

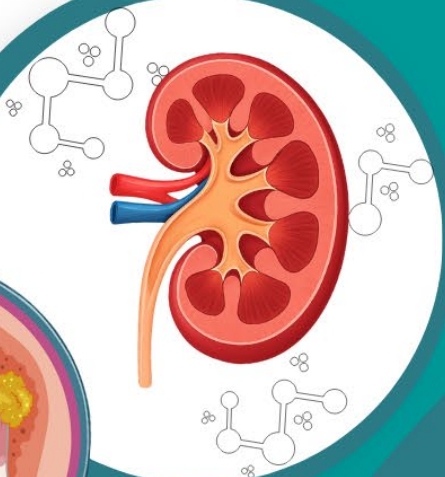


แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการรักษา เกาต์ และ กรดยูริกในเลือดสูง

พ.ศ. 2569

Guideline for the Treatment of Gout and Hyperuricemia

สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย





แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการรักษาเกาต์และกรดยูริกในเลือดสูง

โดยสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย

พ.ศ. 2569

2026 Thai Rheumatism Association Guideline
for the Treatment of Gout and Hyperuricemia

ได้รับการรับรองจากราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

29 เมษายน พ.ศ 2569

คำนำ

เกาต์และกรดยูริกในเลือดสูงเป็นภาวะที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติ และเป็นปัญหาทางด้านสาธารณสุขของประเทศมายาวนาน เนื่องจากมีผู้ป่วยจำนวนมากไม่ได้รับคำแนะนำและการรักษาที่เหมาะสม จนนำไปสู่ภาวะทุพพลภาพและเสียชีวิตก่อนวัยอันควร ในปีพุทธศักราช 2555 สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทยได้จัดทำ “แนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคเกาต์” ขึ้น เพื่อให้แพทย์ผู้เกี่ยวข้องใช้เป็นแนวทางในการดูแลรักษาผู้ป่วยมาจนถึงปัจจุบัน แต่ยังไม่เคยมีการปรับปรุงข้อมูลและคำแนะนำให้ทันสมัย ปัจจุบันนี้มีข้อมูลเกี่ยวกับการรักษาแบบใหม่ ทั้งในแง่กลยุทธ์ในการรักษา เป้าหมายในการรักษา และยาใหม่ที่ได้รับการรับรองโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ประเทศไทย รวมทั้งการตรวจทางห้องปฏิบัติการใหม่ เช่น การตรวจทางพันธุกรรมเพื่อพยากรณ์การแพ้ยา เป็นต้น นอกจากนี้สภาพทางเศรษฐกิจและสังคม รวมทั้งการให้บริการทางการแพทย์และนโยบายด้านสาธารณสุขของประเทศเปลี่ยนแปลงไปมากในช่วง 15 ปีที่ผ่านมา “แนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคเกาต์ปี 2555” จึงยังมิได้ครอบคลุมประเด็นและแง่มุมต่าง ๆ เหล่านี้

ดังนั้นเพื่อให้การรักษาเกาต์และกรดยูริกในเลือดสูงมีประสิทธิภาพ ปลอดภัย ทันสมัย คุ่มค่า และสอดคล้องไปกับสถานการณ์ด้านสาธารณสุขในปัจจุบัน สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทยจึงมีมติให้จัดทำ “แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการรักษาเกาต์และกรดยูริกในเลือดสูง” นี้ขึ้น เพื่อสร้างความรู้ ความเข้าใจ และเป็นแนวทางให้การรักษาเกาต์และกรดยูริกในเลือดสูงในประเทศไทยนั้นถูกต้องเหมาะสมตามหลักฐานทางการแพทย์และบริบทของประเทศ ตลอดจนเป็นแนวทางให้สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ สำนักงานประกันสังคม และกรมบัญชีกลาง วางแผนด้านนโยบายการดูแลรักษาผู้ป่วยในประเทศไทยได้อย่างมีประสิทธิภาพ ปลอดภัย เท่าเทียม และเกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ที่เป็นเกาต์และผู้ที่มีกรดยูริกในเลือดสูงแบบไม่มีอาการทั้งประเทศ

แนวทางเวชปฏิบัติฯ นี้ได้ถูกจัดทำขึ้นตามวิธีมาตรฐานในระดับสากล ซึ่งเกิดจากการทุ่มเทแรงกายแรงใจ และความเสียสละอย่างมากของสมาชิกสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทยที่ได้ร่วมกันระดมกำลังในการสืบค้นและรวบรวมหลักฐานทางการแพทย์อย่างครอบคลุมและทันสมัย ร่วมประชุม อภิปราย แสดงความคิดเห็น และลงมติออกคำแนะนำ โดยอ้างอิงจากหลักฐานทางการแพทย์มาพิจารณาประกอบกับประสบการณ์การปฏิบัติงานของผู้เชี่ยวชาญ เพื่อให้ได้คำแนะนำที่ถูกต้องตามหลักฐานทางการแพทย์ในปัจจุบัน และสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วยในบริบทของประเทศไทยได้อย่างเหมาะสม ดังนั้นสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทยหวังว่าแนวทางเวชปฏิบัติฯ นี้จะถูกนำไปใช้ให้เกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้เกี่ยวข้องทุกฝ่าย ทั้งผู้ให้บริการ ผู้รับบริการ และผู้วางนโยบายสาธารณสุขระดับประเทศต่อไป

สารบัญ

คณะกรรมการ.....	1
ผลประโยชน์ทับซ้อน	2
ผู้ร่วมทำประชาพิจารณ์.....	5
หลักการและเหตุผล	6
วิธีการพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติ.....	8
หลักการพื้นฐาน	11
สรุปประเด็นสำคัญ.....	12
ตารางที่ 1 คุณภาพหลักฐานทางการแพทย์ (Level of evidence).....	13
ตารางที่ 2 น้ำหนักคำแนะนำ (Strength of recommendation).....	13
ตารางที่ 3 ขนาด รูปแบบ และระยะเวลาการบริหารยารักษาเกาต์กำเริบเฉียบพลัน	14
ตารางที่ 4 ขนาดยาเริ่มต้น ขนาดยาที่เพิ่มและขนาดยาสูงสุดสำหรับยาลดกรดยูริก	14
แผนภูมิการรักษาเกาต์ระยะกำเริบและระยะยาว.....	15
คำแนะนำที่ 1	16
คำแนะนำที่ 2	17
คำแนะนำที่ 3	18
คำแนะนำที่ 4	18
คำแนะนำที่ 5	19
คำแนะนำที่ 6	19
คำแนะนำที่ 7	20
คำแนะนำที่ 8	21
คำแนะนำที่ 9	22
คำแนะนำที่ 10	23
คำแนะนำที่ 11	25
คำแนะนำที่ 12	26
คำแนะนำที่ 13	27
คำแนะนำที่ 14	28
คำแนะนำที่ 15	28
คำแนะนำที่ 16	29
คำแนะนำที่ 17	30
คำแนะนำที่ 18	31
คำแนะนำที่ 19	32
คำแนะนำที่ 20	32
คำแนะนำที่ 21	33
คำแนะนำที่ 22	34
คำแนะนำที่ 23	34
ประเด็นที่ไม่มีคำแนะนำ.....	35
บทสรุป	42
ภาคผนวก	43
เอกสารอ้างอิง.....	47

คณะกรรมการ

คณะกรรมการอำนวยการ (Steering committee)

แพทย์หญิงนันทนา กสิตานนท์ (ประธาน)

นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน

แพทย์หญิงพันธุ์จิ่ง หาญวิวัฒนกุล

แพทย์หญิงปวีณา เชี่ยวชาญวิศวกิจ

แพทย์หญิงอรรชนี มหรรฆานุเคราะห์

แพทย์หญิงสิริพร มานวธงชัย

แพทย์หญิงบุญจริง ศิริไพฑูรย์

แพทย์หญิงสุมาภา ชัยอำนาจ

แพทย์หญิงดวงกมล เอี้ยวเรืองสุริติ

แพทย์หญิงกิตติวรรณ สุเมธกุล

แพทย์หญิงพิมพ์ทิพย์ งามจรรยาภรณ์

นายแพทย์รัตตะพล ภัคโชตานนท์

นายแพทย์กานัน จตุวรพฤกษ์

แพทย์หญิงประภัสสร อัสวโสเถ

แพทย์หญิงศิริรัตน์ จารุวนิช

แพทย์หญิงพิษญา โอเจริญ

แพทย์หญิงวันรัชดา คัชมาตย์ (เลขานุการ)

คณะทำงาน (Working group)

แพทย์หญิงวันรัชดา คัชมาตย์ (ประธาน)

นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู

แพทย์หญิงนันทนา กสิตานนท์

แพทย์หญิงอรรชนี มหรรฆานุเคราะห์

นายแพทย์อนรรฆ ชื่อสุวรรณ

แพทย์หญิงดวงกมล เอี้ยวเรืองสุริติ

แพทย์หญิงสิริพร จูทอง

นายแพทย์รัตตะพล ภัคโชตานนท์

นายแพทย์กานัน จตุวรพฤกษ์

แพทย์หญิงพิมพ์ทิพย์ งามจรรยาภรณ์

แพทย์หญิงกชกร แก้วบุตร

แพทย์หญิงปัญญภา บุบผะเรณู

แพทย์หญิงนันทกานต์ พงศ์ธรรณพานิช

แพทย์หญิงปัญญชลี สัตย์พานิช

แพทย์หญิงธีรดา อัสวศักดิ์สกุล

แพทย์หญิงภัทรนถน พงศ์กุลเกียรติ

แพทย์หญิงณัฐริติ พุดินา

แพทย์หญิงพรสวรรค์ เลี้ยวสุธามาตย์

แพทย์หญิงทิพย์วัลย์ อ่อนจันทร์

นายแพทย์กรณีย์ ประสพสันติ

นายแพทย์ดิษฐ์ ขำแป้น

สมาชิก (Member)

แพทย์หญิงไพจิตร อัครธนบดี

แพทย์หญิงรัตนวดี ณ นคร

แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนาจพงษ์

นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวัน

แพทย์หญิงปารวี ชีวะอิสระกุล

นายแพทย์วีระพงศ์ ผู้มีธรรม

แพทย์หญิงชิงชิง พุเจริญ

แพทย์หญิงปริฉัตร เอื้ออารีวงศ์

นายแพทย์ปัญญาพน วัฒนาศรีโรจน์

แพทย์หญิงภัทริยา มาลัยศรี

แพทย์หญิงรัชญา เลิศนาวพันธุ์

นายแพทย์ปฐมพงศ์ โตวิวัฒน์

แพทย์หญิงพรเพ็ญ อัครวัชรางกูร โก

แพทย์หญิงจินดาหรรษา ดิณฑภัทร

แพทย์หญิงอังครัตน์ ศุภชัยศิริกุล

แพทย์หญิงรุ่งกานต์ รักษาสกุล

นายแพทย์พงษ์จิรัชญ์ ตันตยาคม

แพทย์หญิงนิตยาวิดี เี่ยมมสอาด

แพทย์หญิงพิมพ์ชนก ตันตวงส์

นายแพทย์พิพัฒน์ งามมีศรี

แพทย์หญิงสิริลักษณ์ นันทียกุล

แพทย์หญิงศรัณญา พานิชภรณ์

นายแพทย์สิทธิกร ศรีวรรักษ์กุล

แพทย์หญิงศุภราภรณ์ วั่งแก้ว

แพทย์หญิงเก็จกานต์ จิรวรรณศิริภาพร

ผลประโยชน์ทับซ้อน

ชื่อ-นามสกุล	สถานที่ทำงาน	การวิจัยหรือการทดลองทางคลินิก	การได้รับเงินสนับสนุนหรือผลตอบแทน	การมีส่วนเกี่ยวข้องกับผลประโยชน์ในธุรกิจยานั้นของผู้ใกล้ชิด
กชกร แก้วบุตร	คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล	บริษัท เจ ดับบลิว คอร์ปอเรชั่น จำกัด บริษัท แอลจี ฟาร์ม จำกัด	บริษัท อเมริกัน ได้หวัน ไบโอฟาร์ม จำกัด บริษัท เอไซ (ประเทศไทย) มาร์เก็ตติ้ง จำกัด	ไม่มี
กรณีย์ ประสพสันติ	โรงพยาบาลเมตพาร์ค	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
กานัน จตุรพฤกษ์	โรงพยาบาลธรรมศาสตร์ เฉลิมพระเกียรติ	บริษัท แอลจี ฟาร์ม จำกัด	บริษัท อเมริกัน ได้หวัน ไบโอฟาร์ม จำกัด บริษัท บี.กริม ฟาร์มา (ประเทศไทย) จำกัด บริษัท เอไซ (ประเทศไทย) มาร์เก็ตติ้ง จำกัด	ไม่มี
กิตติวรรณ สุเมธกุล	โรงพยาบาลราชวิถี	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
เก็จกานต์ จิรวัดน์ศิวาพร	โรงพยาบาลหล่มสัก	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
จินตหรา ตินห์ภัทร	โรงพยาบาลหนองคาย	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
ชิงชิง พุเจริญ	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	บริษัท เจ ดับบลิว คอร์ปอเรชั่น จำกัด	ไม่มี	ไม่มี
ณัฐดี พุฒินาถ	คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล	ไม่มี	บริษัท อเมริกัน ได้หวัน ไบโอฟาร์ม จำกัด บริษัท บี.กริม ฟาร์มา (ประเทศไทย) จำกัด บริษัท เอสพีเอส เมดิคอล จำกัด	ไม่มี
ดวงกมล เอี้ยวเรืองสุริตี	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์	ไม่มี	บริษัท เอสพีเอส เมดิคอล จำกัด บริษัท แชนดอส (ประเทศไทย) จำกัด	ไม่มี
ติณห์ ขำแป้น	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาล รามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล	บริษัท อเมริกัน ได้หวัน ไบโอฟาร์ม จำกัด	บริษัท แชนดอส (ประเทศไทย) จำกัด	ไม่มี
ทัศนีย์ กิตอำนวยพงษ์	โรงพยาบาลราชวิถี	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
ทิพวัลย์ อ่อนจันทร์	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
ธีรดา อัครศักดิ์สกุล	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	บริษัท แอลจี ฟาร์ม จำกัด	ไม่มี	ไม่มี
นันทกานต์ พงศ์ธรรกุล พานิช	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาล รามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
นันทนา กลิตานนท์	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่	บริษัท เจ ดับบลิว คอร์ปอเรชั่น จำกัด	บริษัท อเมริกัน ได้หวัน ไบโอฟาร์ม จำกัด บริษัท เอสพีเอส เมดิคอล จำกัด บริษัท เอไซ (ประเทศไทย) มาร์เก็ตติ้ง จำกัด	ไม่มี
นิตยาวิดี เอี่ยมสอาด	โรงพยาบาลสระบุรี	ไม่มี	บริษัท เอสพีเอส เมดิคอล จำกัด	ไม่มี
บุญจรัส ศิริไพฑูรย์	โรงพยาบาลวชิรพยาบาล	บริษัท แอลจี ฟาร์ม จำกัด	ไม่มี	ไม่มี
ปฐพงศ์ โตวิวัฒน์	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร	ไม่มี	บริษัท อเมริกัน ได้หวัน ไบโอฟาร์ม จำกัด	ไม่มี
ประภัสสร อัครโสรัตน์	โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์	ไม่มี	บริษัท อเมริกัน ได้หวัน ไบโอฟาร์ม จำกัด บริษัท เอไซ (ประเทศไทย) มาร์เก็ตติ้ง จำกัด บริษัท เอสพีเอส เมดิคอล จำกัด บริษัท แชนดอส (ประเทศไทย) จำกัด บริษัท สยามเภสัช จำกัด	ไม่มี

ปรีดิตร เอื้ออารีวงศ์	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์	บริษัท แอลจี ฟาร์ม จำกัด	บริษัท เอสพีเอส เมดิคอล จำกัด	ไม่มี
ปวีณา เชี่ยวชาญวิศวกิจ	คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล	ไม่มี	บริษัท อเมริกัน ได้หวัน ไบโอฟาร์ม จำกัด บริษัท บี.กริม ฟาร์มา (ประเทศไทย) จำกัด บริษัท เอโซ (ประเทศไทย) มาร์เก็ตติ้ง จำกัด บริษัท เอสพีเอส เมดิคอล จำกัด	ไม่มี
ปัญญาชลี สัตย์พานิช	คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยวชิราวุฒิราช	ไม่มี	บริษัท อเมริกัน ได้หวัน ไบโอฟาร์ม จำกัด บริษัท บี.กริม ฟาร์มา (ประเทศไทย) จำกัด บริษัท เอโซ (ประเทศไทย) มาร์เก็ตติ้ง จำกัด บริษัท เอสพีเอส เมดิคอล จำกัด	ไม่มี
ปัญญาพัฒน์ วัฒนาศรีโรจน์	โรงพยาบาลสมเด็จพระบรมราช เทวี ณ ศรีราชา	ไม่มี	บริษัท อเมริกัน ได้หวัน ไบโอฟาร์ม จำกัด บริษัท เอสพีเอส เมดิคอล จำกัด	ไม่มี
ปัญญภา บุษพะเรณู	โรงพยาบาลราชวิถี	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
ปารวี ชีวะอิสระกุล	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาล รามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล	ไม่มี	บริษัท บี.กริม ฟาร์มา (ประเทศไทย) จำกัด	ไม่มี
พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน	วิทยาลัยแพทยศาสตร์ พระมงกุฎเกล้า	ไม่มี	บริษัท อเมริกัน ได้หวัน ไบโอฟาร์ม จำกัด บริษัท เอโซ (ประเทศไทย) มาร์เก็ตติ้ง จำกัด	ไม่มี
พงษ์จิรัชญ์ ต้นตยาคม	โรงพยาบาลศิริราช ปิยมหาราชการุณย์	ไม่มี	บริษัท อเมริกัน ได้หวัน ไบโอฟาร์ม จำกัด บริษัท แอสเทลลัส ฟาร์มา (ไทยแลนด์) จำกัด บริษัท เอโซ (ประเทศไทย) มาร์เก็ตติ้ง จำกัด บริษัท แชนคอส (ประเทศไทย) จำกัด	ไม่มี
พรเพ็ญ อัครวัชรางกูร โก	โรงพยาบาลสมเด็จพระบรมราช เทวี ณ ศรีราชา	ไม่มี	บริษัท แชนคอส (ประเทศไทย) จำกัด บริษัท เอสพีเอส เมดิคอล จำกัด	ไม่มี
พรสวรรค์ เลี้ยวสุธามาต	โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า	ไม่มี	บริษัท อเมริกัน ได้หวัน ไบโอฟาร์ม จำกัด บริษัท เอสพีเอส เมดิคอล จำกัด	ไม่มี
พันธุ์จาง หาญวิวัฒน์กุล	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์	ไม่มี	บริษัท เอสพีเอส เมดิคอล จำกัด	ไม่มี
พิชญา โอเจริญ	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาล รามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล	บริษัท แอลจี ฟาร์ม จำกัด	บริษัท อเมริกัน ได้หวัน ไบโอฟาร์ม จำกัด บริษัท แอลจี ฟาร์ม จำกัด	ไม่มี
พิณทิพย์ งามจรรยาภรณ์	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาล รามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล	บริษัท แอลจี ฟาร์ม จำกัด	บริษัท อเมริกัน ได้หวัน ไบโอฟาร์ม จำกัด บริษัท เอโซ (ประเทศไทย) มาร์เก็ตติ้ง จำกัด	ไม่มี
พิพัฒน์ งามมีศรี	โรงพยาบาลรามาธิบดี จักรีนฤเบดินทร์	ไม่มี	บริษัท อเมริกัน ได้หวัน ไบโอฟาร์ม จำกัด	ไม่มี
พิมพ์ชนก ต้นตึงวส์	โรงพยาบาลขอนแก่น	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
ไพจิตรต์ อัครอนบตี	โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า	ไม่มี	บริษัท อเมริกัน ได้หวัน ไบโอฟาร์ม จำกัด บริษัท เอโซ (ประเทศไทย) มาร์เก็ตติ้ง จำกัด	ไม่มี
ภัทรนฤณ พงศ์กุลเกียรติ	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
ภัทริยา มาลัยศรี	โรงพยาบาลมหาราช นครศรีธรรมราช	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
รัชญา เลิศนพพันธุ์	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์	บริษัท แอลจี ฟาร์ม จำกัด	ไม่มี	ไม่มี
รัตตะพล ภัคโชตานนท์	โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า	บริษัท เจ ดับบลิว คอร์ปอเรชั่น จำกัด บริษัท แอลจี ฟาร์ม จำกัด	บริษัท อเมริกัน ได้หวัน ไบโอฟาร์ม จำกัด บริษัท เอโซ (ประเทศไทย) มาร์เก็ตติ้ง จำกัด บริษัท เอสพีเอส เมดิคอล จำกัด	ไม่มี
รัตนวดี ณ นคร	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
รุ่งกานต์ รักษาสกุล	โรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี

วรวิทย์ เล่าห์เรณู	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่	ไม่มี	บริษัท เอไซ (ประเทศไทย) มาร์เก็ตติ้ง จำกัด	ไม่มี
วันรัชดา คัชมาตย์	คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล	บริษัท เจ ดับบลิว คอร์ปอเรชั่น จำกัด บริษัท แอลจี ฟาร์ม จำกัด	บริษัท อเมริกัน ไดห์วัน ไบโอฟาร์ม จำกัด บริษัท บี.กริม ฟาร์มา (ประเทศไทย) จำกัด บริษัท เอไซ (ประเทศไทย) มาร์เก็ตติ้ง จำกัด	ไม่มี
วีระพงศ์ ผู้มีธรรม	โรงพยาบาลพระปกเกล้า	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
ศรัณญา พานิชภรณ์	โรงพยาบาลกลาง	ไม่มี	บริษัท อเมริกัน ไดห์วัน ไบโอฟาร์ม จำกัด บริษัท แอสเทลลัส ฟาร์มา (ไทยแลนด์) จำกัด บริษัท บี.กริม ฟาร์มา (ประเทศไทย) จำกัด บริษัท เอสพีเอส เมดิคอล จำกัด บริษัท แชนคอส (ประเทศไทย) จำกัด	ไม่มี
ศุภราภรณ์ วังแก้ว	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
สิทธิกร ศรีวรภัทรกุล	โรงพยาบาลชลบุรี	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
สิทธิชัย อุกฤษฏชน	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
สิริพร จุทอง	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์	บริษัท แอลจี ฟาร์ม จำกัด	บริษัท เอไซ (ประเทศไทย) มาร์เก็ตติ้ง จำกัด บริษัท เอสพีเอส เมดิคอล จำกัด	ไม่มี
สิริพร มานวรงค์ชัย	คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยวชิราวุฒินราธิราช	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
สิริลักษณ์ นันทียกุล	โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยมราช	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
สุมาภา ชัยอำนาจ	โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า	บริษัท เจ ดับบลิว คอร์ปอเรชั่น จำกัด บริษัท แอลจี ฟาร์ม จำกัด	บริษัท อเมริกัน ไดห์วัน ไบโอฟาร์ม จำกัด บริษัท เอไซ (ประเทศไทย) มาร์เก็ตติ้ง จำกัด บริษัท เอสพีเอส เมดิคอล จำกัด	ไม่มี
อนวรรต ชื้อสุวรรณ	โรงพยาบาลวิภาวดี	ไม่มี	บริษัท แชนคอส (ประเทศไทย) จำกัด	ไม่มี
อรรจน์ นพรรฆานุเคราะห์	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	บริษัท เจ ดับบลิว คอร์ปอเรชั่น จำกัด	บริษัท เอไซ (ประเทศไทย) มาร์เก็ตติ้ง จำกัด	ไม่มี
อังครัตน์ ศุภชัยศิริกุล	โรงพยาบาลมกฏวิวัฒนะ	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี



ผู้ร่วมทำประชาพิจารณ์

โรงพยาบาลราชบุรี

โรงพยาบาลหนองคาย

โรงพยาบาลปากเกร็ด

โรงพยาบาลเวชการุณย์รัศมี

โรงพยาบาลนพรัตนราชธานี

โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

โรงพยาบาลเชียงใหม่ฮอสพิทอล

โรงพยาบาลรวมแพทย์ฉะเชิงเทรา

ศูนย์การแพทย์กาญจนาภิเษก

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

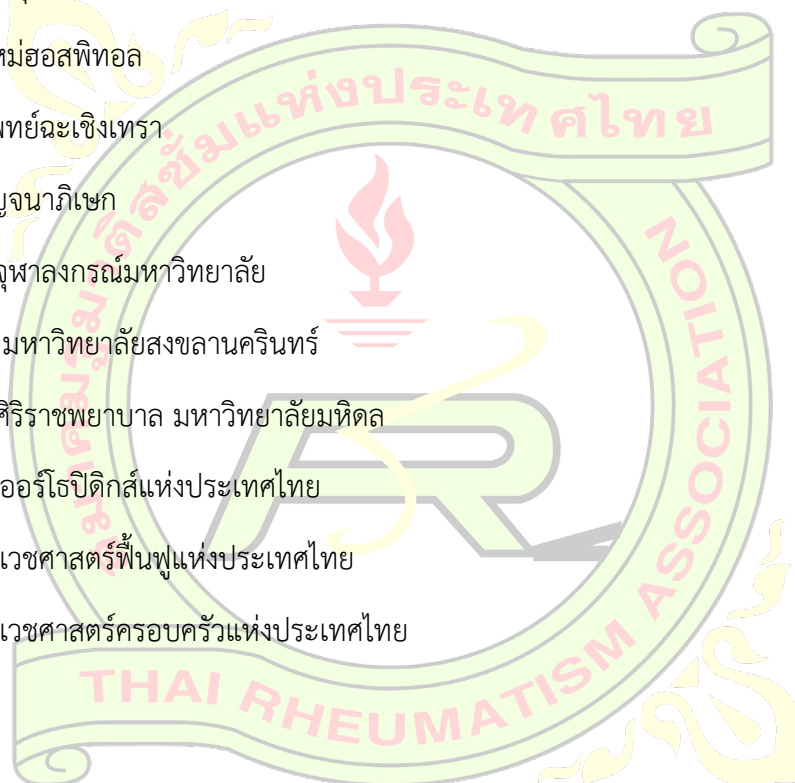
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ราชวิทยาลัยแพทย์ออร์โธปิดิกส์แห่งประเทศไทย

ราชวิทยาลัยแพทย์เวชศาสตร์ฟื้นฟูแห่งประเทศไทย

ราชวิทยาลัยแพทย์เวชศาสตร์ครอบครัวแห่งประเทศไทย



หลักการและเหตุผล

เกาต์เป็นโรคข้ออักเสบที่เกิดจากการตกตะกอนของกรดยูริกในเลือดสูงเป็นระยะเวลานาน จนสะสมในข้อและอวัยวะต่าง ๆ หากผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสมและรวดเร็ว อาจก่อให้เกิดข้อผิดรูป ทุพพลภาพ ไตวาย และมีความเสี่ยงในการเสียชีวิตก่อนวัยอันควร การวินิจฉัยและการรักษาที่เหมาะสมตั้งแต่ระยะแรกของโรคก่อนที่ผู้ป่วยจะมีข้อพิการผิดรูปอย่างถาวร เป็นกลยุทธ์ที่สำคัญที่จะช่วยป้องกันภาวะทุพพลภาพ ยกระดับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย และลดอัตราการตายในผู้ป่วยเหล่านี้ได้ การรักษาในปัจจุบันประกอบด้วย การรักษาโดยไม่ใช้ยา ได้แก่ การลดน้ำหนักให้อยู่ในเกณฑ์ปกติและการควบคุมอาหาร เพื่อลดระดับกรดยูริกในเลือด การประคบบริเวณข้อที่อักเสบ เพื่อบรรเทาอาการขณะที่มีข้ออักเสบกำเริบ และการรักษาด้วยยาเพื่อลดการอักเสบและอาการปวด ได้แก่ ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drug หรือ NSAID) colchicine glucocorticoid รวมทั้งการรักษาระยะยาวด้วยยาลดกรดยูริก ซึ่งปัจจุบันนี้มียาลดกรดยูริกใหม่ที่ใช้ในการรักษาภาวะกรดยูริกในเลือดสูงมากขึ้น ทำให้ผู้ป่วยมีทางเลือกในการรักษาเพิ่มขึ้น แต่อย่างไรก็ดียาใหม่มักมีราคาแพง และมักจะต้องใช้รักษาผู้ป่วยในระยะยาว ดังนั้นการบริหารยาอย่างถูกต้อง เหมาะสม ปลอดภัย และคุ้มค่าจึงเป็นสิ่งสำคัญอย่างยิ่ง นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงกลยุทธ์การรักษาใหม่ เพื่อให้การรักษาบรรลุเป้าหมายเพิ่มมากขึ้น

เกาต์และกรดยูริกในเลือดสูงเป็นภาวะที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติ ผู้ป่วยเหล่านี้ได้รับการดูแลรักษาจากแพทย์หลายสาขา เช่น แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป แพทย์เวชศาสตร์ครอบครัว อายุรแพทย์ ศัลยแพทย์ ศัลยแพทย์ออร์โธปิดิกส์ แพทย์เวชศาสตร์ฟื้นฟู เป็นต้น ทำให้การดูแลรักษาผู้ป่วยเหล่านี้จึงมีความหลากหลายมาก นอกจากนี้ยังมีผู้ป่วยจำนวนมากที่ขาดโอกาสในการเข้าถึงการรักษาหรืออาจยังไม่ได้รับการดูแลรักษาและคำแนะนำที่เหมาะสมตามหลักฐานทางการแพทย์

สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทยจึงได้พัฒนา “แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการรักษาเกาต์และกรดยูริกในเลือดสูง” สำหรับแพทย์ โดยมีจุดประสงค์เพื่อให้เป็นแนวทางให้การรักษาเกาต์และกรดยูริกในเลือดสูงเป็นไปอย่างถูกต้อง เหมาะสม คุ้มค่า และอยู่ในแนวทางเดียวกันตามมาตรฐานและหลักฐานทางการแพทย์ที่ทันสมัย ซึ่งคาดว่าจะทำให้ผลลัพธ์ของการรักษาดีขึ้น ตลอดจนเป็นแนวทางให้สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ สำนักงานประกันสังคม และกรมบัญชีกลาง วางแผนด้านนโยบายการดูแลรักษาผู้ป่วยเกาต์และผู้ป่วยที่มีกรดยูริกในเลือดสูงแบบไม่มีอาการได้อย่างมีประสิทธิภาพและเกิดประโยชน์สูงสุดแก่ประเทศ

อนึ่งแนวทางเวชปฏิบัติฯ นี้มิได้เป็นข้อบังคับของการปฏิบัติ แต่เป็นเพียงการแสดงความคิดเห็นร่วมกันของผู้เชี่ยวชาญโดยอ้างอิงจากหลักฐานเชิงประจักษ์ เพื่อสร้างความรู้ ความเข้าใจ และเป็นแนวทางแนะนำการดูแลรักษาอย่างกว้างๆ ตามหลักฐานทางการแพทย์และประสบการณ์ของผู้เชี่ยวชาญ ผู้ปฏิบัติอาจจะปฏิบัติแตกต่างไปจากแนวทางเวชปฏิบัติฯ นี้ได้ตามความเหมาะสม เนื่องจากหลักฐานทางการแพทย์ต่าง ๆ ได้มาจากการวิจัยและรายงานผลจากอาสาสมัครจำนวนหนึ่ง ซึ่งอาสาสมัครที่อยู่ในงานวิจัยเหล่านั้นอาจมีปัจจัยหลายประการที่แตกต่างจากผู้ป่วยในเวชปฏิบัติ เช่น อายุ เพศ เชื้อชาติ กรรมพันธุ์ สุขภาพโดยทั่วไป โรครวมอื่น ๆ เป็นต้น ปัจจัยเหล่านี้อาจส่งผลให้ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาหรือเกิดผลข้างเคียงแตกต่างกันออกไป

นอกจากนี้การรายงานผลจากงานวิจัยนั้นเป็นค่าเฉลี่ยทางสถิติ จึงมิได้หมายความว่าทำให้การดูแลรักษาผู้ป่วยทั่วไปในเวชปฏิบัตินั้นจะได้ผลตรงตามงานวิจัยเหล่านั้น ยิ่งไปกว่านั้นในการดูแลผู้ป่วยแต่ละรายในเวชปฏิบัติยังมีปัจจัยอื่นที่ต้องคำนึงถึง ได้แก่ เศรษฐฐานะของผู้ป่วย ภาวะทางจิตใจ สภาพแวดล้อมทางสังคม ศักยภาพของบุคลากรทางการแพทย์และสถานพยาบาล รวมถึงระบบการบริการทางสาธารณสุขในแต่ละภาคส่วน ดังนั้นการตัดสินใจในการดูแลรักษาผู้ป่วยแต่ละรายจึงอาจแตกต่างกันไป ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับสถานการณ์ของผู้ป่วยแต่ละราย รวมทั้งศักยภาพของบุคลากรและทรัพยากรที่มีอยู่ในแต่ละสถานพยาบาลอีกด้วย



วิธีการพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติ

อายุรแพทย์โรคข้อ 55 ท่านที่ปฏิบัติงานในโรงเรียนแพทย์ โรงพยาบาลรัฐบาล และโรงพยาบาลเอกชนทั่วประเทศได้เข้าร่วมการพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติฯ นี้ ส่วนใหญ่ปฏิบัติงานในภาครัฐบาล (ร้อยละ 90) และปฏิบัติงานด้านโรคข้อและรูมาติสซั่มเกิน 5 ปี (ร้อยละ 80) คณะกรรมการฯ ประกอบด้วยคณะกรรมการอำนวยการ (steering committee) ซึ่งเป็นตัวแทนจากโรงเรียนแพทย์ โรงพยาบาลรัฐบาล และเอกชน จำนวน 21 ท่าน และคณะทำงาน (working group) ประกอบด้วยผู้แทนจากโรงเรียนแพทย์ 8 สถาบัน จำนวน 21 ท่าน ทำหน้าที่รวบรวมหลักฐานทางการแพทย์เพื่อประกอบการพิจารณาการพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติฯ โดยใช้วิธีการตามแนวทางของ Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)¹

1. เลือกหัวข้อพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติ

คณะทำงานฯ มีการประชุมครั้งแรกเมื่อวันที่ 13 สิงหาคม พ.ศ. 2568 และมีมติให้จัดทำแนวทางเวชปฏิบัติฯ นี้สำหรับแพทย์ทุกสาขา โดยจะครอบคลุมเฉพาะการรักษาเกาต์และกรดยูริกสูงแบบไม่มีอาการ โดยมิได้ครอบคลุมภาวะกรดยูริกสูงเฉียบพลันที่เกิดจากมะเร็ง ยาที่แนะนำในเวชปฏิบัตินี้จะครอบคลุมเฉพาะยาทุกตัวที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยจนถึงเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2568 หลังจากนั้นคณะกรรมการฯ และสมาชิกทั้งหมดได้ระดมความคิดโดยทำงานกันเป็นกลุ่มย่อย เพื่อเสนอคำถามทางคลินิกที่เกี่ยวข้อง เมื่อรวบรวมคำถามทั้งหมดได้แล้วที่ประชุมลงมติเพื่อเลือกคำถามทางคลินิกที่คณะกรรมการฯ พิจารณาแล้วว่ามีสำคัญและมีความหลากหลายในเชิงปฏิบัติเมื่อวันที่ 23 สิงหาคม พ.ศ. 2568 โดยที่ประชุมมีมติเลือกคำถามทางคลินิกที่สำคัญ 22 คำถาม ครอบคลุม 3 ประเด็น ดังนี้ 1) การรักษาเกาต์ระยะกำเริบ 6 คำถาม 2) การรักษาเกาต์ระยะยาว 12 คำถาม และ 3) การรักษากรดยูริกสูงแบบไม่มีอาการ 4 คำถาม (ภาคผนวก 1)

2. รวบรวมหลักฐานและทบทวนวรรณกรรม

หลังจากนั้นคณะทำงานได้ร่วมกันค้นหาและทบทวนวรรณกรรมทางการแพทย์อย่างเป็นระบบจากฐานข้อมูล Medline (PubMed®) โดยใช้ Medical subject heading (MeSH) หรือ Keyword ที่เกี่ยวข้อง (ภาคผนวก 2) เพื่อค้นหาหลักฐานเชิงประจักษ์ที่ตอบคำถามเหล่านี้ ทั้งนี้คณะทำงานฯ ได้สืบค้นงานวิจัยจากฐานข้อมูลที่ตีพิมพ์จนถึงวันที่ 31 ตุลาคม พ.ศ. 2568 ในขั้นแรกคณะทำงานฯ เลือกเฉพาะการศึกษาทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) แต่ถ้าไม่พบ เป็นงานวิจัยที่คุณภาพต่ำ หรือข้อมูลไม่ทันสมัย ก็เลือกงานวิจัยที่มีคุณภาพลำดับถัดไป ได้แก่ การศึกษาแบบสุ่ม (randomized controlled trial) และการศึกษาแบบเฝ้าสังเกต (observational study) โดยเป็นการศึกษาในอาสาสมัครเกาต์หรือผู้ที่มีกรดยูริกสูงแบบไม่มีอาการเท่านั้น

3. เสนอและลงมติเลือกแนวทางเวชปฏิบัติ

คณะกรรมการอำนวยการฯ คณะทำงานฯ และสมาชิกฯ ทั้งหมดได้เข้าร่วมประชุมพร้อมกันเมื่อวันที่ 29-30 พฤศจิกายน พ.ศ. 2568 เพื่อรับฟังผลการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องและเสนอแนวทางเวชปฏิบัติฯ โดยทำงานเป็นกลุ่มย่อยเพื่อระดมความคิด หลังจากนั้นที่ประชุมลงมติเลือกคำแนะนำที่เหมาะสม

การลงมติใช้วิธี nominal group process แบบลงคะแนนลับด้วยระบบออนไลน์แอปพลิเคชัน โดยมีการลงคะแนนในแต่ละคำแนะนำได้ 2 รอบ ตามเกณฑ์ดังต่อไปนี้

เกณฑ์การลงมติรอบแรก

- ถ้าคะแนนเสียงที่เห็นด้วยกับคำแนะนำนั้นได้อย่างน้อยร้อยละ 75 ให้ถือว่าคำแนะนำนั้นผ่านมติจากที่ประชุม
- ถ้าคะแนนเสียงที่เห็นด้วยกับคำแนะนำนั้นน้อยกว่าร้อยละ 70 ให้ถือว่าคำแนะนำนั้นไม่ผ่านมติจากที่ประชุม
- ถ้าคะแนนเสียงที่เห็นด้วยกับคำแนะนำนั้นอยู่ระหว่างร้อยละ 70 ถึง 74.99 ให้เปิดการอภิปรายจากผู้เห็นด้วยและไม่เห็นด้วยกับคำแนะนำนั้น หลังจากนั้นให้ลงมติใหม่รอบที่สอง

เกณฑ์การลงมติรอบที่สอง

- ถ้าคะแนนเสียงที่เห็นด้วยกับคำแนะนำนั้นได้อย่างน้อยร้อยละ 75 ให้ถือว่าคำแนะนำนั้นผ่านมติจากที่ประชุม
- ถ้าคะแนนเสียงที่เห็นด้วยกับคำแนะนำนั้นได้น้อยกว่าร้อยละ 75 ให้ถือว่าคำแนะนำนั้นไม่ผ่านมติจากที่ประชุม

คุณภาพของหลักฐานทางการแพทย์ (level of evidence)² (ตารางที่ 1) และน้ำหนักคำแนะนำ (grade of recommendation) อ้างอิงจากแนวทางของ GRADE³ (ตารางที่ 2) สุดท้ายที่ประชุมลงมติถึงความเห็นพ้องต้องกัน (agreement) ของคำแนะนำเหล่านั้น

หลังจากได้แนวทางเวชปฏิบัติฯ เบื้องต้นแล้ว สมาคมฯ ได้ทำประชาพิจารณ์สำหรับแนวทางเวชปฏิบัติฯ นี้ โดยได้ขอความคิดเห็นจากองค์กรหรือสถาบันที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ สำนักงานประกันสังคม กรมบัญชีกลาง ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ฯ และโรงพยาบาลรัฐบาลและเอกชน นอกจากนี้คณะทำงานฯ ยังได้นำเสนอคำแนะนำทั้งหมด พร้อมแสดงหลักฐานทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องในการประชุมวิชาการประจำปีของสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย เมื่อวันที่ 28 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2569 หลังจากนั้นได้เปิดให้มีการอภิปรายและแสดงความคิดเห็นอย่างอิสระ ท้ายที่สุดคณะทำงานฯ ได้รวบรวมความเห็นและคำแนะนำต่าง ๆ แล้วนำมาแก้ไขและปรับปรุงแนวทางเวชปฏิบัติฯ ตามความเหมาะสมจนได้เป็นแนวทางเวชปฏิบัติฯ ฉบับปัจจุบัน อนึ่งสมาคมฯ จะพิจารณาปรับปรุงแนวทางเวชปฏิบัติฯ เมื่อมีข้อมูลทางการแพทย์ใหม่ที่เกี่ยวข้องอย่างน้อยทุก 3 ปีหรือตามความเหมาะสม นอกจากนี้สมาคมฯ มีแผนติดตามผลการใช้แนวทางเวชปฏิบัติฯ โดยการเก็บข้อมูลแบบพหุสถาบันต่อไปในอนาคต และมีตัวชี้วัดดังต่อไปนี้

การรักษาระยะเกาต์กำเริบ

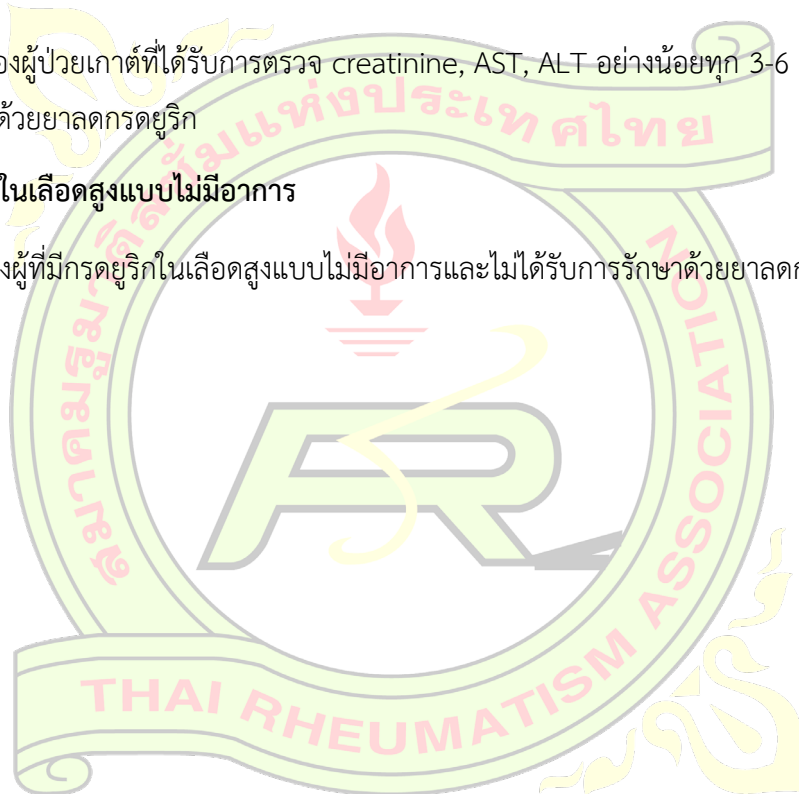
- ร้อยละของผู้ป่วยเกาต์กำเริบที่ได้รับการรักษาด้วย colchicine, glucocorticoids, หรือ NSAIDs

การรักษาระยะยาว

- ร้อยละของผู้ป่วยเกาต์ที่ได้รับการรักษาด้วยยาลดกรดยูริกตรงตามเกณฑ์ที่แนะนำ
- ร้อยละของผู้ป่วยเกาต์ที่ได้รับการตรวจยีน HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มการรักษาด้วย allopurinol
- ร้อยละของผู้ป่วยเกาต์ที่มีกรดยูริกในเลือดลดลงตามเป้าหมายในขณะที่ได้รับการรักษาด้วยยาลดกรดยูริก
- ร้อยละของผู้ป่วยเกาต์ที่ได้รับยาป้องกันเกาต์กำเริบอย่างน้อย 6 เดือนเมื่อเริ่มการรักษาด้วยยาลดกรดยูริก
- ร้อยละของผู้ป่วยเกาต์ที่ได้รับการตรวจ creatinine, AST, ALT อย่างน้อยทุก 3-6 เดือนในขณะที่ได้รับการรักษาด้วยยาลดกรดยูริก

การรักษากรดยูริกในเลือดสูงแบบไม่มีอาการ

- ร้อยละของผู้ที่มีกรดยูริกในเลือดสูงแบบไม่มีอาการและไม่ได้รับการรักษาด้วยยาลดกรดยูริก



หลักการพื้นฐาน

หลักการพื้นฐาน

แนวทางเวชปฏิบัติ ฯ นี้มีได้เป็นข้อบังคับของการปฏิบัติ ผู้ปฏิบัติอาจปฏิบัติแตกต่างไปจากแนวทางเวชปฏิบัติ ฯ นี้ได้ตามความเหมาะสม

การเลือกการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย ควรพิจารณาประเมินความคุ้มค่า โดยเปรียบเทียบ ความเสี่ยงกับประโยชน์ที่จะได้รับ ซึ่งต้องอาศัยลักษณะเฉพาะพื้นฐานของผู้ป่วย ลักษณะทางคลินิกและความรุนแรงของโรค โรคหรือภาวะร่วม และการรักษาอื่นประกอบการพิจารณา

การตัดสินใจเลือกการรักษาควรพิจารณาร่วมกันระหว่างผู้ป่วยและแพทย์ผู้รักษา โดยพิจารณาถึงปัจจัยทาง เศรษฐกิจ สังคม ต้นทุนทางสังคม ทรัพยากร ความพึงพอใจของผู้ป่วยและครอบครัว รวมทั้งศักยภาพของ บุคลากรทางการแพทย์และสถานพยาบาล

พิจารณาปรึกษาแพทย์เฉพาะทาง เช่น อายุรแพทย์โรคข้อ อายุรแพทย์โรคไต อายุรแพทย์โรคระบบทางเดินอาหาร เป็นต้น เพื่อร่วมรักษาตามความเหมาะสม ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับศักยภาพของบุคลากรทางการแพทย์และสถานพยาบาล

พิจารณาการรักษาด้วยยาควบคู่ไปกับการรักษาโดยไม่ใช้ยา เพื่อให้การรักษาบรรลุเป้าหมาย

ยาลดกรดยูริกที่แนะนำในแนวทางเวชปฏิบัติ ฯ นี้ครอบคลุมเฉพาะยาที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยจนถึง พุทธศักราช 2568 ได้แก่

- Xanthine oxidase inhibitor ได้แก่ allopurinol febuxostat
- Uricosuric agent ได้แก่ benzbromarone dotinurad probenecid sulfinpyrazone



สรุปประเด็นสำคัญ

แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการรักษาเกาต์และกรดยูริกในเลือดสูง

คำแนะนำ	คุณภาพหลักฐาน*	น้ำหนักคำแนะนำ#	ความเห็น พ้องต้องกัน ⁵
การรักษาระยะกำเริบ			
แนะนำให้ใช้ colchicine, glucocorticoids,** หรือ NSAIDs เป็นลำดับแรก	สูง-ต่ำมาก	แนะนำแบบมีเงื่อนไข	98%
ในกรณีที่มีข้อห้ามหรือไม่สามารถใช้ในลำดับแรกได้ อาจพิจารณาการรักษาด้วย ACTH	ต่ำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข	98%
อาจพิจารณาให้ยาผสมที่มีกลไกการออกฤทธิ์ต่างกัน เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพหรือลดผลข้างเคียง	ต่ำมาก	แนะนำแบบมีเงื่อนไข	87%
อาจพิจารณาประคบเย็นบริเวณข้อที่อักเสบร่วมกับการใช้ยาในระยะกำเริบ	ต่ำมาก	แนะนำแบบมีเงื่อนไข	96%
แนะนำให้ยาในระยะกำเริบจนหายจากอาการ	ต่ำมาก	แนะนำแบบมีเงื่อนไข	94%
การเริ่มยาลดกรดยูริกในระหว่างข้ออักเสบเฉียบพลันสามารถกระทำได้	ต่ำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข	91%
การรักษาระยะยาว			
แนะนำให้เริ่มยาลดกรดยูริกในผู้ป่วยเกาต์ในกรณีที่มี			
• ข้ออักเสบกำเริบอย่างน้อย 2 ครั้งต่อปี	ปานกลาง	แนะนำอย่างยิ่ง	100%
• ก้อนโทฟัสจากการตรวจร่างกาย	ปานกลาง	แนะนำอย่างยิ่ง	100%
• การทำลายข้อจากการตรวจด้วยภาพถ่ายทางรังสี	ต่ำมาก	แนะนำแบบมีเงื่อนไข	100%
อาจพิจารณาเริ่มยาลดกรดยูริกในผู้ที่มีเกาต์กำเริบครั้งแรกพร้อมกับภาวะดังต่อไปนี้			
• นิ่วในไต	ต่ำมาก	แนะนำแบบมีเงื่อนไข	100%
• ไตวายเรื้อรังระยะที่ 3 ขึ้นไป	ต่ำมาก	แนะนำแบบมีเงื่อนไข	100%
• ระดับกรดยูริกในเลือดเท่ากับหรือมากกว่า 9 มก./ดล.	ต่ำมาก	แนะนำแบบมีเงื่อนไข	100%
แนะนำให้ยาลดกรดยูริกกลุ่ม xanthine oxidase inhibitors หรือ uricosuric agents เมื่อไม่มีข้อห้าม	สูง-ต่ำมาก	แนะนำอย่างยิ่ง	100%
อาจพิจารณาให้ยาลดกรดยูริก 2 กลุ่มร่วมกันได้	ปานกลาง-ต่ำมาก	แนะนำแบบมีเงื่อนไข	96%
พิจารณาตรวจ HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มยา allopurinol	ต่ำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข	77%
แนะนำให้เริ่มยาลดกรดยูริกในขนาดต่ำและเพิ่มขนาดอย่างช้า ๆ จนได้ระดับกรดยูริกในเลือดตามเป้าหมาย	ปานกลาง-ต่ำมาก	แนะนำแบบมีเงื่อนไข	100%
แนะนำให้ปรับยาลดกรดยูริกแบบมีเป้าหมาย (treat to target)	สูง	แนะนำอย่างยิ่ง	100%
เป้าหมายระดับกรดยูริกในเลือดที่แนะนำ คือต่ำกว่า 6 มก./ดล.	สูง	แนะนำอย่างยิ่ง	98%
แนะนำให้ตรวจ creatinine, AST, ALT ทุก 3-6 เดือน ในการติดตามการรักษา	ต่ำมาก	แนะนำแบบมีเงื่อนไข	81%
พิจารณาให้ยาลดกรดยูริกต่อเนื่อง	ต่ำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข	98%
พิจารณาให้ยาป้องกันเกาต์กำเริบเมื่อเริ่มยาลดกรดยูริกจนระดับกรดยูริกในเลือดลดลงตามเป้าหมายร่วมกับไม่มีเกาต์กำเริบเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 เดือน	สูง-ต่ำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข	91%
หลีกเลี่ยงการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ทุกชนิด	ต่ำมาก	แนะนำแบบมีเงื่อนไข	98%
จำกัดการบริโภคเนื้อแดง อาหารทะเล เครื่องดื่มที่มีน้ำตาล และน้ำผลไม้	ปานกลาง-ต่ำมาก	แนะนำแบบมีเงื่อนไข	98%
แนะนำให้ลดน้ำหนักในผู้ที่มีน้ำหนักเกิน	ปานกลาง-ต่ำมาก	แนะนำแบบมีเงื่อนไข	98%
แนะนำให้ยา losartan ในกรณีที่มีโรคร่วมที่มีข้อบ่งชี้ เนื่องจากมีคุณสมบัติลดกรดยูริกในเลือด	ปานกลาง-ต่ำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข	98%
สามารถใช้ยาขับปัสสาวะและแอสไพรินได้ถ้ามีข้อบ่งชี้	ปานกลาง-ต่ำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข	98%
หลีกเลี่ยงการใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide	ปานกลาง	แนะนำแบบมีเงื่อนไข	98%
การรักษากรดยูริกในเลือดสูงแบบไม่มีอาการ (asymptomatic hyperuricemia)			
กรดยูริกในเลือดสูงแบบไม่มีอาการ หมายถึงภาวะที่มีระดับกรดยูริกในเลือดมากกว่า 6.8 มก./ดล. โดยไม่มี	ต่ำมาก	แนะนำแบบมีเงื่อนไข	100%
อาการข้ออักเสบและตรวจร่างกายไม่พบก้อนโทฟัส			
ไม่แนะนำการใช้ยาลดกรดยูริกในภาวะกรดยูริกในเลือดสูงแบบไม่มีอาการ	ต่ำ-ต่ำมาก	แนะนำแบบมีเงื่อนไข	100%

คำย่อ- ACTH: adrenocorticotropic hormone, ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drug, มก./ดล.: มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

หมายเหตุ - *ตารางที่ 1 Level of agreement, #ตารางที่ 2 Grade of recommendation, SAgreement, **ชนิด systemic หรือฉีดเข้าข้อ, %คุณภาพหลักฐานต่ำมาก

ตารางที่ 1 คุณภาพหลักฐานทางการแพทย์ (Level of evidence)

รูปแบบงานวิจัย	คุณภาพหลักฐานเบื้องต้น	คุณภาพลดลงเมื่อ	คุณภาพสูงขึ้นเมื่อ	คุณภาพหลักฐาน
งานวิจัยแบบสุ่ม	สูง	ความเสี่ยงที่จะเกิดอคติ (Risk of bias) - 1 รุนแรง - 2 รุนแรงมาก	ขนาดผลลัพธ์ +1 ใหญ่ +2 ใหญ่มาก	สูง
	กลาง	ความไม่สอดคล้องกัน (Inconsistency) - 1 รุนแรง - 2 รุนแรงมาก โดยทางอ้อม (Indirectness)	การตอบสนองต่อปริมาณยา (Dose response) +1 มีการตอบสนองแบบไล่ระดับตามปริมาณยา	ปานกลาง
งานวิจัยแบบเฝ้าสังเกต	ต่ำ	- 1 รุนแรง - 2 รุนแรงมาก	ปัจจัยรบกวน (All plausible residual confounding) +1 พบปัจจัยรบกวนซึ่งอาจลดขนาดผลลัพธ์ของงานวิจัย	ต่ำ
	ต่ำมาก	ความเอนเอียงในการตีพิมพ์ (Publication bias) -1 มีแนวโน้ม -2 มีแนวโน้มสูง	+1 พบปัจจัยรบกวนซึ่งอาจให้ผลลง	ต่ำมาก

ตารางที่ 2 น้ำหนักคำแนะนำ (Strength of recommendation)

น้ำหนักคำแนะนำ	ความหมาย
1. แนะนำอย่างยิ่ง	ความมั่นใจของคำแนะนำให้ทำอยู่ในระดับสูง เพราะมาตรการดังกล่าวมีประโยชน์อย่างยิ่งต่อผู้ป่วยและคุ้มค่า (ควรทำ) หรือ ความมั่นใจของคำแนะนำไม่ให้ทำอยู่ในระดับสูง เพราะมาตรการดังกล่าวอาจเกิดโทษหรือก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย (ไม่ควรทำ)
2. แนะนำแบบมีเงื่อนไข	ความมั่นใจของคำแนะนำให้ทำอยู่ในระดับปานกลาง เนื่องจากมาตรการดังกล่าวอาจมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและอาจคุ้มค่าในภาวะจำเพาะ แต่อาจไม่ทำก็ได้ขึ้นอยู่กับสถานการณ์และความเหมาะสม (น่าทำ) หรือ ความมั่นใจของคำแนะนำไม่ให้ทำอยู่ในระดับปานกลาง เนื่องจากมาตรการดังกล่าวไม่มีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและไม่คุ้มค่าหากไม่จำเป็น อาจทำได้ถ้ากรณีมีความจำเป็น (ไม่น่าทำ)

ตารางที่ 3 ขนาด รูปแบบ และระยะเวลาการบริหารยารักษาเกาต์กำเริบเฉียบพลัน

ชื่อยา	ขนาดยา	รูปแบบยา	ระยะเวลาการใช้ยา
Colchicine	1.2 มก.ทันที 0.6 มก. 1 ชม. ถัดไป ⁵	รับประทาน	วันแรก
	1.2 มก. ทันที 0.6 มก. ชม. ที่ 1 และ 12 [^]	รับประทาน	วันแรก
	0.5-0.6 มก. ทุก 8-12 ชม. ^{%,^}	รับประทาน	จนกว่าจะหาย
NSAIDs	ตามขนาดแนะนำของยาแต่ละตัว	รับประทาน	จนกว่าจะหาย
Prednisolone	30-35 มก./วัน	รับประทาน	4-5 วัน
ACTH	100 หน่วยสากล [#]	ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ	ครั้งเดียว
Betamethasone	7 มก.	ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ	ครั้งเดียว
Triamcinolone acetonide	40 มก.	ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ	ครั้งเดียว
	20-40 มก.*	ฉีดเข้าข้อ	ครั้งเดียว

ACTH; adrenocorticotrophic hormone, ชม.; ชั่วโมง, มก.; มิลลิกรัม

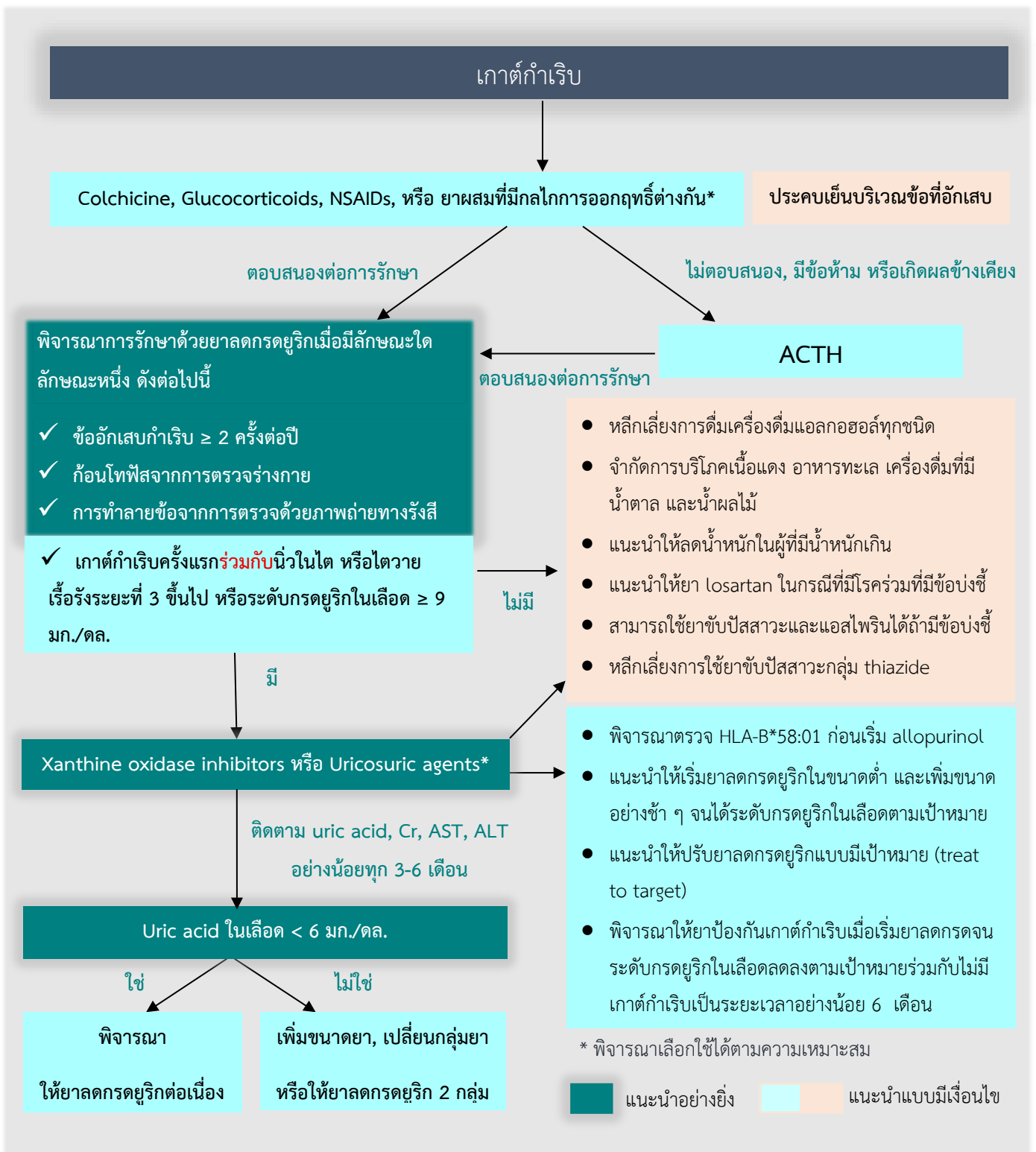
*ขึ้นอยู่กับขนาดของข้อ, [#] international unit, ⁵ Terkeltaub RA, et al Arthritis Rheum 2010, [^] Laosukri P, et al. IJRD 2023, [%] Roddy E, et al. Ann Rheum Dis 2020

ตารางที่ 4 ขนาดยาเริ่มต้น ขนาดยาที่เพิ่มและขนาดยาสูงสุดสำหรับยาลดกรดยูริก

ชื่อยา	ขนาดยาต่อเม็ด (มก.)	CrCl (มล./นาที)	ขนาดยาเริ่มต้น (มก./วัน)	ขนาดยาที่เพิ่มแต่ละครั้ง (มก./วัน)	ขนาดยาสูงสุด (มก./วัน)
Allopurinol	100, 300	< 30 ⁵	1.5 มก./มล. ของ GFR	50	800-900
		< 60 [#]	50	50	
		≥ 60 [#]	100	100	
Febuxostat	80		40	40	80-120
Benzbromarone	100		50	50	200
Dotinurad	1, 2		0.5	0.5	4
Probenecid	500		500*	500*	2,000*
Sulfinpyrazone	100		100*	100*	800*

CrCl; creatinine clearance, มก.; มิลลิกรัม, มล.; มิลลิลิตร

*แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง, ⁵Stamp LK, et al. Arthritis Rheum 2012, [#]Stamp LK, et al. Ann Rheum Dis 2017



แผนภูมิการรักษาเกาต์ระยะกำเริบและระยะยาว

คำย่อ:- ACTH; adrenocorticotrophic hormone, ALT; alanine aminotransferase, AST; aspartate aminotransferase, Cr; creatinine, NSAIDs; non-steroidal anti-inflammatory drug,

มก./ดล.; มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

คำแนะนำที่ 1

แนะนำให้ใช้ colchicine, glucocorticoids, หรือ NSAIDs เป็นลำดับแรก

คุณภาพของหลักฐาน สูง-ต่ำมาก น้ำหนักคำแนะนำ แนะนำแบบมีเงื่อนไข ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 98

คำแนะนำสำหรับการรักษาเกาต์กำเริบเฉียบพลันนี้อ้างอิงจากการศึกษาทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิณ (systematic review and meta-analysis) และการศึกษาแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุมที่ประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของ nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), colchicine, และ glucocorticoids พบว่า ยาทั้งสามกลุ่มมีประสิทธิผลในการลดอาการปวดและการอักเสบใกล้เคียงกัน แต่อาจมีความแตกต่างในแง่ความปลอดภัยและวิธีการบริหารยา จึงมีความเหมาะสมตามบริบทและโรคร่วมของผู้ป่วยแต่ละราย (ตารางที่ 3)

NSAIDs หลักฐานจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของ Cochrane⁴ และการศึกษาแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุมแสดงให้เห็นว่า NSAIDs มีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอกในการลดอาการปวด (คุณภาพหลักฐาน : ปานกลาง)⁵ และมีประสิทธิผลไม่แตกต่างจาก colchicine⁶ และ glucocorticoids⁷⁻¹¹ ในช่วง 5-7 วันแรกของการรักษา (คุณภาพหลักฐาน : ปานกลาง) นอกจากนี้ highly selective COX-2 inhibitors มีประสิทธิภาพในการลดอาการปวดใกล้เคียงกับ non-selective NSAIDs ในขณะที่ก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารต่ำกว่า (คุณภาพหลักฐาน : ปานกลาง)^{7,12-16} อย่างไรก็ตามควรหลีกเลี่ยงการใช้ NSAIDs ในผู้ป่วยที่มีไตวายระยะรุนแรง โรคหัวใจและหลอดเลือด หรือมีประวัติเลือดออกในทางเดินอาหาร เนื่องจากอาจเพิ่มความเสี่ยงต่ออาการไม่พึงประสงค์ และข้อจำกัดของข้อมูลด้านความปลอดภัยจากการศึกษาแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุมซึ่งประชากรศึกษามักเป็นผู้ที่ไม่มีโรคร่วมหรือภาวะดังกล่าว จึงอาจมีรายงานการเกิดผลข้างเคียงต่ำกว่าในทางปฏิบัติ

Colchicine หลักฐานจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของ Cochrane¹⁷ และการศึกษาแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุมสนับสนุนว่า colchicine สามารถลดอาการปวดจากภาวะเกาต์กำเริบเฉียบพลันได้ดีกว่ายาหลอก (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำมาก)¹⁸ อย่างไรก็ตามการใช้ colchicine ขนาดสูงสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารในอัตราที่สูง (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำมาก)¹⁸ การศึกษา AGREE trial แสดงให้เห็นว่า colchicine ขนาดต่ำ [1.2 มิลลิกรัม (มก.) ตามด้วย 0.6 มก. ในอีก 1 ชั่วโมง (ชม.) ถัดมาอีก 1 ครั้ง] มีประสิทธิผลในการลดอาการปวดอย่างน้อยร้อยละ 50 ที่ 24 ชม. ไม่ต่างจาก colchicine ขนาดสูง [1.2 มก. ตามด้วย 0.6 มก. ทุก 1 ชม. อีก 6 ครั้ง] แต่มีอาการไม่พึงประสงค์ต่ำกว่า colchicine ขนาดสูงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (คุณภาพหลักฐาน : สูง)¹⁹ นอกจากนี้การศึกษา CONTACT trial พบว่าประสิทธิผลในการลดอาการปวดเฉลี่ยในช่วง 7 วันจากการรักษาด้วย colchicine 0.5 มก. ทุก 8 ชม. ไม่แตกต่างจาก naproxen ในขนาดเริ่มต้น 750 มก. และตามด้วย 250 มก. ทุก 8 ชม. [ค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของคะแนนปวดในวันที่ 1-7 เท่ากับ -0.18 (95% CI -0.53 ถึง 0.17)] (คุณภาพหลักฐาน : สูง)⁶ ในประเทศไทยมีการศึกษาโดยพลอยรุ่ง เล้าสุขศรีและคณะเป็นการศึกษาแบบสุ่มควบคุมและปกปิดพบว่า colchicine ขนาดต่ำ คือ 1.2 มก./วัน (0.6 มก. วันละ 2 ครั้ง) และ colchicine

ขนาดสูง คือ 2.4 มก./วัน (1.2 มก. แล้วตามด้วย 0.6 มก. ที่ 1 และ 12 ชม.ถัดมา) มีประสิทธิภาพในการบรรเทาปวดที่ 24 ชม. และผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารไม่ต่างกัน (คุณภาพหลักฐาน : ปานกลาง)²⁰

Glucocorticoids หลักฐานจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการศึกษาแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุมหลายการศึกษาพบว่า glucocorticoids ทั้งชนิดรับประทาน (prednisolone 30-35 มก./วัน นาน 4-5 วัน) และชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (triamcinolone 40 มก. หรือ betamethasone 7 มก. 1 ครั้ง) ลดอาการปวดและอาสาศมัครใช้งานข้อที่อักเสบได้ไม่แตกต่างจาก NSAIDs (คุณภาพหลักฐาน : ปานกลาง)⁴ แต่ glucocorticoid ลดข้อบวมได้ดีกว่า NSAIDs อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 14 วัน⁷ นอกจากนี้ glucocorticoids ทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารต่ำกว่า NSAIDs อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเฉพาะผู้สูงอายุและผู้ที่มีไตวายเรื้อรังมักทนต่อ glucocorticoids ได้ดีกว่า NSAIDs⁴ สำหรับ glucocorticoids ชนิดฉีดเข้าข้อ มีรายงานผู้ป่วยเกาต์กำเริบ 20 รายที่ได้รับการรักษาด้วย triamcinolone acetonide ฉีดเข้าข้อเท้า ข้อหัวแม่เท้า และข้อมือ มีการตอบสนองดีมาก กล่าวคือ ร้อยละ 55 ข้ออักเสบหายภายใน 24 ชม.แรกหลังการรักษา และผู้ป่วยที่เหลือข้ออักเสบเป็นปกติภายใน 48 ชม. โดยไม่มีรายใดเกิดผลข้างเคียงหรือมีเกาต์กำเริบซ้ำอีกภายใน 3 เดือนหลังการฉีดยาเข้าข้อเลย²¹ ดังนั้นในกรณีที่มีเกาต์กำเริบข้อเดียวอาจพิจารณาการฉีด glucocorticoids เข้าข้อได้ (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำมาก)

คำแนะนำที่ 2

ในกรณีที่มีข้อห้ามหรือไม่สามารถใช้ยาในลำดับแรกได้ อาจพิจารณาการรักษาด้วย ACTH

คุณภาพของหลักฐาน ต่ำ น้ำหนักคำแนะนำ แนะนำแบบมีเงื่อนไข ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 98

การศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมแบบเปิดเปรียบเทียบการรักษาเกาต์ระยะกำเริบในผู้ป่วย 39 ราย ด้วย adrenocorticotrophic hormone (ACTH) 100 หน่วยสากล (international unit) ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ หรือ betamethasone 6 มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ พบว่าสามารถลดอาการปวดที่ 24 และ 48 ชม. ไม่ต่างกันและไม่มีผลข้างเคียงรุนแรง²² ร่วมกับการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบซึ่งรวบรวมข้อมูลจากการศึกษาแบบเฝ้าสังเกตพบว่า ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาด้วย ACTH ดีและรวดเร็วภายใน 24 ชม. โดยมีอัตราการตอบสนองถึงร้อยละ 77.9-100 ACTH มักใช้ในผู้ป่วยที่มีโรคร่วมที่มีข้อจำกัดในการรักษาอื่น ๆ เช่น โรคหัวใจและหลอดเลือด ไตเสื่อม ความดันโลหิตสูง เป็นต้น^{23,24} อย่างไรก็ตาม ACTH เป็นยากำแพงไม่ใช้ในทุกโรงพยาบาลและราคาสูง จึงแนะนำให้พิจารณาในกรณีที่มีข้อห้ามไม่สามารถใช้ยาลำดับแรกได้ (ตารางที่ 3)

คำแนะนำที่ 3

อาจพิจารณาให้ยาผสมที่มีกลไกการออกฤทธิ์ต่างกัน เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพหรือลดผลข้างเคียง

คุณภาพของหลักฐาน ต่ำมาก น้ำหนักคำแนะนำ แนะนำแบบมีเงื่อนไข ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 87

ปัจจุบันนี้ในเวชปฏิบัติมีการรักษาเกาต์ระยะกำเริบด้วยยาผสมหลายขนานที่มีกลไกการออกฤทธิ์ต่างกัน จากการศึกษาแบบเฝ้าสังเกตในสหรัฐอเมริกาพบว่าผู้ป่วยเกาต์กำเริบเฉียบพลันที่พักรักษาตัวในโรงพยาบาลร้อยละ 52 ได้รับการรักษาด้วยยาผสม ได้แก่ colchicine และ prednisolone (ร้อยละ 23) colchicine และ NSAIDs (ร้อยละ 16) glucocorticoids และ NSAIDs (ร้อยละ 13)²⁵ แต่จากการสืบค้นข้อมูลมีเพียง 1 การศึกษาแบบสุ่มในประเทศจีนซึ่งเปรียบเทียบผลการรักษาในผู้ป่วยเกาต์ระยะกำเริบ 92 รายด้วย colchicine ขนาดต่ำ (0.5 มก. วันละ 2 ครั้ง) ร่วมกับ dexamethasone 2.5 มก.ฉีดเข้าหลอดเลือดดำกับ colchicine ขนาดสูง (1 มก. แล้วตามด้วย 0.5 มก. ทุก 1-2 ชม. จนครบ 6 มก. ในวันแรก แล้วต่อด้วย 0.5 มก. ทุก 12 ชม.) พบว่าการรักษาด้วย colchicine ร่วมกับ dexamethasone มีประสิทธิภาพดีกว่า colchicine ขนาดสูงเพียงอย่างเดียวที่ 6, 12, 48 และ 72 ชม.หลังการรักษา ร้อยละ 76 ในกลุ่มที่ได้ colchicine ขนาดสูงเกิดผลข้างเคียงในทางเดินอาหาร ในขณะที่กลุ่มที่ได้ colchicine ขนาดต่ำร่วมกับ dexamethasone ไม่เกิดผลข้างเคียงนี้เลย (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำมาก)²⁶ ทั้งนี้ไม่พบการศึกษาถึงประสิทธิผลของการรักษาด้วยยาผสมขนานอื่นเลย คำแนะนำนี้จึงเป็นการอนุมานข้อมูลว่าอาจพิจารณาการรักษาด้วยยาผสมขนานอื่น ๆ ที่มีกลไกการออกฤทธิ์ต่างกันได้เช่นกัน

คำแนะนำที่ 4

อาจพิจารณาประคบเย็นบริเวณข้อที่อักเสบร่วมกับการใช้ยาในระยะกำเริบ

คุณภาพของหลักฐาน ต่ำมาก น้ำหนักคำแนะนำ แนะนำแบบมีเงื่อนไข ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 96

การศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม 2 การศึกษา พบว่าการประคบเย็นช่วยบรรเทาอาการปวดจากเกาต์กำเริบได้ Schlesinger M และคณะ พบว่าการประคบเย็นร่วมกับการรักษาด้วย colchicine และ glucocorticoids ชนิดรับประทานช่วยลดอาการปวดได้มากกว่าการรักษาด้วยยาเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ²⁷ อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าวมีข้อจำกัด คือ ขนาดตัวอย่างน้อย (19 ราย) และไม่ปกปิด (open-label) ทำให้ความเชื่อมั่นของหลักฐานอยู่ในระดับต่ำมาก นอกจากนี้การศึกษาระบบสุ่มขนาดใหญ่โดย Mehra S และคณะ เปรียบเทียบประสิทธิผลของการประคบร้อนและประคบเย็นในผู้ป่วยเกาต์กำเริบ พบว่าการประคบเย็นช่วยบรรเทาอาการปวดและข้อบวมได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ผู้ที่ได้รับการประคบร้อนกลับมีอาการปวดแย่ลง²⁸ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีข้อจำกัด ได้แก่ ลักษณะการศึกษาเป็นแบบไม่ปกปิด และไม่มีการควบคุมการใช้ NSAIDs หรือยาแก้ปวดอื่นร่วม ส่งผลให้ระดับความเชื่อมั่นของหลักฐานต่ำมาก

แม้ว่าคุณภาพของหลักฐานจะอยู่ในระดับต่ำมาก แต่ผลการศึกษาทั้งสองสอดคล้องกัน ผู้เชี่ยวชาญจึงมีความเห็นสอดคล้องกันในระดับสูง (ร้อยละ 96) และแนะนำแบบมีเงื่อนไขว่าอาจพิจารณาการประคบเย็นเป็นการรักษาเสริมร่วมกับการรักษาด้วยยาในระยะเกาต์กำเริบ เพื่อบรรเทาอาการปวดและบวมได้

คำแนะนำที่ 5

แนะนำให้ยาในระยะกำเริบจนหายจากอาการ

คุณภาพของหลักฐาน ต่ำมาก น้ำหนักคำแนะนำ แนะนำแบบมีเงื่อนไข ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 94

คำแนะนำนี้อ้างอิงจากแนวทางการใช้ยาในการศึกษาแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุม เพื่อดูประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาสำหรับรักษาภาวะเกาต์กำเริบเฉียบพลัน โดยทั่วไปเป็นการใช้ยาในระยะสั้นจนกว่าอาการปวดและการอักเสบจะดีขึ้นหรือสงบลง สำหรับ NSAIDs มักใช้ระยะเวลาประมาณ 5–7 วัน^{4-8,10-16} และ colchicine ขนาดต่ำใช้เป็นระยะสั้นประมาณ 3–4 วัน^{6,17,18,20,29,30} ขณะที่ glucocorticoids ชนิดรับประทานมักใช้เป็นระยะเวลา 4–5 วัน โดยไม่จำเป็นต้องลดขนาดยาเมื่อใช้ระยะสั้น ส่วนการให้ glucocorticoids ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือฉีดเข้าข้อ รวมถึง ACTH มักให้ครั้งเดียว หากอาการไม่ดีขึ้นสามารถให้ซ้ำได้ภายใน 1–2 วัน²² เนื่องจากการอนุมานระยะเวลาการรักษาจากการศึกษาประสิทธิผลของยา แต่การศึกษาดังกล่าวไม่ได้เปรียบเทียบระยะเวลาต่างๆ ในการรักษาเกาต์กำเริบเฉียบพลันโดยตรง ดังนั้นผู้เชี่ยวชาญจึงแนะนำแบบมีเงื่อนไขให้ปรับระยะเวลาการรักษาในระยะเฉียบพลันตามความเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย แนะนำให้พิจารณาระยะเวลาการรักษาตามความรุนแรงของข้ออักเสบ การตอบสนองต่อการรักษา รวมทั้งความเสี่ยงและการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ระหว่างการรักษา

คำแนะนำที่ 6

การเริ่มยาลดกรดยูริกในระหว่างข้ออักเสบเฉียบพลันสามารถทำได้

คุณภาพของหลักฐาน ต่ำ น้ำหนักคำแนะนำ แนะนำแบบมีเงื่อนไข ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 91

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อถักของการศึกษาการทดลองแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุม 6 การศึกษาในผู้ป่วยเกาต์กำเริบ 445 ราย โดยเปรียบเทียบผลของการเริ่มยาลดกรดยูริก ได้แก่ allopurinol febuxostat หรือ probenecid ในระหว่างที่มีข้ออักเสบเกาต์เฉียบพลัน กับการเริ่มยาเหล่านี้หลังจากข้ออักเสบเฉียบพลันหายสนิทแล้ว พบว่าความรุนแรงของอาการปวดตั้งแต่เริ่มยาจนถึง 15 วันของการรักษา ระยะเวลาของข้ออักเสบ [standardized mean difference (SMD) เท่ากับ 0.77 วัน (95% CI –0.26 ถึง

1.79, $p = 0.14$), $I^2 = 0\%$] ข้ออักเสบกำเริบซ้ำภายใน 28–30 วันแรก [relative risk (RR) 1.06 และ 95% CI 0.59–1.92, $p = 0.84$, $I^2 = 0\%$] และผลข้างเคียงไม่แตกต่างกัน³¹ แสดงว่าการเริ่มยาลดกรดในระหว่างที่มีข้ออักเสบเกาต์เฉียบพลันไม่ทำให้อาการปวดรุนแรงขึ้น การดำเนินโรคแย่ลง หรือเกาต์กำเริบซ้ำเพิ่มมากขึ้น นอกจากนี้การเริ่มยาลดกรดในระหว่างที่มีเกาต์กำเริบเฉียบพลันไม่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์มากกว่าการเริ่มยาลดกรดหลังจากข้ออักเสบสงบลงแล้ว เนื่องจากการศึกษาเหล่านี้เป็นการศึกษาแบบไม่ปกปิด ทำให้ผลจากงานวิจัยนี้อาจมีอคติสูง ผู้เชี่ยวชาญจึงแนะนำแบบมีเงื่อนไข

คำแนะนำที่ 7

แนะนำให้เริ่มยาลดกรดในผู้ป่วยเกาต์ในกรณีที่มีข้ออักเสบกำเริบอย่างน้อย 2 ครั้งต่อปี ก่อนโทฟัสจาก การตรวจร่างกาย หรือการทำลายข้อจากการตรวจด้วยภาพถ่ายทางรังสี

คุณภาพของหลักฐาน ปานกลาง-ต่ำมาก น้ำหนักคำแนะนำ แนะนำอย่างมีเงื่อนไข-แบบมีเงื่อนไข ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 100

ข้ออักเสบกำเริบอย่างน้อย 2 ครั้งต่อปี เนื่องจากไม่มีข้อมูลเปรียบเทียบประโยชน์ของการรักษาด้วยยาลดกรดในผู้ที่มีข้ออักเสบกำเริบอย่างน้อย 2 ครั้งต่อปีกับกลุ่มอื่น คำแนะนำดังกล่าวเป็นการอนุมานข้อมูลมาจากการการศึกษาแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยเกาต์ที่มีข้ออักเสบกำเริบอย่างน้อย 2 ครั้งต่อปีและไม่มีก่อนโทฟัสจากการตรวจร่างกายจำนวน 214 ราย พบว่าในผู้ที่ได้รับยา lesinurad มีสัดส่วนของผู้ที่มีระดับกรดในเลือดลดลงต่ำกว่า 6 มก./เดซิลิตร (ดล.) มากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกที่ 6 เดือนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 16.0, 95%CI 3.9 – 65.1)³² ถึงแม้งานวิจัยดังกล่าวจะมีคุณภาพสูง แต่เนื่องจากคำแนะนำนี้เป็นการอนุมานข้อมูล ดังนั้นคุณภาพของหลักฐานจึงถูกลดลงเป็นปานกลาง (แนะนำอย่างมีเงื่อนไข)

ก่อนโทฟัส ข้อมูลจาก 2 การศึกษาแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบยาลดกรด pegloticase กับยาหลอก อาสาสมัครในงานวิจัยนี้ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 65 – 75) มีก่อนโทฟัสจากการตรวจร่างกาย พบว่าในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาลดกรดก่อนโทฟัสจะสลายตัวมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกหลังจากได้รับการรักษา 6 เดือน (RR 4.1, 95%CI 1.1 – 16.1) และมีระดับกรดในเลือดลดลงต่ำกว่า 6 มก./ดล. ในสัดส่วนสูงกว่า (RR 9.1, 95%CI 2.3 – 35.9) นอกจากนี้อาการปวด (RR 2.1, 95%CI 1.3–3.6) การประเมินภาพรวมโดยผู้ป่วย (patient global assessment) (RR 1.8, 95%CI 1.1–3.2) คุณภาพชีวิตที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพ (health-related quality of life) (RR 2.1, 95%CI 1.3–3.6) และคะแนนเกี่ยวกับข้อจำกัดในการทำกิจกรรม (activity limitation) ดีขึ้น (MD -0.23, 95%CI -0.38 ถึง -0.08) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ที่ 25 สัปดาห์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (คุณภาพหลักฐาน : ปานกลาง, แนะนำอย่างมีเงื่อนไข)^{33,34}

การทำลายข้อจากการตรวจด้วยภาพถ่ายทางรังสี ผู้เชี่ยวชาญได้อนุมานข้อมูลการตรวจพบก่อนโทฟัสจากการตรวจร่างกาย เนื่องจากการสืบค้นข้อมูลไม่พบการศึกษาที่เกี่ยวข้อง แต่ผู้เชี่ยวชาญมีความเห็นว่าการตรวจ

พบว่าข้อถูกทำลายจากการตรวจทางรังสี บ่งถึงการสะสมของกรดยูริกปริมาณมาก ซึ่งอาจนำไปสู่ภาวะข้อผิดรูปหรือพิการในที่สุด จึงแนะนำให้เริ่มการรักษาด้วยยาลดกรดยูริกได้เลย (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำมาก, แนะนำแบบมีเงื่อนไข)

คำแนะนำที่ 8

อาจพิจารณาเริ่มยาลดกรดยูริกในผู้ที่มีเกาต์กำเริบครั้งแรกพร้อมกับภาวะดังต่อไปนี้ ได้แก่
นิวไนไต ไตวายเรื้อรังระยะที่ 3 ขึ้นไป หรือระดับกรดยูริกในเลือดเท่ากับหรือมากกว่า 9 มก./ดล.

คุณภาพของหลักฐาน ต่ำมาก น้ำหนักคำแนะนำ แนะนำแบบมีเงื่อนไข ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 100

นิวไนไต คำแนะนำนี้อ้างอิงมาจากข้อมูลการศึกษาแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยที่มีนิวเคลียสไตและข้อกรดยูริกออกทางปัสสาวะสูง จำนวน 99 ราย พบว่า allopurinol ขนาด 300 มก./วัน และ febuxostat ขนาด 80 มก./วัน ลดการขับกรดยูริกทางปัสสาวะ 24 ชม. (24-hour urinary uric acid excretion) ที่ 6 เดือน ร้อยละ 36.4 สำหรับ allopurinol และร้อยละ 58.6 สำหรับ febuxostat ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำมาก)³⁵ ผู้เชี่ยวชาญจึงอนุมานว่ายาลดกรดยูริกน่าจะช่วงลดความเสี่ยงในการเกิดนิ่วซ้ำได้ โดยมีหลักฐานสนับสนุนอีกการศึกษาหนึ่ง ได้แก่ การศึกษาแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยที่มีนิวเคลียสไตออกซาลेट และมีระดับกรดยูริกในเลือดสูงจำนวน 60 ราย พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย allopurinol ขนาด 300 มก./วันมีระยะเวลาในการเกิดนิ่วซ้ำนานกว่าในกลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.02$) (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำมาก)³⁶

ไตวายเรื้อรังระยะที่ 3 จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานของการศึกษาแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุม 17 การศึกษาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มีกรดยูริกสูงแต่ไม่มีอาการ (asymptomatic hyperuricemia) พบว่ายาลดกรดยูริกช่วยชะลอไตเสื่อมได้ โดยมีค่าเฉลี่ยของ estimated glomerular filtration rate ในกลุ่มที่ได้ยาลดกรดยูริกสูงกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก 3.67 มล./นาที/1.73 ตร.ม (95%CI 1.67 – 5.67) (คุณภาพหลักฐาน : ปานกลาง)³⁵ นอกจากนี้ยังพบว่าในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง มักมีเกาต์รุนแรงจนเกิดก้อนโทฟัส (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำมาก)³⁷⁻³⁹

กรดยูริกในเลือดเท่ากับหรือมากกว่า 9 มก./ดล. จากการศึกษาแบบเฝ้าสังเกตในผู้ป่วยเกาต์ที่มีอายุ 65 ปีขึ้นไปจำนวน 2,237 ราย พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับกรดยูริกในเลือดสูงมากกว่า 9 มก./ดล. มีเกาต์กำเริบในระยะเวลา 12 เดือนมากกว่าผู้ป่วยที่มีระดับกรดยูริกปกติ (น้อยกว่า 6 มก./ดล.) [odds ratio (OR) 3.4, 95%CI 2.6–4.4] ทั้งนี้ผู้ป่วยที่มีระดับกรดยูริกในเลือดสูงมีค่าใช้จ่ายสำหรับการรักษาเกาต์กำเริบในแต่ละครั้งสูงกว่าผู้ป่วยที่มีระดับกรดยูริกปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำมาก)⁴⁰ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยเกาต์ที่มีกรดยูริกในเลือดสูงมากกว่า 9 มก./ดล. มักมีเกาต์กำเริบรุนแรงมากกว่า (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำมาก)⁴¹

คำแนะนำที่ 9

แนะนำให้ยาลดกรดยูริกกลุ่ม xanthine oxidase inhibitors หรือ uricosuric agents
เมื่อไม่มีข้อห้าม

คุณภาพของหลักฐาน สูง-ต่ำมาก น้ำหนักคำแนะนำ แนะนำอย่างยิ่ง ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 100

การเริ่มยาลดการสร้างกรดยูริกขนาดแรก แนะนำเลือกใช้กลุ่ม xanthine oxidase inhibitors (XOIs) ได้แก่ allopurinol (คุณภาพหลักฐาน : ปานกลาง)^{42,43} หรือ febuxostat (คุณภาพหลักฐาน : ปานกลาง)⁴² หรือ ยาเพิ่มการขับกรดยูริกทางไต (uricosuric agents) ได้แก่ benzbromarone (คุณภาพหลักฐาน : ปานกลาง)⁴³⁻⁴⁶, probenecid⁴⁴ (คุณภาพหลักฐาน : ปานกลาง), dotinurad (คุณภาพหลักฐาน : สูง)⁴⁷ หรือ sulfinpyrazone (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำมาก)⁴⁸ ตัวใดตัวหนึ่งก็ได้ (ตารางที่ 4)

จากหลักฐานการศึกษาทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณชนิดเครือข่าย (systematic review and network meta-analysis) เปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาลดกรดยูริก ได้แก่ allopurinol ขนาด 100-300 มก./วัน, febuxostat 20-240 มก./วัน, และยา benzbromarone 25-100 มก./วัน⁴⁹ พบว่า febuxostat ขนาด 120 มก./วันมีประสิทธิภาพดีที่สุดในการลดระดับกรดยูริก เมื่อเปรียบเทียบกับ allopurinol 100 มก./วัน [mean difference (MD) 2.76, 95%CI 1.18-4.33], allopurinol 200 มก./วัน (MD 2.08, 95%CI 0.36-3.79), allopurinol 300 มก./วัน (MD 1.89, 95% CI 0.49-3.28) และ benzbromarone 25 มก./วัน (MD 2.16, 95%CI 0.27-4.06) ตามลำดับ และเมื่อเปรียบเทียบ febuxostat ขนาด 80 มก./วัน สามารถลดระดับกรดยูริกได้ดีกว่า allopurinol 100 มก./วัน (MD 2.04, 95%CI 1.1-2.98), allopurinol 200 มก./วัน (MD 1.36, 95%CI 0.12-2.6) และ allopurinol 300 มก./วัน (MD 1.17, 95%CI 0.54-1.81) febuxostat 240 มก./วันทำให้ผู้ป่วยเกาต์มีระดับกรดยูริกในเลือดเข้าสู่เป้าหมาย คือน้อยกว่า 6 มก./ดล. ได้มากที่สุด ในขณะที่ allopurinol 200-300 มก./วันลดการเกิดเกาต์กำเริบได้มากที่สุด การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาและระดับกรดยูริกในเลือด พบว่าขนาดยาลดกรดยูริกที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์กับระดับกรดยูริกในเลือดที่ลดต่ำลงทั้ง allopurinol benzbromarone และ febuxostat สำหรับผลข้างเคียงพบว่า ไม่มีความแตกต่างกันทั้งการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ โรคตับ และผลข้างเคียงรุนแรงอื่น ๆ แต่พบว่า febuxostat 40 มก./วัน และ allopurinol 300 มก./วันชะลอการเสื่อมของไตได้มากกว่า febuxostat 80 มก./วัน อย่างไรก็ตามผู้เชี่ยวชาญสังเกตว่าในการศึกษาเหล่านี้ไม่ได้ใช้ allopurinol และ benzbromarone ในขนาดรักษาที่สูงสุด

การศึกษาแบบวิเคราะห์ห่อภิมาณแบบเครือข่ายของการทดลองแบบสุ่มเปรียบเทียบยาประสิทธิผลเฉพาะ ยากลุ่มออกฤทธิ์ขับกรดยูริกทางปัสสาวะ พบว่า benzbromarone 50-200 มก./วัน ไม่แตกต่างกับ dotinurad 1 มก., 2 มก. และ 4 มก./วัน ในการลดระดับกรดยูริกตามเป้าหมาย คือน้อยกว่า 6 มก./ดล. โดย benzbromarone 50-200 มก./วัน, dotinurad 2 มก./วันและ 4 มก./วัน มีประสิทธิภาพในการลดระดับกรดยูริกน้อยกว่า 6 มก./ดล. เหนือกว่า probenecid 2,000 มก./วัน (RR 1.42, 95%CI 1.03-1.96; RR 1.47, 95%CI 1.01-2.14; และ

RR 1.68, 95%CI 1.13–2.50 ตามลำดับ) หากพิจารณาการจัดอันดับในแง่ประสิทธิภาพในการลดระดับกรดยูริก ด้วย surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) จากประสิทธิภาพสูงไปต่ำได้ผลดังนี้คือ dotinurad 4 มก./วัน, 2 มก./วัน, benzbromarone 50-200 มก./วัน, dotinurad 1 มก./วันและ dotinurad 0.5 มก./วัน ตามลำดับ ในขณะที่อุบัติการณ์ของเกาต์กำเริบไม่แตกต่างกันในยาแต่ละชนิด ในแง่ความปลอดภัยพบว่า probenecid 2,000 มก./วัน และ dotinurad 0.5 มก./วันมีอุบัติการณ์อาการไม่พึงประสงค์มากที่สุดตามลำดับ⁵⁰

สำหรับ sulfinpyrazone มีข้อมูลจากการศึกษาแบบสุ่มที่มีคุณภาพต่ำมาก เนื่องจากมีประชากรศึกษาเพียง 14 ราย และขาดรายละเอียดของระเบียบวิธีวิจัย เนื่องจากตีพิมพ์แบบบทคัดย่อ พบว่า sulfinpyrazone ขนาด 400 และ 800 มก./วัน ลดระดับกรดยูริกได้ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา (5.9 มก./ดล. และ 9.4 มก./ดล. ตามลำดับ) แต่ไม่ลดความถี่ของข้ออักเสบกำเริบเฉียบพลัน⁴⁸ นอกจากนี้ผลจากการศึกษาเชิงสังเกตยังสนับสนุนประสิทธิภาพของยา โดย sulfinpyrazone ขนาด 100- 800 มก./วัน ลดระดับกรดยูริกเฉลี่ยในเพศชายจาก 7.4 มก./ดล. ก่อนการรักษา ลงมาอยู่ที่ 5.1 มก./ดล. และในเพศหญิงจาก 7.0 มก./ดล. ลงมาอยู่ที่ 4.3 มก./ดล. ตามลำดับ (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำมาก)⁵¹

คำแนะนำที่ 10

อาจพิจารณาให้ยาลดกรดยูริก 2 กลุ่มร่วมกันได้

คุณภาพของหลักฐาน ปานกลาง-ต่ำมาก น้ำหนักคำแนะนำ แนะนำแบบมีเงื่อนไข ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 96

การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาลดระดับกรดยูริกร่วมกันสองขนานในผู้ป่วยเกาต์มีจำนวนทั้งสิ้น 10 การศึกษาประกอบด้วย allopurinol ร่วมกับ benzbromarone 3 การศึกษา, allopurinol ร่วมกับ probenecid 2 การศึกษา, allopurinol ร่วมกับ sulfinpyrazone 2 การศึกษา, febuxostat ร่วมกับ benzbromarone 2 การศึกษา และ febuxostat ร่วมกับ probenecid 1 การศึกษา

Allopurinol ร่วมกับ benzbromarone มีการศึกษาเชิงวิเคราะห์ชนิดไปข้างหน้า 3 การศึกษา โดยการศึกษานี้ของ Perez-Ruiz และคณะ พบความเร็วในการยุบตัวของก้อนโทฟัสเฉื่อย (mean)±standard deviation (SD) อยู่ที่ 1.53±0.45 มม./เดือน ในกลุ่มยาสองขนาน ซึ่งเร็วกว่าการใช้ benzbromarone ขนานเดียว (mean±SD 1.21±0.67 มม./เดือน) และ allopurinol ขนานเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (mean±SD 0.57±0.18 มม./เดือน)⁵² นอกจากนี้การศึกษาของ Azevedo และคณะ พบว่าร้อยละ 85.7 ของผู้ป่วยที่ได้รับ allopurinol ร่วมกับ benzbromarone มีระดับกรดยูริกลดลงตามเป้าหมายได้สูงกว่ากลุ่มใช้ยาขนานเดียว (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำมาก)⁵³ ในขณะที่การศึกษาของ Akkasilpa และคณะ พบว่าการใช้ allopurinol เพียงขนานเดียว (300 มก./วัน) ลดระดับกรดยูริกได้มากกว่ากลุ่มที่ได้ยาสองขนาน (allopurinol 100 มก./วัน ร่วมกับ

benzbromarone 25 มก./วัน) คือ mean±SD 4.1±2.4 มก./دل. และ 2.5±3.4 มก./دل. ตามลำดับ (p=0.01) ซึ่งผลลัพธ์นี้อาจเกิดจากความแตกต่างของขนาดยา allopurinol ในสองกลุ่มการศึกษา (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำมาก)⁵⁴

Allopurinol ร่วมกับ probenecid มีข้อมูลสนับสนุน จากการศึกษาของ Reinders และคณะ พบผู้ป่วยที่ไม่สามารถบรรลุนี้อัตราการลดกรดยูริกเป้าหมายจากการใช้ allopurinol เพียงขนาดเดียว เมื่อเพิ่ม probenecid 1,000 มก./วัน ทำให้ระดับกรดยูริกลดลงได้ตามเป้าหมายได้สูงถึงร้อยละ 86 (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำมาก)⁵⁵ ในขณะที่การศึกษาของ Pui และคณะ พบว่าการให้ probenecid ขนาดเดียว หรือ probenecid ร่วมกับ allopurinol ทำให้ระดับกรดยูริกได้เป้าหมาย คือ น้อยกว่า 6 มก./دل. ไม่ต่างกัน (p=0.77) (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำมาก)⁵⁶

Allopurinol ร่วมกับ sulfapyrazone รายงานกลุ่มผู้ป่วย (case series) พบว่าระดับกรดยูริกลดลงต่อเนื่องและโทฟัสบูตตัวเร็วขึ้น แต่มีข้อจำกัด คือจำนวนผู้ป่วยน้อยมาก (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำมาก)^{57,58}

Febuxostat ร่วมกับ benzbromarone มีข้อมูลจากการศึกษาทดลองสุ่มแบบมีกลุ่มควบคุม 2 การศึกษา ได้แก่ การศึกษาโดย Xue และคณะ พบว่าผู้ป่วยเกาต์เพศชาย 250 รายที่มีระดับกรดยูริกมากกว่า 7 มก./دل. และมี fractional excretion of uric acid (FEUA) น้อยกว่าร้อยละ 5.5 ร่วมกับ urine uric excretion มากกว่า 600 มก./กก./ตร.ม. พบว่ากลุ่มที่ได้รับ febuxostat 20 มก./วันร่วมกับ benzbromarone 25 มก./วัน สามารถบรรลุนี้อัตราการลดกรดยูริกเป้าหมาย คือ น้อยกว่า 6 มก./دل. ได้ร้อยละ 75.5 เมื่อเทียบกับร้อยละ 47.7 ในกลุ่มที่ใช้ febuxostat 40 มก. (OR 3.37, 95% CI 1.90-5.98, p<0.001) (คุณภาพหลักฐาน : ปานกลาง)⁵⁹ ส่วนการศึกษาโดย Zheng และคณะ ไม่พบความแตกต่างของการลดระดับกรดยูริกระหว่างการให้ยาขนาดเดียวคือ febuxostat และยาสองขนาด คือ febuxostat ร่วมกับ benzbromarone แต่ขนาดตัวอย่างมีเพียง 43 ราย จึงอาจไม่สามารถแสดงความแตกต่างระหว่างกลุ่มได้ (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำมาก)⁶⁰

Febuxostat ร่วมกับ probenecid มีรายงานผู้ป่วยที่มีภาวะไตเสื่อม 1 ราย ที่ประสบความสำเร็จในการรักษาด้วย febuxostat ร่วมกับ probenecid (คุณภาพหลักฐาน: ต่ำมาก)⁶¹

ด้านความปลอดภัย โดยรวมพบว่าอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์จากการรักษาด้วยยาผสมสองชนิดร่วมกันไม่แตกต่างจากการใช้ยาขนาดเดียว อาการไม่พึงประสงค์ที่พบส่วนใหญ่มีความรุนแรงเล็กน้อยถึงปานกลาง ได้แก่ เอนไซม์ตับเพิ่มขึ้น และอาการในระบบทางเดินอาหาร

โดยสรุป แม้ว่าหลักฐานโดยรวมจะอยู่ในระดับต่ำมาก เนื่องจากข้อจำกัดด้านจำนวนประชากรศึกษา ความหลากหลายของระเบียบวิธีวิจัย และระยะเวลาที่ศึกษาค่อนข้างสั้น อย่างไรก็ตามผลการศึกษหลายการศึกษาแสดงให้เห็นว่า การใช้ยาลดกรดยูริกสองขนาดร่วมกันอาจเป็นทางเลือกในผู้ป่วยที่ไม่สามารถบรรลุนี้อัตราการลดกรดยูริกเป้าหมายด้วยการรักษาด้วยยาขนาดเดียว หรือเกิดผลข้างเคียงเมื่อได้รับยาขนาดเดียวในขนาดสูง อย่างไรก็ตามควรติดตามการทำงานของตับ ไต และอาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ด้วย

คำแนะนำที่ 11

พิจารณาตรวจ HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มยา allopurinol

คุณภาพของหลักฐาน ต่ำ น้ำหนักคำแนะนำ แนะนำแบบมีเงื่อนไข ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 77

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิณซึ่งรวบรวมข้อมูลจากการศึกษาแบบกรณีศึกษาควบคุม (case-control) พบว่าความชุกของยีน HLA-B*58:01 ในกลุ่มตัวอย่างชาวเอเชีย (7.7%, 95% CI 3.4-16.8) สูงกว่าความชุกในกลุ่มตัวอย่างชนผิวขาว (2.3%, 95% CI 1.2-4.3) โดยความชุกของยีน HLA-B*58:01 สูงที่สุดในกลุ่มตัวอย่างชาวเอเชียใต้และเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ (12.9%, 95% CI 9.5-17.3) ซึ่งหมายรวมถึงผู้ที่เชื้อชาติจีนฮั่น (Han Chinese) เกาหลี ไทย และเวียดนาม ในขณะที่ยีนนี้มีความชุกสูงมากในผู้ที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง (severe cutaneous adverse reactions; SCARs) ได้แก่ Stevens-Johnson syndrome และ Toxic epidermal necrolysis กล่าวคือ พบยีนนี้ร้อยละ 93.4 ในชาวเอเชียใต้และเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ร้อยละ 87.7 ในเอเชียกลางและเอเชียตะวันออก และร้อยละ 60.3 ในชาวยุโรปที่แพ้ยา ดังนั้นผู้ที่มียีน HLA-B*58:01 และได้รับการรักษาด้วย allopurinol มีความเสี่ยงต่อการเกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรงสูงกว่าผู้ที่ตรวจไม่พบยีนนี้อย่างมีนัยสำคัญ (OR 117.6, 95% CI 70.3-196.8)⁶² อนึ่งยีน HLA-B*58:01 พบได้ในผู้ที่ไม่มีผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรงแม้ได้รับการรักษาด้วย allopurinol ที่เรียกว่ากลุ่ม allopurinol tolerant ประมาณร้อยละ 10.5 ในชาวเอเชียและร้อยละ 4.3 ในชนผิวขาว (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำ)⁶²

แม้การตรวจยีน HLA-B*58:01 ในผู้ป่วยชาวไทยที่เป็นเกาต์รายใหม่ก่อนเริ่มการรักษาด้วย allopurinol อยู่ในสิทธิประโยชน์ตามพระราชบัญญัติหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ฉบับที่ 22 พ.ศ. 2564 แต่คำแนะนำนี้ผู้เชี่ยวชาญแนะนำแบบมีเงื่อนไขและมีความเห็นพ้องค่อนข้างต่ำ (ร้อยละ 77) เนื่องจากข้อจำกัดในการเข้าถึงการตรวจยีนที่ยังไม่ครอบคลุมทุกพื้นที่ทั่วประเทศ และการศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในประเทศไทยล่าสุดในปีพ.ศ. 2568 พบว่าการตรวจยีน HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มยา allopurinol ในผู้ป่วยเกาต์ใหม่ทุกรายที่มีข้อบ่งชี้ยังไม่มีความคุ้มค่า เมื่อพิจารณาจากค่าใช้จ่ายในการตรวจยีนในปัจจุบัน (1,000 บาทต่อตัวอย่าง) ร่วมกับราคากลางในปัจจุบันของยาลดกรดยูริกชนิดอื่นที่ใช้ทดแทนยา allopurinol ยกเว้นถ้าเลือก probenecid เพื่อทดแทน allopurinol ในผู้มียีนนี้เท่านั้นจึงจะมีความคุ้มค่า⁶³ อนึ่งผู้เชี่ยวชาญแนะนำว่าถ้าไม่ได้ตรวจยีน HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มยา allopurinol ในผู้ป่วยเกาต์รายใหม่ แพทย์ควรบันทึกในเวชระเบียนให้ชัดเจน โดยระบุถึงเหตุผลและข้อจำกัดที่ไม่ตรวจยีนนี้ก่อนเริ่มยา

คำแนะนำที่ 12

แนะนำให้เริ่มยาลดกรดยูริกในขนาดต่ำและเพิ่มขนาดอย่างช้า ๆ

จนได้ระดับกรดยูริกในเลือดตามเป้าหมาย

คุณภาพของหลักฐาน ปานกลาง-ต่ำมาก น้ำหนักคำแนะนำ แนะนำแบบมีเงื่อนไข ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 100

การเริ่มยาลดกรดยูริกขนาดต่ำ จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อถักซึ่งรวบรวมข้อมูลจากการศึกษาแบบสุ่มและควบคุมพบว่า ผู้ที่ได้รับยา febuxostat ขนาดเริ่มต้น 120 มก. และ 240 มก./วัน มีความเสี่ยงต่อการเกิดข้ออักเสบกำเริบสูงเมื่อเทียบกับการให้ยา febuxostat ขนาดต่ำ 40 มก./วัน ถึงแม้ว่าอาสาสมัครจะได้รับยาป้องกันเกาต์กำเริบทั้ง 2 กลุ่ม (RR 1.71, 95% CI 1.38-2.11 สำหรับยาขนาด 120 มก./วัน และ RR 2.10, 95% CI 1.62-2.72 สำหรับยาขนาด 240 มก./วัน) ในทางกลับกันผู้ที่เริ่มยา febuxostat ขนาดเริ่มต้น 40 มก./วัน มีความเสี่ยงต่อการเกิดข้ออักเสบกำเริบน้อยกว่าการได้รับยา febuxostat ขนาดเริ่มต้น 80 มก./วัน ร่วมกับการให้ยาป้องกันเกาต์กำเริบ (RR 0.84, 95% CI 0.73-0.97) (คุณภาพหลักฐาน : ปานกลาง)⁶⁴

การศึกษาแบบเฝ้าสังเกตพบว่าผู้ที่เริ่มยา allopurinol ในขนาดเฉลี่ย 183.5 มก./วัน มีความเสี่ยงต่อภาวะแพ้ยา allopurinol (allopurinol hypersensitivity syndrome: AHS) สูงกว่ากลุ่มที่เริ่มยา allopurinol ขนาดเฉลี่ย 112.2 มก./วันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่าผู้ที่เริ่มใช้ยา allopurinol ในขนาดสูงกว่าขนาดแนะนำเมื่อปรับตามการทำงานของไต (creatinine clearance: CrCl) มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ AHS สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 16.7, 95% CI 5.7-47.6)⁶⁵ ในการศึกษาครั้งนี้จึงแนะนำให้เริ่มยา allopurinol ขนาดต่ำ คือ 1.5 มก./ยูนิตของ estimated glomerular filtration rate (eGFR คำนวณโดยวิธี Modification of Diet in Renal Disease หรือ MDRD) เพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะ AHS (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำมาก)⁶⁵

การเพิ่มขนาดยาลดกรดยูริกช้า ๆ การเพิ่มขนาดยาลดกรดยูริกมีความสัมพันธ์กับการลดระดับกรดยูริกได้ถึงระดับเป้าหมาย จากการศึกษาระบบสุ่มและควบคุมพบว่าการปรับเพิ่มขนาดยา allopurinol ทุกเดือนจนกว่าระดับกรดยูริกในเลือดต่ำกว่า 6 มก./ดล. โดยเพิ่มขนาดยาครั้งละ 50 มก./วันในผู้ป่วยที่มีค่า CrCl น้อยกว่า 60 มล./นาที และเพิ่มครั้งละ 100 มก./วันในผู้ป่วยที่มีค่า CrCl มากกว่าหรือเท่ากับ 60 มล./นาที สามารถลดระดับกรดยูริกในเลือดที่ 12 เดือนได้มากกว่าการให้ยา allopurinol ในขนาดคงที่อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ระดับกรดยูริกลดลงเฉลี่ย 1.5 มก./ดล. ในกลุ่มที่ปรับเพิ่มขนาดยาทุกเดือน และระดับกรดยูริกลดลงเฉลี่ย 0.34 มก./ดล. ในกลุ่มที่ขนาดยาคงที่) นอกจากนี้การปรับขนาดยาลดกรดยูริกเพิ่มขึ้นอย่างสม่ำเสมอยังมีโอกาสที่ระดับกรดยูริกในเลือดลดลงจนถึงเป้าหมายคือน้อยกว่า 6 มก./ดล. ที่ 12 เดือน ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับขนาดคงที่อย่างมีนัยสำคัญ (OR 8.0, 95% CI 3.6-17.7) (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำ)⁶⁶

การเพิ่มขนาดยาลดกรดยูริกซ้ำ ๆ สามารถลดความเสี่ยงของการเกิดข้ออักเสบกำเริบได้ จากการศึกษาแบบสุ่มและควบคุม พบว่ากลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการปรับเพิ่มขนาดยา febuxostat อย่างช้า ๆ โดยเริ่มต้นจากขนาด 10 มก./วัน จนถึงขนาดสูงสุด 40 มก./วันในช่วงเวลา 12 สัปดาห์ มีอัตราการเกิดข้ออักเสบกำเริบร้อยละ 20.8 ในขณะที่กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยา febuxostat ในขนาด 40 มก./วันตั้งแต่ครั้งแรกมีอัตราการเกิดข้ออักเสบกำเริบร้อยละ 36.0 ซึ่งสูงกว่ากลุ่มที่ปรับยาช้า ๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำ)⁶⁷

จากหลักฐานดังกล่าว ผู้เชี่ยวชาญจึงแนะนำการเริ่มยาลดกรดยูริกในขนาดต่ำ เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดข้ออักเสบกำเริบ และลดความเสี่ยงต่อการเกิด AHS ในผู้ป่วยที่ใช้ยา allopurinol และแนะนำการปรับเพิ่มขนาดยาอย่างช้า ๆ จนได้ระดับกรดยูริกในเลือดตามเป้าหมาย (คุณภาพหลักฐาน : หลักฐานปานกลาง-ต่ำมาก)

คำแนะนำที่ 13

แนะนำให้ปรับยาลดกรดยูริกแบบมีเป้าหมาย (treat to target)

คุณภาพของหลักฐาน สูง น้ำหนักคำแนะนำ แนะนำอย่างยิ่ง ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 100

การบริหารยาลดกรดยูริกแบบมีเป้าหมาย (treat to target) โดยปรับเพิ่มขนาดยาลดกรดยูริกอย่างสม่ำเสมอจนกว่าผู้ป่วยจะมีระดับกรดยูริกในเลือดต่ำกว่า 6 มก./ดล. นั้นทำให้กรดยูริกในเลือดลดลงตามเป้าหมายที่ 2 ปีได้ (ร้อยละ 69) มากกว่าการบริหารยาลดกรดยูริกในขนาดคงที่ (ร้อยละ 32) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (คุณภาพหลักฐาน : สูง)⁶⁶ นอกจากนี้เมื่อเทียบกับการรักษาแบบไม่กำหนดเป้าหมายหรือการรักษาตามปกติ (usual care) การบริหารยาลดกรดยูริกแบบมีเป้าหมายช่วยลดการเกิดข้ออักเสบกำเริบ จำนวน และขนาดปุ่มโทฟัส ส่งผลให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น (คุณภาพหลักฐาน : สูง)^{68,69} และยังช่วยชะลอการผุกร่อนของกระดูกจากการตรวจติดตามด้วยการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (Computerized Tomography; CT) กล่าวคือ อาสาสมัครที่ได้รับการบริหารยาลดกรดยูริกแบบมีเป้าหมายมี CT erosion score progression ในเวลา 2 ปีร้อยละ 1.4 ซึ่งน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาลดกรดยูริกแบบไม่กำหนดเป้าหมาย (ร้อยละ 7.5) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (คุณภาพหลักฐาน : สูง)⁷⁰ เนื่องจากหลักฐานทั้งหมดมีคุณภาพสูง คณะผู้เชี่ยวชาญจึงมีมติเป็นเอกฉันท์ให้ปรับยาลดกรดยูริกแบบมีเป้าหมาย โดยพิจารณาให้น้ำหนักเป็นคำแนะนำอย่างยิ่ง

คำแนะนำที่ 14

เป้าหมายระดับกรดยูริกในเลือดที่แนะนำ คือต่ำกว่า 6 มก./ดล.

คุณภาพของหลักฐาน สูง น้ำหนักคำแนะนำ แนะนำอย่างยิ่ง ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 98

การศึกษาถึงประสิทธิผลของการรักษาแบบมีเป้าหมายข้างต้นได้กำหนดเป้าหมายการรักษา คือการลดระดับกรดยูริกในเลือดให้ต่ำกว่า 6 มก./ดล. แสดงให้เห็นว่าสัมพันธ์กับการลดลงของอัตราการเกิดข้ออักเสบกำเริบ ขนาดและจำนวนปุ่มโทฟัส และทำให้คุณภาพชีวิตดีขึ้น (SF-36, Gout Impact Scale) และยังช่วยชะลอการกร่อนกระดูก (คุณภาพหลักฐาน : สูง)^{66,68,70} คณะผู้เชี่ยวชาญมีมติสอดคล้องร้อยละ 98 แนะนำให้กำหนดเป้าหมายระดับกรดยูริกในเลือดต่ำกว่า 6 มก./ดล. โดยให้น้ำหนักเป็นคำแนะนำอย่างยิ่ง เนื่องจากคุณภาพหลักฐานมีคุณภาพสูง

การปรับยาลดกรดยูริกแบบกำหนดเป้าหมายที่ระดับต่ำกว่า 5 มก./ดล. ติดต่อกันเป็นเวลา 1 ปีนั้นพบว่าไม่แตกต่างจากผู้ที่มีระดับกรดยูริกต่ำกว่า 6 มก./ดล. ทั้งในแง่อัตราการเกิดข้ออักเสบกำเริบและสัดส่วนของผู้ที่มีระดับกรดยูริกลดลงได้ตามเป้าหมาย (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำมาก)⁷¹ นอกจากนี้การศึกษาแบบสุ่มและควบคุมในผู้ป่วยโรคเกาต์ที่มีปุ่มโทฟัส พบว่าการปรับยาลดกรดยูริกแบบกำหนดเป้าหมายที่ระดับต่ำกว่า 5 มก./ดล. ไม่พบความแตกต่างกับผู้ที่มีระดับกรดยูริกต่ำกว่า 3.4 มก./ดล. ทั้งในแง่ของอัตราการเกิดข้ออักเสบกำเริบ ขนาดปุ่มโทฟัส ดัชนีคุณภาพชีวิต และการเปลี่ยนแปลงจากภาพถ่ายทางรังสี (คุณภาพหลักฐาน : ปานกลาง)⁷² เนื่องจากระยะของการลดระดับกรดยูริกลงไปต่ำกว่า 5 มก./ดล. นั้นไม่ชัดเจน อีกทั้งยังมีคุณภาพปานกลางถึงต่ำมาก ทำให้ผู้เชี่ยวชาญไม่มั่นใจถึงผลของการลดระดับกรดยูริกลงไปต่ำกว่า 5 มก./ดล. จึงไม่สามารถมีมติให้แนะนำหรือคัดค้านเป้าหมายกรดยูริกในเลือดที่ต่ำกว่า 5 มก./ดล. ได้ (ร้อยละ 51 แนะนำเป้าหมายกรดยูริกในเลือดที่ต่ำกว่า 5 มก./ดล. ในผู้ที่มีก้อนโทฟัส)

คำแนะนำที่ 15

แนะนำให้ตรวจ creatinine, AST, ALT ทุก 3-6 เดือน ในการติดตามการรักษา

คุณภาพของหลักฐาน ต่ำมาก น้ำหนักคำแนะนำ แนะนำแบบมีเงื่อนไข ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 81

คำแนะนำนี้อ้างอิงมาจากการศึกษาประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของยาลดกรดยูริกแต่ละชนิด ได้แก่ allopurinol,^{42,73} benzbromarone,^{44,52} dotinurad,⁴⁶ febuxostat,⁷⁴ probenecid,⁴⁴ และ sulfinpyrazone⁷⁵ พบว่ามีการตรวจติดตามระดับการทำงานของไตด้วย serum creatinine และการทำงานของตับได้แก่ serum aspartate aminotransferase (AST) และ alanine aminotransferase (ALT) คณะผู้เชี่ยวชาญร้อยละ 81 มี

มติแนะนำให้ตรวจ creatinine, AST, และ ALT ในแง่ความถี่ในการตรวจติดตามการรักษานั้น จากการสืบค้นข้อมูลไม่พบการศึกษาเกี่ยวกับระยะเวลาที่เหมาะสมในการตรวจติดตามระหว่างการรักษาโดยตรง จึงแนะนำให้พิจารณาถึงบริบทและสถานการณ์ของผู้ป่วยแต่ละราย และแนะนำกว้าง ๆ ไว้ว่าให้ตรวจติดตามทุก 3-6 เดือน โดยเป็นคำแนะนำแบบมีเงื่อนไข เนื่องจากเป็นความเห็นของผู้เชี่ยวชาญเท่านั้น

ในขณะที่การศึกษาจำนวนหนึ่งที่ศึกษาประสิทธิภาพของยาลดกรดยูริก ได้มีการตรวจติดตาม complete blood count (CBC)^{42,52,75} และตรวจ urinary analysis สำหรับผู้ที่รับประทานยากกลุ่ม uricosuric drugs⁴⁴ ในงานวิจัยเหล่านั้น แต่คณะผู้เชี่ยวชาญมีมติไม่ออกคำแนะนำให้ตรวจ CBC เนื่องจากยาลดกรดยูริกทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อระบบโลหิตต่ำ (เห็นชอบให้ตรวจร้อยละ 50) และการตรวจ urinary analysis นั้นมีความไวต่ำในการวินิจฉัยในในระบบทางเดินปัสสาวะ⁷⁶ (เห็นชอบให้ตรวจร้อยละ 68)

คำแนะนำที่ 16

พิจารณาให้ยาลดกรดยูริกต่อเนื่อง

คุณภาพของหลักฐาน ต่ำ น้ำหนักคำแนะนำ แนะนำแบบมีเงื่อนไข ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 98

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อถักข้อมูลจากการศึกษาแบบเฝ้าสังเกตพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาลดกรดยูริกจนระดับกรดยูริกต่ำกว่า 6 มก./ดล. เป็นระยะเวลา 1 ถึง 5 ปี แล้วหยุดการรักษา พบอุบัติการณ์การเกิดเกาต์กำเริบซ้ำร้อยละ 36.4-81 ภายในเวลา 15.8-56 เดือนหลังหยุดยาลดกรดยูริก⁷⁷ โดยเฉพาะในผู้ป่วยอายุน้อย ผู้ที่มีน้ำหนักเกินมาตรฐาน ผู้ที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาขับปัสสาวะ และผู้ที่มีระดับกรดยูริกในเลือดมากกว่า 7 มก./ดล. หลังหยุดยาลดกรดยูริก (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำ)⁷⁸⁻⁸⁰

ดังนั้นผู้เชี่ยวชาญจึงแนะนำให้พิจารณาให้ยาลดกรดยูริกต่อเนื่อง (ร้อยละ 55) และไม่แนะนำให้หยุดยาลดกรดยูริก (ร้อยละ 45) ยกเว้นเกิดผลข้างเคียงไม่พึงประสงค์ จนไม่สามารถใช้ยาลดกรดยูริกทุกชนิดได้ ทั้งนี้อาจพิจารณาลดขนาดยาลดกรดยูริกในผู้ที่มีระดับกรดยูริกในเลือดถึงเป้าหมาย คือ ต่ำกว่า 6 มก./ดล. อย่างต่อเนื่อง รวมทั้งไม่มีเกาต์กำเริบ และตรวจร่างกายไม่พบก้อนโทฟัส โดยลดขนาดยาลดกรดยูริกช้า ๆ และให้ติดตามระดับกรดยูริกในเลือดเป็นระยะ หากพบว่าระดับกรดยูริกในเลือดมากกว่า 6 มก./ดล. มีเกาต์กำเริบซ้ำ หรือมีก้อนโทฟัสขึ้นใหม่ แนะนำให้ปรับขนาดยาลดกรดยูริกขึ้น เพื่อให้ได้ระดับกรดยูริกตามเป้าหมายเช่นเดิม

คำแนะนำที่ 17

พิจารณาให้ยาป้องกันเกาต์กำเริบเมื่อเริ่มยาลดกรดยูริก

จนระดับกรดยูริกในเลือดลดลงตามเป้าหมายร่วมกับไม่มีเกาต์กำเริบเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 เดือน

คุณภาพของหลักฐาน สูง-ต่ำ น้ำหนักคำแนะนำ แนะนำแบบมีเงื่อนไข ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 91

จากการศึกษาทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณซึ่งรวบรวมข้อมูลจากการศึกษาแบบสุ่มพบว่า colchicine 0.5-1.2 มก./วัน ช่วยป้องกันเกาต์กำเริบตั้งแต่เริ่มยาลดกรดยูริกจนระดับกรดยูริกในเลือดลดลงถึงระดับเป้าหมายได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับการไม่ได้ยาป้องกันเกาต์กำเริบ (RR 0.50, 95% CI 0.35-0.72) (คุณภาพหลักฐาน : สูง)⁶⁴ ในขณะที่หลักฐานในการใช้ NSAIDs เพื่อป้องกันเกาต์กำเริบนั้นมีข้อมูลไม่เพียงพอสำหรับการวิเคราะห์ห่อภิมาณ⁶⁴

การศึกษาแบบสุ่มพบว่า การให้ colchicine ขนาด 0.5 มก./วัน เป็นระยะเวลา 6 เดือน สามารถลดความถี่ของเกาต์กำเริบต่อเดือนได้ดีกว่าการไม่ได้รับยาป้องกันอย่างมีนัยสำคัญ กล่าวคือ ความถี่ของเกาต์กำเริบเฉลี่ยเท่ากับ 0.35 (95% CI 0.22-0.49) ครั้ง ในกลุ่มที่ได้รับ colchicine เทียบกับ 0.61 (95% CI 0.47-0.74) ครั้ง ในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาป้องกันข้ออักเสบกำเริบ (คุณภาพหลักฐาน : สูง)⁸¹

สำหรับยาในกลุ่ม glucocorticoids จากการศึกษาย้อนหลัง พบว่าการใช้ prednisolone ขนาด (mean±SD) 7.55±1.3 มก./วัน เป็นระยะเวลา (mean±SD) 6.2±1.36 เดือน สามารถลดเกาต์กำเริบได้เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาป้องกันเกาต์กำเริบ โดยความถี่ของเกาต์กำเริบเฉลี่ยในกลุ่มที่ได้ยา prednisolone เท่ากับ 0.96 ครั้ง และ 2.47 ครั้งในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาป้องกันเกาต์กำเริบ (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำ)⁸²

ในแง่ระยะเวลาที่เหมาะสมของการให้ยาป้องกันเกาต์กำเริบเมื่อเริ่มยาลดกรดยูริกนั้นจากการวิเคราะห์ภายหลังของการศึกษาแบบสุ่ม (post-hoc analysis) พบว่า กลุ่มที่ได้รับยาป้องกันเกาต์กำเริบต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 6 เดือน มีเกาต์กำเริบน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาป้องกันเป็นเวลา 8 สัปดาห์ (ร้อยละ 3-5 และร้อยละ 40 ตามลำดับ) (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำ)⁸³

จากหลักฐานดังกล่าว ผู้เชี่ยวชาญจึงแนะนำการพิจารณาให้ยาป้องกันเกาต์กำเริบเมื่อเริ่มยาลดกรดยูริก โดยให้ยาจนระดับกรดยูริกในเลือดลดลงถึงระดับเป้าหมายร่วมกับผู้ป่วยไม่มีเกาต์กำเริบเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 เดือน ผู้เชี่ยวชาญมีความเห็นสอดคล้องกันในระดับสูง (ร้อยละ 91) และให้น้ำหนักคำแนะนำเป็น แนะนำอย่างมีเงื่อนไข เนื่องจากคุณภาพของหลักฐานในแง่ของระยะเวลาที่เหมาะสมนั้นมีคุณภาพต่ำ

คำแนะนำที่ 18

หลีกเลี่ยงการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ทุกชนิด

จำกัดการบริโภคเนื้อแดง อาหารทะเล เครื่องดื่มที่มีน้ำตาล และน้ำผลไม้

คุณภาพของหลักฐาน ปานกลาง-ต่ำมาก น้ำหนักคำแนะนำ แนะนำแบบมีเงื่อนไข ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 98

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อหุ้มซึ่งรวบรวมข้อมูลจากการศึกษาแบบเฝ้าสังเกตพบว่าเครื่องดื่มแอลกอฮอล์เพิ่มความเสี่ยงของภาวะกรดยูริกในเลือดสูง (OR 1.51, 95% CI 1.32- 1.74) และเกาต์ (OR 1.81, 95% CI 1.48-2.21) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยความสัมพันธ์นี้เพิ่มมากขึ้นตามปริมาณการดื่มแอลกอฮอล์อีกด้วย สำหรับชนิดของเครื่องดื่มแอลกอฮอล์พบว่าทั้งเบียร์ ไวน์ และสุราเพิ่มความเสี่ยงของเกาต์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำมาก)⁸⁴ นอกจากเครื่องดื่มแอลกอฮอล์แล้ว เครื่องดื่มที่มีน้ำตาล (OR 2.08 , 95% 1.40-3.08) (คุณภาพหลักฐาน : ปานกลาง)⁸⁵ และน้ำผลไม้ (OR 1.77, 95% 1.20-2.61) (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำมาก)⁸⁵ เนื้อแดง (OR 1.32, 95%1.18-1.47) (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำ)⁸⁵ อาหารทะเล (OR 1.29, 95%CI 1-1.67) (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำมาก)⁸⁵ และการกินอาหารที่มีเนื้อสัตว์เป็นส่วนประกอบ (mixed animal-plant-based diet) (OR 1.21, 95%CI 1.06-1.39) (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำมาก)⁸⁶ เพิ่มความเสี่ยงของเกาต์ ทั้งนี้จากการสืบค้นไม่พบการศึกษาถึงผลของการบริโภคเครื่องดื่มในสัตว์ต่อการเกิดเกาต์หรือระดับกรดยูริกในเลือด

ในขณะที่อาหารที่มีรายงานว่าอาจช่วยลดความเสี่ยงของเกาต์ ได้แก่ อาหารที่มาจากพืชเป็นหลัก (plant-based diet) (OR 0.92, 95%CI 0.89-0.95) (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำมาก)⁸⁶ ผลิตภัณฑ์ที่ผลิตจากถั่วเหลือง (OR 0.86, 95%CI 0.75-0.98) (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำ)⁸⁵ ถั่วอลันท์ (walnut) และถั่วเมล็ดสน (pine nut) (OR 0.75, 95%CI 0.60-0.93) (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำ)⁸⁵ และกาแฟ (OR 0.56, 95%CI 0.39-0.81) (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำมาก)⁸⁵ ในขณะที่ผลิตภัณฑ์จากนม (dairy product) (OR 0.69, 95%CI 0.61-0.78) (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำมาก)⁸⁵ อาจช่วยลดความเสี่ยงของกรดยูริกในเลือดสูง นอกจากนี้ข้อมูลจากการศึกษาแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุมแต่ไม่ปกปิด (unblinded) พบว่าโพรไบโอติก (probiotic) ลดระดับกรดยูริกในเลือดได้ถึง 3.68 มก./ดล. (95%CI - 6.04 ถึง -1.32) โดยเฉพาะโพรไบโอติกเชื้อเดี่ยว (mono-strain) สามารถลดระดับกรดยูริกในเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมากกว่าโพรไบโอติกชนิดหลายสายพันธุ์ (multi-strain) (คุณภาพหลักฐาน: ต่ำ)⁸⁷

คำแนะนำที่ 19

แนะนำให้ลดน้ำหนักในผู้ที่มีน้ำหนักเกิน

คุณภาพของหลักฐาน ปานกลาง-ต่ำมาก น้ำหนักคำแนะนำ แนะนำแบบมีเงื่อนไข ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 98

การลดน้ำหนักในผู้ที่มีน้ำหนักเกินสามารถลดระดับกรดไขมันในเลือดได้มากกว่า และเกาต์กำเริบลดลง⁸⁸⁻⁹³ วิธีลดน้ำหนักที่มีหลักฐานสนับสนุน ได้แก่ การลดน้ำหนักด้วยวิธี bariatric surgery (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำถึงต่ำมาก)^{90,91} และการใช้ยาลดน้ำหนัก orlistat (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำมาก)⁹² สำหรับการลดน้ำหนักด้วยการควบคุมอาหาร มีเพียง 1 การศึกษาแบบสุ่มเป็นเวลา 24 เดือนพบว่า การรับประทานอาหารไขมันต่ำร่วมกับจำกัดแคลอรีทำให้กรดไขมันในเลือดลดลง 1.9 มก./ดล. อาหารเมดิเตอร์เรเนียนร่วมกับการจำกัดแคลอรีทำให้กรดไขมันในเลือดลดลง 2.0 มก./ดล. และการจำกัดคาร์โบไฮเดรตโดยไม่จำกัดแคลอรีทำให้กรดไขมันในเลือดลดลง 2.4 มก./ดล. ที่ 6 เดือนหลังการควบคุมอาหาร หลังจากนั้นระดับกรดไขมันในเลือดเพิ่มขึ้นเล็กน้อยเมื่อติดตามไปจนถึง 24 เดือน แต่ระดับยังคงต่ำกว่าก่อนเริ่มการควบคุมอาหารอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (คุณภาพหลักฐาน : ปานกลาง)⁹³ ในขณะที่การศึกษาอื่น ๆ กลับพบว่าการลดน้ำหนักไม่สัมพันธ์กับการลดระดับกรดไขมันในเลือด แต่การศึกษาทั้งหมดมีคุณภาพต่ำมาก ติดตามระยะสั้น และมีประชากรศึกษาน้อย จึงอาจทำให้ไม่เห็นประสิทธิผลจากการลดน้ำหนักอย่างชัดเจน⁹⁴⁻⁹⁶

คำแนะนำที่ 20

แนะนำให้ยา losartan ในกรณีที่มีโรคร่วมที่มีข้อบ่งชี้ เนื่องจากมีคุณสมบัติลดกรดไขมันในเลือด

คุณภาพของหลักฐาน ปานกลาง-ต่ำ น้ำหนักคำแนะนำ แนะนำแบบมีเงื่อนไข ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 98

การวิเคราะห์ภายหลังของการศึกษาแบบสุ่ม ในผู้ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว 3,834 ราย พบว่ายา losartan ขนาด 150 มก./วัน ลดระดับกรดไขมันในเลือดได้มากกว่ายา losartan ขนาด 50 มก./วัน โดยส่วนต่างของระดับกรดไขมันที่ลดลงเท่ากับ 0.27 มก./ดล. (95%CI 0.21-0.34) แต่ไม่ลดอุบัติการณ์การเกิดเกาต์⁹⁷ (คุณภาพหลักฐาน : ปานกลาง) นอกจากนี้การวิเคราะห์ภายหลังของการศึกษาแบบสุ่มในผู้ที่มีความดันโลหิตสูง 55 ราย พบว่ายา losartan ขนาด 50 มก./วัน ลดระดับกรดไขมันในเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก โดยลดได้ 0.23 มก./ดล. (95%CI 0.40-0.05)⁹⁸ (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำ)

ในขณะที่การศึกษาแบบสุ่มในผู้ที่มีความดันโลหิตสูงและกลุ่มอาการเมตาบอลิกจำนวน 16 ราย พบว่าการรับประทานยา losartan ขนาด 50 มก./วัน หรือ eprosartan ขนาด 600 มก./วัน เป็นเวลา 3 เดือน ไม่ส่งผลเปลี่ยนแปลงระดับกรดไขมันในเลือดขณะอดอาหาร และหลังการทดสอบความทนทานต่อน้ำตาลฟรุกโตส (oral fructose tolerance test) ตลอดจนไม่มีผลต่อการระดับกรดไขมันในปัสสาวะ⁹⁹ (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำ)

จากหลักฐานดังกล่าว คณะผู้เชี่ยวชาญมีมติร้อยละ 98 แนะนำแบบมีเงื่อนไขให้พิจารณา ยา losartan ในกรณีที่มีโรคร่วมที่มีข้อบ่งชี้ เนื่องจากมีคุณสมบัติลดระดับกรดยูริกในเลือดได้ แต่อาจจะไม่ลดอุบัติการณ์ของเกาต์

คำแนะนำที่ 21

สามารถใช้ยาขับปัสสาวะและแอสไพรินได้ถ้ามีข้อบ่งชี้

หลีกเลี่ยงการใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide

คุณภาพของหลักฐาน ปานกลาง-ต่ำ น้ำหนักคำแนะนำ แนะนำแบบมีเงื่อนไข ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 98

แอสไพริน การวิเคราะห์ภายหลังของการศึกษาแบบสุ่ม ในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดจำนวน 446 ราย พบว่าการรับประทานยาแอสไพรินขนาด 50-100 มก./วัน เป็นเวลา 2 สัปดาห์ ไม่เพิ่มระดับกรดยูริกในเลือด และเมื่อวิเคราะห์กลุ่มย่อยเฉพาะผู้ที่มีระดับกรดยูริกในเลือดสูง พบว่าระดับกรดยูริกในเลือดในกลุ่มนี้ลดลงหลังรับประทานยาแอสไพริน โดยระดับตั้งต้นเท่ากับ 7.21 มก./ดล. (interquartile range หรือ IQR 6.69-7.83) และหลังรับประทานยาแอสไพรินเท่ากับ 6.59 มก./ดล. (IQR 5.85-7.26) ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁰⁰ (คุณภาพหลักฐาน : ปานกลาง) ในการศึกษาแบบกลุ่มเดียว (single arm) ในผู้ป่วยชาวไทยที่มีกรดยูริกในเลือดสูงแบบไม่มีอาการและมีปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดอย่างน้อย 1 ปัจจัย จำนวน 128 ราย พบว่าการรับประทานยาแอสไพรินขนาด 50-100 มก./วัน เป็นเวลา 2 สัปดาห์ สามารถลดระดับกรดยูริกในเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยระดับกรดยูริกตั้งต้นเท่ากับ 7.5 มก./ดล. (IQR 7.15-7.95) และระดับกรดยูริกหลังรับประทานยาแอสไพรินเท่ากับ 7.2 มก./ดล. (IQR 6.7-7.9)¹⁰¹ (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำ)

ยาขับปัสสาวะ การศึกษาแบบสุ่มที่มีการไขว้กลุ่ม (crossover) และไม่ปกปิด (open-label) ในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงจำนวน 126 ราย พบว่าหลังได้รับยา indapamide ผู้ป่วยมีระดับกรดยูริกในเลือดเพิ่มสูงขึ้น 1.1 ± 2.1 มก./ดล. ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับช่วงที่ไม่ได้รับยา¹⁰² (คุณภาพหลักฐาน : ปานกลาง) อีกรายงานวิจัยหนึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่มและควบคุมในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่รับประทานยา thiazide ขนาด 12.5-25 มก./วัน จำนวน 60 ราย พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่เปลี่ยนจากยา thiazide เป็นยา amlodipine มีระดับกรดยูริกในเลือดลดลงที่ 6 สัปดาห์หลังเปลี่ยนยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยระดับตั้งต้นเฉลี่ย (mean $\pm$ SD) 6.1 ± 1.1 มก./ดล. และหลังเปลี่ยนยาระดับกรดยูริกเท่ากับ 5.0 ± 1.4 มก./ดล. ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มที่รับประทานยา thiazide ต่อเนื่อง ไม่มีการเปลี่ยนแปลงระดับกรดยูริกในเลือด¹⁰³ (คุณภาพหลักฐาน : ปานกลาง)

จากหลักฐานดังกล่าว คณะผู้เชี่ยวชาญมีมติสอดคล้องร้อยละ 98 แนะนำอย่างมีเงื่อนไขว่า สามารถใช้ยาขับปัสสาวะและยาแอสไพรินได้หากมีข้อบ่งชี้ และพิจารณาหลีกเลี่ยงยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide

คำแนะนำที่ 22

กรดยูริกในเลือดสูงแบบไม่มีอาการ หมายถึงภาวะที่มีระดับกรดยูริกในเลือดมากกว่า 6.8 มก./ดล. โดยไม่มีอาการข้ออักเสบและตรวจร่างกายไม่พบก้อนโทฟัส

คุณภาพของหลักฐาน ต่ำมาก น้ำหนักคำแนะนำ แนะนำแบบมีเงื่อนไข ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 100

จากคำแถลงฉันทามติของ Gout, Hyperuricemia, and Crystal-Associated Disease Network หรือ G-CAN¹⁰⁴ รวมทั้งแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการดูแลรักษาผู้ที่มีกรดยูริกสูงและเกาต์ระดับนานาชาติ¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ ผู้เชี่ยวชาญส่วนใหญ่มีความเห็นพ้องในทางเดียวกันว่า กรดยูริกในเลือดสูงแบบไม่มีอาการ (asymptomatic hyperuricemia) หมายถึง ภาวะที่มีระดับกรดยูริกในเลือดเกินกว่าจุดอิ่มตัว (มากกว่า 6.8 มก./ดล.) โดยไม่มีอาการแสดงของเกาต์ทั้งในอดีตและปัจจุบัน ได้แก่ ไม่มีอาการข้ออักเสบเกาต์แบบเฉียบพลันหรือเรื้อรัง และไม่พบปุ่มโทฟัสจากการตรวจร่างกาย โดยไม่คำนึงว่าผู้ป่วยมีโรคร่วมอื่นด้วยหรือไม่ ได้แก่ โรคไต โรคหลอดเลือดหัวใจ ความดันโลหิตสูง นิ่วในทางเดินปัสสาวะ และตรวจพบการสะสมของผลึกยูเรตจากการตรวจทางรังสีวิทยา

คำแนะนำที่ 23

ไม่แนะนำการใช้ยาลดกรดยูริกในภาวะกรดยูริกในเลือดสูงแบบไม่มีอาการ

คุณภาพของหลักฐาน ต่ำ-ต่ำมาก น้ำหนักคำแนะนำ แนะนำแบบมีเงื่อนไข ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 100

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ ไม่พบหลักฐานที่ชัดเจนว่าการไม่รักษาภาวะกรดยูริกในเลือดสูงแบบไม่มีอาการจะส่งผลลบต่อร่างกายในระยะยาว ในการศึกษาแบบเฝ้าสังเกตของ Campion และคณะในผู้ป่วย 2,046 ราย เป็นระยะเวลา 14.9 ปี พบว่า ผู้ที่มีระดับกรดยูริกในเลือดเกิน 9 มก./ดล. มีอุบัติการณ์การเกิดโรคเกาต์เท่ากับร้อยละ 4.9 ต่อปี เทียบกับร้อยละ 0.5 ต่อปีในผู้ที่มีระดับกรดยูริกในเลือดระหว่าง 7.0-8.9 มก./ดล. และน้อยกว่าร้อยละ 0.1 ต่อปี ในผู้ที่มีระดับกรดยูริกในเลือดต่ำกว่า 7.0 มก./ดล. และเมื่อติดตามผู้ที่มีระดับกรดยูริกในเลือดสูงกว่า 9.0 มก./ดล. ไปเป็นระยะเวลา 5 ปี พบว่ามีอุบัติการณ์รวมของการเกิดโรคเกาต์เท่ากับร้อยละ 22 แสดงว่ายังมีร้อยละ 78 ที่ยังคงไม่มีอาการของโรคเกาต์ (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำ)¹⁰⁸

สำหรับการรักษากรดยูริกในเลือดสูงแบบไม่มีอาการในโรคหรือภาวะอื่น ๆ ได้แก่ เบาหวาน¹⁰⁹ ไตวายเรื้อรัง^{110,111} พบว่าการให้ยาลดกรดยูริกสามารถลดการลุกลามของภาวะไตวายได้ แต่การศึกษาทั้งหมดมีคุณภาพค่อนข้างต่ำถึงต่ำมาก ผู้เชี่ยวชาญร้อยละ 96 จึงยังไม่แนะนำให้รักษากรดยูริกในเลือดสูงแบบไม่มีอาการ เนื่องจากยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์สนับสนุนประโยชน์ของการรักษาในขณะนี้

ประเด็นที่ไม่มีคำแนะนำ

การรักษาระยะกำเริบด้วยยาพาราเซตามอลหรือ tramadol

จากการสืบค้นไม่พบการศึกษาที่ประเมินประสิทธิภาพของการใช้ยาพาราเซตามอลหรือ tramadol ในการรักษาภาวะเกาต์กำเริบเฉียบพลัน ดังนั้นผู้เชี่ยวชาญร้อยละ 91 มีความเห็นว่า ยังไม่ควรออกคำแนะนำในประเด็นนี้ โดยผู้เชี่ยวชาญร้อยละ 9 มีความเห็นว่า ไม่สามารถสนับสนุนหรือคัดค้านการใช้ยาได้ เนื่องจากขาดข้อมูลเชิงประจักษ์ แต่ยังมีการใช้ยากลุ่มนี้ในเวชปฏิบัติ

การรักษาเกาต์กำเริบเฉียบพลันในผู้ที่มีโรคร่วม

จากการทบทวนข้อมูลการศึกษาที่มีอยู่เกี่ยวกับการรักษาภาวะเกาต์กำเริบเฉียบพลันด้วย NSAIDs, colchicine, glucocorticoids, และ ACTH พบว่าปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุมที่ออกแบบมาเพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาเหล่านี้ในผู้ป่วยที่มีโรคร่วมโดยตรง ข้อมูลที่มีอยู่ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาที่ประเมินประสิทธิภาพของยาในผู้ป่วยเกาต์ที่ไม่มีโรคร่วมอื่น ๆ จากการศึกษาแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุม^{6,19} และการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ^{4,17} พบว่า ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับปานกลางถึงรุนแรง การทำงานของตับบกพร่อง โรคหัวใจและหลอดเลือด รวมถึงแผลหรือประวัติเลือดออกในทางเดินอาหาร มักถูกคัดออกจากการศึกษาในงานวิจัยของ NSAIDs และ colchicine ส่งผลให้ข้อมูลด้านความปลอดภัยในผู้ป่วยที่มีโรคร่วมมีข้อจำกัด ทำให้ไม่สามารถสรุปข้อมูลด้านความปลอดภัยของยาเหล่านี้ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวได้อย่างชัดเจน

ด้วยข้อจำกัดของหลักฐานดังกล่าว ผู้เชี่ยวชาญจึงมีความเห็นว่า การเลือกใช้ยาเพื่อรักษาเกาต์ระยะเฉียบพลันให้พิจารณาลักษณะผู้ป่วยเป็นรายบุคคล ร้อยละ 62 เห็นว่า ควรพิจารณาการทำงานของไตตามค่า eGFR ก่อนการเลือกใช้ยา ขณะที่ร้อยละ 38 เห็นว่า ควรเลือกชนิดและขนาดของยาให้เหมาะสมกับความเสี่ยงหรือโรคประจำตัวของผู้ป่วยแต่ละราย อย่างไรก็ตาม เนื่องจากผลการลงมติยังไม่ถึงเกณฑ์ที่กำหนดไว้ จึงไม่สามารถออกคำแนะนำในประเด็นนี้ได้

การยกยาร่างที่อักเสบให้สูงขึ้นในระยะกำเริบ

จากการสืบค้นไม่พบหลักฐานเชิงประจักษ์สำหรับอ้างอิงในการออกคำแนะนำนี้ได้ แต่พบการศึกษาทางคลินิกที่อยู่ระหว่างการดำเนินการ¹¹² ซึ่งเป็นงานวิจัยแบบสุ่มเพื่อประเมินประสิทธิภาพของการยกยาร่างที่อักเสบให้สูงขึ้นร่วมกับการรักษาด้วยยาต้านการอักเสบ เทียบกับการรักษาด้วยยาต้านการอักเสบเพียงอย่างเดียว โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินระดับความปวดและอาการบวม ภายในระยะเวลา 48 ชม. หลังเริ่มการรักษา เนื่องจากผลการศึกษาดังกล่าวยังอยู่ระหว่างดำเนินการและยังไม่ผ่านการตีพิมพ์เผยแพร่ จึงไม่สามารถสรุปข้อบ่งชี้หรือประสิทธิภาพของการยกยาร่างที่อักเสบให้สูงขึ้นในภาวะเกาต์กำเริบได้ในขณะนี้ ดังนั้นผู้เชี่ยวชาญจึงมีมติไม่ออกคำแนะนำในประเด็นนี้

การประคบร้อนบริเวณข้อที่อักเสบในระยะกำเริบ

จากการสืบค้นพบการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบประสิทธิผลของการประคบร้อนและประคบเย็นในผู้ป่วยระยะเกาต์กำเริบ โดยกลุ่มที่ได้รับการประคบร้อนอุณหภูมิ 38-42 องศาเซลเซียสบริเวณข้อที่อักเสบเป็นเวลา 20 นาที วันละ 2 ครั้ง ต่อเนื่อง 5 วัน ผลการศึกษาพบว่า ระดับความปวดของผู้ป่วยที่ได้รับการประคบร้อนลดลงเพียงเล็กน้อยและไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบว่าร้อยละ 35 ของผู้ป่วยมีอาการแสบหรือกำเริบใหม่อีกครั้งหลังการประคบร้อน²⁸ อย่างไรก็ตามแม้ว่าการศึกษาดังกล่าวจะเป็นการศึกษาที่มีขนาดใหญ่ แต่มีความเสี่ยงต่ออคติสูง เนื่องจากไม่ได้ปกปิด (open-label) และไม่ได้ควบคุมการใช้ NSAIDs หรือยาแก้ปวดอื่นร่วมด้วย เนื่องจากคุณภาพของหลักฐานอยู่ในระดับต่ำมาก ส่งผลให้การลงมติรอบแรกไม่ถึงร้อยละ 70 จึงไม่สามารถออกคำแนะนำทั้งสนับสนุนหรือคัดค้านในประเด็นนี้ได้

การเริ่มยาลดกรดยูริกในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 40 ปีที่มีเกาต์กำเริบครั้งแรก

จากการศึกษาแบบเฝ้าสังเกต ตลอดจนความเห็นจากผู้เชี่ยวชาญ ผู้ที่เป็นเกาต์ตั้งแต่อายุน้อยมักมีอาการรุนแรงและสัมพันธ์กับโรค inborn error of metabolism และ urate transporter dysfunction (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำมาก)¹¹³⁻¹¹⁶ อย่างไรก็ตามจากผลการลงมติรอบแรก ผู้เชี่ยวชาญร้อยละ 81 ไม่เห็นด้วยกับการเริ่มยาลดกรดยูริกในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 40 ปีและมีเกาต์กำเริบเพียงครั้งเดียว จึงไม่แนะนำการเริ่มยาลดกรดยูริกในข้อบ่งชี้นี้

การเริ่มยาลดกรดยูริกในผู้ป่วยที่มีเกาต์กำเริบครั้งแรกและได้รับยาขับปัสสาวะร่วมด้วย

จากการศึกษาแบบเฝ้าสังเกตในผู้ป่วยเกาต์ 8,905 ราย พบว่าการได้รับยาขับปัสสาวะทำให้เกาต์กำเริบบ่อยมากขึ้น (OR 1.19, 95%CI 1.05-1.35 สำหรับการกำเริบ 1-2 ครั้ง และ OR 1.23, 95%CI 1.01-1.50 สำหรับการกำเริบ 3 ครั้งขึ้นไป) (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำ)¹¹⁷ อย่างไรก็ตามจากผลการลงมติรอบแรก ผู้เชี่ยวชาญร้อยละ 91 ไม่เห็นด้วยกับการเริ่มยาลดกรดยูริกในผู้ป่วยที่มีเกาต์กำเริบครั้งแรกและได้รับยาขับปัสสาวะร่วมด้วย เนื่องจากผู้ป่วยเหล่านี้อาจจะได้รับการปรับเปลี่ยนการรักษา เช่น ลดขนาดยา เปลี่ยนชนิดยาหรือหยุดยาขับปัสสาวะ ซึ่งอาจจะทำให้ระดับกรดยูริกในเลือดลดลงและอาจไม่มีเกาต์กำเริบอีก หากยังคงจำเป็นจะต้องได้รับการรักษาด้วยยาขับปัสสาวะต่อเนื่อง อาจทำให้ระดับกรดยูริกสูงขึ้นอีกจนเกิดเกาต์กำเริบบ่อยขึ้น จนในที่สุดผู้ป่วยเหล่านี้ก็จะเข้าเกณฑ์การเริ่มยาลดกรดยูริก

การรักษาด้วยยาลดกรดยูริกในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด

สำหรับการรักษากรดยูริกสูงด้วยยาลดกรดยูริกในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด (major adverse cardiovascular events) จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานซึ่งรวบรวมข้อมูลจากการศึกษาแบบสุ่มและควบคุม พบว่ายากลุ่ม XOI ทั้ง allopurinol (OR 7.67, (95% CI 0.38-154.85) และ febuxostat (OR 7.86, 95% CI 0.39-157.96) อาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเมื่อเทียบ

กับ benzbromarone แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ¹¹⁸ นอกจากนี้ผู้ที่ได้รับการรักษาด้วย febuxostat และ allopurinol มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดไม่แตกต่างกัน (OR 1.03, 95% CI 0.85-1.23) สำหรับข้อมูลจากงานวิจัยแบบสุ่ม และไม่ปกปิดชนิด non-inferiority trial เปรียบเทียบอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ระหว่าง febuxostat และ allopurinol 2 การศึกษาพบว่า febuxostat ไม่ด้อยกว่า allopurinol ในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและสมอง ได้แก่ การเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจและสมอง โรคหลอดเลือดหัวใจและสมองที่ไม่ถึงแก่ชีวิต และภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับการขยายหลอดเลือดหัวใจด้วยบอลลูน^{74,119} ผลการศึกษาทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อหุ้มไม่แม่นยำ (imprecision) สังเกตจากค่า 95% CI กว้างมากและ OR คร่อม 1 และการศึกษาแบบสุ่มทั้ง 2 การศึกษาถึงแม้จะมีประชากรศึกษาจำนวนมากและเป็นการศึกษาแบบ non-inferiority trial แต่มีอคติสูง เนื่องจากไม่ได้ปกปิด (open-label) ส่งผลให้คุณภาพของหลักฐานทั้งหมดอยู่ในระดับปานกลาง ทำให้ที่ประชุมไม่สามารถมีมติเป็นเอกฉันท์ได้ กล่าวคือ ผู้เชี่ยวชาญร้อยละ 62 มีความเห็นว่าผู้ที่มามีประวัติโรคหัวใจและหลอดเลือดสามารถใช้ยาลดกรดยูริกชนิดใดก็ได้ ในขณะที่ร้อยละ 38 มีความเห็นว่าควรเฝ้าระวังผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดเมื่อใช้ยาในกลุ่ม XOI เนื่องจากผลการลงมติรอบแรกไม่ถึงร้อยละ 70 จึงไม่สามารถออกคำแนะนำในประเด็นนี้ได้

การรักษาด้วยยาลดกรดยูริกในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อหุ้มซึ่งรวบรวมข้อมูลจากการศึกษาแบบสุ่ม 12 การศึกษาและการศึกษาแบบเฝ้าสังเกต 4 การศึกษาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะที่ 3-5 และมีกรดยูริกสูงแต่ไม่มีอาการ (asymptomatic hyperuricemia) พบว่ายาในกลุ่ม XOI ทั้ง allopurinol และ febuxostat ลดกรดยูริกและเพิ่มอัตราการกรองของไตได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยทำให้เกิดผลข้างเคียงรวมทั้งโรคหัวใจและหลอดเลือดไม่ต่างจากยาหลอก¹¹⁰ งานวิจัยแบบสุ่ม 2 การศึกษาในการทบทวนวรรณกรรมใช้วิธีการสุ่มไม่เหมาะสม เนื่องจากหลักฐานมีคุณภาพต่ำและไม่ได้ศึกษาในผู้ป่วยเกาต์ ที่ประชุมจึงไม่สามารถมีมติเป็นเอกฉันท์ได้ กล่าวคือ ผู้เชี่ยวชาญร้อยละ 48 มีความเห็นว่าในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะที่ 3 ขึ้นไป สามารถใช้ยาลดกรดยูริกกลุ่ม XOI ได้ในขณะที่ร้อยละ 52 แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม XOI มากกว่า uricosuric agents

การรักษาด้วยยาลดกรดยูริกในผู้ป่วยโรคตับ

จากการสืบค้นไม่พบการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาลดกรดยูริกในผู้ป่วยโรคตับโดยตรง แต่จากการทบทวนการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาลดกรดยูริกในผู้ป่วยเกาต์พบมีรายงานอุบัติการณ์เอนไซม์ตับสูงขึ้นจากยาลดกรดยูริกแต่ละชนิดไม่รุนแรงและไม่แตกต่างกัน ได้แก่ allopurinol ร้อยละ 2-3, benzbromarone ร้อยละ 0.4, dotinurad ร้อยละ 1-3, febuxostat ร้อยละ 2-8, probenecid ร้อยละ 1-2, และ sulfinpyrazone น้อยกว่าร้อยละ 3 ผู้เชี่ยวชาญร้อยละ 67 มีความเห็นว่าไม่จำเป็นต้องออกคำแนะนำในประเด็นนี้

การส่งตรวจคัดกรองนิ้วในระบบทางเดินปัสสาวะก่อนการให้ยาขับกรดยูริกทางปัสสาวะ

จากการสืบค้นวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ ไม่พบการศึกษาที่ประเมินวิธีการสืบค้นเพื่อคัดกรองนิ้วในทางเดินปัสสาวะที่เหมาะสม รวมถึงความจำเป็นหรือประสิทธิผลของการส่งตรวจคัดกรองนิ้วในระบบทางเดินปัสสาวะก่อนการให้ยาขับกรดยูริกทางปัสสาวะในผู้ป่วยเกาต์โดยตรง และไม่พบการศึกษาที่ประเมินการคัดกรองนิ้วชนิดกรดยูริกโดยเฉพาะ

หลักฐานที่พบมีเนื้อหาจำกัดอยู่เพียงการทบทวนวรรณกรรมเชิงบรรยายเกี่ยวกับวิธีการตรวจทางรังสีสำหรับนิ้วในไตในประชากรทั่วไป ซึ่งเสนอให้การตรวจอัลตราซาวด์เป็นเครื่องมือคัดกรองเบื้องต้น และการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์แบบไม่ฉีดสารทึบรังสีเป็นมาตรฐานอ้างอิงในการยืนยันการวินิจฉัย¹²⁰

สำหรับการตรวจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ มีการศึกษาเชิงสังเกตที่ประเมินสมรรถนะของการตรวจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะในการวินิจฉัยนิ้วในระบบทางเดินปัสสาวะในผู้ป่วยที่มีอาการปวดบั้นเอว¹²¹ พบว่าการตรวจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะมีความไวต่ำ ไม่เหมาะสำหรับใช้เป็นเครื่องมือวินิจฉัยหรือคัดกรองนิ้วในระบบทางเดินปัสสาวะ อย่างไรก็ตาม การศึกษาดังกล่าวไม่ได้ประเมินในบริบทของผู้ป่วยเกาต์หรือผู้ที่ให้ยาขับกรดยูริกทางปัสสาวะจึงจัดเป็นหลักฐานที่มีคุณภาพต่ำมาก

เมื่อพิจารณาหลักฐานทั้งหมดแล้ว ผู้เชี่ยวชาญร้อยละ 56 แนะนำให้ตรวจคัดกรองนิ้วในระบบทางเดินปัสสาวะซึ่งน้อยกว่าร้อยละ 70 คณะผู้เชี่ยวชาญจึงมีมติไม่ออกคำแนะนำในการส่งตรวจคัดกรองนิ้วในระบบทางเดินปัสสาวะก่อนการให้ยาขับกรดยูริกทางปัสสาวะในผู้ป่วยเกาต์

การตรวจปัสสาวะ 24 ชม.เพื่อประเมินปริมาณกรดยูริกในปัสสาวะต่อวันก่อนการให้ยาขับกรดยูริกทางปัสสาวะ

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและสืบค้นแนวทางเวชปฏิบัติการรักษาเกาต์จากต่างประเทศ ไม่พบการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าในผู้ป่วยเกาต์การตรวจปัสสาวะ 24 ชม. เพื่อประเมินปริมาณกรดยูริกในปัสสาวะต่อวันก่อนการให้ยาขับกรดยูริกทางปัสสาวะลดความเสี่ยงในการเกิดนิ้วในทางเดินปัสสาวะ

แนวทางเวชปฏิบัติการรักษาเกาต์จากประเทศจีน แนะนำให้หลีกเลี่ยงยาขับกรดยูริกทางปัสสาวะในผู้ป่วยที่ตรวจพบกรดยูริกในปัสสาวะปริมาณมากกว่า 800 มก./วัน¹²² ในขณะที่แนวทางเวชปฏิบัติการรักษาเกาต์จากสหรัฐอเมริกาและกลุ่มประเทศยุโรป แนะนำยากลุ่ม XOI เป็นยาอันดับแรก จึงไม่มีคำแนะนำการตรวจปัสสาวะ 24 ชม. เพื่อประเมินปริมาณกรดยูริกในปัสสาวะต่อวันก่อนเริ่มให้ยาลดกรดยูริก^{76,105}

เนื่องจากไม่มีหลักฐานว่าการตรวจปัสสาวะ 24 ชม. เพื่อวัดปริมาณกรดยูริกในปัสสาวะต่อวันมีประโยชน์ในการลดความเสี่ยงการเกิดนิ้วในทางเดินปัสสาวะในผู้ป่วยเกาต์ และผู้เชี่ยวชาญหลายท่านพบว่าในทางปฏิบัติการเก็บและส่งตรวจปัสสาวะ 24 ชม.นั้นทำได้ยาก ผู้ป่วยมักเก็บไม่ครบ ทำให้ผลที่ได้อาจคลาดเคลื่อนจากความเป็นจริง และสถานพยาบาลหลายแห่งไม่มีการตรวจทางห้องปฏิบัติการนี้ ดังนั้นจึงมีผู้เชี่ยวชาญส่วนน้อย (ร้อยละ 49)

ที่สนับสนุนการส่งตรวจปัสสาวะเพื่อประเมินการขับกรดยูริกทางไต 24 ชม. ประเด็นนี้จึงไม่ผ่านเกณฑ์การออกคำแนะนำ

การปรับปัสสาวะให้เป็นด่าง

จากการสืบค้นวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ ไม่พบการศึกษาเพื่อประเมินผลลัพธ์ทางคลินิกของการปรับปัสสาวะให้เป็นด่าง (urine alkalization) ในผู้ป่วยเกาต์โดยตรง มีเพียงการศึกษาเดียวซึ่งเป็นการศึกษาเชิงสังเกตที่ติดตามกลุ่มตัวอย่างแบบไปข้างหน้า (prospective cohort)¹²³ ที่ประเมินผลของการปรับปัสสาวะให้เป็นด่างโดยการให้ citrate mixture ในผู้ป่วยโรคเกาต์ที่เริ่มการรักษาด้วยยา febuxostat และมีค่าความเป็นกรดของปัสสาวะ (urine pH) ต่ำกว่า 6.2 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการปรับปัสสาวะให้เป็นด่าง โดยผลลัพธ์หลักของการศึกษาคือการเปลี่ยนแปลงของ urine albumin-to-creatinine ratio (UACR)¹²³ แต่ไม่ได้ประเมินผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้องกับเกาต์โดยตรง เนื่องจากไม่มีหลักฐานสนับสนุนประโยชน์ของการปรับปัสสาวะให้เป็นด่างในผู้ป่วยเกาต์ ผู้เชี่ยวชาญจึงมีมติไม่ออกคำแนะนำในประเด็นนี้

การกำหนดการหายไปของปุ่มโทฟัสและการไม่มีข้ออักเสบกำเริบเป็นเป้าหมายในการรักษาด้วยยาลดกรดยูริก

การศึกษาแบบสุ่มและควบคุมที่เปรียบเทียบการปรับยาลดกรดยูริกแบบมีเป้าหมายและการรับประทานยาขนาดคงที่ ไม่พบความแตกต่างของอัตราการเกิดข้ออักเสบกำเริบและขนาดปุ่มโทฟัสที่เวลา 1 ปี (คุณภาพหลักฐาน : สูง)⁶⁶ ในขณะที่อีกการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ปรับยาแบบกำหนดเป้าหมายมีอัตราการเกิดข้ออักเสบกำเริบและขนาดปุ่มโทฟัสลดลงที่เวลา 2 ปี (คุณภาพหลักฐาน : สูง)⁶⁸ เนื่องจากหลักฐานมีผลไม่สอดคล้องกันและต่างมีคุณภาพสูงทั้ง 2 การศึกษา คณะผู้เชี่ยวชาญที่เห็นด้วยกับการกำหนดให้การหายไปของปุ่มโทฟัสและการไม่เกิดข้ออักเสบกำเริบเป็นเป้าหมายการรักษา มีเพียงร้อยละ 61 ประเด็นนี้จึงไม่ผ่านเกณฑ์การออกคำแนะนำ

การออกกำลังกาย และการดื่มน้ำให้เพียงพอ

การออกกำลังกาย ผู้ป่วยเกาต์ที่ออกกำลังกายสม่ำเสมอเกิดก้อนโทฟัสน้อยกว่า (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำ)¹²⁴ ระดับกรดยูริกในเลือดลดลงมากกว่า (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำถึงต่ำมาก)¹²⁵⁻¹²⁷ และมีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่า (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำมาก)¹²⁸

การดื่มน้ำ การศึกษาแบบตัดขวาง (cross-section) 2 การศึกษามีผลการศึกษาขัดแย้งกัน กล่าวคือ การศึกษาโดย Pokhrel K และคณะ พบว่ายิ่งดื่มน้ำปริมาณมาก ยิ่งมีระดับกรดยูริกลดลง (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำมาก)¹²⁹ ในขณะที่การศึกษาโดย Cyprien A และคณะ พบว่าระดับกรดยูริกในเลือดไม่สัมพันธ์กับปริมาณน้ำที่ดื่มในแต่ละวัน (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำมาก)¹³⁰

เนื่องจากการศึกษาทั้งหมดเป็นการศึกษาที่คุณภาพต่ำถึงต่ำมาก และเป็นการศึกษาแบบตัดขวางหรือการเฝ้าสังเกตที่มีการติดตามระยะสั้น อีกทั้งผลการศึกษาไม่สอดคล้องกัน ทำให้ผู้เชี่ยวชาญเพียงส่วนน้อยเห็นชอบให้แนะนำการออกกำลังกาย (ร้อยละ 45) และการดื่มน้ำ (ร้อยละ 32) ในผู้ป่วยเกาต์

การใช้ยา fenofibrate กรณีมีโรคร่วม

การวิเคราะห์ภายหลังของการศึกษาแบบสุ่ม ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีอายุระหว่าง 50-75 ปี จำนวน 9,795 ราย พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา fenofibrate เป็นเวลา 6 สัปดาห์มีระดับกรดยูริกในเลือดลดลงร้อยละ 20.2 (95%CI 19.9-20.5) หรือลดลงเฉลี่ย 1 มก./ดล. นอกจากนี้ยังพบว่าการเกิดโรคเกาต์กำเริบครั้งแรกในช่วงระยะเวลา 5 ปี ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (hazard ratio 0.54, 95% CI 0.41-0.70)¹³¹ (คุณภาพหลักฐาน : ปานกลาง) การศึกษาแบบสุ่มและควบคุมแบบไม่ปกปิดในผู้ที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะ (microalbuminuria) และมีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงจำนวน 56 ราย พบว่าผู้ที่ได้รับยา fenofibrate เป็นเวลา 180 วัน มีระดับกรดยูริกในเลือดลดลง 1.11 มก./ดล. (IQR 0.57-1.87) ในขณะที่ผู้ที่ได้รับยาหลอก มีระดับกรดยูริกในเลือดลดลงเฉลี่ย 0.27 มก./ดล. (IQR 0.27-0.74) ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (คุณภาพหลักฐาน : ต่ำ)¹³²

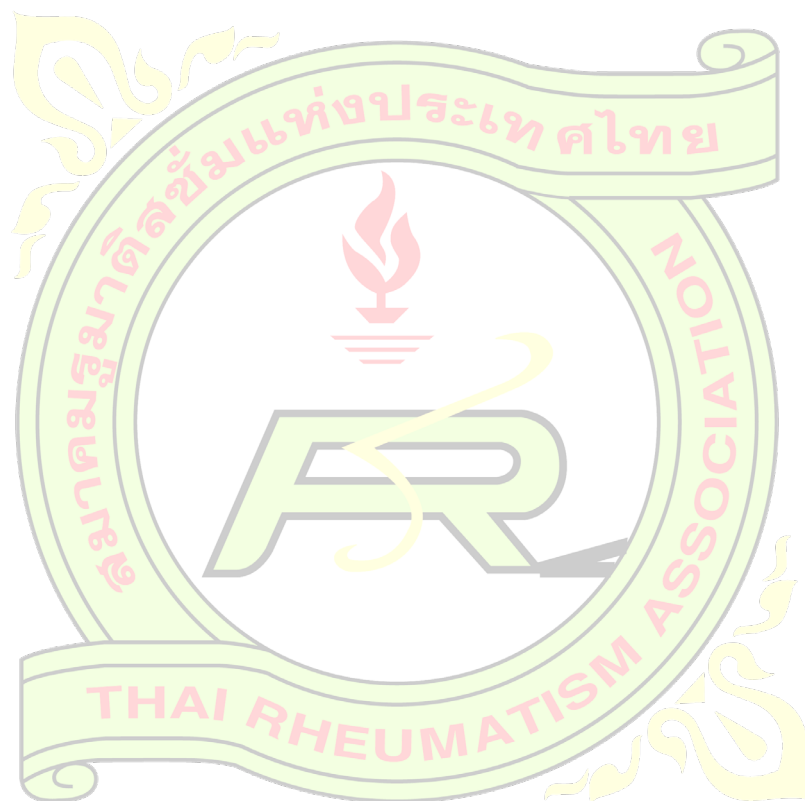
ผลการลงมติรอบแรกมีผู้เชี่ยวชาญเห็นชอบกับการออกคำแนะนำให้ใช้ยา fenofibrate กรณีมีโรคร่วมร้อยละ 70 ผู้เชี่ยวชาญให้ความเห็นว่า ถ้าออกคำแนะนำนี้ไปอาจมีการเลือกใช้ fenofibrate มากกว่ายากลุ่ม statin ในผู้ป่วยเกาต์ แต่อาจไม่เหมาะสมในผู้ป่วยเกาต์ที่มีโรคร่วมอื่นที่เพิ่มความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดหัวใจและสมอง เนื่องจาก fenofibrate มีประสิทธิภาพในการลดโคเลสเตอรอลชนิด low-density lipoprotein ต่ำกว่า statin ทำให้การเปลี่ยนไปใช้ fenofibrate เกิดโทษมากกว่าประโยชน์ในผู้ป่วยเหล่านี้ ดังนั้นการลงมติครั้งที่สองมีผู้เชี่ยวชาญเห็นชอบกับการออกคำแนะนำนี้ลดลงเหลือร้อยละ 60 ส่วนผู้เชี่ยวชาญอีกร้อยละ 40 มีความเห็นว่า ไม่ควรออกคำแนะนำเกี่ยวกับชนิดของยาลดไขมันในเลือดสำหรับผู้ป่วยเกาต์ เนื่องจากผลการลงมติครั้งที่สองไม่ถึงร้อยละ 75 จึงไม่ออกคำแนะนำในประเด็นนี้

การให้ยากกลุ่ม sodium glucose co-transporter type 2 inhibitor กรณีมีโรคร่วม

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานฉบับแรกรวบรวมข้อมูลจากการศึกษาแบบสุ่มจำนวน 55 การศึกษา ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวนรวม 36,215 ราย พบว่ายากกลุ่ม sodium glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitor สามารถลดระดับกรดยูริกในเลือดได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยระดับลดลงเฉลี่ย (mean difference) -0.57 มก./ดล. (95%CI -0.62 ถึง -0.52)¹³³ (คุณภาพหลักฐาน : สูง) การวิเคราะห์อภิมานฉบับที่สองรวบรวมข้อมูลจากการศึกษาแบบสุ่ม 7 การศึกษา และการศึกษาแบบเฝ้าสังเกต 7 การศึกษาในผู้ที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 หรือผู้ที่มีโรคไตเรื้อรังจำนวนรวม 464,000 ราย พบว่ากลุ่มที่ใช้ยา SGLT2 inhibitor ลดภาวะแทรกซ้อนจากภาวะกรดยูริกในเลือดสูง (ข้ออักเสบกำเริบ การได้รับยาด้าน

การอักเสบเพื่อรักษาข้ออักเสบกำเริบ และการเริ่มยาลดกรดยूरิก) ได้ร้อยละ 33 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาเบาหวานขนาดอื่น (HR 0.67, 95%CI 0.59-0.77)¹³⁴ (คุณภาพหลักฐาน : ปานกลาง)

จากหลักฐานดังกล่าว คณะผู้เชี่ยวชาญร้อยละ 32 มีความเห็นให้แนะนำยากลุ่ม SGLT2 inhibitor ในกรณีที่มีโรคร่วม ทำให้ไม่สามารถออกคำแนะนำนี้ได้ ผู้เชี่ยวชาญส่วนใหญ่ไม่เห็นด้วยกับการแนะนำยากลุ่ม SGLT2 inhibitor เนื่องจากข้อจำกัดในแง่ราคา ยา การเข้าถึงยา และข้อบ่งชี้ของการใช้ SGLT2 inhibitor เพื่อรักษาเบาหวานชัดเจนอยู่แล้ว



บทสรุป

สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทยได้เสนอแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการรักษาเกาต์ทั้งระยะกำเริบ ระยะยาว และกรดยูริกในเลือดสูงแบบไม่มีอาการ เพื่อแสดงแนวคิดและนำเสนอแนวทางการรักษาโดยอ้างอิงจากหลักฐานทางการแพทย์ประกอบกับประสบการณ์จากผู้เชี่ยวชาญในหลายแง่มุม ด้วยหวังว่าแพทย์จะมีความรู้ความเข้าใจ และสามารถได้นำไปปฏิบัติและประยุกต์ใช้ได้อย่างถูกต้องและเหมาะสม ส่งผลให้ผู้ป่วยได้รับการดูแลรักษาอย่างถูกต้องเหมาะสมตามมาตรฐานสากล และได้รับประโยชน์สูงสุดจากการปฏิบัติตามคำแนะนำนี้ อย่างไรก็ตามการพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติฯนี้อาจมีข้อจำกัดหลายประการ เนื่องจากขาดหลักฐานทางการแพทย์ที่มีคุณภาพและน่าเชื่อถือในหลายประเด็น ทำให้ผู้เชี่ยวชาญไม่สามารถออกคำแนะนำที่เหมาะสมได้ ดังนั้นแนวทางเวชปฏิบัติฯ นี้จึงมิได้เป็นข้อบังคับของการปฏิบัติ ผู้ปฏิบัติอาจจะปฏิบัติแตกต่างไปจากคำแนะนำนี้ได้ตามความเหมาะสม ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษาและผู้ป่วยที่จำเป็นต้องพิจารณาปัจจัยอื่นร่วมด้วยเสมอในเวชปฏิบัติ เป็นต้นว่า สถานการณ์ของผู้ป่วยแต่ละรายทั้งปัจจัยทางกายภาพ สิ่งแวดล้อม เศรษฐฐานะ และความพึงพอใจของผู้ป่วย รวมทั้งศักยภาพและทรัพยากรที่มีอยู่ในแต่ละสถานพยาบาลนั้น



ภาคผนวก

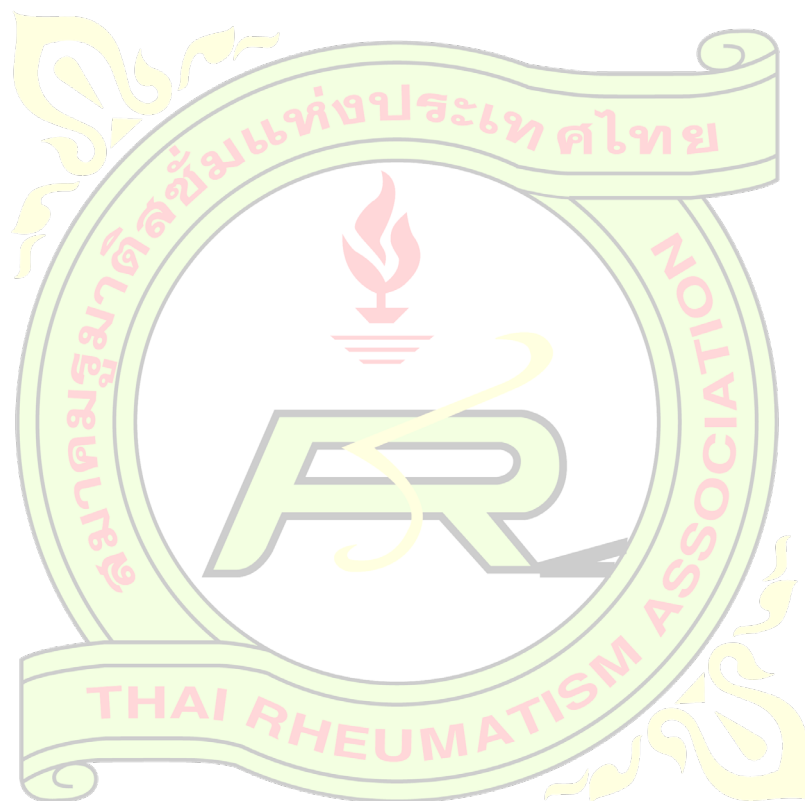
ภาคผนวก 1 คำถามเพื่อออกคำแนะนำ

Gout flare	
Clinical question	ผู้รับผิดชอบ
1. What is the first, second, third-line therapy for gout flare? - What is the efficacy/safety/dose/duration/contraindication of the following treatment? • Colchicine (อ.อรรจณี) • NSAIDs (อ.ณัฐรดี) • Opioid/Analgesia (อ.ณัฐรดี) • Steroid (อ.ธีรดา) • ACTH (อ.พิณทิพย์)	อ.ณัฐรดี อ.อรรจณี อ.พิณทิพย์ อ.ธีรดา
2. Should non-pharmacologic treatment be used for gout flare? - What is the efficacy /safety /dose /duration/ contraindication of the following treatment? • Limb elevation • Cold compression • Warm compression	อ.กชกร
3. Should combination therapy be prescribed for gout flare and which combination?	อ.พิณทิพย์
4. Should urate lowering therapy be initiated during gout flare?	อ.ปัญญชลี
5. What is the appropriate duration of treatment for gout flare?	อ.ณัฐรดี
6. What is the appropriate treatment for gout flare in special population? • Chronic kidney disease • Liver impairment • Cardiovascular disease • Previous GI ulcer, perforation, bleeding	อ.ณัฐรดี
Long term treatment for gout	
Clinical question	ผู้รับผิดชอบ
7. What are the indications for urate lowering therapy (ULT) in patient with gout?	อ. นันทกานต์
8. What is the first, second, third- line ULTs? - What is the efficacy/ safety/ dose/ contraindication/ interaction of the following ULTs: • Allopurinol (อ.กรัณย์) • Febuxostat (อ.ปัญญภา) • Probenecid (อ.กรัณย์) • Benzbromarone (อ.สิริพร) • Sulfinpyrazone (อ.ทิพวัลย์) • Dotinurad (อ.ติณห์)	อ.กรัณย์* อ.ปัญญภา อ.สิริพร อ.ทิพวัลย์ อ.ติณห์
9.1 Should ULT combination be used? Which combinations should be recommended?	อ.ปัญญชลี
9.2 Indication for ULT combination	อ.ปัญญชลี
10. Which ULTs are recommended in patients with following comorbidities?	อ.วันรัชดา

- Chronic kidney disease - Liver impairment - Cardiovascular disease	
11. Which investigations should be performed prior to starting ULTs? including - HLAB*58:01 (อ.ดวงกมล) - KUB stone (modalities) (อ.ภัทรินฤณ) 24-hour urine uric acid (อ.นันทนา)	อ.ดวงกมล อ.นันทนา อ.ภัทรินฤณ
12. Is there a role of urine alkalinization in patients with gout?	อ.ภัทรินฤณ
13. Which strategy should be used for ULT? What are the recommended initial and maximum doses of ULT in patient with gout? What are the recommended titration schemes (dose, frequency) for ULT in patient with gout? (Allopurinol titration)	อ.พรสวรรค์
14.1 Should we recommend treat-to-target strategy?	อ.กานน
14.2 Which outcomes (parameters) and their goals should be used to monitor efficacy of ULTs? - Clinical (no flare) - Serum uric acid (appropriate level) - Outcome measures - Imaging: Plain radiography, ultrasound, DECT scan	อ.กานน
15. Which are appropriate investigations and their interval for monitoring toxicity of ULT?	อ.กรัณย์
16. What is the appropriate duration of ULT? When to stop ULT?	อ.รัตตะพล
17. What are the options and duration of prophylaxis for gout flare during ULTs initiation? - <i>Efficacy/safety/dose/duration/contraindication of the following treatment for gout prophylaxis</i> - Colchicine - NSAIDs - Low-dose prednisolone - Others - No prophylaxis	อ.ทิพวัลย์
18. Which of the following non-pharmacologic treatments should be advised for gout? - Diet (อ.วันรัชดา) - Alcohol (อ.วันรัชดา) - Weight loss (อ.อนวรรธ) - Exercise (อ.อนวรรธ) - Water intake (อ.อนวรรธ) - Concomitant medication adjustment: (อ.นันทกานต์) - Medication that increases serum uric acid (Diuretics, ASA) - Medication that decreases serum uric acid (losartan, fenofibrate, SGLT2i, ASA)	อ.วันรัชดา อ.อนวรรธ อ.นันทกานต์
Asymptomatic hyperuricemia	

Clinical question	ผู้รับผิดชอบ
19. How to define asymptomatic hyperuricemia?	อ.รัตตะพล
20 Which treatments should be recommended for asymptomatic hyperuricemia? • Pharmacologic treatment • Non-pharmacologic treatment	อ.วรวิทย์
21. What are indications for initiating ULT in individuals with asymptomatic hyperuricemia?	อ.วรวิทย์
22. What are the goals of the treatment for asymptomatic hyperuricemia?	อ.วรวิทย์

ASA; aspirin, DECT scan; dual energy computed tomography, SGLT-2i; Sodium-Glucose Co-Transporter 2 inhibitors, ULT; urate lowering therapy



ภาคผนวก 2 คำสืบค้นหลักฐานผ่านฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์

Medline (Pubmed®)	Search strategy
Gout Hyperuricemia	Gout OR Hyperuricemia OR “Uric acid”
Chronic kidney disease	“chronic kidney disease” OR “renal insufficiency” OR “renal disease” OR “kidney insufficiency” OR “kidney impairment” OR “renal impairment” OR “impaired kidney” OR “impaired renal”
Liver disease	(hepatic or liver) and (fibrosis or cirrhosis or cirrhotic) OR “chronic liver disease”
Cardiovascular disease	exp Cardiovascular Diseases/
Urate lowering therapy	“Urate-lowering” OR “Uric acid-lowering” OR “Xanthine oxidase inhibitor” OR Uricosuric OR Allopurinol OR Febuxostat OR Probenecid OR Sulfinpyrazone OR Benzbromarone OR Dotinurad
Colchicine	Colchicine
NSAIDs	NSAID OR “non-steroidal anti-inflammatory drug” OR Cyclooxygenase Inhibitors OR cox 2 inhib* OR cyclooxygenase 2 inhib* OR coxib OR diclofenac OR fenoprofen OR flurbiprofen OR indomethacin or OR ketoprofen OR ketorolac OR piroxicam OR bromfenac OR “mefenamic acid” OR oxyphenbutazone OR suprofen OR ibuprofen OR naproxen OR meloxicam OR celecoxib OR etoricoxib
Analgesic	acetaminophen OR paracetamol OR tramadol OR codeine OR dextropropoxyphene OR propoxyphene OR hydrocodone OR dihydrocodeine OR oxycodone OR meperidine OR pethidine OR morphine OR methadone
Glucocorticoid	Adrenal Cortex Hormones[mesh] OR steroid* OR corticosteroid* OR glucocorticoid* OR dexamethasone* OR betamethasone* OR triamcinolone* OR prednisolone* OR fluorometholone*
ACTH	Adrenocorticotrophic Hormone [mesh] OR ACTH
Weight loss	“Weight loss” OR “Weight reduction”
Exercise	rehabilitat* OR fitness* OR exercis* OR physical* OR train* OR activ* OR physiotherap* OR kinesiotherap* OR exert*
Water intake	“Water intake” OR “Oral water”
Diet	Diet OR dietary OR food

เอกสารอ้างอิง

1. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):383-394. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.026>.
2. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):401-406. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015>.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE: Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336(7652):1049-1051. DOI: 10.1136/bmj.39493.646875.AE.
4. van Durme CM, Wechalekar MD, Landewé RB, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;12(12):Cd010120. (In eng). DOI: 10.1002/14651858.CD010120.pub3.
5. Garcia de la Torre I. A comparative double-blind parallel study with tenoxicam vs placebo in acute gouty arthritis. *Invest Med Int* 1987;14:92-7.
6. Roddy E, Clarkson K, Blagojevic-Bucknall M, et al. Open-label randomised pragmatic trial (CONTACT) comparing naproxen and low-dose colchicine for the treatment of gout flares in primary care. *Ann Rheum Dis* 2020;79(2):276-284. (<https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/79/2/276.full.pdf>).
7. Xu L, Liu S, Guan M, Xue Y. Comparison of Prednisolone, Etoricoxib, and Indomethacin in Treatment of Acute Gouty Arthritis: An Open-Label, Randomized, Controlled Trial. *Med Sci Monit* 2016;22:810-7. (In eng). DOI: 10.12659/msm.895749.
8. Rainer TH, Cheng CH, Janssens HJ, et al. Oral Prednisolone in the Treatment of Acute Gout: A Pragmatic, Multicenter, Double-Blind, Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2016;164(7):464-71. (In eng). DOI: 10.7326/m14-2070.
9. Zhang YK, Yang H, Zhang JY, Song LJ, Fan YC. Comparison of intramuscular compound betamethasone and oral diclofenac sodium in the treatment of acute attacks of gout. *Int J Clin Pract* 2014;68(5):633-8. (In eng). DOI: 10.1111/ijcp.12359.
10. Janssens HJ, Janssen M, Van de Lisdonk EH, van Riel PL, van Weel C. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet* 2008;371(9627):1854-1860.
11. Man CY, Cheung IT, Cameron PA, Rainer TH. Comparison of oral prednisolone/paracetamol and oral indomethacin/paracetamol combination therapy in the treatment of acute goutlike arthritis: a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med* 2007;49(5):670-7. (In eng). DOI: 10.1016/j.annemergmed.2006.11.014.
12. Li T, Chen SL, Dai Q, et al. Etoricoxib versus indometacin in the treatment of Chinese patients with acute gouty arthritis: a randomized double-blind trial. *Chin Med J (Engl)* 2013;126(10):1867-71. (In eng).
13. Schumacher HR, Berger MF, Li-Yu J, Perez-Ruiz F, Burgos-Vargas R, Li C. Efficacy and tolerability of celecoxib in the treatment of acute gouty arthritis: a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2012;39(9):1859-66. (In eng). DOI: 10.3899/jrheum.110916.
14. Willburger RE, Mysler E, Derbot J, et al. Lumiracoxib 400 mg once daily is comparable to indomethacin 50 mg three times daily for the treatment of acute flares of gout. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(7):1126-32. (In eng). DOI: 10.1093/rheumatology/kem090.
15. Rubin BR, Burton R, Navarra S, et al. Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120 mg once daily compared with indomethacin 50 mg three times daily in acute gout: A randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50(2):598-606. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.20007>.
16. Schumacher HR, Jr., Boice JA, Daikh DI, et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis. *BMJ* 2002;324(7352):1488-92. (In eng). DOI: 10.1136/bmj.324.7352.1488.
17. McKenzie B, Wechalekar M, Johnston R, Schlesinger N, Buchbinder R. Colchicine for acute gout. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021;8(8):CD006190. DOI: 10.1002/14651858.CD006190.pub3.
18. Ahern M, Reid C, Gordon T. Does colchicine work? Results of the first controlled study in gout. *Australian and New Zealand Journal of Medicine* 1987;17:301-304.
19. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, Kook KA, Crockett RS, Davis MW. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum* 2010;62(4):1060-8. (In eng). DOI: 10.1002/art.27327.
20. Laosuksri P, Phintrakul N, Gumtorntip W, et al. Non-loading versus loading low-dose colchicine in acute crystal-associated arthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2023;26(12):2478-2488. DOI: 10.1111/1756-185x.14943.
21. Fernández C, Noguera R, González JA, Pascual E. Treatment of acute attacks of gout with a small dose of intraarticular triamcinolone acetonide. *J Rheumatol* 1999;26(10):2285-6. (In eng).
22. Daoussis D, Kordas P, Varelas G, et al. ACTH vs steroids for the treatment of acute gout in hospitalized patients: a randomized, open label, comparative study. *Rheumatol Int* 2022;42(6):949-958. (In eng). DOI: 10.1007/s00296-022-05128-x.
23. Daoussis D, Antonopoulos I, Andonopoulos AP. ACTH as a treatment for acute crystal-induced arthritis: update on clinical evidence and mechanisms of action. *Semin Arthritis Rheum* 2014;43(5):648-53. (In eng). DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.09.006.
24. Nisar MK. Crystallising the role of adrenocorticotrophic hormone in the management of acute gout: a review. *Clin Exp Rheumatol* 2019;37(1):137-145. (In eng).

25. Petersel D, Schlesinger N. Treatment of acute gout in hospitalized patients. *J Rheumatol* 2007;34(7):1566-8. (In eng) (<https://www.jrheum.org/content/jrheum/34/7/1566.full.pdf>).
26. Ying L. Therapeutic efficacy of small doses of colchicine combined with glucocorticoid for acute gouty arthritis. *Med J Chinese People's Liberation Army* 2015(12):652-655.
27. Schlesinger N, Detry MA, Holland BK, et al. Local ice therapy during bouts of acute gouty arthritis. *J Rheumatol* 2002;29(2):331-4. (In eng).
28. Mehra S, Mehra K, Mehra NK, Kale SY, Manchanda BV. Data Insights on the Risks of Local Heat and Massage in Gouty Arthritis Treatment. *J Orthop Case Rep* 2025;15(1):260-265. (In eng). DOI: 10.13107/jocr.2025.v15.i01.5194.
29. Terkeltaub R, Lee J, Min J, Shin S, Saag K. Serum urate-lowering efficacy and safety of tigulixostat in gout patients with hyperuricemia. *Arthritis & Rheumatology* 2023;75(7):1275-1284. DOI: 10.1002/art.42447.
30. Liu Y, Li Z-C, Chen J-B, Yu T-T, Cui C, Zhang H-B. Therapeutic efficacy of small doses of colchicine combined with glucocorticoid for acute gouty arthritis. *People's Military Medical Press* 2015;40(8):652.
31. Tai V, Gow P, Stewart S, et al. An updated systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials on the effects of urate-lowering therapy initiation during a gout flare. *Semin Arthritis Rheum* 2024;65:152367. (In eng). DOI: 10.1016/j.semarthrit.2024.152367.
32. Tausche AK, Alten R, Dalbeth N, et al. Lesinurad monotherapy in gout patients intolerant to a xanthine oxidase inhibitor: a 6 month phase 3 clinical trial and extension study. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56(12):2170-2178. (In eng). DOI: 10.1093/rheumatology/kex350.
33. Sundy JS, Baraf HS, Yood RA, et al. Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials. *Jama* 2011;306(7):711-20. (In eng). DOI: 10.1001/jama.2011.1169.
34. Baraf HS, Becker MA, Gutierrez-Urena SR, et al. Tophus burden reduction with pegloticase: results from phase 3 randomized trials and open-label extension in patients with chronic gout refractory to conventional therapy. *Arthritis Res Ther* 2013;15(5):R137. (In eng). DOI: 10.1186/ar4318.
35. Luo Y, Song Q, Li J, et al. Effects of uric acid-lowering therapy (ULT) on renal outcomes in CKD patients with asymptomatic hyperuricemia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2024;25(1):63. DOI: 10.1186/s12882-024-03491-4.
36. Ettinger B, Tang A, Citron JT, Livermore B, Williams T. Randomized trial of allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. *N Engl J Med* 1986;315(22):1386-9. (In eng). DOI: 10.1056/nejm198611273152204.
37. Levy GD, Rashid N, Niu F, Cheetham TC. Effect of urate-lowering therapies on renal disease progression in patients with hyperuricemia. *J Rheumatol* 2014;41(5):955-62. (In eng). DOI: 10.3899/jrheum.131159.
38. Lu CC, Wu SK, Chen HY, Chung WS, Lee MC, Yeh CJ. Clinical characteristics of and relationship between metabolic components and renal function among patients with early-onset juvenile tophaceous gout. *J Rheumatol* 2014;41(9):1878-83. (In eng). DOI: 10.3899/jrheum.131240.
39. Dalbeth N, House ME, Horne A, Taylor WJ. Reduced creatinine clearance is associated with early development of subcutaneous tophi in people with gout. *BMC Musculoskelet Disord* 2013;14:363. (In eng). DOI: 10.1186/1471-2474-14-363.
40. Wu EQ, Patel PA, Mody RR, et al. Frequency, risk, and cost of gout-related episodes among the elderly: does serum uric acid level matter? *J Rheumatol* 2009;36(5):1032-40. DOI: 10.3899/jrheum.080487.
41. Shoji A, Yamanaka H, Kamatani N. A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. *Arthritis Rheum* 2004;51(3):321-5. (In eng). DOI: 10.1002/art.20405.
42. O'Dell JR, Brophy MT, Pillinger MH, et al. Comparative Effectiveness of Allopurinol and Febuxostat in Gout Management. *NEJM Evid* 2022;1(3). DOI: 10.1056/evidoa2100028.
43. 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(6):892-7. DOI: 10.1136/ard.2008.091462.
44. Reinders MK, van Roon EN, Jansen TL, et al. Efficacy and tolerability of urate-lowering drugs in gout: a randomised controlled trial of benzbromarone versus probenecid after failure of allopurinol. *Ann Rheum Dis* 2009;68(1):51-6. DOI: 10.1136/ard.2007.083071.
45. Yan F, Xue X, Lu J, et al. Superiority of Low-Dose Benzbromarone to Low-Dose Febuxostat in a Prospective, Randomized Comparative Effectiveness Trial in Gout Patients With Renal Uric Acid Underexcretion. *Arthritis Rheumatol* 2022;74(12):2015-2023. DOI: 10.1002/art.42266.
46. Hosoya T, Sano T, Sasaki T, Fushimi M, Ohashi T. Dotinurad versus benzbromarone in Japanese hyperuricemic patient with or without gout: a randomized, double-blind, parallel-group, phase 3 study. *Clin Exp Nephrol* 2020;24(Suppl 1):62-70. DOI: 10.1007/s10157-020-01849-0.
47. Hosoya T, Sano T, Sasaki T, Fushimi M, Ohashi T. Clinical efficacy and safety of dotinurad, a novel selective urate reabsorption inhibitor, in Japanese hyperuricemic patients with or without gout: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, confirmatory phase 2 study. *Clin Exp Nephrol* 2020;24(Suppl 1):53-61. DOI: 10.1007/s10157-019-01818-2.
48. Underwood M. Gout. *BMJ Clin Evid* 2011;2011 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21575286>).
49. Zheng X, Xie C, Fang J, et al. Efficacy of different dosages of common uric acid-lowering medications in gout patients: a network meta-analysis of randomized control trials. *Front Pharmacol* 2025;16:1565530. DOI: 10.3389/fphar.2025.1565530.
50. Li YJ, Chen LR, Yang ZL, et al. Comparative efficacy and safety of uricosuric agents in the treatment of gout or hyperuricemia: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2023;42(1):215-224. DOI: 10.1007/s10067-022-06356-z.

51. Kuzell WC, Glover RP, Gibbs JO, Blau RA. Effect of Sulfinpyrazone on Serum Uric Acid in Gout. A Long-Term Study. *Geriatrics* 1964;19:894-909. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14226251>).
52. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JL, Herrero-Beites AM, Ruibal A. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum* 2002;47(4):356-60. (In eng). DOI: 10.1002/art.10511.
53. Azevedo VF, Buiar PG, Giovanella LH, Severo CR, Carvalho M. Allopurinol, benzbromarone, or a combination in treating patients with gout: analysis of a series of outpatients. *Int J Rheumatol* 2014;2014:263720. (In eng). DOI: 10.1155/2014/263720.
54. Akkasilpa S, Osiri M, Deesomchok U, Avihingsanon Y. The efficacy of combined low dose of Allopurinol and benzbromarone compared to standard dose of Allopurinol in hyperuricemia. *J Med Assoc Thai* 2004;87(9):1087-91. (In eng).
55. Reinders MK, van Roon EN, Houtman PM, Brouwers JR, Jansen TL. Biochemical effectiveness of allopurinol and allopurinol-probenecid in previously benzbromarone-treated gout patients. *Clin Rheumatol* 2007;26(9):1459-65. (In eng). DOI: 10.1007/s10067-006-0528-3.
56. Pui K, Gow PJ, Dalbeth N. Efficacy and tolerability of probenecid as urate-lowering therapy in gout; clinical experience in high-prevalence population. *J Rheumatol* 2013;40(6):872-6. (In eng). DOI: 10.3899/jrheum.121301.
57. Goldfarb E, Smyth CJ. Effects of allopurinol, a xanthine oxidase inhibitor, and sulfinpyrazone upon the urinary and serum urate concentrations in eight patients with tophaceous gout. *Arthritis Rheum* 1966;9(3):414-23. (In eng). DOI: 10.1002/art.1780090306.
58. Kuzell WC, Seebach LM, Glover RP, Jackman AE. Treatment of gout with allopurinol and sulphinpyrazone in combination and with allopurinol alone. *Ann Rheum Dis* 1966;25(6 Suppl):634-42. (In eng). DOI: 10.1136/ard.25.Suppl_6.634.
59. Xue X, Sun M, Yan F, et al. Superiority of Low-Dose Benzbromarone Add-On to Low-Dose Febuxostat Compared With Febuxostat Monotherapy in Gout With Combined-Type Hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2024;76(5):703-711. (In eng). DOI: 10.1002/acr.25283.
60. Zheng C, Tong Q, Zhang Z, et al. The efficacy of a low-dose combination of febuxostat and benzbromarone versus each drug used alone for the treatment of gout. *Front Med (Lausanne)* 2025;12:1469879. (In eng). DOI: 10.3389/fmed.2025.1469879.
61. Case R, Wentworth B, Jester G. Effective uric acid reduction with probenecid and febuxostat in a patient with chronic kidney disease. *BMJ Case Rep* 2018;2018 (In eng). DOI: 10.1136/bcr-2017-222845.
62. Pham HT, Tran MH, Mai Hoang TV, Nguyen AH, Tran MH. HLA-B*58:01 genotyping prevalence and the association with allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: a living systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2025;15(1):30742. (In eng). DOI: 10.1038/s41598-025-16062-w.
63. Dilokthornsakul P, Louthrenoo W, Yadee J, et al. An Updated Economic Evaluation of HLA-B*58:01 Genotype Testing in Gouty Patients for Preventing Severe Allopurinol Hypersensitivity in Thailand. *ACR Open Rheumatol* 2025;7(8):e70093. (In eng). DOI: 10.1002/acr.25309.
64. Maher D, Reeve E, Hopkins A, et al. Comparative Risk of Gout Flares When Initiating or Escalating Various Urate-Lowering Therapy: A Systematic Review With Network Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2024;76(6):871-881. (In eng). DOI: 10.1002/acr.25309.
65. Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB, et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum* 2012;64(8):2529-36. (In eng). DOI: 10.1002/art.34488.
66. Stamp LK, Chapman PT, Barclay ML, et al. A randomised controlled trial of the efficacy and safety of allopurinol dose escalation to achieve target serum urate in people with gout. *Ann Rheum Dis* 2017;76(9):1522-1528. (In eng). DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210872.
67. Yamanaka H, Tamaki S, Ide Y, et al. Stepwise dose increase of febuxostat is comparable with colchicine prophylaxis for the prevention of gout flares during the initial phase of urate-lowering therapy: results from FORTUNE-1, a prospective, multicentre randomised study. *Ann Rheum Dis* 2018;77(2):270-276. (In eng). DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211574.
68. Doherty M, Jenkins W, Richardson H, et al. Efficacy and cost-effectiveness of nurse-led care involving education and engagement of patients and a treat-to-target urate-lowering strategy versus usual care for gout: a randomised controlled trial. *Lancet* 2018;392(10156):1403-1412. (In eng). DOI: 10.1016/s0140-6736(18)32158-5.
69. Goldfien R, Pressman A, Jacobson A, Ng M, Avins A. A Pharmacist-Staffed, Virtual Gout Management Clinic for Achieving Target Serum Uric Acid Levels: A Randomized Clinical Trial. *The Permanente journal* 2016;20(3):15-234. (In eng). DOI: 10.7812/tpp/15-234.
70. Dalbeth N, Billington K, Doyle A, et al. Effects of Allopurinol Dose Escalation on Bone Erosion and Urate Volume in Gout: A Dual-Energy Computed Tomography Imaging Study Within a Randomized, Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(10):1739-1746. (In eng). DOI: 10.1002/art.40929.
71. Te Kampe R, van Durme C, Janssen M, van Eijk-Hustings Y, Boonen A, Jansen TL. Comparative Study of Real-Life Management Strategies in Gout: Data From Two Protocolized Gout Clinics. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020;72(8):1169-1176. (In eng). DOI: 10.1002/acr.23995.
72. Dalbeth N, Doyle AJ, Billington K, et al. Intensive serum urate lowering with oral urate-lowering therapy for erosive gout: A randomized double-blind controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2022;74(6):1059-69. (In eng). DOI: 10.1002/art.42055.
73. Lertnawapan R, Jatuworapruk K. Efficacy of febuxostat versus allopurinol and the predictors of achieving target serum urate in a cohort of Thai people with gout. *Clin Rheumatol* 2021;40(1):255-262. (In eng). DOI: 10.1007/s10067-020-05262-6.
74. Mackenzie IS, Ford I, Nuki G, et al. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2020;396(10264):1745-1757. (In eng). DOI: 10.1016/s0140-6736(20)32234-0.

75. Velayos EE, Smyth CJ. URATE DIURETIC THERAPY IN CHRONIC GOUT; A COMPARATIVE STUDY OF PROBENECID AND SULFINPYRAZONE. *Arch Intern Med* 1965;116:212-9. (In eng). DOI: 10.1001/archinte.1965.03870020052012.
76. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Ann Rheum Dis* 2020;79(1):31-38. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215315.
77. Beslon V, Moreau P, Maruani A, Maisonneuve H, Giraudeau B, Fournier JP. Effects of Discontinuation of Urate-Lowering Therapy: A Systematic Review. *J Gen Intern Med* 2018;33(3):358-366. (In eng). DOI: 10.1007/s11606-017-4233-5.
78. Loebel WY, Scott JT. Withdrawal of allopurinol in patients with gout. *Ann Rheum Dis* 1974;33(4):304-7. (In eng). DOI: 10.1136/ard.33.4.304.
79. Gast LF. Withdrawal of longterm antihyperuricemic therapy in tophaceous gout. *Clin Rheumatol* 1987;6(1):70-3. (In eng). DOI: 10.1007/bf02201004.
80. Perez-Ruiz F, Herrero-Beites AM, Carmona L. A two-stage approach to the treatment of hyperuricemia in gout: the "dirty dish" hypothesis. *Arthritis Rheum* 2011;63(12):4002-6. (In eng). DOI: 10.1002/art.30649.
81. Stamp L, Horne A, Mihov B, et al. Is colchicine prophylaxis required with start-low go-slow allopurinol dose escalation in gout? A non-inferiority randomised double-blind placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2023;82(12):1626-1634. (In eng). DOI: 10.1136/ard-2023-224731.
82. Yu J, Qiu Q, Liang L, Yang X, Xu H. Prophylaxis of acute flares when initiating febuxostat for chronic gouty arthritis in a real-world clinical setting. *Mod Rheumatol* 2018;28(2):339-344. (In eng). DOI: 10.1080/14397595.2017.1318467.
83. Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Jackson RL. Effect of prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: analysis of data from three phase III trials. *Clin Ther* 2010;32(14):2386-97. (In eng). DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.01.008.
84. Ma W, Ye G, Liu Y, et al. Impact of alcohol consumption on hyperuricemia and gout: a systematic review and meta-analysis. *Front Nutr* 2025;12:1588980. (In eng). DOI: 10.3389/fnut.2025.1588980.
85. Chi X, Cen Y, Yang B, et al. Effects of dietary factors on hyperuricaemia and gout: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Food Sci Nutr* 2024;75(8):753-773. (In eng). DOI: 10.1080/09637486.2024.2400489.
86. Cheng S, Shan L, You Z, et al. Dietary patterns, uric acid levels, and hyperuricemia: a systematic review and meta-analysis. *Food Funct* 2023;14(17):7853-7868. (In eng). DOI: 10.1039/d3fo02004e.
87. Othman RB, Sassi MB, Hammamia SB, et al. Effect of Probiotics on Uric Acid Levels: Meta-Analysis with Subgroup Analysis and Meta-Regression. *Nutrients* 2025;17(15) (In eng). DOI: 10.3390/nu17152467.
88. Nielsen SM, Bartels EM, Henriksen M, et al. Weight loss for overweight and obese individuals with gout: a systematic review of longitudinal studies. *Ann Rheum Dis* 2017;76(11):1870-1882. (In eng). DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211472.
89. Miazgowski T, Kaczmarekiewicz A, Miazgowski B, Kopeć J. Cardiometabolic health, visceral fat and circulating irisin levels: results from a real-world weight loss study. *J Endocrinol Invest* 2021;44(6):1243-1252. (In eng). DOI: 10.1007/s40618-020-01415-1.
90. Soricelli E, Quartararo G, Leuratti L, Schiavo L, Iannelli A, Facchiano E. Effects of bariatric surgery on hyperuricemia and gout: a systematic review of the literature. *Updates Surg* 2025;77(7):1941-1949. (In eng). DOI: 10.1007/s13304-024-02028-6.
91. Yeo C, Kaushal S, Lim B, et al. Impact of bariatric surgery on serum uric acid levels and the incidence of gout-A meta-analysis. *Obes Rev* 2019;20(12):1759-1770. (In eng). DOI: 10.1111/obr.12940.
92. Noori S, Mirzababaei A, Amini MR, Clark CCT, Mirzaei K. Effect of orlistat on serum uric acid level in adults: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract* 2021;75(11):e14674. (In eng). DOI: 10.1111/ijcp.14674.
93. Yokose C, McCormick N, Rai SK, et al. Effects of Low-Fat, Mediterranean, or Low-Carbohydrate Weight Loss Diets on Serum Urate and Cardiometabolic Risk Factors: A Secondary Analysis of the Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT). *Diabetes Care* 2020;43(11):2812-2820. (In eng). DOI: 10.2337/dc20-1002.
94. Christensen R, Zobbe K, Nielsen SM, et al. Weight Loss for Patients With Gout and Concomitant Obesity: A Proof-of-Concept Randomized Trial. *Arthritis Rheumatol* 2024;76(5):806-812. (In eng). DOI: 10.1002/art.42790.
95. Liu S, Lin X, Tao M, et al. Efficacy and safety of orlistat in male patients with overweight/obesity and hyperuricemia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lipids Health Dis* 2024;23(1):77. (In eng). DOI: 10.1186/s12944-024-02047-7.
96. Castellana M, Conte E, Cignarelli A, et al. Efficacy and safety of very low calorie ketogenic diet (VLCKD) in patients with overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis. *Rev Endocr Metab Disord* 2020;21(1):5-16. (In eng). DOI: 10.1007/s11154-019-09514-y.
97. Ferreira JP, Zannad F, Kiernan MS, Konstam MA. High- versus low-dose losartan and uric acid: An analysis from HEAAL. *J Cardiol* 2023;82(1):57-61. DOI: 10.1016/j.jcc.2023.04.005.
98. Castilla-Ojo N, Turkson-Ocran RA, Conlin PR, Appel LJ, Miller ER, 3rd, Juraschek SP. Effects of the DASH diet and losartan on serum urate among adults with hypertension: Results of a randomized trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2023;25(10):915-922. DOI: 10.1111/jch.14721.
99. Masajtis-Zagajewska A, Majer J, Nowicki M. Losartan and Eprosartan Induce a Similar Effect on the Acute Rise in Serum Uric Acid Concentration after an Oral Fructose Load in Patients with Metabolic Syndrome. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2021;2021:2214978. DOI: 10.1155/2021/2214978.

100. Zhang P, Wang H, Chen XH, Liang WY, Liu WW, Liu ML. Effect of low-dose aspirin on serum uric acid levels in Chinese individuals over 60: subanalysis of a multicentre randomized clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24(5):2719-2724. (In eng). DOI: 10.26355/eurev_202003_20544.
101. Silisay V, Foocharoen C, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Netwijitpan S, Nanagara R. Effects of Low-dose Aspirin on Serum Uric Acid among Asymptomatic Hyperuricemia Patients with Cardiovascular Risk Factors. *The Journal of the Medical Association of Thailand* 2023;106:1:S82-8. DOI: 10.35755/jmedassochai.2023.S01.13795.
102. Ohta Y, Kamide K, Hanada H, et al. Genetic factors associated with elevation of uric acid after treatment with thiazide-like diuretic in patients with essential hypertension. *Hypertens Res* 2020;43(3):220-226. DOI: 10.1038/s41440-019-0356-x.
103. Buscemi S, Buscemi C, Borzi AM, et al. Metabolic and Cardiovascular Effects of Switching Thiazides to Amlodipine in Hypertensive Patients With and Without Type 2 Diabetes (the Diuretics and Diabetes Control Study). *Metab Syndr Relat Disord* 2020;18(2):110-118. DOI: 10.1089/met.2019.0099.
104. Bursill D, Taylor WJ, Terkeltaub R, et al. Gout, Hyperuricaemia and Crystal-Associated Disease Network (G-CAN) consensus statement regarding labels and definitions of disease states of gout. *Ann Rheum Dis* 2019;78(11):1592-1600. (In eng). DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215933.
105. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020;72(6):744-760. DOI: 10.1002/acr.24180.
106. Yamanaka H. Japanese guideline for the management of hyperuricemia and gout: second edition. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2011;30(12):1018-29. (In eng). DOI: 10.1080/15257770.2011.596496.
107. Valsaraj R, Singh AK, Gangopadhyay KK, et al. Management of asymptomatic hyperuricemia: Integrated Diabetes & Endocrine Academy (IDEA) consensus statement. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14(2):93-100. (In eng). DOI: 10.1016/j.dsx.2020.01.007.
108. Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med* 1987;82(3):421-6. (In eng). DOI: 10.1016/0002-9343(87)90441-4.
109. Liu P, Chen Y, Wang B, Zhang F, Wang D, Wang Y. Allopurinol treatment improves renal function in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia: 3-year randomized parallel-controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;83(4):475-82. (In eng). DOI: 10.1111/cen.12673.
110. Chen J, Zhang Y, Wang Y, Chen L. Comparative efficacy and safety of febuxostat and allopurinol in chronic kidney disease stage 3-5 patients with asymptomatic hyperuricemia: a network meta-analysis. *Ren Fail* 2025;47(1):2470478. (In eng) (https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11869330/pdf/IRNF_47_2470478.pdf).
111. Sapankaw T, Thadanipon K, Ruenroengbun N, et al. Efficacy and safety of urate-lowering agents in asymptomatic hyperuricemia: systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Nephrol* 2022;23(1):223. (In eng). DOI: 10.1186/s12882-022-02850-3.
112. The Effects of Limb Elevation During Gout Flare Episodes : A Pilot, Randomised Controlled Trial. 2024.
113. Yu KH, Luo SF. Younger age of onset of gout in Taiwan. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(1):166-70. DOI: 10.1093/rheumatology/keg035.
114. Matsuo H, Ichida K, Takada T, et al. Common dysfunctional variants in ABCG2 are a major cause of early-onset gout. *Sci Rep* 2013;3:2014. (In eng). DOI: 10.1038/srep02014.
115. Yamanaka H. Gout and hyperuricemia in young people. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23(2):156-60. (In eng). DOI: 10.1097/BOR.0b013e3283432d35.
116. Wan W, Xu X, Zhao DB, Pang YF, Wang YX. Polymorphisms of uric transporter proteins in the pathogenesis of gout in a Chinese Han population. *Genet Mol Res* 2015;14(1):2546-50. (In eng). DOI: 10.4238/2015.March.30.13.
117. Rashid N, Levy GD, Wu YL, Zheng C, Koblick R, Cheetham TC. Patient and clinical characteristics associated with gout flares in an integrated healthcare system. *Rheumatol Int* 2015;35(11):1799-807. DOI: 10.1007/s00296-015-3284-3.
118. Yan Y, Bai Y, Wang J, et al. Cardiovascular outcomes of urate-lowering therapies in patients with gout or hyperuricemia: a network meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* 2024;40(2):1-9. (In eng). DOI: 10.1080/14740338.2024.2430304.
119. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med* 2018;378(13):1200-1210. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa1710895.
120. Brisbane W, Bailey MR, Sorensen MD. An overview of kidney stone imaging techniques. *Nat Rev Urol* 2016;13(11):654-662. (In eng). DOI: 10.1038/nrurol.2016.154.
121. Alnazari M, Bakhsh A, Shaqroon HA, Rajih ES, Al-Nakshabandi NA, Rabah DM. Hematuria: Is it useful in predicting renal or ureteral stones in patient presenting to emergency department with flank pain? *Urol Ann* 2024;16(1):71-74. (In eng). DOI: 10.4103/ua.ua_66_23.
122. Sun M, Lyu Z, Wang C, et al. 2024 Update of Chinese Guidelines for Diagnosis and Treatment of Hyperuricemia and Gout Part I: Recommendations for General Patients. *Int J Rheum Dis* 2025;28(7):e70375. DOI: 10.1111/1756-185x.70375.
123. Wang C, Guo K, Dalbeth N, et al. Impact of adding urine alkalization therapy to xanthine oxidase inhibitor in gout management: a prospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2025;64(6):3509-3517. (In eng). DOI: 10.1093/rheumatology/keaf091.
124. Ma L, Sun R, Jia Z, et al. Clinical characteristics associated with subcutaneous tophi formation in Chinese gout patients: a retrospective study. *Clin Rheumatol* 2018;37(5):1359-1365. (In eng). DOI: 10.1007/s10067-017-3969-y.

125. Akbulut T, Cinar V, Ugur K, Yardim M, Karagoz ZK, Aydin S. Effect of regular exercise on the levels of subfatin and asprosin: a trial with different types of exercise. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022;26(8):2683-2691. (In eng). DOI: 10.26355/eurrev_202204_28598.
126. Antonijević A, Stojanović E, Jevtić A, Živković V, Bolevich S, Jakovljević V. The effect of a 6-month walking program on biochemical parameters in sedentary adults with type 2 diabetes mellitus. *Nagoya J Med Sci* 2022;84(3):580-592. (In eng). DOI: 10.18999/nagjms.84.3.580.
127. Song X, Cui X, Su W, et al. Comparative effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on weight and metabolic health in college students with obesity. *Sci Rep* 2024;14(1):16558. (In eng). DOI: 10.1038/s41598-024-67331-z.
128. Do H, Choi HJ, Choi B, et al. High vegetable consumption and regular exercise are associated with better quality of life in patients with gout. *Korean J Intern Med* 2024;39(5):845-854. (In eng). DOI: 10.3904/kjim.2023.476.
129. Pokharel K, Yadav BK, Jha B, Parajuli K, Pokharel RK. Estimation of serum uric acid in cases of hyperuricaemia and gout. *JNMA J Nepal Med Assoc* 2011;51(181):15-20. (In eng).
130. Čypienė A, Gimžauskaitė S, Rinkūnienė E, et al. The Association between Water Consumption and Hyperuricemia and Its Relation with Early Arterial Aging in Middle-Aged Lithuanian Metabolic Patients. *Nutrients* 2023;15(3) (In eng). DOI: 10.3390/nu15030723.
131. Waldman B, Ansquer JC, Sullivan DR, et al. Effect of fenofibrate on uric acid and gout in type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the randomised, controlled FIELD study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(4):310-318. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30029-9.
132. Sun X, Liu J, Wang G. Fenofibrate decreased microalbuminuria in the type 2 diabetes patients with hypertriglyceridemia. *Lipids Health Dis* 2020;19(1):103. DOI: 10.1186/s12944-020-01254-2.
133. Akbari A, Rafiee M, Sathyapalan T, Sahebkar A. Impacts of Sodium/Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Circulating Uric Acid Concentrations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res* 2022;2022:7520632. DOI: 10.1155/2022/7520632.
134. Ghukasyan H, Pedro Navalha DD, Perez Romero I, et al. Reducing hyperuricemic events with SGLT2 inhibitors: An updated systematic review with meta-regression. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)* 2025;72(1):26-36. DOI: 10.1016/j.endien.2024.12.005.

