

การศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยาซีลีคอกซิบในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์



นาย พิบูลย์ ดวงเฉลิมวงศ์

สถาบันวิทยบริการ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2545

ISBN 974-17 -3057 -8

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

THE EFFICACY OF CELECOXIB IN ACUTE GOUTY ARTHRITIS

Mr. Piboon Duangchalermwong

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

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

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2002

ISBN 974-17 -3057 -8



พิบูลย์ ดวงเฉลิมวงศ์ : การศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยาซีลีคอกซิบในการรักษาผู้ป่วยโรคข้อ  
อักเสบเฉียบพลันจากเกาต์ (THE EFFICACY OF CELECOXIB IN ACUTE GOUTY  
ARTHRITIS) อ. ที่ปรึกษา: รศ. นพ. สมชาย อรรถศิลป์; 63 หน้า. ISBN 974-17 -3057 -8.

**วัตถุประสงค์** เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยาซีลีคอกซิบในการลดการอักเสบด้านปวดใน  
ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์

**วิธีการดำเนินการ** ผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษาเป็นผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์ ที่มา  
รับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ การวินิจฉัยโรคเกาต์อาศัยการตรวจพบผลึกยูเรตจากน้ำไขข้อ  
หรือตามเกณฑ์การวินิจฉัยทางคลินิก ผู้ป่วยได้รับยาซีลีคอกซิบขนาด 200 มิลลิกรัม 2 แคบซูล ในครั้ง  
แรกหลังจากนั้นจะได้ 1 แคบซูลทุก 12 ชั่วโมง เป็นเวลา 5 วัน การประเมินผลการตอบสนองจะประเมิน  
จากแพทย์ จากผู้ป่วย อาการปวด อาการบวม อาการกดเจ็บ และผลข้างเคียงจากยา

**ผลการศึกษา** ผู้ป่วย 22 คน มีข้ออักเสบ 38 ข้อ หลังจากได้ยาเป็นเวลา 5 วัน มีผู้ป่วย 16 คน  
(23 ข้อ) อาการปวดดีขึ้น 6 คน (15 ข้อ) ไม่ดีขึ้น กลุ่มที่อาการดีขึ้นแนวโน้มจะพบว่ามีก้อนโทฟัสน้อย  
กว่ากลุ่มที่ไม่ดีขึ้นแต่ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ (18.7% และ 66.6 %,  $p=0.054$ ) มีผู้ป่วย 2 คนที่เกิดผล  
ข้างเคียงของยา โดย 1 รายมีอาการปวดท้องเล็กน้อย อีก 1 รายมีอาการง่วงนอน

**สรุป** ยาซีลีคอกซิบสามารถลดอาการปวดในผู้ป่วยข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์ได้ ปัจจัยที่  
อาจบอถึงการตอบสนองต่อยาที่ไม่ดี คือการพบมีก้อนโทฟัส ผู้ป่วยส่วนใหญ่ทนต่อยาได้ดี

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา..... อายurvedศาสตร์..... ลายมือชื่อนิสิต.....  
สาขาวิชา..... อายurvedศาสตร์..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....  
ปีการศึกษา..... 2545..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

# # 4375238930 : MAJOR MEDICINE (RHEUMATOLOGY)

KEYWORD : CELECOXIB / COX 2 INHIBITOR / ACUTE GOUTY ARTHRITIS

PIBOON DUANGCHALERMWONG : THE EFFICACY OF CELECOXIB IN ACUTE GOUTY ARTHRITIS. THESIS ADVISOR : ASSO. PROF. SOMCHAI AKKASILPA, M.D. 63 pp. ISBN 974- 17-3057-8.

**Objective:** To evaluate the efficacy of specific COX-2 inhibitor (celecoxib) in patients presented with acute gouty arthritis.

**Methods:** Twenty two patients with acute gouty arthritis in King Chulalongkorn Memorial Hospital were included in this study. Diagnosis was based on crystals identified from synovial fluid or by clinical criteria. The patients were given celecoxib (200 mg) 2 capsules loading and then 1 capsules twice a day for 5 days. Assessment was done with Likert's scale in patient and physician global assessment, pain, tender, swelling and side effect aspects.

**Results:** The 22 patients who had 38 joints were involved. Sixteen patients (twenty-three joints) were improved in the pain inflammatory aspect within 5 days. Six patients (fifteen joints) were not improved. The patient in the group with clinical improvement had tend to have tophi less frequent than the non improved group (the improved group had tophi 3 in 16 patients (18.7%) and the non improved group had tophi 4 in 6 patients (66.6%) but no statistical significance ( $p$  value = 0.054). Only 2 patients had mild side effects (one patient had abdominal pain and the other had drowsiness). No serious side effect was observed.

**Conclusion:** The specific COX-2 inhibitor (celecoxib) reduces the symptoms of acute arthritis from gouty attack. The predictors of poor response may be presence of tophi. The drug is well-tolerated in most patients.

Department Medicine Student's signature \_\_\_\_\_  
 Field of study Medicine Advisor's signature \_\_\_\_\_  
 Academic year 2002 Co-advisor's signature \_\_\_\_\_

## กิตติกรรมประกาศ

การศึกษาครั้งนี้สำเร็จได้ด้วยความกรุณา และความช่วยเหลือจากหลายฝ่ายด้วยกันผู้ทำการวิจัยขอกราบขอบพระคุณและขอบคุณทุกท่านที่มีรายชื่อดังต่อไปนี้

ศาสตราจารย์นายแพทย์อุทิศ ดีสมโชคที่ให้คำแนะนำในการทำวิจัยและกระตุ้นให้เฝ้าหาความรู้ อยู่เสมอ

ศาสตราจารย์นายแพทย์จิตร สิทธิอมรที่ให้ความรู้ด้านการทำวิจัยและความรู้ทางสถิติ

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมชาย อรรถศิลป์ที่ให้คำแนะนำในการทำวิจัยและให้ความช่วยเหลือในทุกด้านเสมอมา

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงมนานธิป ไชศิริที่ให้คำแนะนำในการทำวิจัยและให้คำปรึกษามาตลอด

ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์พรณรงค์ ไชติวรรณที่ให้ความรู้ในงานด้านคอมพิวเตอร์

คุณทิวา คร้ามมีที่ให้ช่วยเหลืองานด้านแฟ้มผู้ป่วย

บริษัท ไฟเซอร์ (Pfizer) ที่ได้ให้ความสนับสนุนวัสดุในการทำวิจัย

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่ให้ทุนสนับสนุนการทำวิจัย

แพทย์ประจำบ้านภาควิชาอายุรศาสตร์ที่รายงานผู้ป่วยต่อผู้ทำการวิจัยและให้ความร่วมมือเป็นอย่างดี

ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบจากเกาต์ทุกท่านที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่ให้ความร่วมมือเป็นอย่างดีในการวิจัย

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญแผนภูมิแท่ง.....	ญ
สารบัญแผนภูมิวงกลม.....	ฎ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ฏ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
คำถามการวิจัย.....	3
วัตถุประสงค์การวิจัย.....	3
กรอบแนวคิดในการวิจัย.....	4
อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและแนวทางในการแก้ไข.....	4
ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย.....	4
2. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	5
3. วิธีการดำเนินการวิจัย.....	24
รูปแบบการวิจัย.....	24
ระเบียบวิธีการวิจัย.....	24
การรวบรวมข้อมูล.....	27
วิธีดำเนินการวิจัย.....	27
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	28
สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล.....	28
การนำเสนอข้อมูล.....	28
ปัญหาทางจริยธรรม.....	29
การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน.....	29
4. ผลการศึกษา.....	30

## สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
5. อภิปรายผลการศึกษา.....	46
6. สรุปผลการศึกษาและข้อเสนอแนะ.....	52
รายการอ้างอิง.....	54
ภาคผนวก.....	57
ประวัติผู้ทำวิทยานิพนธ์.....	63



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1. Asymptomatic hyperuricemia : 8-10 years study.....	11
2. Persistent hyperuricemia for 40 years.....	11
3. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์.....	31
4. ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์.....	32
5. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์ (ต่อ).....	32
6. ตำแหน่งของข้อที่มีการอักเสบในครั้งนี้ของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์.....	33
7. ผลการรักษาในด้านลดการอักเสบด้านปวด โดยการให้ยา Celecoxib เป็นเวลา 5 วัน ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์.....	33
8. ผลการรักษาในด้านลดอาการปวดโดยการให้ยา Celecoxib เป็นเวลา 5 วัน ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์.....	34
9. ผลการรักษาในด้านอื่น ๆ ต่อการให้ยา Celecoxib.....	35
10. ลักษณะของผู้ป่วยในกลุ่มที่ตอบสนองต่อการให้ยา Celecoxib.....	39
11. ลักษณะของผู้ป่วยในกลุ่มที่ตอบสนองต่อการให้ยา Celecoxib (ต่อ).....	39
12. ลักษณะของผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ยา Celecoxib.....	40
13. ลักษณะของผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ยา Celecoxib (ต่อ).....	40
14. เปรียบเทียบลักษณะของผู้ป่วยกลุ่มที่ตอบสนองและกลุ่มที่ไม่ตอบสนอง ต่อการให้ยา Celecoxib.....	41
15. เปรียบเทียบลักษณะของผู้ป่วยกลุ่มที่ตอบสนองและกลุ่มที่ไม่ตอบสนอง ต่อการให้ยา Celecoxib (ต่อ).....	42
16. ผลข้างเคียงจากการให้ยา Celecoxib ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์.....	45

## สารบัญแผนภูมิแท่ง

แผนภูมิแท่งที่	หน้า
1. ผลการลดการอักเสบด้านอาการปวดของยา Celecoxib ใน ช่วงเวลา 5 วัน.....	34
2. ผลการตอบสนองในด้าน Patient global assessment ต่อการให้ยา Celecoxib ในช่วงเวลา 5 วัน.....	35
3. ผลการตอบสนองในด้าน Physician global assessment ต่อการให้ยา Celecoxib ในช่วงเวลา 5 วัน.....	36
4. ผลการตอบสนองในด้าน Tender joint ต่อการให้ยา Celecoxib ใน ช่วงเวลา 5 วัน.....	37
5. เปรียบเทียบการมีก้อนโทฟัสในผู้ป่วยที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อ การรักษาด้วยยา Celecoxib.....	43
6. เปรียบเทียบการมีโรคประจำตัวในผู้ป่วยที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อ การรักษาด้วยยา Celecoxib.....	44
7. เปรียบเทียบระยะเวลาการกำเริบของข้ออักเสบก่อนได้รับการรักษาด้วยยา Celecoxib.....	45

## สารบัญแผนภูมิวงกลม

แผนภูมิวงกลมที่

หน้า

1. ผลการรักษาในด้านการลดอาการบวมที่ข้ออักเสบหลังได้ยา Celecoxib 5 วัน... 38



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

Jt	joint
PMN	polymorphonuclear leukocyte
NSAIDs	non-steroidal antiinflammatory drugs
Hct	hematocrit
COX	cyclooxygenase
OA	osteoarthritis
RA	rheumatoid arthritis
PU	peptic ulcer
HT	hypertension
TNF	tumor necrosis factor
IL	interleukin
TGF- $\beta$	transform growth factor $\beta$
CCF	crystal-induced chemotactic factor
LTB4	leukotrieneB4
PAF	platelet-activating factor
PPAR	peroxisome proliferator activated receptor
PRPP	phosphoribosylpyrophosphate
HPRT	hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase
OPD	outpatient department
IPD	inpatient department
ER	emergency room
GFR	glomerular filtration rate
DM	diabetes mellitus
BUN	blood urea nitrogen
Cr	creatinine

## บทที่ 1

### บทนำ

#### ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคเกาต์คือกลุ่มของโรคต่างๆ ซึ่งเกิดจากมีความผิดปกติในกระบวนการเมตาบอลิซึมของร่างกายทำให้เกิดภาวะกรดยูริกในเลือดสูง แล้วมีการสะสมของเกลือยูเรต (monosodium urate monohydrate) ในเนื้อเยื่อต่างๆของร่างกาย กลุ่มอาการดังกล่าวประกอบด้วย

1 ลักษณะพิเศษของอาการอักเสบอย่างเฉียบพลันเป็นๆ หายๆ ของข้อ (arthritis) เอ็นรอบข้อ (tenosynovitis) เบอร์ซ่า (bursa) หรือผิวหนังใกล้เคียงข้อ (cellulitis-like) และตรวจพบเกลือยูเรตอยู่ในเม็ดเลือดขาวของน้ำในข้อขณะที่ข้อมีการอักเสบ

2 มีการสะสมของเกลือผลึกยูเรตตามส่วนต่างๆของร่างกายภายในข้อและชั้นใต้ผิวหนังรอบๆข้อ เรียกว่า โทฟัส (tophus) ในผู้ป่วยบางรายอาจมีโทฟัสขนาดใหญ่และจำนวนมากจนทำให้ข้อผิดรูปและเกิดความพิการตามมา

3 โรคไตที่มีพยาธิสภาพในเนื้อไตชั้น interstitium (urate nephropathy)

4 นิ่วของกรดยูริกในทางเดินปัสสาวะ (uric acid urolithiasis)

#### แนวทางปฏิบัติเพื่อการวินิจฉัยโรค

อาการทางคลินิกของโรคเกาต์มักพบในผู้ใหญ่และผู้สูงอายุที่พบมากที่สุดคือมากกว่า 50 ปี อายุก่อน 20 ปีพบได้น้อยมาก พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง ชาย:หญิง ประมาณ 10 : 1 และเพศหญิงมักพบในวัยหลังหมดประจำเดือน ผู้ป่วยระยะแรกมักมาด้วยอาการข้ออักเสบเฉียบพลันเป็นๆ หายๆ ครั้งละหนึ่งถึงสองข้อ และนานไม่เกิน 7-14 วัน (acute intermittent arthritis) เวลาหายอาการมักจะหายสนิทยกเว้นในผู้ป่วยบางรายที่เป็นมานานเรื้อรังอาจจะมีอาการไม่หายสนิทได้ ตำแหน่งของข้ออักเสบมักพบที่ตำแหน่งข้อของขา (lower extremities) เช่น ข้อโคนนิ้วหัวแม่เท้า ข้อเท้า และข้อเข่า ตามลำดับ ในระยะท้ายผู้ป่วยอาจจะมีอาการข้ออักเสบเรื้อรังพร้อมกันหลายๆข้อ และบางครั้งอาจตรวจพบก้อนโทฟัสร่วมด้วย (chronic tophaceous gout)

ในรายที่เป็นเรื้อรังไม่ได้รับการรักษา ผู้ป่วยบางรายมีหน้าที่การทำงานของไตลดลง ซึ่งอาจพบร่วมกับ urate nephrolithiasis หรือ uric acid urolithiasis และจะนำมาซึ่งภาวะไตวายได้

เนื่องจากปัจจัยเสี่ยงของโรคเกาต์คือการมีภาวะกรดยูริกในเลือดสูง ผู้ป่วยโรคเกาต์มักมีกรดยูริกในซีรัมสูงร่วมด้วย การรักษาในระยะยาวจึงต้องคำนึงถึงภาวะนี้ด้วย

อาการอักเสบตอบสนองดีมากต่อการรักษาด้วยยา colchicine โดยเฉพาะข้ออักเสบในระยะแรกเป็นมาไม่เกิน 24-48 ชั่วโมง ถ้าหลังช่วงเวลานี้ การตอบสนองจะน้อยลง

เนื่องจากโรคเกาต์เป็นโรคที่พบบ่อยในประชากรทั้งในต่างประเทศและเมืองไทยโดยเฉพาะในเพศชายและในผู้สูงอายุเป็นโรคที่มีปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการกำเริบของอาการข้ออักเสบหลายอย่าง และอาการของโรคข้อก็นำมาซึ่งความทุกข์ทรมานต่อผู้ป่วยและนำมาซึ่งความพิการได้รวมถึงภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นเช่นโรคไตเรื้อรัง นิ่วในไต เป็นต้น

ในประเทศไทยพบว่าโรคเกาต์เป็นข้ออักเสบเรื้อรังที่พบบ่อยที่สุดพบว่าปัญหาที่เกิดขึ้นทั้งในด้านการวินิจฉัยโรค การรักษารวมถึงความรู้ ความเข้าใจของผู้ป่วยยังมีหลายส่วนที่ไม่เหมาะสม เช่น

ผู้ป่วยจำนวนมากไม่มีหรือมีความเข้าใจเกี่ยวกับโรคที่ไม่ถูกต้อง ส่งผลให้ได้รับการรักษาที่ไม่ถูกต้องตามมา นอกจากนี้ในประเทศไทยมีการรักษานอกระบบค่อนข้างมากเช่น ยาหม้อ ยาลูกกลอน เป็นต้น ผู้ป่วยบางส่วนมีโรคร่วมเช่นโรคความดันโลหิตสูง ซึ่งส่งผลต่อตัวโรค ผลต่อการเลือกใช้ยา ผลต่อการตอบสนองของยา ในผู้ป่วยบางรายมีข้อห้ามในการใช้ยาต่างๆเช่น มีเลือดออกในทางเดินอาหาร โรคไต โรคตับ เป็นต้น ทำให้มีข้อจำกัดในการใช้ยาแต่ละกลุ่ม

ปัจจุบันนี้การรักษาโรคเกาต์ขณะที่มีอาการอักเสบมียาที่ใช้ในการรักษาหลักๆมี 3 กลุ่ม คือ

1. colchicine ถือเป็นยามาตรฐานที่ใช้ในการรักษาโรคเกาต์รวมถึงใช้ในการป้องกันการกำเริบของข้ออักเสบได้มีข้อดีคือใช้ง่าย ยานหาได้ง่าย ราคาถูก แต่ข้อเสียของยาคือมีผลข้างเคียงที่พบบ่อย เช่น ท้องเสีย ปวดท้อง คลื่นไส้อาเจียน ซึ่งเป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่ทำให้ผู้ป่วยต้องหยุดยา นอกจากนี้การใช้ก็ต้องระวังในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับโรคไตด้วย
2. NSAIDs เป็นยาที่มีการศึกษากันมากในโรคข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์และพบว่าได้ผลค่อนข้างดีในการรักษาข้อดีของยาคือ ยานหาได้ง่าย ราคาไม่แพง แต่พบว่าผู้ป่วยเกิดผลข้างเคียงได้บ่อยเช่นกันโดยเฉพาะผลต่อทางเดินอาหาร เช่น ปวดท้อง แผลในกระเพาะอาหาร เลือดออกในทางเดินอาหาร และการใช้ก็อาจทำให้เกิดเกลือและน้ำคั่งในร่างกายได้ซึ่งก็จะทำให้ผู้ป่วยที่เป็นโรคความดันโลหิตสูงหรือการทำงานของหัวใจที่ไม่ดีอาการอาจจะแย่ลงได้ และยังพบว่าถ้าใช้ในระยะเวลายาวก็อาจเกิดปัญหาที่ไตได้ เช่น ไตวาย เป็นต้น
3. corticosteroids ยาตัวนี้โดยทั่วไปจะถือเป็นยาตัวเลือกในกรณีที่ไม่สามารถให้ยาในกลุ่ม colchicine หรือ NSAIDs ได้การใช้ยา corticosteroids สามารถใช้ได้ทั้งแบบฉีดเข้าข้อที่อักเสบหรือให้โดยวิธีการกินหรือฉีดเข้าหลอดเลือดดำ การฉีดเข้ากล้ามเนื้อ adrenocorticotropine hormone (ACTH)

ข้อเสียของยา คือ การเกิดข้ออักเสบกำเริบเมื่อหมดฤทธิ์ยา ( rebound effect ) ส่วนยาชนิด adrenocorticotropine hormone (ACTH) มีข้อเสียคือราคาแพง จะเห็นว่าการรักษาโรคเกาต์นั้น มีข้อจำกัดในยาแต่ละกลุ่มหลายประการโดยหลักๆคือในด้านผลข้างเคียง โรคร่วมของผู้ป่วย ราคา เป็นต้น ปัจจุบันมีการคิดค้นยาใหม่คือยาที่ออกฤทธิ์จำเพาะต่อ enzyme cyclooxygenase 2 ซึ่งมีข้อดีคือ ผลข้างเคียงน้อยกว่ายาในกลุ่ม conventional NSAIDs โดยเฉพาะทางด้านระบบทางเดินอาหาร ซึ่งมีการศึกษาในผู้ป่วย osteoarthritis, rheumatoid arthritis, post operative pain พบว่าได้ผลดีในการรักษา แต่ยังไม่เคยมีการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มโรคข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์จึงเป็นที่มาของการวิจัยนี้ ซึ่งอาจจะเป็นอีกหนึ่งทางเลือกในการรักษาโรคข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์ได้

### คำถามของการวิจัย (Research question)

คำถามหลัก ยาซีลีคอกซิบ (celecoxib) จะมีประสิทธิภาพในด้านลดอาการปวดในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์ได้หรือไม่

คำถามรอง 1. ยาซีลีคอกซิบ (celecoxib) จะมีประสิทธิภาพด้านลดอาการรวมในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์ได้หรือไม่

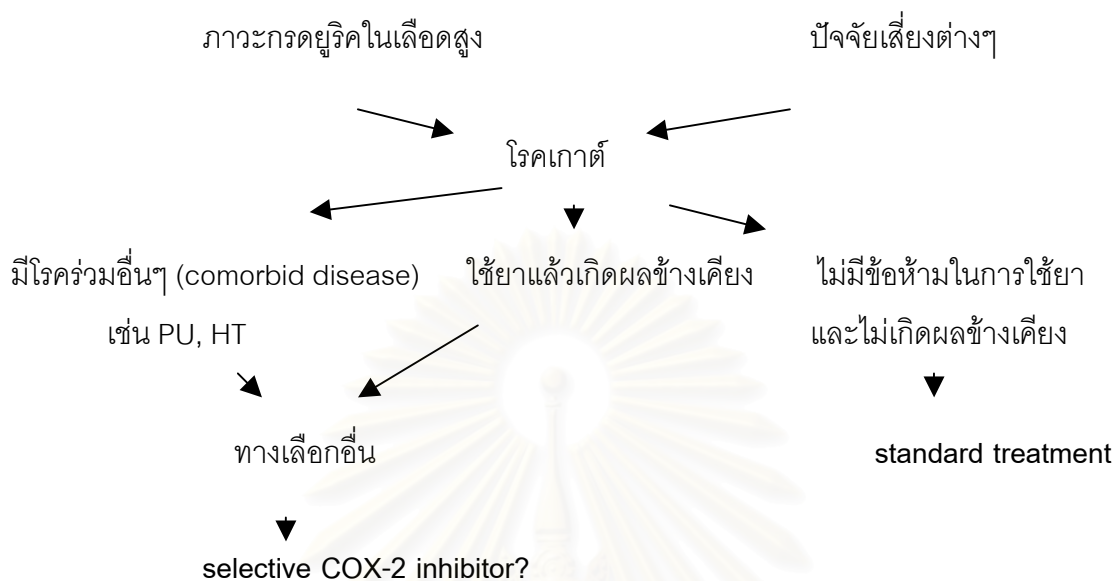
2. ผลข้างเคียงของการใช้ยา celecoxib มีอะไรบ้าง

### วัตถุประสงค์การวิจัย (Objectives)

วัตถุประสงค์หลัก เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยา celecoxib ในการรักษาอาการปวดในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์ (acute gouty arthritis)

วัตถุประสงค์รอง เพื่อศึกษาผลข้างเคียงของยา celecoxib ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์ (acute gouty arthritis)

### กรอบแนวคิดในการวิจัย (Conceptual framework)



### อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข (Obstacle)

1. ผู้ป่วยอาจได้รับการรักษามาก่อนจากแพทย์ที่ OPD, ER, IPD  
วิธีแก้ไข ประชาสัมพันธ์ ชี้แจงให้แพทย์รับทราบถึงการศึกษานี้และขอความร่วมมือ
2. กรณีผู้ป่วยนอกมารับการติดตามการรักษาลำบาก  
วิธีแก้ไข จะมีแบบฟอร์มให้ผู้ป่วยลงเวลาที่อาการดีขึ้นจนถึงหายสนิท

### ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้จากงานวิจัย (Expected benefit and application)

ประโยชน์ทางตรง เพื่อเป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์ที่ไม่เหมาะสมในการใช้ยากดภูมิ เช่น ใช้แล้วเกิดผลข้างเคียง เป็นต้น

ประโยชน์ทางอ้อม เป็นการศึกษาเบื้องต้นในการนำไปสู่การวิจัยอื่นๆ ต่อไป



## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (Review of the related literature)

โรคเกาต์หมายถึงโรคที่เกิดจากการสะสมของผลึกเกลือยูเรตตามเนื้อเยื่อของร่างกาย จัดเป็นโรคที่พบบ่อยในผู้ป่วยที่สูงอายุและเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญ เนื่องจากถ้าได้รับการวินิจฉัยและการรักษาที่ไม่ถูกต้องก็จะก่อให้เกิดปัญหาต่างๆตามมา ถ้าเป็นเรื้อรังก็อาจพบกับภาวะแทรกซ้อน เช่น โรคไต นิ่วในไต เป็นต้น

#### คำจำกัดความ (definition)

1. โรคเกาต์ (gout) คือโรคที่เกิดจากการสะสมของผลึกเกลือยูเรตตามเนื้อเยื่อของร่างกาย
2. ข้ออักเสบเฉียบพลันจากโรคเกาต์ (acute gouty arthritis) คือ ข้ออักเสบที่เกิดเนื่องจากการมีผลึกยูเรตคั่งในร่างกาย
3. ภาวะกรดยูริกในเลือดสูง (hyperuricemia) คือภาวะที่ระดับซีรั่มยูริกสูงกว่า 2 SD เมื่อเทียบกับค่าเฉลี่ยของประชากร โดยค่าปกติในชายประมาณ 3.4-7.0 mg/dl ในหญิงประมาณ 2.4-6.0 mg/dl

#### อุบัติการณ์ (incidence)

โรคเกาต์ (gout) พบประมาณร้อยละ 0.2-1.5 ของประชากรในประเทศสหรัฐอเมริกา อายุเฉลี่ยที่เป็นโรคเกาต์ (mean age at disease onset) คือ 47 ปี, ในเพศชายมักเป็นในผู้สูงอายุ ในเพศหญิงมักเป็นในช่วงวัยหมดประจำเดือน(post menopausal period) familial association พบว่าในครอบครัวของผู้ป่วยที่เป็นโรคเกาต์ (gout)จะมีสมาชิกในครอบครัวเป็นโรคเกาต์ร้อยละ 10-60

#### กลไกการเกิดโรค( pathogenesis)<sup>1</sup>

ประกอบด้วย 3 ขั้นตอนคือ

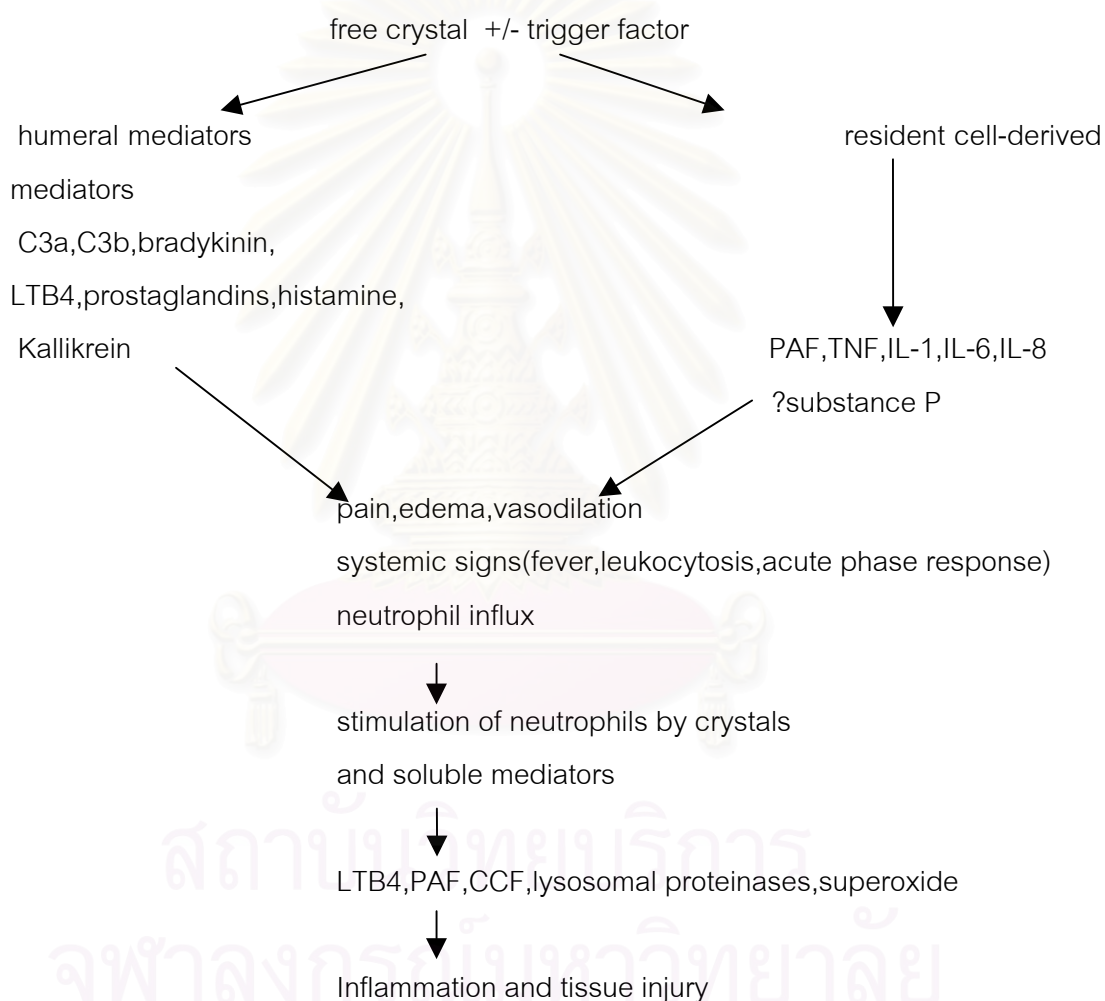
1. the development of hyperuricemia  
ระดับกรดยูริกในร่างกายของมนุษย์มีแหล่งที่มาได้จาก 2 ทาง คือทางอาหารและจากการสังเคราะห์ในร่างกาย(de novo) โดยผ่านทาง purine metabolism แล้วจะมีการขับออกทางไต ประมาณ 2 ใน 3 ส่วน, ทางระบบทางเดินอาหาร 1 ใน 3 ส่วน
2. the formation of urate crystal

เมื่อมีการเกิดระดับกรดยูริกในเลือดสูงแล้ว ก็จะมีการสร้างผลึกขึ้นมา กลไกการสร้างยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อกันว่าจะเกิดจากการมีระดับกรดยูริกเกินสภาวะอิ่มตัว (supersaturated) ใน tissue fluid เป็นหลัก และยังมีปัจจัยต่างๆที่เกี่ยวข้อง เช่น pH ,สภาพอุณหภูมิ (temperature) ,สภาพของเนื้อเยื่อ เป็นต้น

ซึ่งผลที่สุดก็จะเกิดการสะสมของผลึกยูเรตตามเนื้อเยื่อต่างๆ

### 3. the interaction between crystal and the inflammatory system

เมื่อมีผลึกยูเรตในเนื้อเยื่อแล้ว ต่อมาก็จะมีปัจจัยบางอย่างที่มากกระตุ้นให้ผลึกหลุดออกมาจากเนื้อเยื่อ แล้วก็จะก่อให้เกิดการกระตุ้นขบวนการต่างๆตามมาดังรูป



:Schematic outline of possible events leading to acute urate crystal-induced articular inflammation

spontaneous resolution in acute gout<sup>2</sup>

ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์ ถ้าไม่ได้รับการรักษาก็สามารถที่จะดีขึ้นได้เอง (spontaneous resolution) ภายในช่วงเวลา 1 ถึง 2 สัปดาห์ กลไกยังไม่ทราบแน่ชัด มีกลไกที่มีผู้อธิบายไว้ดังนี้

- 1 neutrophil apoptosis
- 2 tachyphylaxis to inflammatory mediators
- 3 ? change in the balance of antiinflammatory mediators
  - IL-1 receptor antagonist
  - TGF- $\beta$
  - Soluble TNF and Fc receptors
  - Peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) subtypes ( $\alpha, \gamma$ )
- 4 crystal clearance and (?) decreased crystal inflammatory potential (secondary to bound apoB, apoE)
- 5 inactivation of mediators (e.g. peptidases)

### CLASSIFICATION OF HYPERURICEMIA AND GOUT <sup>3</sup>

ได้มีการแบ่งชนิดของภาวะกรดยูริกในเลือดสูงตามกลไกการเกิดดังนี้

#### Primary

- Molecular defects undefined
  - Underexcretion (90 % of primary gout)
  - Overproduction (10 % of primary gout)
- Associated with specific enzyme defects
  - PRPP synthetase variants; increased activity
  - HPRT deficiency, partial

#### Secondary

- Associated with increased purine
  - Biosynthesis de novo
  - HPRT deficiency 'virtually complete'
- Glucose-6-phosphatase deficiency or absence

Fructose-1-phosphate aldolase deficiency

Associated with increased ATP degradation

Associated with increased nucleic acid turnover

Associated with decreased renal excretion of uric acid

Idiopathic

#### การวินิจฉัยโรคเกาต์ (DIAGNOSIS OF GOUT) <sup>4</sup>

การวินิจฉัยโรคเกาต์นั้นอาศัยทั้งประวัติ การตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ ในบทความนี้จะกล่าวถึงบทบาทในแต่ละด้าน ดังนี้

##### role of clinical

ผู้ป่วยโรคเกาต์สามารถที่จะมาด้วยอาการต่างๆ ได้หลายแบบเช่นมาด้วยปวดข้อ, มาด้วยตุ่มก้อน และอื่นๆ การวินิจฉัยโรคจากอาการทางคลินิกนั้น อาจเกิดความผิดพลาดได้ อย่างไรก็ตามได้มีผู้เคยทำการศึกษาไว้และได้ทำการรวบรวมเกณฑ์การวินิจฉัยไว้

เกณฑ์ของ Wallace <sup>5</sup> โดยมี 6 ข้อใน 12 ข้อ ดังนี้

- 2.1 maximum inflammation developed within 1 day
- 2.2 more than one attack of acute arthritis
- 2.3 monoarticular arthritis
- 2.4 joint redness observed
- 2.5 first metatarsophalangeal joint pain or swollen
- 2.6 unilateral attack involving first metatarsophalangeal joint
- 2.7 unilateral attack involving tarsal joint
- 2.8 suspected tophus
- 2.9 hyperuricemia
- 2.10 asymmetric swelling within a joint (roentgenogram)
- 2.11 subcortical cysts without erosion (roentgenogram)
- 2.12 negative culture of joint fluid for microorganism during attack of joint inflammation

##### role of crystal identification

การพบผลึกยูเรต (urate crystal) ถือเป็นมาตรฐานในการวินิจฉัยโรคเกาต์ สามารถพบได้ในข้อที่มีการอักเสบและที่ไม่มีการอักเสบ รวมถึงตุ่มก้อน (tophi) ด้วย

ลักษณะผลึก เป็นผลึกรูปแท่ง(rod shape) หรือเข็ม(needle shape) อยู่ในหรือนอกเซลล์เม็ดเลือดขาว เมื่อนำไปดูด้วยกล้อง polarized light microscope จะพบลักษณะ strongly negative birefringent (parallel –yellow, perpendicular-blue)

### ความน่าเชื่อถือของการตรวจน้ำไขข้อ

ปัญหาในทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับการตรวจที่พบบ่อยคือ

- 1 ข้อบางตำแหน่งเจาะค่อนข้างยาก เช่น interphalangeal joints เป็นต้น
- 2 การตรวจน้ำไขข้อต้องตรวจทันที การล่าช้าจะทำให้โอกาสในการตรวจพบน้อยลงไป
- 3 ความผิดพลาดในการดูผลึก

#### role of serum uric acid

ระดับ serum uric acid มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเกาต์ ตามที่มีผู้ศึกษาไว้ดังนี้

#### incidence of gout in relation to serum uric acid level

serum uric acid(mmol/l)	incidence rate (per 1000 human-years)	5-year cumulative incidence(%)
<0.36	0.8	0.5
0.36-0.41	0.9	0.6
0.42-0.47	4.1	2.0
0.48-0.53	8.4	4.1
0.54-0.59	43.2	19.8
>0.60	70.2	30.5

นั่นคือการมีภาวะกรดยูริกในเลือดสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคเกาต์แต่พบว่าผู้ป่วยขณะที่มีข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์นั้น มีระดับกรดยูริกในเลือดปกติได้ถึงร้อยละ 40และพบว่า มีระดับกรดยูริกต่ำได้บ่อย

ระดับ serum uric acid ยังมีปัจจัยที่เกี่ยวข้องหลายอย่างเช่น การเปลี่ยนแปลงของระดับกรดยูริกในช่วงวัน (สูงเวลาเช้า , ต่ำเวลาเย็น), วิธีการเก็บ, ปัจจัยกวนต่างๆ (ขนาดของร่างกาย, ความเครียด, การออกกำลังกาย, โรคร่วม, ยา), ผลบวกและผลลบ

นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่มีกรดยูริกในเลือดสูง จะมีแค่ประมาณร้อยละ 10-15 ที่เป็นโรคเกาต์

ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีอาการข้ออักเสบเฉียบพลันจากโรคเกาต์ ระดับ serum uric acid ไม่ได้ช่วยในการวินิจฉัยโรค

### role of urine uric acid

การมีภาวะ hyperuricosuria จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด renal stone การใช้ทางคลินิกนั้นเพื่อ

1. เพื่อประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดนิ่ว (identify overexcretors to determine risk of stone formation)

2. เพื่อประเมินความผิดปกติทางพันธุกรรม ( identify genetic defects, influence of overexcretion on therapy of gout)

วิธีการใช้ทางคลินิกมีดังนี้<sup>6</sup>

1. การเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ( urine uric acid in 24 hours)

ค่าปกติในเพศหญิง 250-750 mg/24 hrs

ค่าปกติในเพศชายอาจพบได้ถึง 800 mg/24 hrs

2. ค่าสัดส่วนของระดับกรดยูริกต่อครีเอตินีน ( the ratio of uric acid to creatinine in morning samples)

ใช้เป็นการตรวจกรองภาวะความผิดปกติทางเอนไซม์

ในผู้ป่วยโรคเกาต์จะมีค่า ratio 0.15-0.73

ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของเอนไซม์ ( complete hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency)จะมีค่า ratio 1.98-5.35

in patient with partial hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency – ratio 0.62-2.00

นอกจากนี้การตรวจยังมีปัจจัยกวนจากเหตุอื่น ๆ อีกเช่น ยา (vitamin c, warfarin, diuretic) contrast media เป็นต้น

การประเมินปัญหาของผู้ป่วย ในทางคลินิกสามารถจะจำแนกผู้ป่วยเป็นกลุ่มๆ ได้ดังนี้

### 1. ผู้ป่วยที่มีระดับกรดยูริกในเลือดสูงโดยไม่แสดงอาการ (asymptomatic hyperuricemia)

คือภาวะที่ผู้ป่วยมีระดับกรดยูริกในเลือดสูงโดยไม่มีอาการทางคลินิก

ความน่าสนใจคือในภาวะนี้จะก่อให้เกิดปัญหาอะไรตามมา ได้มีผู้ศึกษาไว้ดังนี้

ตารางที่ 1 asymptomatic hyperuricemia :8-10 years study<sup>7</sup>

	No	azotemia	stone
Asymptomatic hyperuricemia	113	2(1.8%)	3(2.6%):1/295 patient/year
Normouricemia	193	4(2.1%)	2(1.0%):1/852 patient/year
gout			15(8.9%):1/114 patient/year

## ตารางที่ 2 persistent hyperuricemia for 40 years<sup>8</sup>

Uric acid $\geq$ 3 SD.	Cr 0.53 mg/d; in female Cr 0.69 mg/dl in male
Uric acid $\geq$ 6 SD	female 10.1 mg/dl Cr 2.0 mg/dl Male 12.9 mg/dl Cr 2.7 mg/dl

นอกจากนี้ ภาวะที่มีระดับกรดยูริกในเลือดสูงยังเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะแทรกแรกเกิดน้ำหนักน้อย (low birth weight) ในมารดาที่มีระดับกรดยูริกในเลือดสูง<sup>9</sup>

มีการศึกษาพบว่าในเพศหญิงที่มีระดับกรดยูริกในเลือดสูงจะมีความสัมพันธ์กับอัตราการตายจากทุกสาเหตุและจากโรคหัวใจขาดเลือดด้วย<sup>10,11</sup>

## 2. ผู้ป่วยที่มีระดับกรดยูริกในเลือดสูงโดยแสดงอาการ (symptomatic hyperuricemia)

อาการแสดงทางคลินิกของผู้ป่วยที่มีภาวะกรดยูริกในเลือดสูงทำให้เกิดเป็นโรคเกาต์ ซึ่งเกิดจากการสะสมของผลึกยูเรตตามเนื้อเยื่อต่างๆ อาการแสดงมาได้หลายแบบ อาจแบ่งได้เป็นกลุ่มๆ ดังนี้

### 1.gouty arthritis

อาการของข้อจะเป็นแบบฉับพลันเป็นๆหายๆและจะมีตัวกระดูกสันหลังให้เกิดอาการ ในรายที่เป็นมานานๆและไม่ได้รับการรักษาก็อาจเป็นแบบหลายข้อได้

### 2.tophi and complication from tophi

ก่อนโทฟัสเกิดจากการมีระดับกรดยูริกสูงนานๆแล้วเกิดการสะสมที่ไตผิวหนัง ถ้าไม่ได้รับการรักษาก็จะโตขึ้นเรื่อยๆและอาจแตกเป็นแผลมีการติดเชื้อได้ นอกจากนี้อาจเป็นที่ต่างๆ และทำให้เกิดแผลจากการกดทับได้

### 3.complication from gout

#### 3.1 acute uric acid nephropathy

เป็นการตกผลึกของกรดยูริกในท่อไต (collecting tubule) ซึ่งมีความสัมพันธ์กับระดับกรดยูริกในปัสสาวะ ความเข้มข้นของปัสสาวะ ความเป็นกรดของปัสสาวะ ภาวะนี้อาจทำให้เกิดไตวายฉับพลันได้ การวินิจฉัยภาวะนี้จะพบในภาวะที่มีการแตกสลายของเซลล์มากขึ้น ปัสสาวะออกน้อย ระดับกรดยูริกในเลือดสูงและมีการขับกรดยูริกทางปัสสาวะมากขึ้น<sup>12</sup> ภาวะนี้มักพบในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งของเม็ดเลือดหรือต่อมน้ำเหลืองที่ได้รับยาเคมีบำบัด

#### 3.2 nephrolithiasis

เป็นนิ่วที่เกิดจากกรดยูริกในทางเดินปัสสาวะมีความสัมพันธ์กับระดับกรดยูริกในเลือดและปัสสาวะ ปัจจัยเสี่ยงในการเกิด uric acid stone คือ<sup>13</sup>

persistent acidic urine

gout

myeloproliferative disorder

การใช้ยาขับกรดยูริก

นอกจากนี้มีการศึกษาพบว่ากลไกการเกิดโรคเกาต์กับการเกิด uric acid stone นั้นมีกลไกการเกิดที่ร่วมกันอยู่<sup>14</sup>

#### 3.3 urate nephropathy

เกิดจากการมีผลึกยูเรตตกผลึกในบริเวณอินเทอร์สตีเซียม (interstitium) ของไตทำให้เกิดภาวะ interstitial nephritis อาการจะค่อยเป็นค่อยไป ผลสุดท้ายจะเกิดไตวายเรื้อรัง

วัตถุประสงค์ของการรักษามีดังนี้

1. เพื่อระงับการอักเสบของข้อในระยะเวลาที่มีการอักเสบเฉียบพลัน
2. เพื่อป้องกันไม่ให้ข้ออักเสบซ้ำ
3. เพื่อควบคุมระดับกรดยูริกในเลือด
4. เพื่อควบคุมโรคที่พบร่วม เช่น เบาหวาน ความดันโลหิตสูง เป็นต้น
5. รักษาภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น

ภาวะที่อาจจะทำให้ลักษณะทางคลินิกของโรคเกาต์เปลี่ยนไป (situations in which the clinical features of gout are altered)<sup>4</sup>



### 1.โรคเกาต์ในผู้หญิง ผู้สูงอายุ (gout in women and in elderly)

ผู้ป่วยที่สูงอายุมักจะพบมีโรคร่วมได้บ่อย(เช่นภาวะไตทำงานบกพร่อง ) มีการใช้ยาหลายชนิด (เช่น diuretic ,aspirin) ดังนั้นผู้ป่วยจะพบว่ามึลักษณะ ที่มีการเกิดก้อนโทฟัสได้เร็วขึ้น

### 2.โรคเกาต์ที่เป็นชนิดหลายข้อ (polyarticular gout)

จะพบได้ในผู้ป่วยที่เป็นโรคเกาต์มานาน อาจทำให้วินิจฉัยผิดพลาดได้บ่อยว่าเป็นโรครูมาตอยด์(rheumatoid arthritis) และพบว่าผู้ป่วยมีใช้ร่วมด้วยได้บ่อย(ประมาณ 50 %)

### 3.โรคเกาต์ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำงานบกพร่อง (gout in the presence of renal failure)

เนื่องจากการมีภาวะ renal failure จะทำให้การขับกรดยูริกทางไตได้น้อยลง จึงมักพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีกรดยูริกในเลือดสูง (hyperuricemia) แต่การเกิดเป็นโรคเกาต์นั้นพบไม่บ่อย

การใช้ยาบางอย่างในผู้ป่วยกลุ่มนี้ก็อาจมีผลต่อระดับกรดยูริกในเลือดได้ เช่น diuretic เป็นต้น

การรักษาที่มีผลต่อระดับกรดยูริกในเลือดได้เช่นกัน เช่นการทำ hemodialysis

### 4.โรคเกาต์ในผู้ป่วยที่มีข้อเทียม (gout following joint replacement)

ในผู้ป่วยที่มีข้อเทียม แล้วมีข้ออักเสบ ก็มีรายงานว่า เป็นจากโรคเกาต์ได้เช่นกันและมีรายงานว่า เป็นทั้งข้ออักเสบจากเกาต์และข้ออักเสบติดเชื้อได้

### 5.โรคเกาต์และโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (gout and rheumatoid arthritis)

มีการพบว่าโรคเกาต์และรูมาตอยด์ นั้นพบร่วมกันน้อยกว่าการพบโดยโอกาส (by chance) ซึ่งยังไม่ทราบเหตุผล

### การตรวจร่างกาย (physical examination)

1. vital sign เช่นการตรวจพบมีไข้ อาจพบได้ในผู้ป่วยโรคเกาต์ได้
2. การตรวจข้อ มีการอักเสบหรือไม่ ความรุนแรง จำนวนข้อ รวมถึงเนื้อเยื่อรอบๆข้อ
3. การตรวจผิวหนัง มีก้อน tophus หรือไม่, มีแผลหรือไม่
4. การตรวจระบบอื่นๆ เนื่องจากอาจเป็นสาเหตุหรือเป็นผลจากโรคเกาต์

### การตรวจทางห้องปฏิบัติการ(laboratory)

1. การตรวจเบื้องต้น เช่น CBC
2. การตรวจเพื่อการวินิจฉัยโรคเกาต์ เช่น การตรวจ serum uric acid, joint fluid analysis
3. การตรวจเพื่อหาโรคร่วม(associated disease) เช่น เบาหวาน ความดันโลหิตสูง
4. การตรวจเพื่อประเมินภาวะแทรกซ้อนจากโรคเกาต์ เช่น การตรวจ BUN,Cr เป็นต้น

### การตรวจทางรังสีวินิจฉัย( x-ray)

ลักษณะทางรังสีของโรคเกาต์:

- extraarticular erosion with overhanging edges of cortex
- intraarticular erosion
- tophi (soft tissue deposition of urate crystals)
- absence of osteoporosis
- relative absence of joint space narrowing
- subperiosteal bone apposition
- intraosseous calcification
- predilection of first metatarsophalangeal joints

### การป้องกันโรคเกาต์

- 1.การตรวจกรองหาผู้ป่วยที่มีภาวะกรดยูริคในเลือดสูง(screening for hyperuricemia)
- 2.การป้องกันการเกิดโรคเกาต์(prevent development of gout)
- 3.การป้องกันการเกิดภาวะซ้ำอีกเสบก้ำเรื้อรัง(prevent relapse, further attack)
- 4.การป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากโรคเกาต์(prevent complication from gout)

### ยาที่ใช้ในการรักษาโรคเกาต์(drug therapy in gout) <sup>3,15</sup>

## 1. antiinflammatory drug

ยาในกลุ่มนี้จะมีบทบาทในช่วงที่มีการอักเสบเกิดขึ้น เช่น การมีข้ออักเสบ จะมีประสิทธิภาพในการลดอาการอักเสบ (ปวด บวม แดง ร้อน) กลไกการออกฤทธิ์ก็ขึ้นกับแต่ละชนิดของยานั้นๆ

### 1.1 colchicine <sup>16</sup>

เป็นยาที่สกัดจากพืช *Colchicum autumnale* ออกฤทธิ์ยับยั้ง leukocyte migration and phagocytosis

pharmacology: onset of action 6-12 hr

peak effect: 24-48 hrs หลังให้ยา dose แรก

hepatic biotransformation

eliminate via renal(10-20%) and hepatic route

ข้อบ่งชี้ในการใช้ (indication)

รักษาภาวะข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์

ป้องกันการกำเริบของโรคข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์

ขนาดยา (dose):

in acute gout: oral 0.5-0.6 mg ทุก 1-2 ชั่วโมงจนกว่าอาการจะดีขึ้นหรือเกิดผลข้างเคียงจากยา (nausea or diarrhea) หรือขนาดยาสูงสุด (8 mg).

IV เริ่ม 1-2 mg ซ้ำๆ หลังจากนั้นให้ 0.5 mg ทุก 6 ชั่วโมงจน

ได้ขนาดรวม 2-4 mg .

In prophylaxis of gout: oral 0.5-0.6 mg วันละ 1-2 ครั้ง

ข้อห้ามใช้ (contraindication)

ภาวะไวต่อยาโคลชิซิน(hypersensitivity to colchicine)

ภาวะไตทำงานบกพร่องรุนแรง(severe renal impairment)

ภาวะตับทำงานบกพร่องรุนแรง(severe hepatic impairment)

ข้อควรระวัง (precaution):

in renal or hepatic impairment อาจต้องพิจารณาลดขนาดยา

ผลข้างเคียง (adverse effects):

ที่พบบ่อย: nausea, vomiting, GI cramp, diarrhea

ที่พบน้อย: neuropathy, myopathy, rash, bone marrow suppression,

hepatic damage, alopecia

มีรายงานพบว่าการใช้ยา colchicine intravenous form ทำให้เกิดภาวะระบบไหลเวียนล้มเหลวได้ (cardiovascular collapse)<sup>17,18</sup> ดังนั้นในปัจจุบัน การให้ยาในรูปแบบนี้ไม่เป็นที่นิยมและยานี้ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย  
pregnancy risk: C

## 1.2 non steroidal antiinflammatory drug (NSAIDs)

เป็นยาต้านการอักเสบที่ไม่จำเพาะ สามารถใช้ระงับการอักเสบได้ค่อนข้างดี ใช้ได้ในหลายๆ

โรค

ปัจจุบันอาจแบ่งกว้างๆ ได้ดังนี้

1. conventional NSAIDS เช่น indomethacin, diclofenac, naproxen เป็นต้น เราสามารถเลือกใช้ยาได้หลายตัวในกลุ่มนี้ ตัวอย่างเช่น

1.1 indomethacin เริ่ม 100-200 mg/d โดยแบ่งให้วันละ 3-4 ครั้ง ต่อมาให้ 100 mg/d จนกว่าอาการจะหายสนิท

1.2 ibuprofen เริ่ม 800 mg ทุก 8 ชั่วโมงในวันแรก ต่อไปให้ 400 mg ทุก 6 ชั่วโมง

1.3 naproxen เริ่ม 750 mg ในครั้งแรก ต่อไปให้ 500 mg BID

1.4 piroxicam เริ่ม 20 mg วันละ 2 ครั้งในวันแรก ต่อไปให้ 20-40 mg/d

1.5 sulindac เริ่ม 300 mg ครั้งแรก ต่อไปให้ 150 mg ทุก 12 ชั่วโมง

1.6 diclofenac ให้ขนาด 150 mg/d แบ่งให้วันละ 3-4 เวลา

ข้อเสียของยาในกลุ่มนี้คือมีผลข้างเคียงค่อนข้างมาก เช่น ระคายเคืองต่อทางเดินอาหาร ภาวะเกลือและน้ำคั่ง เป็นพิษต่อไต เป็นพิษต่อตับ โดยผลข้างเคียงนี้เป็นผลมาจาก systemic effects จากยา ดังนั้นการใช้ยาในรูปแบบต่างๆ (ทางการกิน ทางการฉีด) ก็มีผลข้างเคียงเช่นกัน

2. selective COX-2 inhibitor เช่น meloxicam, nimesulide, celecoxib, rofecoxib ยาในกลุ่มนี้มีฤทธิ์ในการยับยั้ง COX-2 มากขึ้น ผลต่อ COX-1 ลดลง ทำให้มีผลข้างเคียงจากยาน้อยลง เช่นผลต่อ GI irritation การศึกษาในขณะนี้พบว่าได้ผลในผู้ป่วยกลุ่ม RA, OA, postoperative pain, dysmenorrhea ยาในกลุ่มนี้มีประสิทธิภาพในการต้านการอักเสบ ข้อดีคือมีผลข้างเคียงน้อยกว่ายา NSAIDS กลุ่มเดิมๆ ล่าสุดมีการศึกษาการใช้ยาในผู้ป่วย acute gouty arthritis 150 คน โดยใช้ยา etoricoxib 120 mg once daily เทียบกับ indomethacin 50 mg orally three times daily พบว่าประสิทธิภาพของยา etoricoxib ไม่ต่างจากยา indomethacin แต่มีผลข้างเคียงน้อยกว่า<sup>19</sup>

## 1.3 corticosteroid<sup>3,15</sup>

เป็นยาที่ออกฤทธิ์ในกระบวนการอักเสบได้หลายระดับ เช่นการยับยั้งเอนไซม์ phospholipase-A<sub>2</sub> ซึ่งเป็นตัวที่มีบทบาทสำคัญ และยังเป็นยาที่มีผลข้างเคียงมากมาย ดังนั้นการใช้จึงต้องพิจารณาให้รอบคอบ การใช้ในโรคเกาต์นั้นหลายวิธีดังนี้ intraarticular steroid-- เหมาะในผู้ป่วยที่ข้ออักเสบ 1-2 ข้อ,ผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการใช้ colchicine, NSIADS <sup>20</sup> ขนาดยาที่ใช้ triamcinolone acetonide or methylprednisolone 40 mg for large joint, 20 mg for small joint or bursae จะออกฤทธิ์ภายใน 12 ชั่วโมงหลังให้ยา

systemic steroid-มีที่ใช้ในบางกรณีที่ไม่สามารถให้ยาอื่นได้เช่นมีข้ออักเสบหลายๆข้อและมีข้อห้ามในการใช้ยา NSIADS เป็นต้น ข้อควรระวังคือเมื่อหมดฤทธิ์ยาอาจเกิด rebound effect ได้จึงต้องค่อยๆลดยาและให้ยาที่ป้องกันเช่น colchicine ด้วย

ข้อเสียของยาในกลุ่มนี้เช่นในภาวะที่ผู้ป่วยมีการติดเชื้ออาจทำให้เชื้อกระจายมากขึ้น,อาจทำให้ผู้ป่วยที่มีโรคอื่นร่วมด้วยมีอาการแย่ลงเช่น DM,Hypertension เป็นต้น

ขนาดยาที่ใช้ prednisolone 20-30 mg/d แล้วลดขนาดลงช่วง 7-10 days หรือใช้ triamcinolone acetonide 60 mg IM.

ข้อห้ามใช้ (contraindication): hypersensitivity to glucocorticoid preparation

ข้อควรระวังในการใช้ (precaution): diabetes, hypertension, immunosuppression, osteoporosis, infection, peptic ulcer, cirrhosis.

ผลข้างเคียง (adverse effects): cushingoid appearance, weight gain, skin fragility, edema, bruising, diabetes, hypertension, atherosclerosis, cataracts, hypokalemia, insomnia, mood swings, suppression hypothalamo-pituitary-adrenal axis.

pregnancy risk: C

1.4 ACTH (adenocorticotrophic hormone)

ขนาดยาที่ใช้ 40-80 USP units IM q 12 hrs as needed

ยานี้มีข้อเสียคือ ราคาแพง

## 2.urate lowering agents <sup>15</sup>

ยาในกลุ่มนี้มีจุดประสงค์เพื่อลดระดับกรดยูริกในเลือด ซึ่งจะเป็นการลดปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคเกาต์ มีการศึกษาพบว่าการมีระดับกรดยูริกในเลือด  $\leq 6$  mg/dl จะช่วยป้องกันการเกิดโรคเกาต์ได้ <sup>21</sup>

### 2.1 uricosuric drugs

ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์โดยเพิ่มการขับกรดยูริกทางไตมากขึ้น (uricosuric) ออกฤทธิ์ที่ท่อไตส่วนต้น (proximal tubule) ยาในกลุ่มนี้มีหลายตัวได้แก่

### 2.1.1 probenecid

ขนาดยาที่ใช้: เริ่ม 250 mg BID ในสัปดาห์แรก หลังจากนั้นเพิ่มเป็น 500 mg BID , ค่อยๆเพิ่มจนได้ระดับ maintenance dose 1-3 g/d in divided dose

ข้อห้ามในการใช้: hypersensitivity to probenecid, renal impairment, nephrolithiasis

ข้อควรระวัง: peptic ulcer, concurrent penicillin used

ผลข้างเคียง (adverse effects) : ที่พบบ่อย: nausea, vomiting, headache  
ที่พบบ่อย: rash, itch, allergy, precipitate  
gouty attack, leukopenia, aplastic anemia, urate nephropathy, nephrotic syndrome

### 2.1.2 sulfinpyrazone

ขนาดยาที่ใช้: 100 mg BID ,maximum dose 800 mg/d

ข้อห้ามในการใช้: hypersensitivity to sulfinpyrazone, renal failure, gouty nephropathy, bone marrow depression, hyperuricemia of cancer

ข้อควรระวัง: ในผู้ป่วย renal impairment, peptic ulcer disease

ผลข้างเคียง (adverse effects) : ที่พบบ่อย: nausea, vomiting, cramp  
ที่พบบ่อย: rash, dizziness, anemia,

leukopenia, hepatitis, nephrotic syndrome

### 2.1.3 benzbromarone<sup>22,23</sup>

เป็นยาที่ลดระดับกรดยูริกในเลือดได้ดี โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีการขับกรดยูริกทางปัสสาวะน้อย (underexcretion of urate) ที่มีหน้าที่ของไตค่อนข้างดี ( creatinine clearance  $\geq$  30 ml/min)

ขนาดยาที่ใช้: 25-100 mg/d OD

## 2.2 xanthine oxidase inhibitors<sup>15</sup>

ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์โดยยับยั้งเอนไซม์ xanthine oxidase ทำให้การสร้างกรดยูริกลดลง ยาในกลุ่มนี้คือ allopurinol มีข้อบ่งชี้ในการใช้คือ

- ผู้ป่วยที่มีภาวะการสร้างกรดยูริกมากเกินไป (overproducer)
- ผู้ป่วยที่มีก้อนโทฟัส (tophus) หรือนิ่ว (uric acid stone)

- ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง (renal impairment)
- ใช้ในการป้องกันภาวะ acute uric acid nephropathy ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด

ขนาดยาที่ใช้: เริ่ม 100 mg daily หลังจากนั้นค่อยๆเพิ่มจนได้ระดับ maintenance dose 200-300 mg/d อาจเพิ่มได้ถึง 600mg/d

ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำงานบกพร่อง พิจารณาปรับขนาดยาตาม creatinine clearance

ข้อห้ามในการใช้: prior hypersensitivity to allopurinol

ข้อควรระวัง: elderly, patients on diuretic, renal impairment, concurrent azathioprine or mercaptopurine used.

Pregnancy risk: C

## การรักษาเสริมในโรคเกาต์(complementary therapy in gout)

### 1.อาหารกับโรคเกาต์ (diet and gout)

อาหารบางชนิดมีผลต่อการกำเริบของโรคเกาต์ ได้แก่อาหารที่มียูเรตสูง เช่น ยอดผักต่างๆ แอลกอฮอล์ เครื่องในสัตว์ สัตว์ปีก เป็นต้น การให้การควบคุมอาหารก็เป็นหลีกเลี่ยงปัจจัยกระตุ้นในการเกิดโรคเกาต์ได้

### 2.การใช้ความเย็น (ice therapy)

ได้มีการศึกษาการใช้น้ำแข็งมาช่วยในการรักษา acute gouty arthritis ในผู้ป่วย 19 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกได้รับยาoral prednisolone 30 mg taper to 0 over 6 days and colchicine 0.6 mg/dayและice therapy(local application) กลุ่มที่สองได้รับยาเหมือนกลุ่มแรก แต่ไม่ได้ ice therapy พบว่ากลุ่มที่ได้การรักษาด้วยความเย็น รวมด้วยจะลดความเจ็บปวดได้มากกว่า กลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยความเย็นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(significance,p=0.021)<sup>24</sup>

### 3.การผ่าตัด( surgery)

ในทางคลินิก จะพบได้บ่อยว่าผู้ป่วยบางรายมีก้อนโทฟัส(tophus) ขนาดใหญ่,จำนวนมาก การใช้ยาสามารถทำให้ก้อนเหล่านี้ยุบได้แต่ใช้เวลานาน ผู้ป่วยหลายๆรายก็ต้องการให้ผ่าตัดออก จะสามารถทำได้หรือไม่

ได้มีการศึกษาผู้ป่วย 45 รายที่ได้รับการผ่าตัดก้อน tophus ออก ด้วยข้อบ่งชี้ในการผ่าตัด คือ sepsis control in infected or ulcerated tophi 51%, mechanical problem 27%, pain control 4% พบว่าหลังผ่าตัด 47% ผู้ป่วยไม่มีภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดและแผลหายดีภายในเวลา 1 สัปดาห์, 53% ผู้ป่วยมีภาวะแผลหายช้า (delayed wound healing) และในผู้ป่วยกลุ่มนี้ 67% มี infected or ulcerated tophi ก่อนการผ่าตัด ดังนั้นสรุปได้ว่าการผ่าตัดก้อน tophus มีอัตราการเกิด complication สูง โดยเฉพาะถ้ามีการติดเชื้อก่อนการผ่าตัด<sup>25</sup>

### CELECOXIB (CELEBREX<sup>®</sup>)

จัดเป็นยาในกลุ่ม selective COX-2 inhibitor ที่มีฤทธิ์ยับยั้ง COX-2 เหนือกว่า COX-1 ขนาดที่ใช้ในการรักษา (therapeutic dose) ได้รับการรับรองโดย FDA ของสหรัฐอเมริกาตั้งปี<sup>26</sup>

ปี 1998 for treatment RA , OA

ปี 1999 for reduction in number of adenomatous colorectal polyps in familial adenomatous polyposis

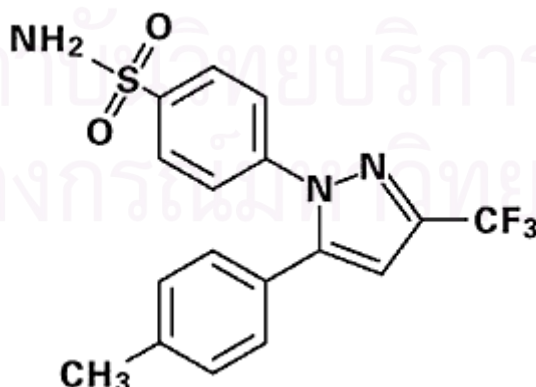
ปี 2001 for acute pain and dysmonorrhea

ดังนั้นจะเห็นว่ายานี้เป็นยาที่มีประโยชน์ในทางคลินิกหลายประการ

สูตรโครงสร้าง

มีชื่อทางเคมีคือ 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]

benzenesulfonamide



คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์(pharmacodynamic)



celecoxib สามารถจะยับยั้ง COX-2 มากกว่า COX-1 ถึง 375 เท่า (  $IC_{50}$  ratio of COX-2/COX-1 = 0.0026) สามารถสรุปฤทธิ์ของยานี้ได้ดังนี้

1. ยับยั้งเอนไซม์ cyclo-oxygenase enzyme 2 มากกว่า cyclo-oxygenase enzyme 1 ที่ระดับที่ใช้ในการรักษา (100-400 mg)
2. กดการสังเคราะห์พรอสตาแกลนดิน (  $PGE_2$  )
3. ที่ระดับมากกว่าขนาดที่ใช้ในการรักษาจะกดระดับของ thromboxan (  $TxB_2$  )
4. ฤทธิ์ต้านการอักเสบและลดปวด (antiinflammatory and analgesic effects) ยานี้มีฤทธิ์ลดการอักเสบและลดปวดได้เทียบเท่ากับกลุ่มเก่า (conventional NSAIDs)
5. ฤทธิ์ต่อการเกิดแผล (ulcerogenic effects)<sup>27</sup> มีการศึกษาที่สำคัญที่เกี่ยวข้องดังนี้

: endoscopic studies : การศึกษาในผู้ป่วย rheumatoid arthritis 529 คน เป็นเวลา 12 สัปดาห์ โดยใช้ยา celecoxib 100, 200, 400 mg twice daily; naproxen 500 mg twice daily; placebo พบว่า incidence of ulcer at 12 weeks ใน naproxen=26%, celecoxib= 4-6% , placebo=4% (statistical significance)

: the CLASS study : ศึกษาผู้ป่วย OA(73%), RA(27%) 7968 คนโดยใช้ยา ibuprofen 800 mg TID; diclofenac 75 mg BID; celecoxib 400 mg BID ผลพบว่า

rate of ulcer complications per100 patient-years = 0.7%for celecoxib and 1.0% for non-selective NSAIDs ( $p=0.45$ )

rate per 100 patient-years of combined ulcer complication and symptomatic ulcers in celecoxib = 1.9%, in ibuprofen= 2.8% ( $p= 0.04$ ).

6. ผลต่อเกล็ดเลือด ( platelet function)

มีการศึกษาพบว่าให้ยา celecoxib 600 mg twice daily ไม่มีผลต่อ collagen- and arachidonate-induced platelet aggregation or bleeding time ในมนุษย์

7. ผลต่อหน้าที่ของไต<sup>28</sup>

เนื่องจากในภาวะปกติจะมีหลายกลไกที่ควบคุมหน้าที่ของไตแต่ในภาวะที่ compromised renal function ตัว prostaglandins จะมีบทบาทมาก ที่สำคัญคือ

7.1  $PGE_2$  have role in decrease sodium reabsorption

7.2 prostacycline have role in increase potassium excretion and renal hemodynamics ดังนั้น การให้ยา celecoxib ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ จึงอาจจะทำให้เกิดผลที่ตามมาคือ บวม (sodium retention), ระดับ potassium สูง โดยเฉพาะผู้ป่วย

ที่มีปัญหาทางไตหรือใช้ยาที่มีผลต่อไต, ความดันโลหิตเพิ่มสูงขึ้น, ไตวายเฉียบพลัน(acute renal failure) เป็นต้น

มีการศึกษาที่สำคัญดังนี้

celecoxib and GFR: พบว่า หลังให้ยา celecoxib 200, 400 mg จะมีการลดลงของค่า GFR เล็กน้อยที่ประมาณ 1-2 ชั่วโมง หลัง 2 ชั่วโมงค่า GFR จะเริ่มกลับสู่ค่าเดิม ผู้ทำการศึกษาสรุพบว่า celecoxib จะมีผลต่อ renal function เหมือน conventional NSAIDs celecoxib and urine sodium excretion: มีการศึกษาพบว่าระดับของ urine sodium ที่ ประมาณ 1 วัน ลดลง 30 % in celecoxib group; 38 % in naproxen group ( $p < 0.001$ ) หลังจาก 2 วันก็จะกลับสู่ค่าเดิมทั้ง 2 กลุ่ม สรุพบว่า celecoxib จะมีผลต่อ urine sodium excretion เหมือน conventional NSAIDs

คุณสมบัติทางเภสัชจลศาสตร์( pharmacokinetic) <sup>29</sup>

oral bioavailability 75 %

volume of distribution 5.7 L /kg

mean maximal plasma celecoxib concentration ( $C_{max}$ ) = 705 microgram/L

peak time( T max) 2.8 hours , steady state plasma level within 5 days

bound to plasma protein 97 %

metabolized via cytochrome P450 at liver forming inactive metabolite (alcohol, carboxylic acid, glucuronide conjugate) then excrete via renal 27%, feces 58%

mean effective half-life 11.2 hours

ขนาดยาที่ใช้ในการรักษา (therapeutic efficacy and dosage administration)

OA ให้ขนาด 200 mg/d แบ่งให้วันละ 1-2 ครั้ง

RA ให้ขนาด 100-200 mg BID

ลดขนาดยาลง 50 % ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องปานกลาง (moderate hepatic impairment)

### ข้อห้ามในการใช้ (contraindication)

ในภาวะตั้งครรภ์ (pregnancy), ให้นมบุตร (lactation)

มีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม NSAIDs, sulfa drug group

ตับบกพร่อง (severe hepatic impairment)

เด็กอายุน้อยกว่า 18 ปี

โรคหอบหืด

### ผลข้างเคียง

ปวดท้อง ท้องเสีย คลื่นไส้

เวียนศีรษะ

ปวดศีรษะ

อาการที่คล้ายไข้หวัด

บวมที่ขา

ไอ

นอนไม่หลับ

ผื่น

### รูปแบบยา

แคปซูล (1 แคปซูล = 200 มิลลิกรัม)

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### บทที่ 3

#### วิธีดำเนินการ

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเฉียบพลันจากโรคเกาต์ที่เข้ามารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในช่วงปีพ.ศ. 2544-2545 เป็นระยะเวลา 1 ปี

#### รูปแบบการวิจัย (Research design)

Open-labelled , experimental study เนื่องจากเป็นการศึกษาประสิทธิภาพของยาให้แก่ผู้ป่วยกลุ่มเดียว ไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ

#### ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology)

##### ประชากร

ประชากรเป้าหมาย (target population) คือผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์

ประชากรตัวอย่าง (sample population) คือผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทั้งผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน

การคัดเลือกตัวอย่าง ใช้แบบ nonprobability sampling ชนิด purposive sampling โดยพิจารณาตาม criteria ในการรับเข้าศึกษา

##### คุณสมบัติของผู้ป่วยที่เข้าในการวิจัย (inclusion criteria)

- ผู้ป่วยยินยอมเข้ารับการการศึกษา
- acute gouty arthritis โดยวินิจฉัยจากข้อ 1 หรือข้อ 2
  1. ตรวจพบ urate crystal intracellular confirmed by negative birefringence on polarize light microscopy
  2. วินิจฉัยจากเกณฑ์ของ Wallace โดยมี 6 ข้อใน 12 ข้อดังนี้
    - 2.1 maximum inflammation 1 day
    - 2.2 more than one attack
    - 2.3 monoarticular arthritis
    - 2.4 redness

- 2.5 first MTP pain or swelling
- 2.6 unilateral first MTP
- 2.7 unilateral tarsal
- 2.8 suspected tophus
- 2.9 hyperuricemia
- 2.10 asymmetric swelling
- 2.11 subcortical cysts, no erosion
- 2.12 negative organisms on culture

#### คุณสมบัติของผู้ป่วยที่ไม่เข้าในการวิจัย (exclusion criteria)

- ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์
- ผู้ป่วยที่เข้ารับการแข็งตัวของเลือด
- มีประวัติแพ้ยาในกลุ่มต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์, หอบหืด, การทำงานของไตบกพร่อง (Creatinine  $\geq 2$  mg/dl)
- ผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่อง (serum SGOT, SGPT  $\geq 3$  folds or total bilirubin  $\geq 3$  mg/dl)
- ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคแผลในกระเพาะอาหารในช่วง 1 เดือนก่อนเข้ารับการศึกษา หรือมีภาวะแทรกซ้อนจากโรคแผลในกระเพาะอาหาร
- มีโรคข้ออักเสบชนิดอื่นร่วมด้วย (coexist other arthritis eg rheumatoid arthritis, other crystal induced arthritis, septic arthritis, traumatic arthritis)
- มีประวัติแพ้ยาในกลุ่มซัลฟา (sulfa hypersensitivity)

#### การคัดเลือกตัวอย่าง

ศึกษาผู้ป่วยทุกรายทั้งเพศชายและเพศหญิงที่มีอายุมากกว่า 18 ปีที่ป่วยเป็นโรคข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์ที่เข้าได้กับเกณฑ์ที่กำหนดที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทั้งผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน

#### ขนาดประชากร (sample size)

$n$  คือขนาดประชากรที่คำนวณได้

$z$  คือค่า  $z$  ที่ระดับความคลาดเคลื่อนชนิดที่ 1 โดยกำหนด  $\alpha = 0.05$

ดังนั้น  $z_{\alpha}=1.96$

p คือ ค่าคาดหวังที่ร้อยละ 35 ของผู้ป่วยจะตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา celecoxib<sup>30</sup>

กำหนดค่า difference (d) ที่เกิดขึ้นเท่ากับ 20%<sup>30</sup>

$$n = z^2 \frac{pq}{d^2} \quad \text{กำหนด } \alpha=0.05 \quad z_{\alpha}=1.96$$

$$p=0.35 \quad q=1-p=0.65$$

$$d=0.2$$

$$n = (1.96^2 * 0.35 * 0.65) / (0.2)^2 = 21.84 \sim 22 \text{ คน}$$

ดังนั้นจำนวนประชากรที่ต้องใช้ในการศึกษานี้เท่ากับ 22 คน

### การสังเกตและการวัด

การวัดผล scale

#### 1. ประสิทธิภาพของยา celecoxib

- patient global assessment 1-5
- physician global assessment 1-5
- painful joint 0-3
- tender joint 0-3
- swollen joint yes/no

การวัดจะวัดเป็นจำนวนผู้ป่วยที่มีอาการดีขึ้น (proportion of patients improved), ค่าเฉลี่ย (mean) ของเวลาที่อาการหายสนิท (total resolution)

กำหนด improvement คือ ค่า scale decreased at least 2 grade from baseline or from grade 1 to 0

total resolution คือ all scale to minimized scale

worsening คือ ค่า scale increased at least 2 grade from baseline or from grade 2 to 3

2. ผลข้างเคียงของยา celecoxib วัดออกมาเป็นจำนวนผู้ป่วยที่เกิดผลข้างเคียงในแต่ละด้าน คำนวณเป็นค่าเปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่เกิดผลข้างเคียง (%)

### ยาที่ใช้ศึกษา

celecoxib (CELEBREX<sup>®</sup>)

2 capsules (1 capsule=200 mg) oral loading then 1 capsule oral BID for 5 days

## การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

ผู้ทำการวิจัยขอความร่วมมือจากแพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ที่ดูแลผู้ป่วยที่ห้องฉุกเฉิน, คลินิกผู้ป่วยนอก, แผนกผู้ป่วยใน, และผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่แผนกโรคข้อ โดยแจ้งแก่ผู้ทำการวิจัย แล้วผู้วิจัยจะพิจารณาคุณสมบัติการรับเข้าศึกษาและจะให้คำแนะนำเกี่ยวกับการศึกษาแก่ผู้ป่วย ขั้นตอนการศึกษา ดูในวิธีดำเนินการวิจัย

การเก็บข้อมูล ผู้ทำการวิจัยจะเป็นผู้เก็บข้อมูล, ชักประวัติ, ตรวจร่างกายและตรวจน้ำไขข้อของผู้ป่วยเอง โดยมีแบบฟอร์มการเก็บข้อมูลของแพทย์และแบบฟอร์มเก็บข้อมูลของผู้ป่วย (ดูในภาคผนวก)

## วิธีดำเนินการวิจัย

ขั้นตอนที่ 1 ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเฉียบพลันทุกรายที่สงสัยว่าสาเหตุอาจเกิดจากโรคเกาต์ จะได้รับ

- การชักประวัติ
- การตรวจร่างกาย
- การตรวจทางห้องปฏิบัติการ
- การเจาะข้อที่อักเสบ (ถ้าเจาะได้) ตรวจหา

cell count, differential count

gram stain

light microscopy and polarize light microscopy

+/- culture for bacteria

ขั้นตอนที่ 2 ถ้าผู้ป่วยสามารถเข้ารับการศึกษได้ จะได้ยา Celecoxib (CELEBREX®)

2 capsules BID per oral then 1 capsule BID per oral for 5 days

ขั้นตอนที่ 3 ผู้ป่วยจะได้รับการประเมิน ติดตามผลการรักษาวันที่ 1, 2, 3, 5, 7 โดยผู้ทำการวิจัย

ขั้นตอนที่ 4 ผู้ป่วยจะได้รับแบบฟอร์มลงเวลาที่อาการดีขึ้น, เวลาที่อาการปวดหายไป

ขั้นตอนที่ 5 ถ้าถึง 5 วันแล้วอาการยังดีขึ้นไม่เป็นที่น่าพอใจ (tender joint ดีขึ้นน้อยกว่า 2 แต้ม) ก็จะหยุดยาแล้วเปลี่ยนเป็น standard treatment ตาม condition ของผู้ป่วยเป็นรายๆไป

ผู้ป่วยต้องมารับการติดตามการรักษาอย่างน้อย 3 ครั้งขึ้นไปจึงจะนำข้อมูลมาวิเคราะห์

## การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ cohort study ศึกษาไปข้างหน้า

**การวัดผล** scale

### 1. ประสิทธิภาพของยา celecoxib

- patient global assessment 1-5
- physician global assessment 1-5
- painful joint 0-3
- tender joint 0-3
- swollen joint yes/no

การวัดจะวัดเป็นจำนวนผู้ป่วยที่มีอาการดีขึ้น (proportion of patients improved), ค่าเฉลี่ย (mean) ของเวลาที่อาการหายสนิท (total resolution)

กำหนด improvement คือ ค่า scale decreased at least 2 grade from baseline or from grade 2 to 1

total resolution คือ all scale to minimized scale

2. ผลข้างเคียงของยา celecoxib วัดออกมาเป็นจำนวนผู้ป่วยที่เกิดผลข้างเคียงในแต่ละด้าน คำนวณเป็นค่าเปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่เกิดผลข้างเคียง (%)

## สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

สำหรับตัวแปรชนิดปริมาณ (quantitative data)

ใช้สถิติเป็น ค่าเฉลี่ย(mean)

independent sample t test

สำหรับตัวแปรชนิดคุณภาพ (qualitative data)

ใช้สถิติเป็น ร้อยละ(%)

Chi-square test

โดยกำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติ(p) เท่ากับ 0.05

## การนำเสนอข้อมูล

ตาราง แผนภูมิแท่ง กราฟวงกลม



### ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical considerations)

เนื่องจากยานี้เป็นยาที่ค่อนข้างใหม่ มีการศึกษาออกมามาก ส่วนใหญ่จะศึกษาในผู้ป่วย osteoarthritis, rheumatoid arthritis, postoperative pain ยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยโรคเกาต์ แต่จากการศึกษาข้างต้นไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง จึงคิดว่าน่าจะมีความปลอดภัยในระดับหนึ่ง อย่างไรก็ตามก่อนทำการศึกษาได้อธิบายถึงยาและผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นให้ผู้ป่วยรับทราบด้วย และมีการเตรียมในกรณีที่เกิดผลที่ไม่พึงประสงค์เกิดขึ้น ก่อนทำการศึกษาก็จะมีแบบฟอร์มแสดงความยินยอมให้ผู้ป่วยลงชื่อ และมีการนำเข้าสู่การพิจารณาของคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมในการวิจัย

### การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน (Administration and Time schedule)

การดำเนินงาน	2544						2545						2546										
	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	
1.เตรียมการดำเนินงาน	*	*	*	*	*	*																	
2.เก็บข้อมูล							*	*	*	*	*	*	*	*	*	*							
3.รวบรวมข้อมูล										*	*	*	*	*	*	*	*						
4.วิเคราะห์ข้อมูล												*	*	*	*	*	*	*					
5.สรุปและเขียนรายงาน															*	*	*	*	*	*			
6.เสนอผลงาน																					*	*	

### งบประมาณ (Budget)

1.หมวดบุคลากร : ค่าตอบแทนบุคลากร	5,000 บาท
2.หมวดค่าใช้สอย : ค่าเดินทางผู้ป่วย	10,000 บาท
3.หมวดค่าวัสดุ :	
ค่ายา	30,000 บาท
ค่าเอกสาร	5,000 บาท
ค่าวัสดุอื่นๆ	10,000 บาท
4.เบ็ดเตล็ด	10,000 บาท
รวมทั้งสิ้น	<u>70,000</u> บาท

## บทที่ 4

### ผลการศึกษา

จากผู้ป่วยที่มาโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ด้วยอาการปวดข้อและได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์มีทั้งสิ้น 22 คนที่เข้ากับเกณฑ์การคัดเลือกเข้ารับการศึกษ และผู้ป่วยทั้ง 22 ราย ได้ยินยอมอนุญาตให้ทำการศึกษา ผู้ป่วยทุกรายมารับการติดตามการรักษาครบตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้ทุกราย

ผู้ป่วยทุกรายได้รับการตรวจ เจาะข้อที่อักเสบ ประเมินผลการรักษาโดยผู้ทำวิจัยเอง  
ทุกราย

#### ผลการศึกษา จะแบ่งออกเป็น 4 ตอน ได้แก่

- ตอนที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์ แสดงใน
- ตารางที่ 3, 4, 5, 6
- ตอนที่ 2 ข้อมูลผลการรักษาและลักษณะของผู้ป่วยกลุ่มที่ตอบสนองและกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ยา Celecoxib แสดงใน
- ตารางที่ 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13
  - แผนภูมิแท่งที่ 1, 2, 3, 4
  - แผนภูมิวงกลมที่ 1
- ตอนที่ 3 การวิเคราะห์เปรียบเทียบลักษณะของผู้ป่วยกลุ่มที่ตอบสนองและกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ยา Celecoxib แสดงใน
- ตารางที่ 14, 15
  - แผนภูมิแท่งที่ 5, 6, 7
- ตอนที่ 4 ข้อมูลเกี่ยวกับผลข้างเคียงจากการให้ยา Celecoxib แสดงใน
- ตารางที่ 16

ตารางที่ 3 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์ (n=22 คน)

	ค่าเฉลี่ย (mean)	ช่วง (Range)	ส่วนเบี่ยงเบน มาตรฐาน (SD)
อายุ (ปี)	60.6	41-84	12.2
ระยะเวลาที่เป็นโรค (ปี)	4.4	0-20	5.5
จำนวนครั้งการกำเริบของข้ออักเสบ (ครั้งต่อปี)	4.0	0-20	4.3
อุณหภูมิ(°C)	36.9	36-38.5	5.1
ชีพจร (ครั้งต่อนาที)	80.2	70-100	7.3
อัตราการหายใจ (ครั้งต่อนาที)	19.7	16-22	1.2
ความดันโลหิตตัวบน(มิลลิเมตรปรอท)	133.6	100-170	18.9
ความดันโลหิตตัวล่าง(มิลลิเมตรปรอท)	84.0	60-110	11.8
ระยะเวลาที่กำเริบก่อนได้ยา (ชั่วโมง)	56.3	12-168	35.3

ตารางที่ 4 ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์(n=22คน)

	ค่าเฉลี่ย (mean)	ช่วง (range)	ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD)
Hematocrit(%)	37.9	16-49	8.0
White blood cell(per mm <sup>3</sup> )	9850	5050-19100	3834.4
Polymorphonuclear cell(%)	68.4	41-88	12.6
Platelet(per mm <sup>3</sup> )	299590.9	158000-480000	87288.0
BUN	20.1	10-43	8.6
Serum Creatinine(mg/dl)	1.3	0.9-1.9	0.5
Serum uric acid(mg/dl)	8.6	3.4-12.0	2.2
Jt fluid white blood cell count(per mm <sup>3</sup> )	20848	5000-87000	17801
Jt fluid pmn(%)	76.7	60-100	8.8

ตารางที่ 5 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์(N=22 คน)

	จำนวน(%)/จำนวน(%)	รายละเอียด
เพศ (ชาย /หญิง)	18(81.8%)/4(18.2%)	
โรคประจำตัว (มี /ไม่มี)	16(72.7%)/6(27.3%)	DM(2),HT(8),thalassemia(1),neuri lemmoma(1),pancytopenia(1),gra ve&DM&IHD(1), DM&IHD(1),HT&C-spondylosis(1)
ประวัติโรคข้อ (มี /ไม่มี)	19(86.4%)/3(13.6%)	Gout(11),Hx intermittent arthritis(9)
ยารักษาโรคเกาต์ (มี /ไม่มี)	14(63.6%)/8(36.4%)	
ก้อนโทฟัส (มี/ไม่มี)	7(31.8%)/15(68.2%)	

ตารางที่ 6 ตำแหน่งของข้อที่มีการอักเสบในครั้งนี้ของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์

	จำนวนข้อที่อักเสบ(%)	รายละเอียด
ข้อนิ้วหัวแม่เท้า( MTP)	9(23.7%)	
ข้อเท้า(Ankle jt)	17(44.7%)	
ข้อเข่า(Knee jt)	8(21.1%)	
ข้อมือ(Wrist jt)	1(2.6%)	
ข้อศอก(Elbow jt)	2(5.3%)	
อื่น ๆ(Others)	1(2.6%)	2 <sup>nd</sup> MCP jt of left hand
รวม(Total)	38(100)	

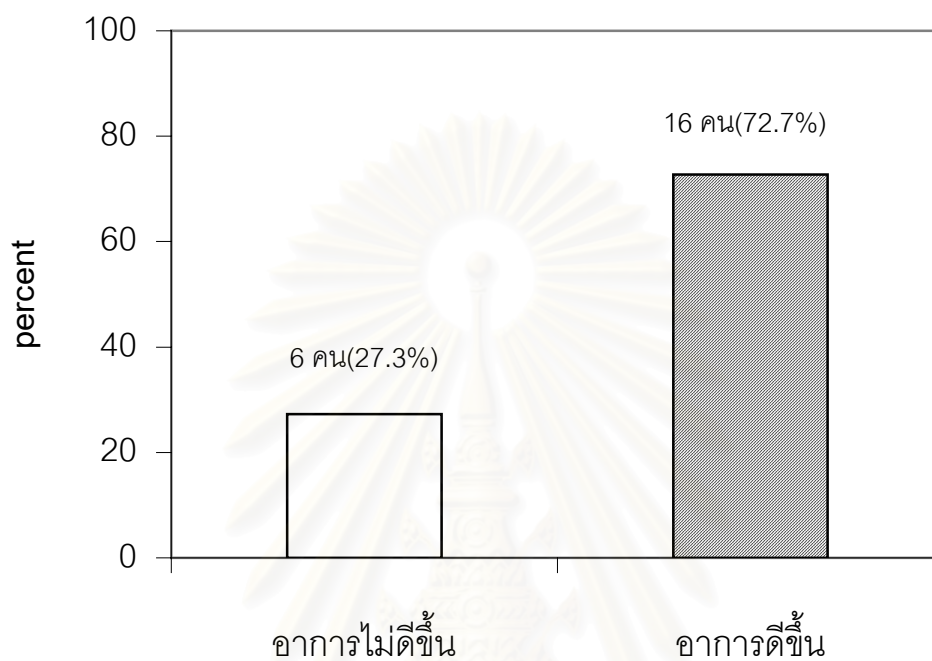
ตารางที่ 7 ผลการรักษาในด้านลดการอักเสบด้านปวดโดยการให้ยา CELECOXIB

เป็นเวลา 5 วันในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์(n=22 คน)

	จำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนอง (response rate, %)
อาการดีขึ้น(Improved)	16(72.7%)
อาการหายสนิท(Total resolution)	5(31.2%)
อาการไม่ดีขึ้น(Not improved)	6(27.3%)

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**แผนภูมิแท่งที่ 1** ผลการลดการอักเสบด้านอาการปวดของยา CELECOXIB ในช่วงเวลา 5 วัน  
(n= 22 คน)



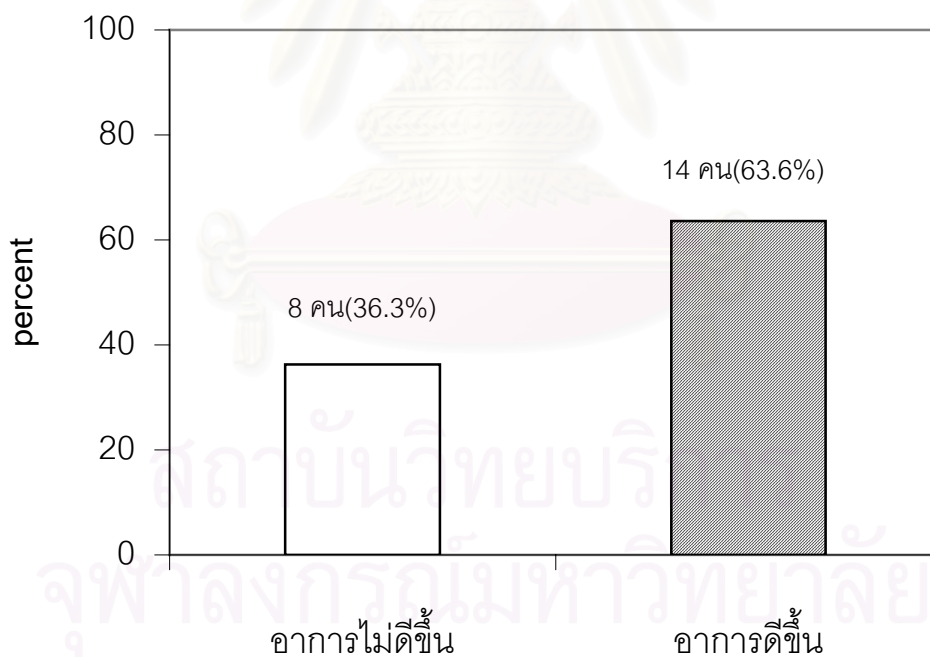
**ตารางที่ 8** ผลการรักษาลดอาการบวมในผู้ป่วยที่ได้รับยา CELECOXIB (n=22 คน)

	จำนวน ผู้ป่วยที่ตอบสนอง (response rate, %)
อาการดีขึ้น(Improved)	14(63.6%)
อาการไม่ดีขึ้น(Not improved )	8(36.4%)

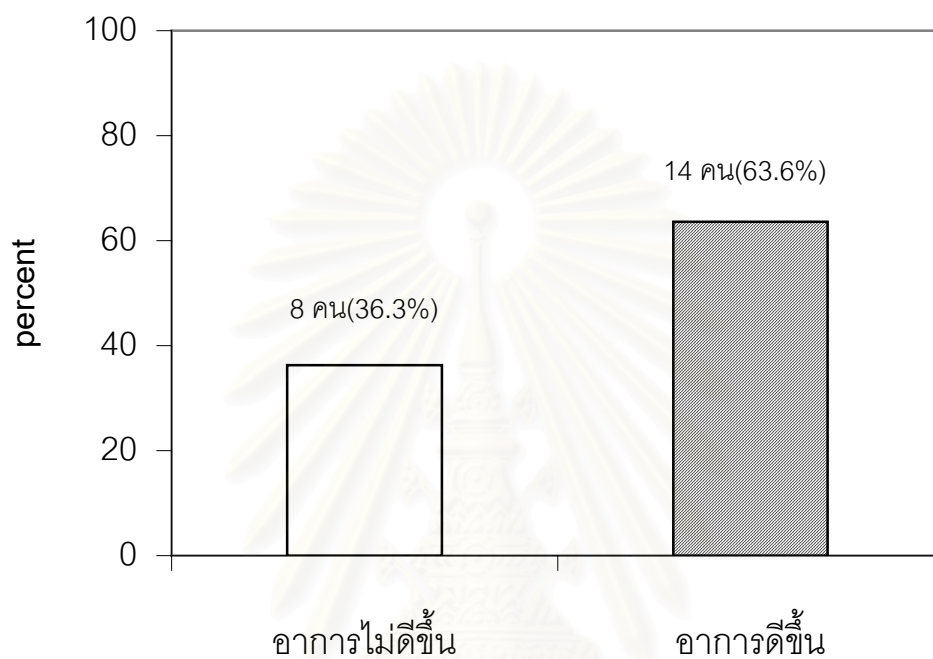
ตารางที่ 9 ผลการรักษาในด้านอื่นๆต่อการให้ยา CELECOXIB(n=22 คน)

	จำนวนผู้ป่วย (%)
Patient global assessment improvement	14 (63.6%)
Physician global asesment improvement	14 (63.6%)
Tender joint improvement	13 (59.1%)

แผนภูมิแท่งที่ 2 ผลการตอบสนองในด้าน patient global assessment ต่อการให้ยา CELECOXIB ในช่วงเวลา 5 วัน (n=22 คน)



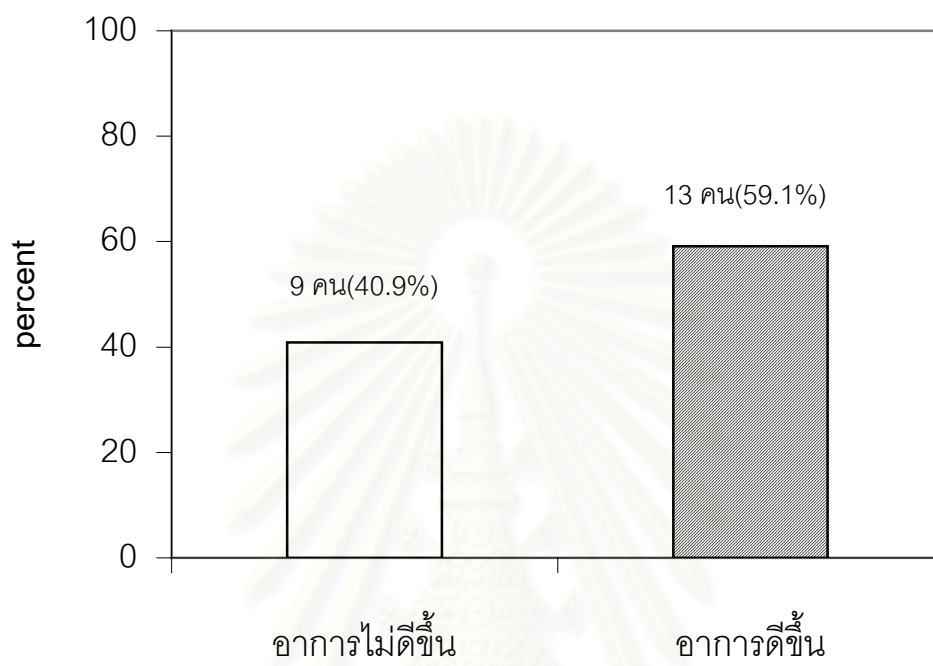
แผนภูมิแท่งที่ 3 ผลการตอบสนองในด้าน physician global assessment ต่อการให้ยา CELECOXIB ในช่วงเวลา 5 วัน (n =22 คน)



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

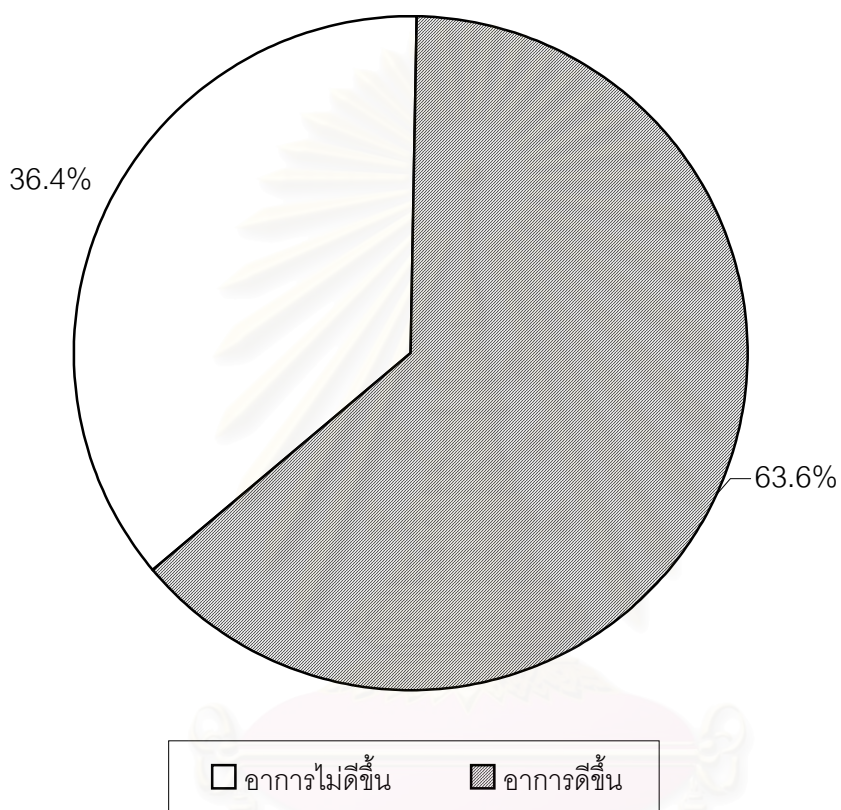


**แผนภูมิแท่งที่ 4** ผลการตอบสนองในด้าน tender joint ต่อการให้ยา CELECOXIB  
ในช่วงเวลา 5 วัน (n= 22 คน)



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แผนภูมิวงกลมที่ 1 ผลการรักษาในด้านการลดอาการบวมที่ข้อที่อักเสบหลังได้ยา CELECOXIB 5 วัน (n= 22 คน)



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 10 ลักษณะของผู้ป่วยในกลุ่มที่ตอบสนองต่อการให้ยา CELECOXIB(n=16คน)

	ค่าเฉลี่ย(mean)	ช่วง(Range)	ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน( SD)
อายุ (ปี)	63.2	41-84	12.3
ระยะเวลาที่เป็นโรค (ปี)	3.6	0-19	4.8
จำนวนครั้งการกำเริบ (ครั้ง/ปี)	4.2	0-20	4.8
ระยะเวลากำเริบก่อนได้ยา (ชั่วโมง)	59	12-168	37.3
Serum Creatinine(mg/dl)	1.4	0.9-1.9	0.6
Serum uric acid(mg/dl)	8.5	3.4-12	2.3
Jt fluid white blood cell count(per mm <sup>3</sup> )	21541	5000-87000	20095
Jt fluid pmn(%)	77.1	60-100	10.0

ตารางที่ 11 ลักษณะของผู้ป่วยในกลุ่มที่ตอบสนองต่อการให้ยา CELECOXIB (ต่อ)

	จำนวน(%)	รายละเอียด
โรคประจำตัว (มี /ไม่มี)	14(87.5%)/2(12.5%)	
ประวัติโรคข้อ (มี /ไม่มี)	14(87.5%)/2(12.5%)	
การมีก้อนทอพิส (มี /ไม่มี)	3(18.8%)/13(81.3%)	
ยารักษาโรคเกาต์ (มี /ไม่มี)	11(68.7%)/5(31.3%)	

ตารางที่ 12 ลักษณะของผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ยา CELECOXIB(n=6 คน)

	ค่าเฉลี่ย(mean)	ช่วง(Range)	ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD)
อายุ (ปี)	53.8	41-74	12.7
ระยะเวลาการเป็นโรค (ปี)	6.5	0-20	7.0
จำนวนครั้งของการกำเริบ (ครั้ง/ ปี)	3.5	0-10	3.3
ระยะเวลาการกำเริบก่อนได้ยา (ชั่วโมง)	49.3	12-96	31.4
Serum Creatinine(mg/dl)	1.1	1.1-1.2	4.082E-02
Serum uric acid(mg/dl)	8.7	5.8-11.4	2.3
Jt fluid white blood cell count(per mm <sup>3</sup> )	19000	12000-40000	10672
Jt fluid pmn(%)	75.8	70-80	4.9

ตารางที่ 13 ลักษณะของผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ยา CELECOXIB (ต่อ)

	จำนวน(%)	รายละเอียด
โรคประจำตัว (มี /ไม่มี)	2(33.3%)/4(66.7%)	
ประวัติโรคข้อ (มี /ไม่มี)	5(83.3%)/1(16.6%)	
การมีก้อนโทฟัส (มี /ไม่มี)	4(66.7%)/2(33.3%)	
ยารักษาโรคเกาต์ (มี /ไม่มี)	3(50%)/3(50%)	

ตารางที่ 14 เปรียบเทียบลักษณะของผู้ป่วยกลุ่มที่ตอบสนองและกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ยา CELECOXIB

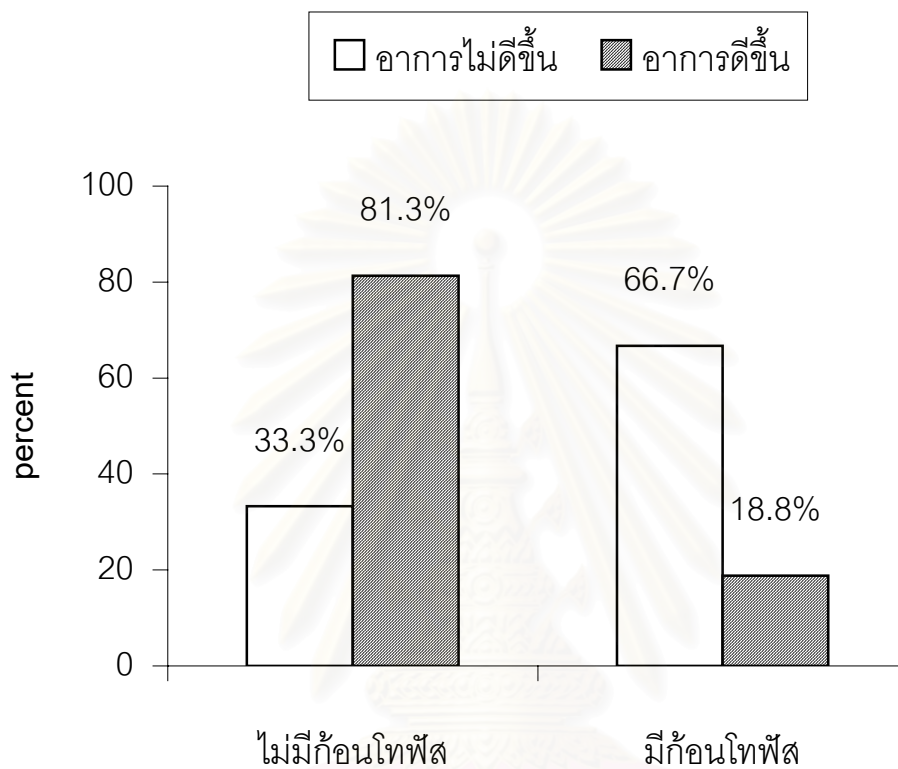
	อาการดีขึ้น จำนวน(%)	อาการไม่ดีขึ้น จำนวน(%)	Sig
เพศ ชาย หญิง	13(81.3%) 3(18.8%)	5(83.3%) 1(16.6%)	0.910
โรคประจำตัว ไม่มี มี	2(12.5%) 14(87.5%)	4(66.7%) 2(33.3%)	0.103
ประวัติโรคข้อ ไม่มี มี	2(12.5%) 14(87.5%)	1(16.6%) 5(83.3%)	0.140
ยารักษาโรคเกาต์ ไม่มี มี	5(31.3%) 11(68.7%)	3(50%) 3(50%)	0.360
การมีก้อนโทฟัส ไม่มี มี	13(81.3%) 3(18.8%)	2(33.3%) 4(66.7%)	0.054

ตารางที่ 15 เปรียบเทียบลักษณะของผู้ป่วยกลุ่มที่ตอบสนองและกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ยา CELECOXIB (ต่อ)

	อาการดีขึ้น ค่าเฉลี่ย/ส่วนเบี่ยง เบนมาตรฐาน	อาการไม่ดีขึ้น ค่าเฉลี่ย/ส่วนเบี่ยงเบน มาตรฐาน	นัยสำคัญทาง สถิติ(Sig)
อายุ (ปี)	63.2/12.3	53.8/12.7	0.129
ระยะเวลาการเป็นโรค (ปี)	3.6/4.8	6.5/7.0	0.286
จำนวนครั้งการกำเริบ (ครั้ง /ปี)	4.2/4.8	3.5/3.3	0.731
ระยะเวลากำเริบก่อน ได้ยา (ชั่วโมง)	59/37.3	49.3/31.4	0.580
จำนวนข้อที่มีการ อักเสบครั้งนี้	1.4/0.8	2.5/2.0	0.102
Serum Creatinine(mg/dl)	1.4/0.6	1.1/4.082E-02	0.237
Serum uric acid(mg/dl)	8.5/2.3	8.7/2.3	0.882
Jt fluid cell count(per mm <sup>3</sup> )	21541/20095	19000/10672	0.774
Jt fluid pmn(%)	77.1/10.0	75.8/4.9	0.768

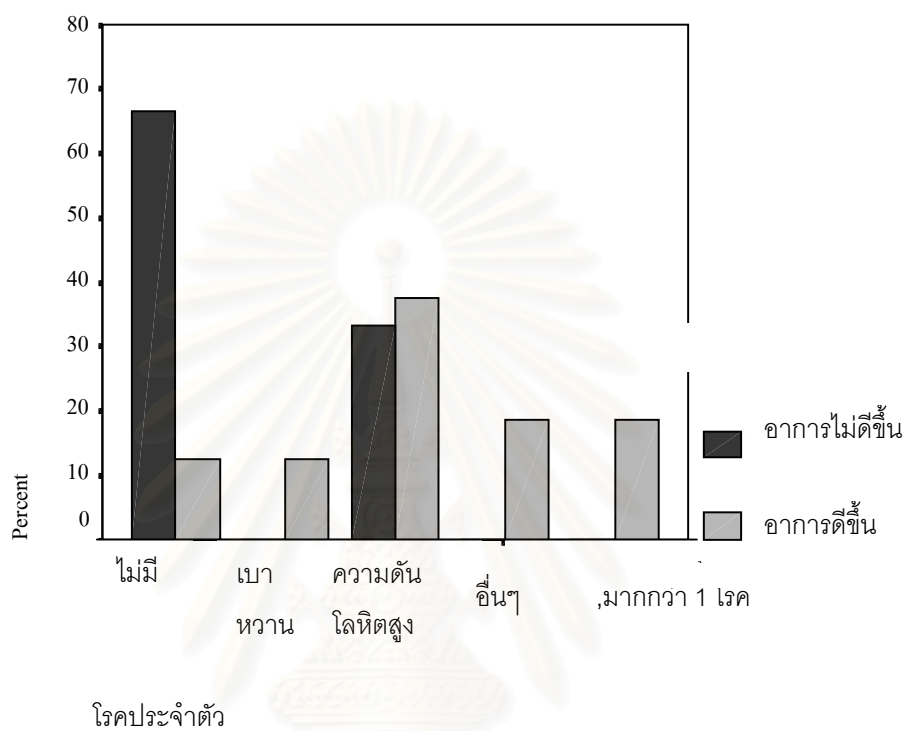
สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แผนภูมิแท่งที่ 5 เปรียบเทียบการมีก้อนโตพิษในผู้ป่วยที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อการรักษา  
ด้วยยา CELECOXIB



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

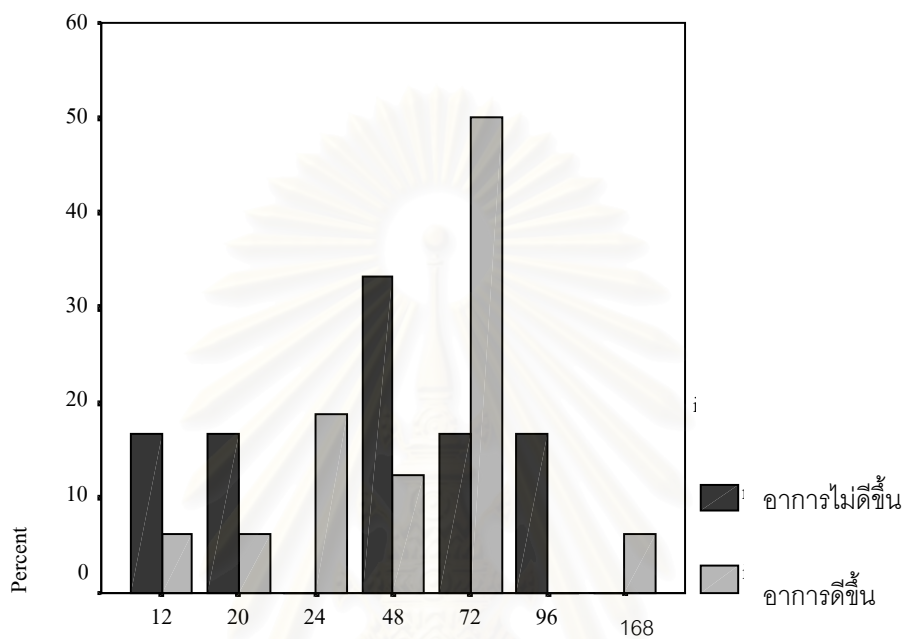
แผนภูมิแท่งที่ 6 เปรียบเทียบการมีโรคประจำตัวในผู้ป่วยที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา CELECOXIB



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



**แผนภูมิแท่งที่ 7** เปรียบเทียบระยะเวลาการกำเริบของข้ออักเสบก่อนได้รับการรักษาด้วยยา CELECOXIB



ระยะเวลาที่ข้ออักเสบกำเริบก่อนได้ยา

**ตารางที่ 16** ผลข้างเคียงจากการให้ยา CELECOXIB ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์ (n= 22 คน)

	จำนวน(%)	รายละเอียด
ผลข้างเคียง	2(9.0%)	ปวดท้อง(Abdominal pain) 1 ราย ง่วงนอน(somnolence)1 ราย

## บทที่ 5

### อภิปรายผลการศึกษา

**ตอนที่ 1** ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์ (ตารางที่ 3, 4, 5,6)

จากผลการศึกษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์ที่มาเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทั้งผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน พบว่า มีจำนวนทั้งสิ้น 22 คน มีจำนวนข้อที่อักเสบทั้งหมด 38 ข้อ อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยอยู่ที่ 60.6 ปี โดยมีค่าตั้งแต่ 41 ปี ถึง 84 ปี ซึ่งมักเกิดในผู้สูงอายุหรือเพศหญิงที่อยู่ในวัยหมดประจำเดือน ในการศึกษาครั้งนี้ เป็นเพศชาย 18 คน (81.8%) เพศหญิง 4 คน (18.2%) ซึ่งก็จะตรงกับธรรมชาติของโรคที่มักพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง ระยะเวลาเฉลี่ยที่เป็นโรคเกาต์ประมาณ 4.4 ปี (ช่วงตั้งแต่ 0-20 ปี) มีการกำเริบของข้ออักเสบจากโรคเกาต์เฉลี่ยที่ 4.0 ครั้งต่อปี

จากการศึกษาในต่างประเทศโดยWallace<sup>5</sup> รวบรวมผู้ป่วยprimary gout 178 คนพบสัดส่วนเพศชายต่อเพศหญิงเท่ากับ 86.4 %ต่อ 13.6%ตามลำดับ อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยเท่ากับ 56.2 ปี ซึ่งใกล้เคียงกับผลที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้

ในการศึกษาครั้งนี้ โรคที่พบร่วมกับผู้ป่วยโรคเกาต์ พบว่า ผู้ป่วยในการวิจัยมีโรคประจำตัวอยู่ 16 คน คิดเป็น 72.7 %ซึ่งโรคที่พบบ่อย คือ ความดันโลหิตสูง (Hypertension) รองมาคือ โรคเบาหวาน (DM) ในการศึกษาจากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์<sup>31</sup> พบว่าผู้ป่วยโรคเกาต์มีโรคประจำตัวอยู่ 72% ซึ่งโรคที่พบบ่อย คือ ความดันโลหิตสูง (Hypertension) รองมาคือ โรคไต(chronic renal failure) ซึ่งก็เป็นโรคที่พบว่ามีมากขึ้นในผู้สูงอายุ และก็เป็นที่ปัจจัยเสี่ยงต่ออัตราการตายในผู้ป่วยเหล่านี้ด้วย

ในด้านโรคทางข้อที่พบในผู้ป่วยก่อนการเกิดข้ออักเสบจากเกาต์ในครั้งนี้ พบว่า ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเกาต์มาก่อน 11 คน ผู้ป่วยที่มีประวัติปวดข้อ ข้ออักเสบเป็น ๆ หาย ๆ 9 คน คิดรวมเป็น 19 คน (86.4%) ในขณะที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาและป้องกันโรคเกาต์ 14 คน (63.6%) การที่ผู้ป่วยมีประวัติปวดข้อเป็น ๆ หาย ๆ โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ โรคที่คิดถึงมากที่สุดคือโรคในกลุ่มที่เกิดจากผลึกทำให้เกิดโรคข้ออักเสบเฉียบพลันซึ่งโรคเกาต์เป็นโรคที่พบมากที่สุดในกลุ่มนี้ จะสังเกตได้ว่าผู้ป่วยได้รับการรักษาในสัดส่วนที่ไม่มากนักเมื่อเทียบกับการเป็นโรค แสดงว่าผู้ป่วยยังขาดความเข้าใจในการดูแลรักษา การป้องกัน และการปฏิบัติตัวที่เหมาะสม

การตรวจร่างกายในผู้ป่วยในการวิจัย พบว่าทุกรายมีลักษณะของข้ออักเสบ ปวด บวม แดง ร้อนทุกราย ตรวจพบก้อนโทฟัส (Tophus) 7 คน (31.8%). ข้ออักเสบที่พบบ่อยที่สุด คือ ข้อเท้า (Ankle joint) พบจำนวน 17 ข้อ คิดเป็น 44.7% รองลงมาคือ ข้อนิ้วหัวแม่เท้า (first MTP joint) พบ 9 ข้อ (23.7%) ตามด้วยข้อเข่า 8 ข้อ (21.1%) มีข้อที่พบไม่บ่อยนัก 1 ข้อ คือ ข้อโคนนิ้วมือข้อที่ 2 (2<sup>nd</sup> MCP joint of left hand) และผู้ป่วยรายนี้ก็เป็นรายที่เป็นมานาน และมีก้อนโทฟัสด้วย (Chronic tophaceous gout) ในต่างประเทศ<sup>5</sup> ผู้ป่วยโรคเกาต์พบมีก้อนโทฟัส 30.2% และในผู้ป่วยที่มีข้ออักเสบ ในครั้งแรก ข้อที่พบบ่อยที่สุดคือ first metatarsal joint รองลงมาคือ ankle joint ส่วนกรณีที่มีข้ออักเสบ มาหลายครั้งในคนไทย พบมีการอักเสบของข้อเท้าได้บ่อยที่สุดรองลงมาคือข้อโคนหัวแม่เท้าข้อเข่าและข้อมือตามลำดับ ซึ่งตรงกับการศึกษานี้

ระยะเวลาที่มีการกำเริบของข้อในครั้งนี้ก่อนได้ยา Celecoxib ค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 56.36 ชั่วโมง ช่วงตั้งแต่ 12 – 168 ชั่วโมง

การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่า ในด้านสัญญาณชีพ (Vital sign) ค่าเฉลี่ยของ อุณหภูมิ (Temperature) 36.9 °C, ชีพจร (Pulse) 80 ครั้ง/นาที อัตราหายใจ 19 ครั้ง/นาที, ความดันโลหิต 133.6/84.0 mmHg

ค่าเฉลี่ย Hematocrit 37.9 %, white blood cell count 9,850/mm<sup>3</sup> platelet 299,590 / mm<sup>3</sup>

ค่าการทำงานของไต BUN 20.1, Creatinine 1.3 mg/dl

ค่าระดับยูริกในเลือด 8.6 mg/dl ค่าตั้งแต่ 3.4 – 12 mg/dl

การเจาะข้อที่อักเสบเพื่อนำไปตรวจ พบว่า ทุกรายพบผลึกยูเรต (Urate Crystals) ทั้ง ในเซลล์และนอกเซลล์ (Intracellular and extracellular crystals) การตรวจพบผลึกยูเรตในเซลล์เม็ดเลือดขาวเป็นตัวบอกว่าข้ออักเสบครั้งนี้เป็นจากโรคเกาต์ การตรวจน้ำไขข้อในผู้ป่วยโรคเกาต์จะพบมีลักษณะของการอักเสบซึ่งในการศึกษานี้มีค่าเฉลี่ยของเม็ดเลือดขาวในน้ำไขข้อ 20,848 /mm<sup>3</sup> , ค่าเฉลี่ย Polymorphonuclear cell 76.7% (ช่วง 60-100 %) ซึ่งเข้าได้กับน้ำไขข้อที่มีการอักเสบ (inflammatory joint fluid)

**ตอนที่ 2** ข้อมูลลักษณะของผู้ป่วยกลุ่มที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อการให้ยา Celecoxib (ตารางที่ 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13)

จากตารางที่ 7 ผลการรักษาในด้านลดการอักเสบด้านปวดหลังให้ยา Celecoxib เป็นเวลา 5 วัน แล้วดูตามเกณฑ์การตอบสนอง พบว่า ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษามีทั้งสิ้น 16 คน (72.7%) ในจำนวนนี้มีอยู่ 5 คนที่หายสนิท คิดเป็น 31.2% ของผู้ป่วยทั้งหมด (22คน) ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองมี 6 คน (27.3%) เมื่อดูลักษณะของผู้ป่วยกลุ่มที่ตอบสนอง (ตารางที่ 9, 10) และกลุ่มที่ไม่ตอบสนอง (ตารางที่ 11, 12) พบว่า ในกลุ่มที่ตอบสนองมีอายุเฉลี่ย 63.2 ปี ระยะเวลาเฉลี่ยที่เป็นโรคเกาต์ 3.6 ปี มีจำนวนครั้งของการกำเริบต่อปี 4.25 ครั้ง ระยะเวลาเฉลี่ยของการอักเสบของข้อในครั้งนี้นัก่อนได้รับการรักษา 59 ชั่วโมง มีโรคประจำตัว 14 คน (87.5%) มีประวัติเป็นโรคข้อมาก่อน 14 คน (87.5%) มีก้อนโทฟัส 3 คน (18.8%) ได้รับการรักษาโรคเกาต์มาก่อน 11 คน (68.7%) ค่าเฉลี่ย Serum Uric acid 8.5 mg/dl Serum Creatinine 1.4 mg/dl ค่าเฉลี่ยของเซลล์เม็ดเลือดขาวในน้ำไขข้อ  $21,541/\text{mm}^3$  polymorphonuclear cell 77.1%

ในกลุ่มที่ไม่ตอบสนอง มีอายุเฉลี่ย 53.8 ปี ระยะเวลาเฉลี่ยที่เป็นโรคเกาต์ 6.5 ปี มีจำนวนครั้งของการกำเริบต่อปี 3.5 ครั้ง ระยะเวลาเฉลี่ยของการอักเสบของข้อในครั้งนี้นัก่อนได้รับการรักษา 49.3 ชั่วโมง มีโรคประจำตัว 2 คน (33.3%) มีประวัติเป็นโรคข้อมาก่อน 5 คน (83.3%) มีก้อนโทฟัส 4 คน (66.7%) ได้รับการรักษาโรคเกาต์มาก่อน 3 คน (50 %) ค่าเฉลี่ย Serum Uric Acid 8.7 mg/dl Serum Creatinine 1.1 mg/dl ค่าเฉลี่ยของเซลล์เม็ดเลือดขาวในน้ำไขข้อ  $19,000/\text{mm}^3$  ,polymorphonuclear cell 75.8%

ในการศึกษานี้มีจำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยา celecoxib ภายในระยะเวลา 5 วันเท่ากับ 16 คน ( 72.7 % ) ซึ่งในธรรมชาติของโรคข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์ที่ไม่ได้รับการรักษาก็สามารถที่จะหายเองได้ภายใน 14 วัน แต่ถ้าผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย colchicine ร้อยละ 90 ของผู้ป่วยอาการจะดีขึ้นภายในเวลา 24 – 48 ชั่วโมงโดยเฉพาะในรายที่มีอาการมาภายใน 1-2 วันถ้าหลัง 2 วันแล้วการตอบสนองต่อการรักษาจะไม่ได้เท่าที่ควรและพบว่าผู้ป่วยเกิดผลข้างเคียงจากยาได้บ่อยเช่นคลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดท้อง เป็นต้น

มีการศึกษา<sup>32</sup> การฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ACTH 40 IU เทียบกับ indomethacin 50 mg per oral วันละ 4 ครั้ง พบว่าค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่อาการปวดดีขึ้นของยา ACTH ต่อ indomethacin เท่ากับ  $3 \pm 1$  ชั่วโมงต่อ  $24 \pm 10$  ชั่วโมงตามลำดับ และผลข้างเคียงของยา ACTH น้อยกว่า indomethacin แต่ในการศึกษานี้ไม่ได้รวมผู้ป่วยที่มีอาการกำเริบของข้ออักเสบเกิน 24 ชั่วโมง ผู้ป่วยที่มีก้อนโทฟัส ผู้ป่วยที่เป็นหลายๆข้อและผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องนอกจากนี้ข้อเสียของยา ACTH คือ ราคาแพง ดังนั้นจึงไม่น่าจะเหมาะสมกับผู้ป่วยโรคเกาต์ในประเทศไทย ส่วนยา indomethacin มีประสิทธิภาพค่อนข้าง

ดีแต่มีข้อเสียคือ ผลข้างเคียงที่พบบ่อย เช่น ปวดท้อง แผลในกระเพาะอาหาร สับสน กลืนและน้ำคั่งใน ร่างกายเป็นต้น การใช้ยา indomethacin จึงต้องระมัดระวังโดยเฉพาะผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเช่นโรคไต โรคหัวใจ เป็นต้น

การศึกษายากลุ่ม selective COX-2 inhibitor ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์นั้น มีการศึกษาการใช้ยาในผู้ป่วย acute gouty arthritis 150 คน โดยใช้ยา etoricoxib 120 mg once daily เทียบกับ indomethacin 50 mg orally three times daily พบว่าประสิทธิภาพของยา etoricoxib ไม่ต่างจากยา indomethacin แต่มีผลข้างเคียงน้อยกว่า<sup>19</sup> แต่ยา celecoxib ยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้

โดยสรุปจะเห็นว่า ยา celecoxib นั้น ถ้ากล่าวถึงในด้านประสิทธิภาพก็ได้ดีไปกว่ายากลุ่มเดิมที่ใช้ในการรักษาโรคเกาต์ ( colchicine, conventional NSAIDs, steroid) แต่ยานี้มีข้อดีคือในเรื่องของผลข้างเคียงที่พบน้อยกว่ายากลุ่ม conventional NSAIDs โดยเฉพาะในด้านผลต่อทางเดินอาหาร ดังนั้นยา celecoxib จึงอาจจะเป็นอีกทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเฉียบพลันจากโรคเกาต์

**ตอนที่ 3** การวิเคราะห์เปรียบเทียบลักษณะของผู้ป่วยกลุ่มที่ตอบสนอง และไม่ตอบสนอง ต่อการให้ยา Celecoxib (ตาราง 14, 15)

จากตาราง 14, 15 วิเคราะห์เปรียบเทียบลักษณะของผู้ป่วยในกลุ่มที่ตอบสนองและกลุ่มที่ไม่ตอบสนอง ทั้งในด้านลักษณะพื้นฐาน (เพศ, โรคประจำตัว, โรคข้อที่เป็นมาก่อน, การได้รับการรักษาโรคข้อ, อายุ, ระยะเวลาที่เป็นโรคข้อ, จำนวนครั้งของการกำเริบของข้ออักเสบ, จำนวนข้อที่มีอักเสบในครั้งนี้อยู่ และการตรวจพบก้อนโทฟัส(Tophus) และด้านผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (Serum Creatinine, Serum Uric acid) พบว่าไม่มีปัจจัยใดที่มีนัยสำคัญทางสถิติที่ชัดเจน แต่การพบก้อนโทฟัส (Tophus) มีแนวโน้มที่จะพบในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองมากกว่าในกลุ่มที่ตอบสนอง (4 คนใน 6 คน (66.7%) และ 3 คนใน 16 คน (18.8%) ตามลำดับ,  $p=0.054$ )

จะเห็นว่าลักษณะของผู้ป่วยในกลุ่มที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองใกล้เคียงกันยกเว้นการพบก้อนโทฟัสที่จะพบในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองมากกว่าการศึกษาในต่างประเทศพบว่าก้อนโทฟัสจะสัมพันธ์กับการมีระดับกรดยูริกในเลือดสูงมานาน การมีข้ออักเสบกำเริบได้บ่อย การมีระยะเวลาที่มีการอักเสบอยู่นานกว่า และการตอบสนองต่อการรักษาที่แยกว่ากลุ่มที่ไม่มีก้อนโทฟัส ดังนั้นจากผลการศึกษาครั้งนี้จึงอาจเป็นปัจจัยที่บ่งบอกว่าผู้ป่วยกลุ่ม chronic tophaceous gout น่าจะเป็นกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย celecoxib ไม่ดี

#### ตอนที่ 4 ข้อมูลเกี่ยวกับผลข้างเคียงจากการให้ยา Celecoxib (ตารางที่ 16)

จากการศึกษา พบว่ามีผู้ป่วยที่เกิดผลข้างเคียงจากยา Celecoxib 2 คน (9.0%) โดยทั้ง 2 คนไม่ได้ถอนตัวจากการศึกษาเนื่องจากผลข้างเคียง พบว่า 1 รายเกิดอาการปวดท้องเล็กน้อยบริเวณลิ้นปี่ (Abdominal pain) อีก 1 ราย เกิดอาการง่วงนอน (somnolence) โดยจะเป็นทุกครั้งที่รับประทานยา

การศึกษาผลข้างเคียงของยา Celecoxib ในต่างประเทศ พบว่าผลข้างเคียงที่มี คือ ปวดท้อง(abdominal pain ,dyspepsia) คลื่นไส้อาเจียน(nausea vomiting) ท้องเสีย(diarrhea) เวียนศีรษะ(dizziness) ปวดศีรษะ(headache) ขาบวม(peripheral edema) ผื่น(rash) นอนไม่หลับ(insomnia) ระบบทางเดินหายใจ(rhinitis,sinusitis,pharyngitis)<sup>29</sup>

จะเห็นว่าผลข้างเคียงในการศึกษาที่แตกต่างจากรายงานจากต่างประเทศ คือ อาการง่วงนอน (somnolence) ซึ่งยังไม่ทราบกลไกที่ทำให้เกิดอาการนี้

มีการศึกษา<sup>19</sup> การใช้ยา etoricoxib ในผู้ป่วยโรคเกาต์พบผลข้างเคียงที่เกิดจาก etoricoxib คือ เวียนศีรษะ ( dizziness) ปวดศีรษะ (headache) ง่วงนอน (somnolence) และในระบบทางเดินอาหาร ซึ่งจะเห็นว่าในการศึกษา ยา celecoxib ในผู้ป่วยโรคเกาต์ก็พบว่ามีผลข้างเคียงง่วงนอน (somnolence) ด้วยเช่นกัน แสดงว่ายาทั้งสองตัวนี้อาจมีกลไกที่ทำให้เกิดอาการง่วงนอนแต่ในขณะนี้ยังไม่ทราบกลไกที่แท้จริง

การใช้ยา Celecoxib ซึ่งเป็น selective cox-2 inhibitor ก็ยังพบว่ามีผลข้างเคียงต่อทางเดินอาหารได้เช่นกัน

## บทที่ 6

### สรุปผลการศึกษาและข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาการใช้ยา celecoxib ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์ ซึ่งยานี้มีข้อดีที่ผลข้างเคียงต่อทางเดินอาหารน้อยกว่ายาในกลุ่มเดิมคือ conventional NSAIDs มีการศึกษาว่ายา celecoxib ได้ผลดีในผู้ป่วย RA, OA, postoperative pain, dysmenorrhea เป็นต้น ส่วนการศึกษาในโรคเกาต์ยังเป็นการศึกษาที่ไม่มีการศึกษามาก่อน จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ จากการศึกษาครั้งนี้ สามารถสรุปได้ว่า

1. การให้ยา Celecoxib 400 mg ในครั้งแรกแล้วต่อด้วย 200 mg เช้า เย็น เป็นเวลา 5 วัน สามารถลดการอักเสบของข้ออักเสบจากโรคเกาต์ในด้านอาการปวดได้ 72.7% และมีอัตราการหายสนิท 31.2%

2. กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยา Celecoxib มีแนวโน้มที่จะพบก้อนโทฟัส (Tophus) มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนอง แต่ในการศึกษาไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ (66.7% VS 18.8% ตามลำดับ  $p = 0.054$ )

3. การศึกษาเปรียบเทียบปัจจัยอื่น ๆ ในกลุ่มที่ตอบสนอง และกลุ่มที่ไม่ตอบสนอง ไม่พบความแตกต่างกันทางสถิติ (อายุ เพศ โรคร่วม โรคข้อ การได้รับการรักษา จำนวนข้อที่เป็น จำนวนความถี่ของการกำเริบ การตรวจพบก้อนโทฟัส การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ทำในการวิจัย)

4. ผลข้างเคียงจากยา Celecoxib ที่พบ เป็นชนิดไม่รุนแรง ผู้ป่วยทั้งหมดทนต่อยาได้ดี มี 1 รายที่เกิดอาการปวดท้อง 1 รายเกิดอาการง่วงนอน ซึ่งอาการง่วงนอนยังไม่พบมีรายงานจากต่างประเทศในยา celecoxib แต่มีรายงานในยา etoricoxib<sup>19</sup> ซึ่งยังไม่ทราบกลไกที่จะอธิบายผลข้างเคียงนี้

การพิจารณาการรักษาโรคข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์ในผู้ป่วยไทยนั้น คงต้องพิจารณาหลายๆด้าน เนื่องจากลักษณะของผู้ป่วยไทยแตกต่างจากผู้ป่วยในต่างประเทศ เช่นในผู้ป่วยไทยนั้นมักจะมีอาการที่รุนแรงกว่าอันเนื่องมาจากขาดความเข้าใจในตัวโรค ความแตกต่างทางเศรษฐกิจ ยา celecoxib นั้นมีราคาที่สูงกว่ายาในกลุ่มเดิมที่ใช้กันอยู่ (colchicine, conventional NSAIDs, corticosteroid) จากการศึกษาสรุปได้ว่ายานี้อาจจะเป็นอีกทางเลือกหนึ่งของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์ แต่ไม่ได้เป็นการมาแทนที่ยากลุ่มเดิมที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบัน การให้ยาจึงต้องพิจารณาเป็นรายๆไปตามความเหมาะสม



ข้อวิจารณ์ในการศึกษาครั้งนี้ คือ การติดตามการรักษาของผู้ป่วย เนื่องจากถ้าเป็นผู้ป่วยในการติดตามการรักษาสามารถทำได้สะดวกกว่าผู้ป่วยนอก ทำให้ผลที่ได้เป็นลักษณะของจำนวนผู้ป่วยที่ดีขึ้นในแต่ละวันที่มาติดตามการรักษา ไม่สามารถหาเป็นค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่ผู้ป่วยอาการดีขึ้นได้ (ในการศึกษานี้มีทั้งผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอก) ดังนั้นค่าที่ได้จากการศึกษานี้ จึงเป็นลักษณะจำนวนผู้ป่วยที่ดีขึ้นในช่วงเวลา 5 วัน

### ข้อเสนอแนะในการทำการศึกษาต่อไป

1. ออกแบบการศึกษาโดยควบคุมปัจจัยบางอย่างให้เหมือนกัน เช่น ระยะเวลาที่กำลังเจ็บก่อนการได้รับการรักษา การตรวจพบก้อนโตพื้ส ระยะเวลาของโรค เป็นต้น
2. ออกแบบการศึกษาเปรียบเทียบยา Celecoxib กับยาอื่น ๆ ที่ใช้ในการรักษาโรคเกาต์ เช่น colchicine, conventional NSAIDS, corticosteroid เป็นต้น
3. ศึกษาผลข้างเคียงของยาทั้งในระยะสั้นและระยะยาว เพื่อนำมาประกอบการพิจารณาการให้ยารักษา
4. ศึกษายาในกลุ่ม Selective COX-2 inhibitor ตัวอื่น ๆ เช่น Rofecoxib, Parecoxib เป็นต้น เพื่อเป็นพื้นความรู้ การศึกษาวิจัย และเป็นทางเลือกของผู้ป่วยและแพทย์ในการพิจารณาการรักษา

## รายการอ้างอิง

1. Terkeltaub RA. Pathogenesis and treatment of crystal induced inflammation. In: McCarty DJ, Koopman WJ, ed. **Arthritis and allied conditions**. 12<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1993; 1819-33
2. Becker MA. Clinical gout and the pathogenesis of hyperuricemia. Koopman WJ, ed, **Arthritis and allied conditions**. 14<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001; 2281-313.
3. Wortmann RL, Kelley WN. crystal-associated synovitis. Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, ed **Kelley's textbook of rheumatology**. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001; 1339-71.
4. Neil W, McGIL L. Gout and other crystal-associated arthropathies. **Balliere's Best Clin Pract & Reseach** 2000; 14(3):445-60.
5. Wallace SL. preliminary criteria for the classification of the acute gouty arthritis of primary gout. **Arthritis Rheum** 1977; 20:896-900.
6. David SJ, Wayne RD, Harnold JG. Serum uric acid. **Laboratory test handbook**. 4<sup>th</sup> ed. Lexi-Comp, 1996: 213-5.
7. Fessel WJ. Correlates and consequences of asymptomatic hyperuricemia. **Arch Intern Med** 1973; 133:44-54.
8. Fessel WJ. Renal outcomes of gout and hyperuricemia. **Am J Med** 1979; 67:74-82.
9. Merviel P, Ba R, Beaufils M, et al. Lone hyperuricemia during pregnancy: maternal and fetal outcomes. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol** 1998; 77(2):145-50.
10. Cullerton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study. **Ann Intern Med** 1999; 131(1):7-13.
11. Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, et al. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. **Am J Epidemiol** 1995; 141(7):637-44.
12. Conger JD. Acute uric acid nephropathy. **Med Clin North Am** 1990; 74(4) : 859-71.

13. Shekarriz B, Stoller ML. Uric acid nephrolithiasis: Current concepts and controversies. *J Urol* 2002; 168(4 Pt 1):1307-14.
14. 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(1):37-42.
15. Edwards NL. Management of hyperuricemia. Koopman WJ, ed. **Arthritis and allied conditions**. 14<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001; 2314-28.
16. Famaey JP. Colchicine in therapy. State of the art and new perspectives for an old drug. *Clin Exp Rheumatol* 1988; 6(3):305-17.
17. Mullins ME, Carrico EA, Horowitz BZ. Fatal cardiovascular collapse following acute colchicine ingestion. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000; 38(1):51-4.
18. Bonnel RA, Villalba ML, Karwoski CB et al. Deaths associated with inappropriate intravenous colchicine administration. *J Emerg Med* 2002; 22(4):385-7.
19. Schumacher HR Jr., Boice JA, Daikh DI et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indomethacin in treatment of acute gouty arthritis. *BMJ* 2002; 324(7352):1488-92.
20. Alloway JA, Moriarty MJ, Hoogland YT, et al. Comparison of triamcinolone acetonide with indomethacin in the treatment of acute gouty arthritis. *J Rheumatol* 1993; 20(1):111-3.
21. Li-Yu J, Clayburne G, Sieck M et al. Treatment of chronic gout. Can we determine when urate stores are depleted enough to prevent attacks of gout? *J Rheumatol* 2001; 28(3):577-80.
22. Perez-Ruiz F, Alonso-Ruiz A, Calabozo M et al. Efficacy of allopurinol and benzbromarone for the control of hyperuricaemia. A pathogenic approach to the treatment of primary chronic gout. *Ann Rheum Dis* 1998; 57(9):545-9.
23. Hanvivadhanakul P, Akkasilpa S, Deesomchok U. Efficacy of benzbromarone compared to allopurinol in lowering serum uric acid level in hyperuricemic patients. *J Med Assoc Thai* 2002; 85 Suppl 1:S40-7.

24. Schlesinger N, Detry MA, Holland BK, et al. Local ice therapy during bouts of acute gouty arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29(2):331-4.
25. Kumar S, Gow P. A survey of indications, results and complications of surgery for tophaceous gout. *N Z Med J* 2002; 115(1158):U109.
26. Katz N. Coxibs:evolving role in pain management.. *Semin Arthritis Rheum* 2003; 32(suppl 1):15-24.
27. Loren L. The gastrointestinal effects of nonselective-NSAIDs and COX-2-selective inhibitors. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 32(suppl 1):25-32.
28. Brater DC. Antiinflammatory agents and renal function. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 32(suppl 1):33-42.
29. Clemett D. Celecoxib: a review of its use in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and acute pain. *Drugs* 2000; 59(4):957-80.
30. Simon LS, Weaver AL, Graham DY et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282(20):1921-8.
31. Deesomchok U, Tumrasvin T. Clinical feature of gouty arthritis. *Chula Med J* 1988; 32: 537-46.
32. David A, Stafford P. Comparison of parenteral adrenocorticotropic hormone with oral indomethacin in the treatment of acute gout. *Arthritis Rheum* 31: 803-5.



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แบบฟอร์มการวิจัย treatment of acute gouty arthritis HN \_\_\_\_\_ AN \_\_\_\_\_

1. ชื่อ \_\_\_\_\_ นามสกุล \_\_\_\_\_ อายุ \_\_\_\_\_ ปี เพศ \_\_\_\_\_

2. underlying medical disease and current medication

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

3. underlying joint disease and current medication

\_\_\_\_\_

4. ถ้าผู้ป่วยเคยได้รับการวินิจฉัย gout

duration of disease \_\_\_\_\_

frequency attack \_\_\_\_\_ / yr

first attack เป็นที่ข้อไหน \_\_\_\_\_

tophi  no  yes

current medication \_\_\_\_\_

5. ในการ attack ครั้งนี้

จำนวน \_\_\_\_\_ joints ; เป็นที่ข้อไหน \_\_\_\_\_

เป็นมากี่ชั่วโมง \_\_\_\_\_

clinical feature  pain  redness  swelling  tenderness

6. laboratory

CBC \_\_\_\_\_

URINALYSIS \_\_\_\_\_

SERUM URIC ACID \_\_\_\_\_ ; BUN \_\_\_\_\_ Cr \_\_\_\_\_

SYNOVIAL FLUID ANALYSIS \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## 7. physical examination

vital sign T\_\_\_\_, P\_\_\_\_, RR\_\_\_\_, BP\_\_\_\_

involved joints \_\_\_\_\_

other systems  normal  abnormal

if abnormal please describe \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

8. number of medicine \_\_\_\_\_

start medicine date \_\_\_\_\_



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## FOLLOW UP SHEET

วันที่ \_\_\_\_\_

## 1. arthritis aspect

 patient global assessment

excellent	good	fair	bad	worst
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1	2	3	4	5

 physician global assessment

excellent	good	fair	bad	worst
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1	2	3	4	5

 painful joint

no pain	pain on motion	intermittent pain at rest	persist pain
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3

 tender joint

not tender	tender on extreme palpation	tender on simple palpation	tender on touching
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3

 swollen joint

yes	no
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 2. side effect aspect

- headache
- abdominal pain , dyspepsia
- nausea , vomiting
- diarrhea
- rash
- peripheral edema
- others \_\_\_\_\_



## ใบยินยอมเข้ารับการศึกษาการใช้ยาซีลีคอกซิบในการรักษาโรคข้ออักเสบเฉียบพลันจากโรคเกาต์

### 1. คำชี้แจงเกี่ยวกับโรคที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย

ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์จะมีอาการปวด บวม แดง ร้อนที่ข้อที่มีการอักเสบ การวินิจฉัยสามารถวินิจฉัยได้จากการเจาะที่ข้อที่มีการอักเสบ อาการอักเสบนี้สามารถทุเลาได้ด้วยการใช้ยาในกลุ่มต่างๆ ซึ่งการใช้ยาก็มีข้อดีข้อเสียแตกต่างกันไป

### 2. คำชี้แจงเกี่ยวกับขั้นตอน วิธีการ ผลข้างเคียงและการปฏิบัติตัวก่อนและหลังการเข้ารับการศึกษา

ขั้นตอนที่ 1 ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเฉียบพลันทุกรายที่สงสัยว่าสาเหตุอาจเกิดจากโรคข้ออักเสบเฉียบพลันจากเกาต์จะได้รับ

- การซักประวัติ
- การตรวจร่างกาย
- การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การเจาะข้อที่อักเสบ ( ถ้าเจาะได้ )

ขั้นตอนที่ 2 ถ้าผู้ป่วยสามารถเข้ารับการศึกษาได้

จะได้ยา Celecoxib (CELEBREX®) 2 แคปซูลรับประทาน

หลังจากนั้นจะได้ 1 แคปซูลวันละ 2 ครั้ง เข้า เย็น เป็นเวลา 5 วัน

ขั้นตอนที่ 3 ผู้ป่วยจะได้รับการประเมิน ติดตามผลการรักษาวันที่ 1,2,3,5,7 โดยผู้ทำการวิจัย

ขั้นตอนที่ 4 ผู้ป่วยจะได้รับแบบฟอร์มลงเวลาที่อาการดีขึ้น เวลาที่อาการปวดหายไป

ขั้นตอนที่ 5 ถ้าถึง 5 วันแล้วอาการยังดีขึ้นไม่เป็นที่น่าพอใจ ก็จะหยุดยาแล้วเปลี่ยนเป็นการรักษาตามสภาพของผู้ป่วยเป็นรายๆไป

ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยา คือ อาการบวม ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ ท้องเสีย ซึ่งสามารถให้การแก้ไขได้ โดยผู้ป่วยจะได้รับการดูแลรักษาอย่างดี ที่สุดจนหายเป็นปกติ

### 3. ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับจากการเข้ารับการศึกษา

3.1 จะได้รับการวินิจฉัยที่ถูกต้อง

3.2 จะได้รับการรักษา ดูแลที่เหมาะสมจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางโรคข้อ โดยจะมีการวางแผนก่อน ระหว่าง และหลังการรักษา รวมถึงการประเมินผลเป็นระยะๆ

#### 4. คำชี้แจงเกี่ยวกับสิทธิของผู้ป่วย

เนื่องจากการวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาการใช้ยาชนิดใหม่ในการรักษา ดังนั้นผู้ป่วยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายใดๆจากการใช้ยานี้ ทางผู้ทำการวิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบเอง และผู้ป่วยมีสิทธิที่จะปฏิเสธการรับการรักษาด้วยยาใหม่นี้ทุกเวลา โดยผู้ป่วยยังมีสิทธิที่จะได้รับการดูแลจากแพทย์ตามปกติ

#### 5. คำยินยอมของผู้ป่วย

ข้าพเจ้า \_\_\_\_\_ ได้อ่านและทำความเข้าใจในข้อความทั้งหมดของใบยินยอมครบถ้วนดีแล้ว ทั้งนี้ ข้าพเจ้ายินยอมที่จะเข้ารับการศึกษาด้วยความสมัครใจ โดยไม่มีการบังคับหรือให้อามิสสินจ้างใดๆ

วันที่ \_\_\_\_\_

ลงชื่อ \_\_\_\_\_ (ผู้ยินยอม)

\_\_\_\_\_ (แพทย์ผู้ทำการวิจัย)

( \_\_\_\_\_ )

\_\_\_\_\_ (พยาน)

( \_\_\_\_\_ )

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ประวัติผู้ทำวิทยานิพนธ์

ชื่อ นายแพทย์พิบูลย์ ดวงเฉลิมวงศ์

ภูมิลำเนา กรุงเทพมหานคร

การศึกษา แพทยศาสตร์บัณฑิต

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล โรงพยาบาลศิริราช

ปีการศึกษา 2538

พ.ศ. 2539-2540 แพทย์ใช้ทุนโรงพยาบาลพัทลุง จังหวัดพัทลุง

พ.ศ. 2540-2541 แพทย์ใช้ทุนโรงพยาบาลควนขนุน จังหวัดพัทลุง

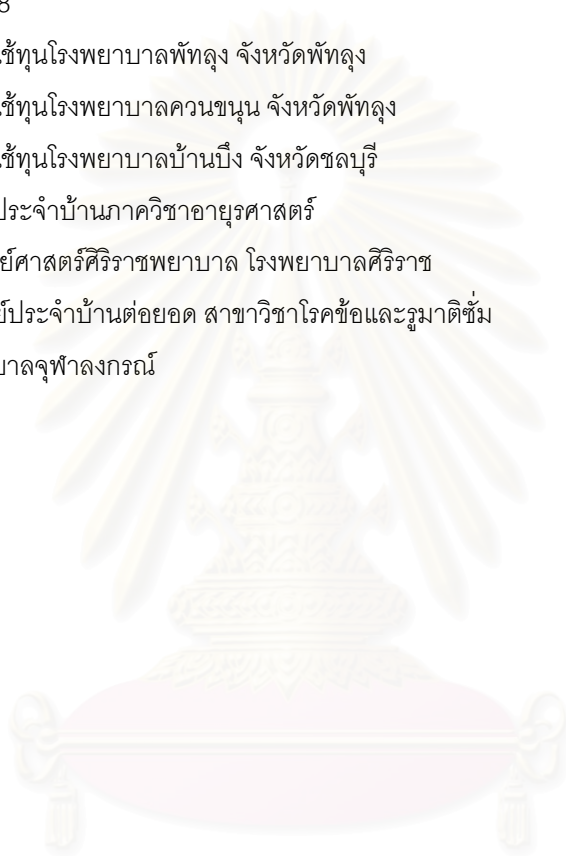
พ.ศ. 2541-2542 แพทย์ใช้ทุนโรงพยาบาลบ้านบึง จังหวัดชลบุรี

พ.ศ. 2542-2544 แพทย์ประจำบ้านภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล โรงพยาบาลศิริราช

พ.ศ. 2544-ปัจจุบัน แพทย์ประจำบ้านต่อ ยอด สาขาวิชาโรคข้อและรูมาติซึม

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย