

ระดับออกซิพูรินอลในเลือดกับการเปลี่ยนแปลงระดับกรดยูริกในเลือดและอัตราการกรองของเสียจากโกลเมอรูลา
ในผู้ป่วยโรคเก๊าท์ที่มีการทำงานของไตผิดปกติ



นางสาว ศิริลักษณ์ ศรีประดิษฐ์

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย


ปีการศึกษา 2546

ISBN 974-17-5421-3

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

121940174

PLASMA OXYPURINOL CONCENTRATION VERSUS ALTERATIONS OF SERUM URATE LEVEL AND
GLOMERULAR FILTRATION RATE IN GOUTY PATIENTS WITH RENAL INSUFFICIENCY



Miss Siriluk Sripradit

ศูนย์วิทยทรัพยากร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

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

Department of Pharmacy

Faculty of Pharmaceutical Sciences


Chulalongkorn University

Academic Year 2003

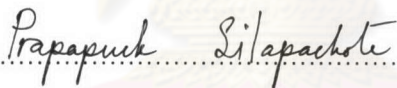
ISBN 974-17-5421-3

Thesis Title	PLASMA OXYPURINOL CONCENTRATION VERSUS ALTERATIONS OF SERUM URATE LEVEL AND GLOMERULAR FILTRATION RATE IN GOUTY PATIENTS WITH RENAL INSUFFICIENCY
By	Miss Siriluk Sripradit
Field of Study	Clinical Pharmacy
Thesis Advisor	Associate Professor Duangchit Panomvana Na Ayudhya, Ph.D.
Thesis Co-advisor	Sungchai Angthararak, M.D.

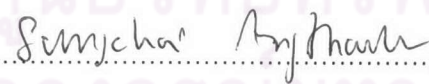
Accepted by the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University in
 Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree


 Dean of the Faculty of Pharmaceutical Sciences
 (Associate Professor Boonyong Tantisira, Ph.D.)

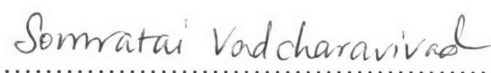
THESIS COMMITTEE


 Chairman
 (Associate Professor Prapapuck Silpachote, M.Sc.in Pharm.)


 Thesis Advisor
 (Associate Professor Duangchit Panomvana Na Ayudhya, Ph.D.)


 Thesis Co-advisor
 (Sungchai Angthararak, M.D.)


 Member
 (Associate Professor Titinun Auamnoy, Ph.D.)


 Member
 (Somratai Vadcharavivad, Pharm.D.)

ศิริลักษณ์ ศรีประดิษฐ์ : ระดับออกซีพิวรินอลในเลือดกับการเปลี่ยนแปลงระดับกรดยูริกในเลือดและอัตราการกรองของเสียจากโกลเมอรูลาในผู้ป่วยโรคเก๊าท์ที่มีการทำงานของไตผิดปกติ (Plasma oxypurinol concentration versus alterations of serum urate level and glomerular filtration rate in gouty patients with renal insufficiency) อ.ที่ปรึกษา: รศ. ดร. ดวงจิต พนมวัน ณ อยุธยา, อ.ที่ปรึกษาร่วม: นพ.สูงชัย อังธารารักษ์ : 83 หน้า. ISBN 974-17-5421-3

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของยาอัลโลพูรินอล ในขนาด 300 มิลลิกรัม วันละครั้ง ต่อการทำงานของไตและความสัมพันธ์ระหว่างระดับออกซีพิวรินอลในเลือดต่อผลการควบคุมระดับกรดยูริกในเลือด ในผู้ป่วยโรคเก๊าท์ที่มีการทำงานของไตผิดปกติ โดยศึกษาในผู้ป่วยโรคเก๊าท์ที่มีการทำงานของไตผิดปกติ 27 ราย ณ แผนกอายุรกรรมโรคข้อ โรงพยาบาลราชวิถี ผู้ป่วยรายใหม่หรือผู้ป่วยรายเก่าที่หยุดยาอัลโลพูรินอลครบ 4 สัปดาห์แล้วผู้ป่วยจะได้รับอัลโลพูรินอลในขนาด 300 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 6 สัปดาห์ โดยก่อนและหลังการรับประทานยาผู้ป่วยจะได้รับการวัดค่าการทำงานของไต และ ระดับของกรดยูริกในเลือด

ผลการศึกษาพบว่าการทำงานของไต (ค่าเฉลี่ยของค่าการขจัดออกของสารครีเอตินีน ครีเอตินีนในเลือด ยูเรียไนโตรเจนในเลือด ปริมาณของปัสสาวะ โปรตีนและครีเอตินีนในปัสสาวะ) ก่อนให้ยาไม่แตกต่างหลังให้ยา แต่พบว่ามีแนวโน้มที่สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีค่าการขจัดออกของสารครีเอตินีนลดลง มากกว่า 4 มิลลิลิตรต่อนาที หลังได้รับยาจะเพิ่มขึ้นเมื่อผู้ป่วยมีระดับออกซีพิวรินอลในเลือดที่สูงขึ้น ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระดับออกซีพิวรินอลในเลือดที่สูงกว่าระดับยาที่เป็นช่วงของการรักษา พบว่าการเปลี่ยนแปลงของกรดยูริกในเลือดมีความสัมพันธ์กับระดับออกซีพิวรินอลในเลือดทั้งกับระดับยาค่ำสุดและระดับยาสูงสุด ($R^2=0.42, p=0.002$ และ $R^2=0.27, p=0.007$ ตามลำดับ) ค่าเฉลี่ยของกรดยูริกในเลือดหลังได้รับยาคือ 5.8 มิลลิลิตรต่อเดซิลิตร ซึ่งมีค่าน้อยกว่าระดับเป้าหมายของการรักษา ผู้ป่วยที่ไม่มีตุ่มเก๊าท์ ประมาณ 70 เปอร์เซ็นต์ มีระดับกรดยูริกในเลือดลดลงถึงช่วงเป้าหมายของการรักษา แต่ มีผู้ป่วยที่มีตุ่มเก๊าท์เพียง 1 ราย (10%) ที่มีระดับกรดยูริกในเลือดน้อยกว่า 5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ซึ่งเป็นระดับเป้าหมายสำหรับผู้ป่วยที่มีตุ่มเก๊าท์ ไม่มีผู้ป่วยรายใดเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยาที่รุนแรงภายหลังการใช้อัลโลพูรินอล

การรับประทานยาอัลโลพูรินอลในขนาด 300 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลานาน 6 สัปดาห์มีประสิทธิภาพในการลดระดับกรดยูริกในเลือดในผู้ป่วยเก๊าท์ที่มีการทำงานของไตผิดปกติ แต่ผู้ป่วยระยะข้ออักเสบเรื้อรังจากเก๊าท์ (chronic tophaceous gout) อาจต้องให้ยาในขนาดที่สูงกว่า ขนาด 300 มิลลิกรัม วันละครั้ง ถึงแม้ว่าจะไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับออกซีพิวรินอลในเลือดกับการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไต แต่การให้ยาในระยะยาวควรต้องใช้ด้วยความระมัดระวัง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา.....เภสัชกรรม.....ลายมือชื่อนิสิต.....
 สาขาวิชา.....เภสัชกรรมคลินิก.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
 ปีการศึกษา.....2546.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4476622433 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEY WORD: ALLOPURINOL, OXYPURINOL, RENAL INSUFFICIENCY, AHS

SIRILUK SRIPRADIT: PLASMA OXYPURINOL CONCENTRATION VERSUS ALTERATIONS OF SERUM URATE LEVEL AND GLOMERULAR FILTRATION RATE IN GOUTY PATIENTS WITH RENAL INSUFFICIENCY. THESIS ADVISOR: ASSOCIATE PROFESSOR DUANGCHIT PANOMVANA NA AYUDHYA, Ph.D. THESIS CO-ADVISOR: SUNGCHAI ANGTHARARAK, M.D. 83 PP. ISBN 974-17-5421-3

The purpose was to study the renal effect after standard dose of allopurinol 300 mg daily and to examine the relationship between plasma oxypurinol concentrations and the change in renal function and serum urate levels in gout patients with renal insufficiency. The study was conducted in twenty-seven gout patients with renal insufficiency in rheumatology clinic at Rajavithi Hospital. Both new cases or old cases of gout who were already discontinued allopurinol completely for 4 weeks, were treated with allopurinol 300 mg daily for 6 weeks. The renal functions and serum urate level were monitored at before and after allopurinol treatment.

The results of this study showed that there were no significantly different in CrCl, serum creatinine, 24 hour urine volume, excretion of creatinine and protein between before and after allopurinol treatment. However, there were tendency that the proportion of patients with decrement of CrCl more than 4 ml/min would increase with higher oxypurinol concentration of either trough or peak. Most patients had plasma oxypurinol concentration which were higher than the proposed therapeutic range. There were significant relationship between changes of serum urate levels with both trough and peak oxypurinol concentrations ($R^2=0.42$, $p=0.002$ and $R^2=0.27$, $p=0.007$, respectively). Mean serum urate was 5.8 mg/dl after treatment which was lower than the general target level of serum urate for chronic gout. Seventy percent of the patients with no tophi met the therapeutic goal, however, only one case (10%) with evidence of tophi had serum urate less than 5 mg/dl which was the recommended serum urate level in patient with tophi. None of the patients developed any skin rash or serious adverse events after allopurinol treatment.

In conclusion, Allopurinol 300 mg daily for 6 weeks were effective in reducing serum urate in patient with no tophi, but patients with evidence of tophi might require doses of allopurinol which were higher than 300 mg daily. Although, the relationship between oxypurinol concentration and change in CrCl was not statistically significant different, standard dose allopurinol should be used with caution especially when use for long term period in patient with renal insufficiency.

Department.....Pharmacy.....Student's signature.....*Siriluk Siripradit*
 Field of studyClinical Pharmacy.....Advisor's signature.....*Duangchit Panomvana*
 Academic year.....2003.....Co-advisor's signature.....*Sungchai Angthararak*

ACKNOWLEDGEMENT

Firstly, I would like to express my sincere gratitude to my thesis advisor, Associate Professor Duangchit Panomvana Na Ayudhya of the Department of Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, for the invaluable advice, continual guidance, suggestion, enthusiastic encouragement, kindness and understanding throughout the course of study.

To my thesis co-advisor, Doctor Sungchai Angthararak, M.D., Division of Allergy, Immunology and Rheumatology, Department of Medicine, Rajavithi Hospital. I express my deeply appreciation for his construction guidance, interest and his time he devoted to helpful discussion and suggestions entire the course of this study.

I also wish to express my gratitude to all staffs of the Department of Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University for their suggestions and kindness.

My grateful appreciation is sincerely given to all staffs in the Division of Allergy, Immunology and Rheumatology, Department of Medicine, Clinical Chemistry Laboratory, and Doctor Thongkum Sunthornthepvarakul, Rajavithi Hospital for their helpful cooperation and support in providing many facilities. My honest thanks are extended to all patients participated in my study for their generous cooperation.

Thank are also due to Chulalongkorn University for providing financial support, Glaxosmithkline (Thailand), Ltd. For granting allopurinol (Zyloric[®]).

Finally, I am most grateful to my parents, my family and my friends for their encouragement, understanding and supporting throughout my graduate study.

All deficiencies in this study are solely my own responsibilities.

CONTENTS

	Page
Thai abstract.....	iv
English abstract.....	v
Acknowledgement.....	vi
Contents.....	vii
List of tables.....	ix
List of figures.....	xi
List of abbreviations.....	xii
Chapter	
I INTRODUCTION.....	1
1.1 Purposes.....	3
II LITERATURE REVIEW.....	4
2.1 Gout.....	4
2.2 Allopurinol Hypersensitivity Syndrome (AHS)	14
2.3 Dosage guideline of allopurinol for renal impairment patients.....	17
2.4 Therapeutic range of oxypurinol concentration.....	18
2.5 The influence of allopurinol on renal function.....	21
2.6 Pharmacokinetic of allopurinol.....	25
III PATIENTS AND METHODS.....	28
3.1 Patients	28
3.2 Study design.....	28
3.3 Subjects.....	28
3.4 Sample size.....	29
3.5 Step of the study.....	30
3.6 Drug assays.....	33
3.7 Statistical analysis.....	35

CONTENTS (Cont.)

	Page
IV RESULTS.....	36
4.1 Demographic data.....	36
4.2 Effects of standard dose allopurinol 300 mg daily on renal function of gout patients with renal insufficiency.....	38
4.3 Efficacy of standard dose allopurinol 300 mg daily to control serum uric acid in gout patients with renal insufficiency.....	44
4.4 Adverse Drug Reactions (ADRs).....	55
V DISCUSSION.....	58
VI CONCLUSION.....	64
References.....	66
Appendices.....	70
Biography.....	83



 ศูนย์วิทยทรัพยากร
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF TABLES

Table	Page
1. Classification of hyperuricemia.....	7
2. Indications for allopurinol.....	13
3. Proposed criteria for the definition of allopurinol hypersensitivity syndrome.....	16
4. Maintenance doses of allopurinol for adults based on individual creatinine measurements.....	18
5. Overall schedule of patients in this study.....	33
6. Summary of primary and secondary outcome collection.....	33
7 a. Demographic data of the patients.....	36
7 b. Age, sex, weigh, and duration of gouty arthritis of each individual patient.....	37
8. Scr, BUN and 24 hour urine collection before and after receiving allopurinol treatment.....	39
9. Pharmacokinetic parameters of individual patient.....	40
10. Percentages of patient with decretment and increment of CrCl ≥ 4 ml/min and within 4 ml/min after treatment within various levels of trough plasma oxypurinol concentration.....	42
11. Percentages of patient with decretment and increment of CrCl ≥ 4 ml/min and within 4 ml/min after treatment within various levels of peak plasma oxypurinol concentration.....	43
12. Comparison pharmacokinetic parameters among patients whose CrCl decreased, increase and chahged ≥ 4 ml/min from baseline after treatment (n=6,n=21	44
13. Serum uric acid and urate excreted in 24 hour urine collection before and after treatment.....	45
14. Proportion of patients with or without tophi and controlling serum urate level after allopurinol therapy.....	46

LIST OF TABLES (Cont.)

Table	Page
15. Comparison of mean plasma oxypurinol concentration at trough and peak level between patients with serum urate after treatment ≤ 6 mg/dl (group I) and patients with serum urate > 6 mg/dl (group II).....	46
16. Comparison of mean plasma oxypurinol concentration at trough and peak level between patients with changes of serum urate ≥ 5 mg/dl (group I) and patients with change serum urate < 5 mg/dl (group II).....	47
17. Proportion of patients with serum urate level ≤ 6 mg/dl and with changes of serum urate level ≥ 5 mg/dl after allopurinol treatment at various levels of trough plasma oxypurinol concentration.....	48
18. Proportion of patients with serum urate level ≤ 6 mg/dl and with changed of serum urate level ≥ 5 mg/dl after allopurinol treatment at various levels of peak plasma oxypurinol concentration.....	50
19. Proportion of patients whose urate excretions in 24 hour urine collection were decrease ≥ 100 mg/ 24 hour and ≥ 200 mg/24 hour from baseline at various levels of trough plasma oxypurinol concentration.....	52
20. . Proportion of patients whose urate excretions in 24 hour urine collection were decrease ≥ 100 mg/ 24 hour and ≥ 200 mg/24 hour from baseline at various levels of peak plasma oxypurinol concentration	53
21. Comparison in SGOT, SGPT, eosinophil, Hct, Hgb, Plt at baseline and after treatment of individual patient.....	56

LIST OF FIGURES

Figure	Page
1. Outline of purine metabolism.....	6
2. The study flow chart.....	32
3. Relationship between CrCl and clearance of oxypurinol.....	41
4. Relationship between trough plasma oxypurinol concentration ($\mu\text{g/ml}$) and the change of serum urate level (mg/dl) after allopurinol treatment.....	49
5. Relationship between peak plasma oxypurinol concentration ($\mu\text{g/ml}$) and the change of serum urate level (mg/dl) after allopurinol treatment.....	51
6. Relationship between trough plasma oxypurinol concentration ($\mu\text{g/ml}$) and percent change of uric acid excreted in 24 hour urine collection (mg/day); before-after allopurinol treatment.....	54
7. Relationship between peak plasma oxypurinol concentration ($\mu\text{g/ml}$) and percent change of uric acid excreted in 24 hour urine collection (mg/day); before-after allopurinol treatment.....	54



 ศูนย์วิทยทรัพยากร
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF ABBREVIATIONS

BMI	body mass index
BP	blood pressure
BUN	blood urea nitrogen
Cl	clearance
Cr	creatinine
CrCl	creatinine clearance
DBP	diastolic blood pressure
GFR	glomerular filtration rate
HPLC	high performance liquid chromatography
HTN	hypertension
K	potassium
K_d	elimination rate constant
LBW	lean body weight
Min	minute
MmHg	mllimeter mercury
No	number
Na	sodium
SBP	systolic blood pressure
Scr	serum creatinine
SD	standard deviation
SGOT	serum glutamic oxaloacetic transaminase
SGPT	serum glutamic pyruvic transaminase
S_{UA}	serum uric acid
$T_{1/2}$	half-life
V_d	volume of distribution