

บทความวิชาการสำหรับการศึกษาต่อเนื่อง

สถานเสาวภา สภากาชาดไทย

รหัส : 5003-1-000-002-09-2562

หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง : 3 หน่วยกิต

วันที่รับรองบทความ : 1 กันยายน 2562

วันที่หมดอายุ : 31 สิงหาคม 2563

เรื่อง

โรคเก๊าท์ (Gout)

ผู้เขียน

ภก.ปริญญา ปั่นพล

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ทราบถึง สาเหตุ อาการ และแนวทางการรักษาโรคเก๊าท์
2. เพื่อศึกษาข้อมูลใหม่ๆ ของยาที่ได้รับการขึ้นทะเบียน และยาชนิดใหม่ที่ใช้รักษาภาวะกรดยูริกในเลือดสูง (hyperuricemia) และโรคเก๊าท์

คำสำคัญ

โรคเก๊าท์, Gout, Hyperuricemia, Purine, febuxostat, allopurinol, Uricase, IL-1 inhibitors

บทคัดย่อ

โรคเก๊าท์ (Gout) เป็นโรคที่มีการเกาะของยูริกที่ข้อ ทำให้เกิดข้ออักเสบ ข้อผิดรูป และอาจส่งผลกระทบต่อไตได้ เกิดจากกระบวนการใช้และขับถ่ายสารพวกพิวรีนของร่างกายผิดปกติ ทำให้ระดับกรดยูริกในเลือดสูงขึ้นและสะสมในร่างกาย โดยอาการปวดมักมีปัจจัยกระตุ้น เช่น อาหารที่มีกรดยูริกสูง แอลกอฮอล์ วิตนิจัยได้โดยการซักประวัติ ตรวจระดับกรดยูริกในเลือดและปัสสาวะ เจาะตรวจน้ำในข้อ หรือถ่ายภาพรังสี การรักษาโรคเก๊าท์ประกอบไปด้วยการควบคุมปัจจัยเสี่ยงและการรักษาด้วยยา ยาในกลุ่มเก๊าท์ที่ใช้รักษา ได้แก่ ยาสำหรับลดระดับกรดยูริกในเลือด และยาสำหรับรักษาอาการและอาการแสดงของโรคเก๊าท์ ในปัจจุบันมีการศึกษายากลุ่มใหม่ที่ใช้เพื่อรักษาในภาวะฉุกเฉิน เช่น ยาในกลุ่ม Uricase และ interleukin-1 (IL-1) inhibitors ซึ่งอาจให้ประสิทธิภาพการรักษาที่ดีขึ้น รวมถึงลดระดับกรดยูริกในเลือดและลดอาการของอาการอักเสบของโรคได้อย่างรวดเร็ว

โรคเก๊าท์

Gout

ภก.ปริญญา ปั่นพล

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ทราบถึง สาเหตุ อาการ และแนวทางการรักษาโรคเก๊าท์
2. เพื่อศึกษาข้อมูลใหม่ ๆ ของยาที่ได้รับทราบขึ้นทะเบียน และยาชนิดใหม่ที่ใช้รักษาภาวะกรดยูริกในเลือดสูง (hyperuricemia) และโรคเก๊าท์

บทคัดย่อ

โรคเก๊าท์ (Gout) เป็นโรคที่มีการเกาะของยูริกที่ข้อ ทำให้เกิดข้ออักเสบ ข้อผิดรูป และอาจส่งผลกระทบต่อไตได้ เกิดจากกระบวนการใช้และขับถ่ายสารพวกพิวรีนของร่างกายผิดปกติ ทำให้ระดับกรดยูริกในเลือดสูงขึ้นและสะสมในร่างกาย โดยอาการปวดมักมีปัจจัยกระตุ้น เช่น อาหารที่มีกรดยูริกสูง แอลกอฮอล์ วินิจฉัยได้โดยการซักประวัติ ตรวจระดับกรดยูริกในเลือดและปัสสาวะ เจาะตรวจน้ำในข้อ หรือถ่ายภาพรังสี การรักษาโรคเก๊าท์ประกอบไปด้วยการควบคุมปัจจัยเสี่ยงและการรักษาด้วยยา ยากลุ่มเก๊าท์ที่ใช้รักษา ได้แก่ ยาสำหรับลดระดับกรดยูริกในเลือด และยาสำหรับรักษาอาการและอาการแสดงของโรคเก๊าท์ ในปัจจุบันมีการศึกษายากลุ่มใหม่ที่ใช้เพื่อรักษาในภาวะฉุกเฉิน เช่น ยาในกลุ่ม Uricase และ interleukin-1 (IL-1) inhibitors ซึ่งอาจให้ประสิทธิภาพการรักษาค่าที่ดีขึ้น รวมถึงลดระดับกรดยูริกในเลือดและลดอาการของการอักเสบของโรคได้อย่างรวดเร็ว

บทนำ

โรคเก๊าท์เป็นโรคที่เกิดจากระดับกรดยูริก (uric acid) ในเลือดสูงขึ้นทำให้เกิดการอักเสบของข้อ เนื่องจากมีการเกาะของเกลือยูเรทบริเวณข้อและเอ็น หากเป็นเรื้อรังจะทำให้ข้อผิดรูปและเสียหายที่ในการทำงาน ในรายที่เรื้อรังการเกาะของเกลือ monosodium urate จะทำให้เกิดก้อนที่เรียกว่า Tophus นอกจากนี้ยังทำให้หน้าที่ของไตเสื่อมและเกิดโรคนิ่วที่ไตด้วย โรคเก๊าท์จะหมายถึงภาวะที่มีการเกาะของยูริกที่ข้อทำให้เกิดการอักเสบ มีอาการปวด บวมแดงร้อน ผู้ป่วยที่เป็นโรคเก๊าท์อาจจะมีกรดยูริกในเลือดสูงหรือปกติก็ได้ และผู้ที่มีกรดยูริกในเลือดสูงก็ไม่จำเป็นต้องเป็นโรคเก๊าท์เสมอไป โรคเก๊าท์เป็นในผู้ชายมากกว่าผู้หญิง 9 เท่า และมักเป็นวัยกลางคนขึ้นไป ส่วนผู้หญิงมักเป็นหลังจากหมดประจำเดือน

สาเหตุ

เกิดจากกระบวนการใช้ และขับถ่ายสารพวกพิวรีนของร่างกายผิดปกติไป พิวรีนเป็นธาตุอาหารที่พบได้ในเนื้อสัตว์ ข้าวสาลี เครื่องในสัตว์ (เช่น ตับ เซียงจี้) เป็นต้น ซึ่งจะถูกลดจนกลายเป็นกรดยูริก และจะขับออกมาพร้อมกับปัสสาวะ ในคนปกติกรดยูริกจะถูกสร้างขึ้นในอัตราที่พอที่ไตจะขับออกได้หมดทันกับการ

สร้างขึ้นพอดี สำหรับบางรายที่กรดยูริกถูกสร้างขึ้น แต่ไตทำหน้าที่ขับถ่ายออกมาได้ช้าหรือเร็วก็ตามจะทำให้เกิดการสะสมของกรดยูริกมากขึ้นในร่างกาย เป็นสาเหตุให้เกิดการเจ็บปวดอย่างรุนแรงในข้อกระดูกหรือรอบ ๆ ข้อกระดูก โรคนี้สามารถถ่ายทอดกันได้ทางกรรมพันธุ์^[40]

ภาวะที่เกี่ยวข้องกับระดับกรดยูริก แบ่งได้เป็น

1. Asymptomatic Hyperuricemia หมายถึงภาวะที่มีกรดยูริกในเลือดสูงโดยที่ไม่มีอาการ
2. Acute Gouty Arthritis เป็นการอักเสบของข้อที่เกิดขึ้นอย่างเฉียบพลัน
3. Intercritical Gout เป็นช่วงสงบของโรค ไม่มีอาการแต่อาจพบระดับกรดยูริกในเลือดสูงได้ อาจตรวจพบผลึกยูเรทในข้อได้แต่ปริมาณน้อยกว่าปกติ
4. Chronic Tophaceous Gout เมื่อโรคเกาต์ไม่ได้รับการรักษา ผู้ป่วยจะปวดข้อบ่อยขึ้น และปวดนานขึ้น ข้อที่ปวดจะเป็นหลายข้อ บางครั้งอาจเกิดอักเสบข้อไหล่ สะโพกและหลัง หากไม่รักษาก็จะเกิดการอักเสบเรื้อรังของข้อมีอาการปวดตลอด ข้อจะเสียน้ำที่และเกิดการตกตะกอนของเกลือ monosodium urate ที่ข้อ หู มือ แขน เข่าตั้งแต่เริ่มเป็นจนเกิด tophus ใช้เวลาประมาณ 10 ปี

อาการ

ตำแหน่งที่ปวด เริ่มเป็นข้อจะยังไม่ถูกทำลาย หากเป็นนานข้อจะถูกทำลาย มีอาการปวด บวม แดง ร้อน เวลาปวดจะเจ็บโดยเฉพาะบริเวณนิ้วหัวแม่เท้าเป็นข้อที่พบบ่อยที่สุดจะมีอาการปวดข้อ โดยมากปวดข้อเดียว แต่ก็ปวดหลายข้อได้ อาการปวดมักเป็น ๆ หาย ๆ หรือเรื้อรัง ข้อที่ปวดพบได้ทุกข้อ แต่พบมากข้อนิ้วหัวแม่เท้า ข้อเท้า ข้อเข่า ข้อมือ ข้อนิ้วและข้อศอก เรียงตามลำดับ ในรายที่เป็นมานานอาจพบนิ้วทางเดินปัสสาวะ อาการมักปวดข้อตอนกลางคืน อาการปวดจะเป็นมากขึ้นเรื่อย ๆ มักจะมีปัจจัยกระตุ้น ได้แก่ การรับประทานอาหารที่มีกรดยูริกสูง ดื่มแอลกอฮอล์ การผ่าตัด ความเครียด^[40,41]

การวินิจฉัย

จากประวัติจะมีการปวดข้อและการตรวจร่างกายดังกล่าวข้างต้น โรคเกาต์มักจะมีปวดที่ข้อ ซึ่งแตกต่างจากโรค SLE หรือ rheumatoid ที่มีปวดที่หลายข้อ ในเลือดมีระดับกรดยูริกมากกว่า 7 mg% ในเพศชาย และมากกว่า 6 mg% ในเพศหญิง โดยตรวจ 2-3 ครั้ง ห่างกัน 1 เดือน และการตรวจกรดยูริกในปัสสาวะที่เก็บ 24 ชั่วโมง ถ้าค่าสูงมีโอกาสนี้วไนไต เจาะข้อนำน้ำในข้อตรวจพบผลึกยูเรท (เป็นลักษณะเฉพาะ) หรือถ่ายภาพรังสีข้อที่ปวดพบผลึกยูเรทสะสมตามข้อ

การรักษา

ในระยะที่มีข้ออักเสบที่มีอาการปวดอาจรับประทานยาบรรเทาอาการปวด paracetamol หรือยาบรรเทาอาการปวดอื่น ๆ ช่วงที่มีการอักเสบของข้อให้ใช้ยา colchicines ขนาด 0.5 หรือ 0.6 mg 1 เม็ด ทุก 1-2 ชั่วโมงจนอาการปวดดีขึ้นหรือเกิดผลข้างเคียง เช่น อาเจียน และถ่ายเหลว หรือจนครบ 8-10 เม็ด และอาจให้ยาแก้ปวดในกลุ่ม NSAIDs เช่น indomethacin, ibuprofen, naproxyn, piroxicam ให้นอนพัก ยก

เท้าสูง หลีกเลี่ยงการขึ้นหรือการเดิน และดื่มน้ำมาก ๆ (2-3 ลิตร/วัน) เพื่อป้องกันการตกตะกอนของกรดยูริก
ในปัสสาวะ

การป้องกันข้ออักเสบ ให้ colchicine ในขนาดต่ำ ๆ วันละครึ่งเม็ดหรือ 2 เม็ดต่อวัน ถ้าเริ่มมีอาการ
ของข้ออักเสบให้เพิ่มได้อีก วันละ 1-2 เม็ด

กรณีผู้ป่วยมีก้อน tophus ให้ยาลดกรดยูริก เช่น allopurinol ร่วมกับ colchicines ในขนาดต่ำ
ส่วนยาในกลุ่มยาขับกรดยูริกให้ในกลุ่มที่มีการขับกรดยูริกทางไตได้น้อย อายุไม่เกิน 60 ปี ไม่มีนิ่วในไตและการ
ทำงานของไตปกติ เช่น probenecid

การควบคุมปัจจัยเสี่ยง

1. กรรมพันธุ์ ผู้ชายจะเริ่มอายุ 35-40 ปี ส่วนผู้หญิงเริ่มเมื่ออายุ 45 ปีไปแล้ว
2. ถ้าน้ำหนักตัวเกินจะทำให้กรดยูริกในเลือดสูงขึ้นด้วย โดยรับประทานอาหารให้มีพลังงานต่ำประมาณ
วันละ 1,200 – 1,500 แคลอรี
3. อาหารที่มี purine สูง
 - 3.1 อาหารที่ต้องงด
 - พวกเครื่องในสัตว์ เช่น ตับ ตับอ่อน หัวใจ ไข่ สมอ ช้างจี้
 - กะปิ
 - ปลาซาติน, ปลาซาตินกระป๋อง
 - ไช้ปลา
 - น้ำซุสสกัดจากเนื้อสัตว์, น้ำเคี้ยวเนื้อ (Meat extracts)
 - น้ำเกรวี่ (Gravies)
 - 3.2 อาหารที่ต้องลด (ต้องจำกัด)
 - เนื้อสัตว์ (เหลือวันละมือ)
 - ปลาทุกชนิด และอาหารทะเลอื่น ๆ เช่น กุ้ง หอย ปู (เหลือวันละมือ)
 - เบียร์ และเหล้าต่าง ๆ
 - ถั่วบางอย่าง เช่น ถั่วเหลือง ถั่วลิ้นเต่า
 - ผักบางอย่าง เช่น หน่อไม้ฝรั่ง, แอสพาราแกส, กระหล่ำดอก, ผักขม, เห็ด
 - ข้าวโอ๊ต
 - ข้าวสาลีที่ไม่ได้สีเอาร้าออก (Whole-wheat cereal)
 - 3.3 อาหารที่รับประทานได้ตามปกติ
 - ข้าวต่าง ๆ (ยกเว้นข้าวโอ๊ต, ข้าวสาลีที่ไม่ได้สีเอาร้าออก)
 - ผัก (ยกเว้นชนิดที่ระบุให้จำกัด)
 - ผลไม้

- น้ำมัน
 - ไข่
 - ขนมอบเสริมวิตามิน
 - เนย และเนยเทียม
 - อาหารอื่น ๆ ที่ไม่ได้ระบุให้งด หรือให้จำกัด
4. อาหารที่มีไขมันสูง เพราะอาจกระตุ้นให้อาการกำเริบได้ ควรงดเครื่องดื่มพวกโกโก้ ช็อคโกแลต ควรรับประทานทานนมพร่องมันเนย
 5. ยาที่ควรหลีกเลี่ยงและเหนี่ยวนำให้ระดับกรดยูริกในเลือดสูง ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ยาที่พบบ่อยที่ทำให้ระดับกรดยูริกในเลือดสูง^[2,13]

Alcohol	Amiloride
Bumetanide	Chorthalidone
Cisplatin	Cyclophosphamide
Cyclosporine	Ethacrynic acid
Ethambutol	Furosemide
Hydrochlorothiazide	Indapamide
Isotretinoin	Ketoconazole
Levodopa	Metolazone
Pentamidine (renal damage)	Phencyclidine
Pyrazinamide	Salicylates
Theophylline	Thiazide diuretics (in addition to the ones listed above)
Vincristine	

6. ไตเสื่อม
7. โรคที่ทำให้กรดยูริกสูง เช่น โรคมะเร็ง โรคเม็ดเลือดแดงแตก
8. ภาวะขาดน้ำ
9. การได้รับอุบัติเหตุที่ข้อ
10. อากาศเย็น อย่านำร่างกายได้รับความเย็นมากเกินไป ผู้ป่วยด้วยโรคเก๊าท์มักทนต่อความเย็นไม่ค่อยได้ ฉะนั้น จึงควรใช้เครื่องนุ่งห่มที่ให้ความอบอุ่นแก่ร่างกายพอสมควร

การใช้ยารักษาเก๊าท์ชนิดเก่าอย่างเหมาะสม

ถึงแม้ว่ายาชนิดใหม่กำลังอยู่ในระหว่างการศึกษา แต่สิ่งหนึ่งที่เราควรตระหนักถึงก็คือการใช้ยาที่มีอยู่ในปัจจุบันได้อย่างเหมาะสม การศึกษาสมัยก่อนนั้นมีหลักฐานข้อมูลการศึกษาที่น่าเชื่อถือในการใช้ยารักษาโรคเก๊าท์ แต่ถึงอย่างไรสิ่งสำคัญที่สุดที่เราควรคำนึงถึงที่อาจลืมนึกถึงไปในการใช้ยารักษาที่มีดังต่อไปนี้

1. การเริ่มการรักษาให้ระดับกรดยูริกต่ำ [urate-lowering therapy (ULT)] ที่มีความล่าช้า
2. การให้ขนาดยาที่ไม่เพียงพอ
3. ความล้มเหลวในการตอบสนองต่อการรักษาตามแนวทางมาตรฐาน
4. ความล้มเหลวในการป้องกันอาการกำเริบในระหว่างที่เริ่มทำการรักษาระดับกรดยูริกให้อยู่ในระดับต่ำ
5. การเริ่มการรักษาให้ระดับยูริกอยู่ในระดับต่ำระหว่างที่มีอาการเฉียบพลัน

มีการศึกษาหลายการศึกษาในปีที่ผ่านมาพยายามหาคำตอบในสิ่งเหล่านี้

Hutton และคณะ^[1] ได้ทำการวิเคราะห์การเข้าการรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยโรคเก๊าท์หลายครั้งในนิวซีแลนด์ ผู้ป่วยที่มีความต้องการจะเข้านอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาลน่าจะได้รับการรักษาด้วย allopurinol และความแรงของ allopurinol ที่น้อยกว่าผู้ป่วยโรคเก๊าท์ที่ไม่ได้นอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาล และระดับซีรัม urate (SUA) ในผู้ป่วยที่นอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาลมักมีระดับที่สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้นอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาล การศึกษาอื่น ๆ ของผู้ป่วยโรคเก๊าท์ในโรงพยาบาล Nova Scotia^[2] แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาป้องกันโรคเก๊าท์ (NSAIDs หรือ colchicine) ที่เริ่มทำการรักษาให้ระดับกรดยูริกในเลือดต่ำลงโดยแพทย์เฉพาะทางรุมตอยด์มีร้อยละสูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับแพทย์ที่ไม่เป็นแพทย์เฉพาะทาง จากข้อมูลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่ายังคงมีความแตกต่างในทางเวชปฏิบัติระหว่างแพทย์เฉพาะทางกับแพทย์ไม่เฉพาะทาง Halpern และคณะ^[3] ประเมินความเสี่ยงของการกำเริบของอาการเก๊าท์และค่าใช้จ่ายในผู้ป่วยจำนวน 18,243 คนระหว่างผู้ป่วยที่สามารถตรวจวัด SUA และ SUA ที่ควบคุมไม่ได้อย่างน้อย 6.0 mg/dl มี odds ratio (OR) ของอาการเก๊าท์กำเริบเท่ากับ 1.3 เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ควบคุม SUA ให้อยู่ที่ 6.0 mg/dl หรือน้อยกว่า ยิ่งไปกว่านั้นยังพบว่าค่าใช้จ่ายที่สูงกว่าเป็นสองเท่าในผู้ป่วยที่ SUA ไม่ได้

Noncompliance ก็เป็นส่วนสำคัญที่ทำให้ผลที่ได้ไม่เป็นไปตามเป้าหมายของการรักษา การศึกษาที่ไม่ยาวนานนี้ในผู้ป่วยโรคเก๊าท์ที่เริ่มการรักษาตาม ULT^[4] แสดงให้เห็นว่า 56% มี nonadherent ในการรักษา มีปัจจัยหลายอย่างที่ทำให้เกิด compliance ต่อการรักษาไม่ดี ได้แก่ ผู้ป่วยอายุน้อย อัตราพิการต่ำ และทีมการรักษาไม่ไปพบหรือเยี่ยมผู้ป่วยก่อนที่จะเริ่มรักษาตาม ULT ในการวิเคราะห์แบบ longitudinal ในผู้ป่วยสูงอายุ 64% ก็มี nonadherent เช่นเดียวกัน นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องอีก คือ เชื้อชาติ African-American และใบสั่งยาของแพทย์เฉพาะทางกับแพทย์ไม่เฉพาะทาง^[5]

Allopurinol

การศึกษาในปัจจุบันหลายการศึกษาศึกษาถึงข้อมูลด้านความปลอดภัย ประสิทธิภาพและความเหมาะสมในการใช้ allopurinol ผลการศึกษาหลายการศึกษานี้ได้รับการยืนยันว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย allopurinol ในขนาด 300 mg ต่อวันหรือน้อยกว่า (22%) พบว่าทำให้ SUA อยู่ในระดับปกติ จากข้อมูลดังกล่าวนำมาใช้เชื่อมโยงเพื่อศึกษาเปรียบเทียบของ febuxostat และ allopurinol ที่มีข้อมูลการใช้และศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยมานานมากกว่า 40 ปี^[6,7] ขณะนี้มีการศึกษาใน phase 3 เปรียบเทียบยาระหว่าง febuxostat, allopurinol และยาหลอก^[6]

ตามที่ว่าขนาดของ allopurinol ต้องปรับตามขนาดเพื่อให้ได้ตามเป้าหมายของการรักษา หลักฐานในปัจจุบันที่สนับสนุนตามการรักษาดังกล่าวนี้ คือ A small, randomized, open-label study^[9] โดยค่อย ๆ เพิ่มขนาดของ allopurinol จาก 300 mg ต่อวันเป็น 300 mg วันละ 2 ครั้ง แล้ววัดค่า SUA น้อยกว่าหรือเท่ากับ 5 mg/dl ขนาดยาที่เพิ่มขึ้นจะเพิ่มอัตราการตอบสนองจาก 26% (300 mg ต่อวัน) จนถึง 78% (300 mg วันละ 2 ครั้ง) ผลข้างเคียงของยาทำให้หยุดให้ยา 2 คนจากทั้งหมด 31 คน ซึ่งเป็นผลจากการระคายเคืองอาหารและลำไส้ Pilotto และคณะ^[10] ทำการศึกษาแบบ multicenter study การให้ยาที่ทำให้เกิดอาการท้องเสียในผู้สูงอายุโดยเป็นแบบสอบถามอาการทางเดินอาหารเป็นจำนวนมากกว่า 5,000 คน พบความชุกของอาการท้องเสีย 9.1% พบบ่อยในผู้สูงอายุ ผู้ที่ไม่ค่อยเคลื่อนไหวร่างกาย และชนิดของยาที่ให้หลายชนิด โดยที่ allopurinol มีค่า OR เท่ากับ 2.19 [95% confidence interval (CI) 1.26–3.81] เป็นข้อสังเกตที่สำคัญถึงความชุกที่เพิ่มขึ้นของเก๊าท์ในผู้สูงอายุ แพทย์ควรจะต้องเตรียมความพร้อมในการจัดการเกี่ยวกับอาการท้องเสีย และให้คำปรึกษาในผู้ป่วยอย่างเหมาะสม และติดตามอาการของผู้ป่วยบ่อยครั้งในระยะแรกหลังจากผู้ป่วยได้รับยา

allopurinol hypersensitivity syndrome (AHS) จากการศึกษา cohort studies ในใต้หวัน อิสราเอล และประเทศแถบยุโรป^[11–13] พบว่า allopurinol เป็นยาที่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อผิวหนังอย่างรุนแรง (severe cutaneous adverse drug reactions; SCARs) ที่บ่อยที่สุด แต่ก่อน AHS มีรายงานพบบ่อยในคนจีนชาวฮั่นซึ่งมี human leukocyte antigen (HLA)-B*5801 allele อยู่สูง แสดงถึงมีแนวโน้มที่จะเกิดปัจจัยเสี่ยง (pharmacogenetic risk factor) ไม่พึงประสงค์ดังกล่าว^[14] เมื่อทำการศึกษาในคนไทย^[15] HLA-B*5801 allele ถูกพบถึง 100% ในผู้ป่วยที่เป็น AHS เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมเท่ากับ 13% (OR 348, 95% CI 19.2–6336.9) และผลที่คล้าย ๆ กัน ในกลุ่มผู้ป่วย SCAR ชาวญี่ปุ่น 58 คน มี 4 คนได้รับ allopurinol เป็นตัวกระตุ้น^[16] ส่วนผู้ป่วยชาวยุโรปที่เข้าร่วมศึกษา SCAR ผู้ที่มี HLA-B*5801 allele แสดงให้เห็นว่า HLA-B*5801 allele พบถึง 61% ของผู้ป่วย AHS ทั้งหมด และผู้ป่วยชาวยุโรปที่มีประวัติของการเกิด AHS พบได้ 55% (OR 80, 95% CI 34–187)^[17] การค้นพบนี้จึงมุ่งเน้นการศึกษาไปที่ HLA-B*5801 allele ที่เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญของการเกิด AHS การศึกษาในประชากรที่จำนวนมากว่าการศึกษาในเบื้องต้นจึงเป็นสิ่งจำเป็นเพื่อการประเมินความถูกต้องของการเกิดดังกล่าว ถือเป็น การตรวจสอบเบื้องต้นสำหรับใช้ HLA-B*5801 allele เป็นตัวทำนายความเสี่ยงที่จะเกิด AHS แต่ AHS ก็พบได้น้อยของการใช้ allopurinol

Febuxostat

Febuxostat การศึกษาใน phase 3 study^[6] เปรียบเทียบการให้ febuxostat กับ allopurinol และยาหลอกพบว่า febuxostat สามารถลดระดับ SUA ได้ดีกว่ายาหลอกและ allopurinol ในขนาด 300 mg ต่อวัน ทั้งสามขนาดคือ 80, 120 และ 240 mg ต่อวัน จากผู้ป่วยโรคเก๊าท์ 1,072 คน ค่า SUA ยังคงต่ำกว่า 6 mg/dl คิดเป็น 48, 65 และ 69% ของกลุ่มที่ได้รับ febuxostat ในขนาด 80, 120 และ 240 mg ตามลำดับ อีกทั้งผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจำนวน 35 คน ก็พบว่ามีการตอบสนองต่อ febuxostat เหนือกว่ายา

allopurinol ผลข้างเคียงส่วนใหญ่ที่เกิดขึ้นเมื่อได้รับ febuxostat ในขนาดสูงคือ ท้องเสียและวิงเวียนศีรษะ ที่สำคัญไม่พบการทำงานของตับและหัวใจผิดปกติ

การศึกษา open-label extension study นาน 40 สัปดาห์ที่ทำการศึกษาต่อเนื่องจาก phase 3 study^[18] ได้รับ febuxostat 80 หรือ 120 mg หรือ allopurinol 300 mg ต่อวัน พบระดับ SUA ลดลงน้อยกว่า 6 mg/dl และอัตราการกำเริบของโรค (gout flare rate) ลดลงจนเกือบไม่มีอาการเลย อัตราการหายของตื้นของก้อน tophi (Resolution of an index tophi) เท่ากับ 46, 36 และ 29% ในผู้ป่วยที่ได้รับ febuxostat ขนาด 80 mg, febuxostat 120 mg และ allopurinol 300 mg ต่อวัน ตามลำดับ Schumacher และคณะ^[19] รายงานการศึกษาแบบ open-label extension study ในผู้ป่วยซึ่งได้รับ febuxostat เป็นเวลา 28 วัน จำนวน 116 คน ในขนาด 40, 80, หรือ 120 mg ต่อวัน พบว่า SUA ยังคงลดลงคิดเป็น 93% ของผู้ป่วย 58 คนที่ยังคงศึกษาอยู่หลังจาก 5 ปีไปแล้ว อุบัติการณ์ของการกำเริบเกิดขึ้นน้อยมาก และก้อน tophus หายไปเกิดขึ้น 69% ผู้ป่วยทนยาได้ดี และมีผู้ป่วย 13 คนหยุดการรักษาเนื่องจากผลข้างเคียง

ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบการให้ allopurinol แล้วปรับขนาดจนขนาดสูงสุด 800 mg ต่อวันกับ febuxostat อาจเป็นไปได้การปรับขนาดที่ปฏิบัติอยู่ในปัจจุบันคือ allopurinol 600 mg ต่อวัน แสดงประสิทธิผลคล้ายกับ febuxostat จึงไม่มีการศึกษาขนาดยาดังกล่าว ความปลอดภัยของ allopurinol ในขนาดยาที่สูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ febuxostat ยังไม่ทราบข้อมูล ทราบว่าผู้ป่วยไม่มีภาวะแทรกซ้อนและต้องการลดระดับกรดยูริกในเลือดให้ต่ำก็ยังคงเลือกใช้ allopurinol เป็นทางเลือกอันดับแรกของการรักษา เพราะค่าใช้จ่ายไม่แพงและยังคงมีความปลอดภัย แต่ febuxostat ก็เป็นทางเลือกในกรณีที่ผู้ป่วยทนการใช้ allopurinol ไม่ได้ หรือไม่ตอบสนองต่อขนาด allopurinol ที่ให้เหมาะสมแล้ว หรือในกรณีที่ผู้ป่วยมีโรคไตเรื้อรัง ไม่รวมถึง asymptomatic hyperuricemia ผลข้างเคียงของ febuxostat ที่มีการรายงาน ได้แก่ เอนไซม์ในตับสูงขึ้น ท้องเสีย ปวดศีรษะ คลื่นไส้ ปวดข้อ และมีผื่น และห้ามใช้ febuxostat ร่วมกับยา azathioprine, mercaptopurine หรือ theophylline

ยาขับกรดยูริก (Uricosuric Agents)

Uricosuric drugs ได้แก่ probenecid อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันได้วิจัยพัฒนายาใหม่ในกลุ่มนี้ซึ่งกำลังอยู่ในการศึกษาทางคลินิก uricosuric drugs มีประสิทธิภาพสำหรับรักษา primary hyperuricemia แต่อาจมีประโยชน์ทางคลินิกทำให้ก้อน tophus หายไวยิ่งขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับ xanthine oxidase inhibitors^[20] จากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ แสดงให้เห็นว่าการใช้ allopurinol ขนาด 150 mg วันละ 2 ครั้ง และ probenecid ขนาด 500 mg วันละ 2 ครั้ง มีประสิทธิภาพในการลด SUA มากกว่าการใช้ยาทั้งสองชนิดเป็นยาเดี่ยว ถึงแม้ว่าระดับ oxypurinol (ยาในรูปออกฤทธิ์ของ allopurinol ซึ่ง allopurinol จะถูกเมตาบอลิท์ภายใน 2 ชั่วโมง หลังรับประทานยา) มีระดับต่ำกว่า steady-state ก็ตาม ดังนั้นแม้ว่า probenecid อาจเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของ allopurinol แต่ไม่ขัดขวางผลสุทธิของการลดระดับกรดยูริก^[21]

Reinders และคณะ^[22] ประเมินการตอบสนองของการใช้ probenecid และ benzbromarone เป็นยาเดี่ยวในการรักษาโรคเกาต์ในผู้ป่วยที่ได้รับ allopurinol 300 mg วันละครั้งแล้วการรักษาล้มเหลวใน

ควบคุมระดับ SUA ผลการศึกษาภายหลังที่ได้รับ probenecid ขนาด 2 g ต่อวัน หรือ benzbromarone ขนาด 200 mg ต่อวันในการควบคุมระดับ SUA ให้น้อยกว่า 5 mg/dl มีค่าเท่ากับ 65 และ 92% ตามลำดับ [22] ผลการศึกษานี้ช่วยสนับสนุนการใช้ probenecid หรือ benzbromarone เป็นทางเลือกอันดับที่สองสำหรับผู้ป่วยที่ทนการใช้ allopurinol ไม่ได้ หรือไม่สามารควบคุม SUA ได้เมื่อให้ขนาด allopurinol ที่เหมาะสมแล้วก็ตาม

ยาสำหรับการรักษาอาการและอาการแสดงของโรคเก๊าท์

ถึงแม้ว่า colchicine มีการใช้มายาวนานในการป้องกันอาการกำเริบของโรคเก๊าท์และรักษาในระยะเฉียบพลัน โดยในระยะเฉียบพลันจะให้ในขนาด 1.2 mg และอีก 1 ชั่วโมง ให้อีกในขนาด 0.6 mg แต่ FDA ยังคงทบทวนความสัมพันธ์ของการเสียชีวิตกับการใช้ colchicines ด้วย ซึ่งส่วนใหญ่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดปกติคือ น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 mg ต่อวัน พบผู้ป่วยที่เสียชีวิต 51% เนื่องจากรับประทานร่วมกับ clarithromycin ปัจจุบัน FDA มีแนวทางที่แนะนำถึงความเสี่ยงของการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาเมื่อให้ colchicine ร่วมกับยาที่มีผลต่อการทำงานของ multidrug resistance efflux transporter P-glycoprotein (P-gp) และ cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) [23] ได้แก่ cyclosporine, erythromycin, calcium channel antagonists (verapamil, diltiazem), telithromycin, ketoconazole, itraconazole, HIV protease inhibitors และ nefazodone. [23]

การรักษาในภาวะฉุกเฉิน

การรักษาในภาวะฉุกเฉินสำหรับโรคเก๊าท์เพื่อลดระดับกรดยูริกในเลือดและลดอาการและอาการแสดงของการอักเสบของโรค

Urate-lowering Drugs

มียาหลายชนิดดังตารางที่ 2 ที่ผ่านการศึกษาทางคลินิก ยาในกลุ่ม Urate Oxidase (Uricase) เช่น pegloticase ขึ้นทะเบียนใช้สำหรับผู้ป่วย refractory หรือการรักษาล้มเหลวตามมาตรฐานของ ULT โดยที่ไม่ได้เกิดจากการทนยาไม่ได้หรือยาไม่มีประสิทธิภาพการรักษา [25] pegloticase เป็น polyethylene glycol (PEG)-modified mammalian uricase ผลการศึกษาสามารถลดระดับกรดยูริกในพลาสมาให้คงที่คิดเป็น 35–42% ของผู้ป่วย [26] ยังพบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญของก้อน tophus ลดลง ผู้ป่วยเคลื่อนไหวร่างกายได้ดีขึ้นและคุณภาพชีวิตดีขึ้น และลดอาการปวดข้อ ไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของผลข้างเคียงต่อหัวใจและหลอดเลือดอย่างรุนแรง สำหรับยาอื่น ๆ ในกลุ่มนี้ก็กำลังศึกษาทางคลินิกอยู่เช่นกัน [28]

RDEA594 เป็นสารประกอบมีฤทธิ์ของ uricosuric activity โดยยับยั้ง urate transporter 1 (URAT1) ผลการศึกษาใน phase 2a ในผู้ป่วยโรคเก๊าท์ที่ได้รับยาเป็นเวลา 2 สัปดาห์ พบอัตราการตอบสนองต่อการรักษา 55% (SUA <6.0 mg/dl) [29]

BCX-4208 เป็น purine nucleoside phosphorylase (PNP) inhibitor ซึ่ง PNP เป็นเอนไซม์ใน purine salvage pathway^[30] ดังนั้นการยับยั้งเอนไซม์ PNP ทำให้มีการสร้างกรดยูริกลดลง ในการศึกษา phase I พบว่าสามารถลดระดับ SUA ได้อย่างมีนัยสำคัญ

ตารางที่ 2. ยารักษาโรคเก๊าท์กลุ่มใหม่^[25-30]

Drug	Mechanism of action	Clinical application	Development status
Pegloticase	Enzymatic urate degradation	Urate-lowering drug	Phase III completed
Uricase-PEG 20	Enzymatic urate degradation	Urate-lowering drug	Phase I
RDEA594	Uricosuric	Urate-lowering drug	Phase II
BCX-4208	Purine nucleoside phosphorylase inhibitor	Urate-lowering drug	Phase II
Rilonacept	IL-1 inhibition	Gout flare treatment and prevention; chronic gouty arthropathy	Phase II
Canakinumab	IL-1b inhibition	Gout flare treatment and prevention; chronic gouty arthropathy	Phase II
Apremilast	Phosphodiesterase 4 and tumor necrosis factor-alpha inhibition	Gout flare treatment	Pilot

ยาสำหรับการรักษาอาการและอาการแสดงของโรคเก๊าท์ในภาวะฉุกเฉิน

ยากกลุ่มใหม่หลายชนิดในกลุ่มนี้ที่เป็น anti-inflammatory compounds ที่กำลังศึกษาอยู่เช่นกัน ได้แก่ interleukin-1 (IL-1) inhibitors จากการพบผลึกกรดยูริกทำให้เกิดการอักเสบโดยผ่านการทำงานของสารประกอบต่าง ๆ หรือสารสื่อกลางต่าง ๆ ไม่ว่าจะเป็น nacht domain-containing, leucine-rich repeat-containing และ PYD-containing protein 3 (NALP3) inflammasome ทำให้เกิดการสร้าง IL-1 และเมื่อให้ anakinra ในระยะสั้นพบว่าทำให้การกำเริบของโรคลดลงอย่างรวดเร็ว^[31,32] ภายหลังจากนั้น biologic IL-1 inhibitors อีกสองชนิดก็นำมาศึกษาเช่นกันคือ rilonacept (IL-1 Trap) ปัจจุบันขึ้นทะเบียนใช้สำหรับรักษา cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS)^[33,34] ยานี้ทำการศึกษาในผู้ป่วยข้ออักเสบเรื้อรังจากโรคเก๊าท์จำนวน 10 ราย เป็นเวลา 14 สัปดาห์ ที่เป็นการศึกษาแบบ single-blind, monosequence crossover study^[35] ผลการศึกษาพบว่า คะแนนของความเจ็บปวด คะแนนของข้อบวมหรือเจ็บ และระดับ c-reactive protein ดีขึ้น ซึ่งใน Phase II กำลังศึกษาประเมินถึงการป้องกันและการรักษาอาการเฉียบพลันของโรคเก๊าท์อยู่ ยาชนิดที่สองคือ canakinumab เป็น anti-IL-1 β mAb จากคน ขึ้นทะเบียนใช้รักษา CAPS เช่นเดียวกัน^[36] มีการศึกษาถึงการให้ canakinumab ขนาดครั้งเดียวเปรียบเทียบกับ triamcinolone

acetone ขนาดครั้งเดียวในผู้ป่วยโรคเก๊าท์ที่มีอาการเฉียบพลัน และผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้ NSAIDs และ colchicines ^[37] พบว่า canakinumab สามารถบรรเทาอาการได้ดีกว่าและลดอุบัติการณ์การเกิดอาการกำเริบซ้ำได้ถึง 94% ได้นานถึง 8 สัปดาห์ จากผลการศึกษาดังกล่าว IL-1 inhibitors อาจมีบทบาทสำคัญในการป้องกันและรักษาอาการแสดงทางคลินิกของโรคเก๊าท์ได้

Apremilast เป็น phosphodiesterase-4 และ tumor necrosis factor-alpha inhibitor ^[38] อยู่ในรูปยารับประทานการศึกษาเบื้องต้นได้ศึกษาใช้สำหรับรักษาโรคสะเก็ดเงิน ^[39] apremilast กำลังศึกษาเปรียบเทียบกับ indomethacin ในการรักษาผู้ป่วยโรคเก๊าท์ระยะเฉียบพลัน แบบ single-blind pilot study อาจเป็นยาตัวใหม่ที่มีข้อบ่งใช้สำหรับโรคเก๊าท์ในอนาคตต่อไป

บทสรุป

หลังจากมีจุดข้อที่ยังไม่เข้าใจมานานของการรักษาบางอย่าง แต่การรักษาโรคเก๊าท์ด้วยยาใหม่ทำให้แพทย์จึงมีทางเลือกของการรักษาที่มากขึ้น ถึงแม้ว่ายาชนิดใหม่จะช่วยกระตุ้นให้เกิดความสนใจมากขึ้น และเป็นส่วนสำคัญที่ทำให้เราทราบถึงประสิทธิภาพการรักษาที่ดีกว่ายาชนิดเดิมที่ใช้อยู่ อีกทั้งการรักษาในภาวะฉุกเฉินก็มีความหวังที่จะมีแนวทางใหม่ ๆ ในการลดระดับกรดยูริกอย่างรวดเร็ว เช่น uricase จะช่วยสลายกรดยูริกได้อย่างรวดเร็ว และ potent uricosuric agents จะช่วยกำจัดกรดยูริกออกทางปัสสาวะได้อย่างรวดเร็วเช่นกัน ท้ายที่สุดการยับยั้ง IL-1 อย่างต่อเนื่องก็แสดงถึงประสิทธิภาพที่น่าพอใจในการรักษาอาการทางคลินิกของโรคเก๊าท์ที่จะมีการวิจัยกันต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Hutton I, Gamble G, Gow P, Dalbeth N. Factors associated with recurrent hospital admissions for gout: a case-control study. *J Clin Rheumatol* 2009; 15:271–274.
 - This study highlights the impact on healthcare utilization that results from failure to control SUA levels in patients with gout.
2. Barber C, Thompson K, Hanly JG. Impact of a rheumatology consultation service on the diagnostic accuracy and management of gout in hospitalized patients. *J Rheumatol* 2009; 36:1699–1704.
3. Halpern R, Fuldeore MJ, Mody RR, *et al.* The effect of serum urate on gout flares and their associated costs: an administrative claims analysis. *J Clin Rheumatol* 2009; 15:3–7.
4. Harrold LR, Andrade SE, Briesacher BA, *et al.* Adherence with urate-lowering therapies for the treatment of gout. *Arthritis Res Ther* 2009; 11:R46.
 - Results from this study provide practical guidance for clinicians to stratify patients with gout who may be more prone to noncompliance with ULT. Anticipating noncompliance and devise strategies to combat it in high-risk patients may help to improve gout outcomes.
5. Solomon DH, Avorn J, Levin R, Brookhart MA. Uric acid lowering therapy: prescribing patterns in a large cohort of older adults. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:609–613.
6. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, *et al.* Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum* 2008; 59:1540–1548.

This is the second of three phase 3 trials of febuxostat compared with allopurinol. In addition to providing efficacy and safety information on febuxostat, this trial also significantly expands the amount of efficacy and safety data available for allopurinol using current clinical trial methodology.
7. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, *et al.* Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005; 353:2450–2461.
8. Sarawate CA, Brewer KK, Yang W, *et al.* Gout medication treatment patterns and adherence to standards of care from a managed care perspective. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:925–934.

9. Reinders MK, Haagsma C, Jansen TL, *et al.* A randomised controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300–600 mg/day versus benzbromarone 100–200 mg/day in patients with gout. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:892–897.
 - This trial adds to a limited database of information demonstrating the efficacy of dose escalation of allopurinol.
10. Pilotto A, Franceschi M, Vitale D, *et al.* The prevalence of diarrhea and its association with drug use in elderly outpatients: a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:2816–2823.
11. Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, *et al.* Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58:25–32.
12. Chiou CC, Yang LC, Hung SI, *et al.* Clinicopathological features and prognosis of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: a study of 30 cases in Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22:1044–1049.
13. Jonville-Bera AP, Saissi H, Bensouda-Grimaldi L, *et al.* Avoidability of adverse drug reactions spontaneously reported to a French regional drug monitoring centre. *Drug Saf* 2009; 32:429–440.
14. Hung SI, Chung WH, Liou LB, *et al.* HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102:4134–4139.
15. Tassaneeyakul W, Jantararoungtong T, Chen P, *et al.* Strong association between HLA-B*5801 and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population. *Pharmacogenet Genomics* 2009; 19:704–709.
16. Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, *et al.* HLA-B locus in Japanese patients with antiepileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pharmacogenomics* 2008; 9:1617–1622.
17. Lonjou C, Borot N, Sekula P, *et al.* A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics* 2008; 18:99–107.
18. Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA, *et al.* Clinical efficacy and safety of successful long-term urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol* 2009; 36:1273–1282.

This article and a related study by Schumacher et al. [19••] demonstrate the clinical effectiveness and safety of long-term treatment with febuxostat. Importantly, near complete reduction in gout flare frequency and resolution in tophi in a substantial percentage of patients was observed.

19. Schumacher HR Jr, Becker MA, Lloyd E, *et al.* Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48:188–194. This article and a related study by Becker et al. [18••] demonstrate the clinical effectiveness and safety of long-term treatment with febuxostat. Importantly, near complete reduction in gout flare frequency and resolution in tophi in a substantial percentage of patients were observed.
20. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI, *et al.* Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum* 2002; 47:356–360.
21. Stocker SL, Williams KM, McLachlan AJ, *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between allopurinol and probenecid in healthy subjects. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47:111–118.
22. Reinders MK, van Roon EN, Jansen TL, *et al.* Efficacy and tolerability drugs in gout: a randomised controlled trial of benzbromarone versus probenecid after failure of allopurinol. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:51–56.
23. Anonymous: FDA alert. Information for healthcare professionals: new safety information for colchicine (marketed as Colcrys).
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm174315.htm>.
[Accessed 30 November 2009]
This publication from the FDA provides essential guidance on appropriate prescribing practices with colchicine in patients with gout.
24. Terkeltaub RA. Colchicine update. *Semin Arthritis Rheum* 2009; 38:411–419.
 - An excellent review article on colchicine use in gout.
25. Sherman MR, Saifer MG, Perez-Ruiz F. PEG-uricase in the management of treatment-resistant gout and hyperuricemia. *Adv Drug Deliv Rev* 2008; 60:59–68.
26. Sundy JS, Becker MA, Baraf HS, *et al.* Reduction of plasma urate levels following treatment with multiple doses of pegloticase (polyethylene glycol-conjugated

- uricase) in patients with treatment-failure gout: results of a phase II randomized study. *Arthritis Rheum* 2008; 58:2882–2891.
27. KRYSTEXXA (pegloticase) for intravenous infusion [BLA #125293]. Briefing document for Arthritis Advisory Committee on World Wide Web. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ArthritisDrugsAdvisoryCommittee/UCM165814.pdf>. [Accessed 30 November 2009]
 28. Bomalaski JS, Holtsberg FW, Ensor CM, Clark MA. Uricase formulated with polyethylene glycol (uricase-PEG 20): biochemical rationale and preclinical studies. *J Rheumatol* 2002; 29:1942–1949.
 29. RDEA594, a novel uricosuric agent, significantly reduced serum urate levels and was well tolerated in a phase 2a pilot study in hyperuricemic gout patients on World Wide Web. http://www.ardeabio.com/Docs/ACR_RDEA594_201_FINAL_15Oct2009.pdf. [Accessed 30 November 2009]
 30. Kamath VP, Juarez-Brambila JJ, Morris PE. Synthesis of labeled BCX-4208, a potent inhibitor of purine nucleoside phosphorylase. *Drug Test Anal* 2009; 1:125–127.
 31. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, *et al.* Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006; 440:237–241.
 32. So A, De Smedt T, Revaz S, Tschopp J. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Res Ther* 2007; 9:R28.
 33. Goldbach-Mansky R, Shroff SD, Wilson M, *et al.* A pilot study to evaluate the safety and efficacy of the long-acting interleukin-1 inhibitor riloncept (interleukin-1 Trap) in patients with familial cold autoinflammatory syndrome. *Arthritis Rheum* 2008; 58:2432–2442.
 34. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, *et al.* Efficacy and safety of riloncept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum* 2008; 58:2443–2452.
 35. Terkeltaub R, Sundry JS, Schumacher HR, *et al.* The interleukin 1 inhibitor riloncept in treatment of chronic gouty arthritis: results of a placebo-controlled, monosequence crossover, nonrandomised, single-blind pilot study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1613–1617.

This is the first clinical trial to demonstrate that IL-1 inhibition led to an improvement in the chronic manifestations of gout.

36. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, *et al.* Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 360:2416–2425.
37. Canakinumab (ACZ885) vs. triamcinolone acetonide for treatment of acute flares and prevention of recurrent flares in gouty arthritis patients refractory to or contraindicated to NSAIDs and/or colchicine on World Wide Web. <http://acr.confex.com/acr/2009/webprogram/Paper17258.html>. [Accessed 30 November 2009]
38. Man H-W, Schafer P, Wong LM, *et al.* Discovery of (S)-N-{2-[1-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-methanesulfonylethyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl}acetamide (Apremilast), a potent and orally active phosphodiesterase 4 and tumor necrosis factor- α inhibitor. *J Med Chem* 2009; 52:1522–1524.
39. Gottlieb AB, Strober B, Krueger JG, *et al.* An open-label, single-arm pilot study in patients with severe plaque-type psoriasis treated with an oral anti-inflammatory agent, apremilast. *Curr Med Res Opin* 2008; 24:1529–1538.
40. Lioté F, Ea HK. Recent developments in crystal-induced inflammation pathogenesis and management. *Curr Rheumatol Rep.* Jun 2007;9(3):243-50.
41. Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med.* Mar 1987;82(3):421-6.