



อภิปรายผลการศึกษา

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโรคเกาต์ที่เข้าในการวิจัย

ผู้ป่วยโรคเกาต์ที่มีคุณสมบัติเข้าในการวิจัยมีทั้งหมด 33 ราย แต่มีผู้ป่วยที่สามารถเข้าร่วมวิจัยจนครบ 8 สัปดาห์ทั้งสิ้น 26 ราย คิดเป็นร้อยละ 79 แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยาฟิโนไฟเบรต 300 มก. ต่อวัน (300-mg fenofibrate) 9 ราย กลุ่มที่ได้รับยาฟิโนไฟเบรต 100 มก. ต่อวัน (100-mg fenofibrate) 8 ราย และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 9 ราย ผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มมีข้อมูลพื้นฐานไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชาย อายุเฉลี่ย (mean±SD) เท่ากับ 58.3±14.5 ปี ได้รับยาอัลโลพิวรินอลเป็นยาลดกรดยูริกที่เป็นมาตรฐาน และได้รับยาโคลชิซินขนาดต่ำๆ เพื่อป้องกันข้ออักเสบกำเริบ โดยผู้ป่วยร้อยละ 54.5 ถึง 72.7 มีไขมันในเลือดสูงร่วมด้วย ซึ่งใกล้เคียงกับผลการศึกษาก่อนหน้านี้[8-11]

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนเข้าในการวิจัยไม่แตกต่างกันในทั้ง 3 กลุ่ม โดยผู้ป่วยจะมีระดับกรดยูริกในเลือดเฉลี่ยประมาณ 7.2±1.6 ถึง 8.2±1.0 มก.ต่อดล. ไม่มีตับอักเสบหรือกล้ามเนื้ออักเสบและยังมีการทำงานของไตค่อนข้างดี ค่า CCr เฉลี่ยประมาณ 54.5±17.6 ถึง 60.9±35.7 มล.ต่อนาที และมีการขับกรดยูริกออกทางปัสสาวะค่อนข้างน้อย คือ 0.36±0.20 ถึง 0.44±0.43 กรัมต่อวัน

เมื่อผู้ป่วยได้รับยาฟิโนไฟเบรตขนาด 300 มก.ต่อวัน หรือขนาด 100 มก.ต่อวันหรือยาหลอกเป็นเวลา 8 สัปดาห์พบว่า มีความแตกต่างกันของระดับกรดยูริกในเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.007$) โดยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาฟิโนไฟเบรตขนาด 300 มก.ต่อวัน และขนาด 100 มก.ต่อวัน มีระดับกรดยูริกในเลือดได้ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และผู้ป่วยที่ได้รับยาฟิโนไฟเบรตขนาด 300 มก.ต่อวัน มีระดับกรดยูริกในเลือดได้ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาฟิโนไฟเบรตขนาด 100 มก.ต่อวัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน ($p=0.03$) โดยผลในการลดกรดยูริกในเลือดของยาฟิโนไฟเบรตจะขึ้นกับขนาดของยาที่ได้รับ คือยาฟิโนไฟเบรตขนาด 300 มก.ต่อวัน สามารถลดระดับกรดยูริกในเลือดเฉลี่ย 1.6±1.5 มก.ต่อดล. (ร้อยละ 20.9±16.6) และยาฟิโนไฟเบรต

ขนาด 100 มก.ต่อวัน สามารถลดระดับกรดยูริกในเลือดเฉลี่ย 0.9 ± 0.8 มก.ต่อดล. (ร้อยละ 11.6 ± 9.4) ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับระดับของกรดยูริกในเลือดก่อนได้รับยา และใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้านี้ ซึ่งพบว่ายาฟีโนไฟเบรตจะลดระดับกรดยูริกในเลือดได้ประมาณร้อยละ 15 ถึง 46 [15-24] โดยระดับกรดยูริกในปัสสาวะเพิ่มมากขึ้น 0.17 ± 0.22 กรัมต่อวัน (ร้อยละ 69.1 ± 77.2) ในกลุ่มที่ได้รับยาฟีโนไฟเบรตขนาด 300 มก.ต่อวัน ซึ่งจะมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก และ 0.07 ± 0.35 กรัมต่อวัน (ร้อยละ 52.1 ± 82.0) ในกลุ่มที่ได้รับยาฟีโนไฟเบรตขนาด 100 มก.ต่อวัน ซึ่งไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก ($p=0.16$) ทั้งนี้อาจอธิบายได้จากการที่ยาฟีโนไฟเบรต อาจไม่ได้ออกฤทธิ์ลดกรดยูริกผ่านการเพิ่มการขับกรดยูริกทางปัสสาวะเพียงกลไกเดียว แต่ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่ชัดเจน

ในการศึกษานี้พบว่าระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดมีแนวโน้มลดลง แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยที่ได้รับยาฟีโนไฟเบรต โดยระดับไตรกลีเซอไรด์ลดลงเฉลี่ย 34.5 ± 78.1 มก.ต่อดล. และ 14.1 ± 51.5 มก.ต่อดล. เมื่อผู้ป่วยได้รับยาฟีโนไฟเบรตขนาด 300 มก.ต่อวัน และ 100 มก.ต่อวัน เป็นเวลา 8 สัปดาห์ตามลำดับ ($p=0.17$ และ 0.39) ซึ่งโดยปกติยาในกลุ่มไฟเบรตสามารถลดระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดได้ถึงร้อยละ 20 ถึง 50 ในผู้ที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง [32] แต่เนื่องจากผู้ป่วยในการศึกษานี้ประมาณร้อยละ 27.3 ถึง 45.5 มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดปกติ ทำให้ผลในการลดระดับไตรกลีเซอไรด์ของยาถูกจำกัด

ระดับของ AP ในเลือดมีความสำคัญในการบอกความร่วมมือในการวิจัยของผู้ป่วยเนื่องจากมีการศึกษาพบว่าเมื่อรับประทานยาฟีโนไฟเบรตแล้วค่า AP ในเลือดจะลดลงโดยยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด แต่เชื่อว่าอาจเกิดจากการยับยั้ง AP และการสร้าง bile acid ผ่านทางการกระตุ้น peroxisome proliferator activated receptor alpha (PPAR- α) [33,34] จากผลของการศึกษานี้ผู้ป่วยที่ได้รับยาฟีโนไฟเบรตขนาด 300 มก.ต่อวัน มีการลดลงของระดับ AP ในเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ผู้ป่วยที่ได้รับยาฟีโนไฟเบรตขนาด 100 มก.ต่อวัน ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของระดับ AP ในเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับก่อนได้รับยา ทำให้ยังไม่ได้ข้อสรุปว่าจะสามารถใช้ระดับ AP ในเลือดเป็นตัวบ่งชี้ว่าผู้ป่วยรับประทานยาจริง เช่นเดียวกับการนับเม็ดยา ได้หรือไม่

ผลข้างเคียง

ผลข้างเคียงที่เกิดจากการได้รับยาฟีโนไฟเบรตในการศึกษานี้ ได้แก่ มีข้ออักเสบกำเริบขึ้นในผู้ป่วย 2 ราย ในขณะที่ผู้ป่วยได้รับยาโคลชิซินในขนาดต่ำอยู่ ซึ่งการศึกษาก่อนหน้านี้ ไม่มีการ

ศึกษาไตที่พบผู้ป่วยมีข้ออักเสบกำเริบในขณะที่ได้รับยาฟิโนไฟเบรตเลย ทั้งในระยะสั้น และระยะยาว ทำให้เชื่อว่ายาฟิโนไฟเบรตอาจจะมีผลลดการอักเสบด้วย[33] ซึ่งไม่สามารถอธิบายการเกิดข้ออักเสบในผู้ป่วยเหล่านี้ แต่เนื่องจากยาฟิโนไฟเบรตมีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงระดับกรดยูริก ในเลือดอย่างรวดเร็ว จึงอาจเป็นปัจจัยกระตุ้นให้มีข้ออักเสบกำเริบขึ้นได้ โดยเฉพาะเมื่อไม่ได้รับการป้องกันไว้ก่อน

การเพิ่มขึ้นของ SGOT และ SGPT เล็กน้อยสามารถพบได้ในผู้ป่วยที่ได้รับยาฟิโนไฟเบรต [35-38] แต่เนื่องจากพบผลข้างเคียงนี้ในผู้ป่วยซึ่งได้รับยาหลอกถึง 2 ราย ทำให้ไม่สามารถสรุปได้ว่าเป็นผลข้างเคียงที่เกิดจากยาเท่านั้น

ผู้ป่วยที่ได้รับยาฟิโนไฟเบรต 300 มก.ต่อวัน มีค่า CK ในเลือดเพิ่มขึ้น 128.2 ± 326.5 IU/L ($p=0.27$) แต่เป็นค่าเฉลี่ยซึ่งเกิดจากการเพิ่มขึ้นของ CK ถึง 1,188 IU/L ในผู้ป่วยเพียง 1 ราย ซึ่งผู้ป่วยมีอายุมาก มีการทำงานของไตลดลงอยู่เดิมและได้รับยาในกลุ่ม HMG-coA reductase inhibitor คือยาซิมวาสเตติน 20 มก.ต่อวันร่วมด้วย ซึ่งการได้รับยาทั้ง 2 ชนิดร่วมกัน เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่ทำให้มีโอกาสที่ CK จะเพิ่มขึ้นได้มากอยู่แล้ว[39-41] ในขณะที่ผู้ป่วยอีกรายในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ไม่มีปัจจัยเสี่ยงอะไรแต่พบว่ามียกระดับ CK เพิ่มสูงขึ้นประมาณ 3 เท่าเช่นเดียวกัน ผู้ป่วยทั้ง 2 รายไม่มีอาการผิดปกติ ทำให้ควรระมัดระวังการใช้ยาฟิโนไฟเบรตในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนได้บ่อย และมีความจำเป็นต้องตรวจดู CK และค่าการทำงานของไตถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะไม่มีอาการก็ตาม

นอกจากนี้ยาฟิโนไฟเบรตยังทำให้การทำงานของไตลดลงโดยดูจากค่า BUN และ Cr ที่เพิ่มขึ้นและ ค่า CCr ที่ลดลงในผู้ป่วยที่ได้รับยาฟิโนไฟเบรต โดยเฉพาะขนาด 300 มก.ต่อวัน ซึ่งทำให้ระดับ BUN และ Cr เพิ่มขึ้น 4.3 ± 5.5 มก.ต่อดล. และ 0.11 ± 0.15 มก.ต่อดล. ตามลำดับ ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.028$ และ 0.043 ตามลำดับ) และค่า CCr ลดลง 11.3 ± 7.2 มล.ต่อนาที ($p<0.001$) ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาฟิโนไฟเบรตขนาด 100 มก.ต่อวัน จะมีค่า CCr ลดลง 12.0 ± 9.9 มล.ต่อนาที ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน ($p=0.002$) จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่ายาฟิโนไฟเบรตสามารถทำให้ค่า CCr ลดลงได้ประมาณร้อยละ 8 ถึง 18[42] โดยเชื่อว่าผ่านทางการกระตุ้น PPARs ซึ่งมีผลลดการทำงานของเอนไซม์ cyclo-oxygenase-2[33,43] ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะกลับมามีการทำงานของไตที่ดีขึ้นหลังจากหยุดยา แต่ผู้ป่วยบางรายอาจมีการทำงานของไตลดลงเป็นการถาวรได้[42] ดังนั้นจึงควรระมัดระวังการใช้ยาฟิโนไฟเบรตในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงอยู่เดิม และควรตรวจดูระดับ BUN และ Cr รวมถึงค่า CCr ในผู้ป่วยที่ได้รับยาฟิโนไฟเบรตเป็นระยะๆ ด้วย

ไม่พบการเกิดนิ่วในทางเดินปัสสาวะ แต่เนื่องจากเป็นการศึกษาในระยะสั้น จึงไม่สามารถสรุปผลได้ชัดเจน