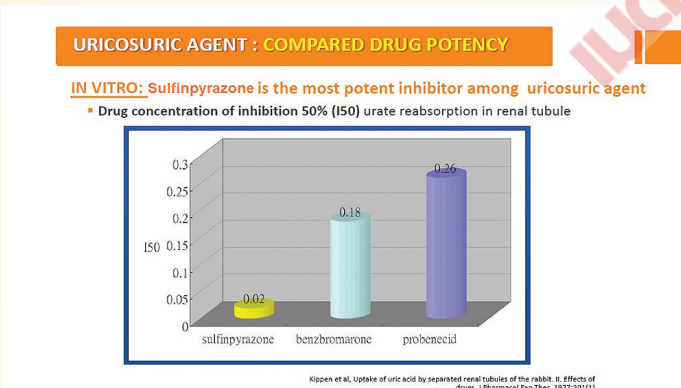
ตารางที่ 2 Dose in Renal Impairment

GFR (ml/min)	Dose
20-50	Initially 50% of dose. Use lower dose range
10-20	Initially 50% of dose. Use lower dose range
<10	Avoid

US FDA ได้ออกคำเตือนถึงความเสี่ยงในการเพิ่ม cardiovascular death ของ febuxostat ในผู้ป่วยโรคหัวใจที่มี established cardiovascular disease ดังนั้น คำตอบ การเลือกใช้ ULT ในผู้ป่วยรายนี้จึงควรพิจารณา sulfinpyrazone ที่มีความปลอดภัยต่อผู้ป่วยรายนี้มากที่สุด

Sulfinpyrazone เป็นยาลดกรดยูริกในเลือดที่ออกฤทธิ์โดยยับยั้ง URAT1 จึงมีโอกาสเกิดอันตรายระหว่างยากับยาน้อยกว่า uricosuric agent ชนิดอื่น การดูดซึมของ sulfinpyrazone ผ่านทาง GI tract เท่ากับร้อยละ 85 มีระยะเวลาการออกฤทธิ์นาน 4-6 ชั่วโมง ยามี plasma half-life เท่ากับ 3 ชั่วโมง โดยถูกแปรสภาพที่ตับและขับออกทางไต อาการไม่พึงประสงค์ที่พบจาก sulfinpyrazone คือ GI side effect ร้อยละ 10-15 ซึ่งส่วนใหญ่อาการอยู่ในระดับ mild, rash (<ร้อยละ 3) และ dizziness นอกจากนี้ sulfinpyrazone ไม่ใช้ยาในกลุ่ม sulfa ดังนั้น ผู้ที่แพ้ sulfa drugs จึงสามารถใช้ยานี้ได้

ข้อมูลการศึกษาประสิทธิผลของ sulfinpyrazone พบว่ามีการศึกษาการเปรียบเทียบ uricosuric effect ระหว่าง sulfinpyrazone ขนาด 300 mg และ probenecid ขนาด 1,000 mg พบว่า sulfinpyrazone มี uricosuric effect สูงกว่า probenecid 4.75 เท่า³ การเปรียบเทียบความแรง (potency) ระหว่างยาในกลุ่ม uricosuric agents ในรูปแบบ in vitro study พบว่าจากการเปรียบเทียบ IC₅₀ ในการยับยั้งการดูดกลับของกรดยูริกที่ท่อไต พบว่า sulfinpyrazone มีความแรงมากกว่า benzbromarone และ probenecid ตามลำดับ⁴



การศึกษาประสิทธิภาพในการรักษาโรคเกาต์จากการใช้ sulfinpyrazone ในรูปแบบ long-term observational study⁵ โดยกลุ่มผู้เข้าร่วมการศึกษาเป็นผู้ป่วยโรคเกาต์ที่ได้รับ sulfinpyrazone ขนาด 50 mg วันละ 2 ครั้ง ในสัปดาห์แรก ตามด้วย 100 mg วันละ 2 ครั้ง (ขนาดยาอยู่ในช่วง 100 mg - 800 mg/day) ผลลัพธ์การศึกษาพบว่า sulfinpyrazone ลดกรดยูริกได้ร้อยละ 96 ในเพศหญิง และร้อยละ 85 ในเพศชาย sulfinpyrazone สามารถลดการเกิด recurrent acute attack ลงเหลือเพียงร้อยละ 3.5 ในช่วง 2-3 สัปดาห์แรก รวมถึง sulfinpyrazone ยังสามารถลดขนาดของก้อนโทพัส อาการไม่พึงประสงค์ที่พบจากการใช้ sulfinpyrazone อยู่ในระดับ mild ได้แก่ ผลข้างเคียงในทางเดินอาหารหรือคลื่นไส้เท่ากับร้อยละ 13.9 และไม่พบรายงานการเกิด rash, anemia, leukopenia อีกทั้งมีการศึกษาการใช้

โดยสรุป sulfinpyrazone เป็นยารักษาภาวะ hyperuricemia และเกาต์ในกลุ่ม uricosuric drugs ที่มีประสิทธิภาพในการลดกรดยูริกในเลือด การใช้ sulfinpyrazone มีความปลอดภัยต่อดัชนี เมื่อเปรียบเทียบกับ probenecid และ benzbromarone ก็พบว่า sulfinpyrazone มีฤทธิ์ uricosuric effect ที่แรงที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Timsans J, et al. BMJ Open. 2023;13(5):e072110.
2. Wang X, et al. Semin Arthritis Rheum. 2023;63:152273.
3. Burns JJ, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1957;119(3):418-426.

4. Kippen I, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1977;201(1):226-232.
5. Kuzell WC, et al. Geriatrics. 1964;19:894-909
6. Kuzell WC, et al. Ann Rheum Dis. 1966;25(6 Suppl):634-642.
7. Yen FS, et al. Front Med (Lausanne). 2020;7:63.