

10.1.3 Drugs for treatment of Gout and hyperuricaemia

ที่	Generic name	Dosage form	สรุปเหตุการณ์การเลือกยา
1. ยารักษาเกาต์เฉียบพลัน (acute gout) และป้องกันการเกิดเกาต์ซ้ำ (Prevention of recurrent gout)			
1	Colchicine	Tab 0.6 mg	บัญชี ก
2. ยาป้องกันการเกิดเกาต์ซ้ำ (Prevention of recurrent gout)			
2.1 Xanthine Oxidase Inhibitor			
1	Allopurinol	Tab 100 mg, 300mg	บัญชี ก เงื่อนไข ห้ามใช้รักษา acute gout คำเตือน ผู้สั่งใช้ยา allopurinol ควรเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดร้ายแรงจากยา เช่น Steven-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN) และ drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) เนื่องจากมีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเพิ่มมากขึ้น ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงขึ้นไปได้แก่ผู้ที่เริ่มใช้ยา (ในช่วง 4 สัปดาห์แรก) มีภาวะไตเสื่อม ใช้ allopurinol ในขนาดสูง และใช้ยาขับปัสสาวะในกลุ่ม thiazide ร่วมด้วย
2	Probenecid	Tab 500 mg	บัญชี ก เงื่อนไข ห้ามใช้รักษา acute gout
3	Benzbromarone	Tab 100 mg	บัญชี ค เงื่อนไข ห้ามใช้รักษา acute gout คำเตือนและข้อควรระวัง ใช้ด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากมีรายงานการเกิด cytolytic liver damage ทำให้ผู้ป่วยถึงแก่ชีวิตหรือต้องเปลี่ยนยาดับ
4	sulfinpyrazone	Tab 100 mg	ไม่คัดเลือกไว้ในบัญชี เหตุผล: ยังคงมียาอื่นที่ใช้ในการรักษาและราคายังคงสูง

ส่วนที่ 1 ข้อมูลโดยสรุป

จากการทบทวนแนวทางการรักษาทั้งในและต่างประเทศพบว่า⁽¹⁻⁴⁾ ส่วนใหญ่ ยาที่เป็น first line ที่ใช้ในการรักษา gout และ hyperuricaemia คือ allopurinol ส่วน second-line อาจมีตัวเลือกต่างกันบ้าง แต่โดยรวมแล้วเหมือนกันคือ probenecid, benzbromarone และ sulfinpyrazone ซึ่งสอดคล้องกับยาที่มีในบัญชียาหลักแห่งชาติในปัจจุบัน

จากข้อมูลด้านประสิทธิภาพของยากลุ่มรักษา gout และ hyperuricaemia พบว่า ยา allopurinol, probenecid, benzbromarone และ sulfinpyrazone มีหลักฐานการใช้ยาและมีการรับรองจาก USFDA⁽⁵⁾ ในการรักษา gout และ hyperuricaemia ในผู้ใหญ่ โดยมีประสิทธิภาพในการรักษาโดยรวมแล้วไม่แตกต่างกัน ซึ่งสอดคล้องกับการสืบค้นงานวิจัยในฐานข้อมูล PUBMED^(4, 6-8) ที่พบว่าประสิทธิภาพเมื่อเทียบยาแต่ละรายการนั้นไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากข้อมูลด้านราคาจะพบว่ายา sulfinpyrazone มีราคาสูงกว่ายารายการอื่นมาก ในขณะที่ในอดีตเคยมีราคาไม่ต่างไปจากยารายการอื่นในกลุ่ม แต่ปัจจุบันทางผู้ขายมีการปรับราคาสูงขึ้นและสูงกว่ายารายการอื่นเป็นอย่างมาก รายละเอียดดังตารางที่ 6

ส่วนที่ 2 แนวทางการจัดทำข้อมูล

ประเด็นที่ 1 ยา Sulfinpyrazone ที่มีการเสนอเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ รวมทั้งความเหมาะสมของยารายการอื่นในกลุ่มนี้

ประเด็นที่ 2 ข้อมูลความปลอดภัยในการใช้ยา allopurinol (ข้อมูลอยู่ในส่วนที่ 3 หน้าที่ 6)

ส่วนที่ 3 รายละเอียดของข้อมูลเชิงวิชาการ

รายละเอียดของบทสรุปทางวิชาการในแต่ละประเด็นดังต่อไปนี้

ประเด็นที่ 1 ยา Sulfinpyrazone ที่มีการเสนอเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ รวมทั้งความเหมาะสมของยา
รายการอื่นในกลุ่มนี้

ข้อมูลทั่วไป

จากการทบทวนแนวทางการรักษาทั้งในและต่างประเทศพบว่า ส่วนใหญ่ ยาที่เป็น first line ที่ใช้ในการรักษา gout และ hyperuricaemia คือ allopurinol ส่วน second-line อาจมีตัวเลือกต่างกันบ้าง แต่โดยรวมแล้วเหมือนกันคือ probenecid, benzbromarone และ sulfinpyrazone ซึ่งสอดคล้องกับยาที่มีในบัญชียาหลักแห่งชาติในปัจจุบัน ข้อมูลดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงการทบทวนแนวทางการรักษา gout และ hyperuricaemia จากแหล่งอ้างอิงดังต่างๆ

แนวทางการรักษา	ข้อความอ้างอิง
EULAR(2006) : The European League Against Rheumatism ⁽³⁾	“... 9. Allopurinol is an appropriate long term urate lowering therapy. It should be started at a low dose (100 mg daily) and increased by 100 mg every two to four weeks if required. The dose must be adjusted in patients with renal impairment. If allopurinol toxicity occurs, options include other xanthine oxidase inhibitors, a uricosuric agent, or allopurinol desensitisation (the latter only in cases of mild rash) ...” (p.1319) “...10. Uricosuric agents such as probenecid and sulphinpyrazone can be used as <u>an alternative to allopurinol</u> in patients with normal renal function but are relatively contraindicated in patients with urolithiasis. Benzbromarone can be used in patients with mild to moderate renal insufficiency on a named patient basis but carries a small risk of hepatotoxicity. ...” (p.1319)
BSR and BHRP (2007) : British society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology ⁽²⁾	“... (5) Initial long-term treatment of recurrent uncomplicated gout normally should be with allopurinol starting in a dose of 50–100 mg/day and increasing by 50–100 mg increments every few weeks, adjusted if necessary for renal function, until the therapeutic target (SUA <300_μmol/l) is reached (maximum dose 900 mg). (6) <u>Uricosuric agents can be used as second-line drugs</u> in patients who are under-excretors of uric acid and in those resistant to, or intolerant of, allopurinol. The preferred drugs are sulphinpyrazone (200–800 mg/day) in patients with normal renal function or benzbromarone (50–200 mg/day) in patients with mild/moderate renal insufficiency. ...” (p. 3)
Recommendations for the Diagnosis and Management of Gout and Hyperuricemia (2011) :Hamburger et.al. ⁽¹⁾	“... 9. The xanthine oxidase inhibitors (allopurinol and febuxostat) are the agents of <u>choice for ULT</u> to reach the therapeutic target SUA level of < 6.0 mg/dL. The dose should be titrated to optimize safety and minimize the chance of precipitating an acute flare. Serum uric acid should be monitored to ascertain the achievement and maintenance of this goal. Appropriate laboratory monitoring for toxicity is indicated. ...” (p. 26) “... 12. Probenecid , a uricosuric agent, can be used as an alternative to a xanthine oxidase inhibitor in patients with normal renal function, but is relative contraindicated in patients with nephrolithiasis and ineffective in the presence of renal insufficiency. ...” (p. 27)
สมาคมรูมาติซั่มแห่งประเทศไทย (2002) ⁽⁴⁾	แนวทางการใช้ยาเร่งการขับกรดยูริก (Uricosuric agents) 1. อายุน้อยกว่า 60 ปี 2. หน้าที่การทำงานของไตปกติ (การใช้ยา probenecid ควรมีค่า CCr มากกว่า 80 cc/min การใช้ยา benzbromarone ควรมีค่า CCr มากกว่า 30 cc/min) 3. มีการขับกรดยูริกออกทางไตน้อยกว่า 800 มก./วัน 4. ไม่มีประวัติหรือตรวจพบนิ่วในทางเดินปัสสาวะ แนวทางการใช้ยายับยั้งการสร้างกรดยูริก (Xanthine oxidase inhibitor หรือ allopurinol) 1. มีปมโทฟัส 2. มีการขับกรดยูริกออกทางปัสสาวะมากกว่า 800 มก./วัน 3. มีประวัติหรือตรวจพบนิ่วในทางเดินปัสสาวะ 4. ใช้ยาเร่งการขับกรดยูริกออกทางไตไม่ได้ผล

ด้านประสิทธิภาพ

จาก Micromedex 2012⁽⁵⁾ พบข้อมูล ดังนี้

ตารางที่ 2 แสดง US FDA Approval Data จาก Micromedex 2012⁽⁵⁾

drug	disease	FDA approval		Recommendation		Strength of Evidence		Efficacy	
		adult	children	adult	children	adult	children	adult	children
Allopurinol	Gout	Yes	No	I	-	A	-	Effective	-
	Hyperuricemia, thiazide-induced	No	No	IIb	-	B	-	Evidence favors efficacy	-
	Hyperuricemia, Tumor lysis syndrome	Yes	Yes	I	I	A	A	Effective	Effective
	Hyperuricemia, Due to malignancy, in patients unable to tolerate oral	Yes	Yes	I	I	B	B	Evidence favors efficacy	Evidence favors efficacy
Colchicine	Gout	Yes	No	IIa	-	B	-	Effective	-
	Gout; Prophylaxis	Yes	Yes(>16yr)	IIa	IIa	B	B	Effective	Evidence favors efficacy
Probenecid	Hyperuricemia; Prophylaxis	Yes	No	IIb	IIb	B	B	Effective	Effective
Benzbromarone	Hyperuricemia	No	No	III	-	B	-	Evidence favors efficacy	-
	Gout	No	No	-	-	-	-	-	-
Sufinpyrazone	Gout	Yes	No	IIb	-	B	-	Evidence is Inconclusive	-

ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาจาก Micromedex 2012⁽⁵⁾

Allopurinol	Probenecid	Benzbromarone	Sufinpyrazone	Indication	Results
✓		✓		Hyperuricemia	Benzbromarone is more effective than allopurinol for the treatment of hyperuricemia.
	✓	✓		Hyperuricemia	Benzbromarone is more effective than probenecid for the treatment of hyperuricemia.
✓	✓			Hyperuricemia	Probenecid and allopurinol are both effective for the treatment of hyperuricemia, with some evidence that allopurinol may have slightly greater effect than probenecid.
	✓		✓	Gout	Investigators reported in a comparative study of 58 gouty arthritis patients that there appeared to be no significant differences between probenecid and sulfipyrazone with regard to reduction of joint pain and stiffness and decreases in urate tophi.

จากข้อมูลทั้ง 2 ตารางพบว่า ยา allopurinol, probenecid, benzbromarone และ sulfipyrazone มีหลักฐานการใช้ยาในการรักษา gout และ hyperuricaemia ใน

ผู้ใหญ่ โดยมีประสิทธิภาพในการรักษาโดยรวมแล้วไม่แตกต่างกัน

PUBMED search

จากการสืบค้นข้อมูลจาก PUBMED, Search term : ("Allopurinol"[Mesh] OR "allopurinol, benzbromarone drug combination" [Supplementary Concept] OR "Benzbromarone"[Mesh] OR "Probenecid"[Mesh] OR "Sulfinpyrazone"[Mesh]) AND ("Gout"[Mesh] OR "Gout Suppressants"[Mesh])
 เมื่อวันที่ 23 พฤษภาคม พ.ศ. 2555 พบ 1423 การศึกษา โดยการศึกษาที่เป็นการออกแบบการทดลองแบบ Randomized control trial นั้นมีทั้งหมด 47 การศึกษา พบว่า มีการเปรียบเทียบยาที่เกี่ยวข้องใน 4 รายการนั้นมีทั้งหมด 2 การศึกษาดังนี้^(6, 7)

Allo-purinol	Pro-benecid	Benzbro-marone	Sufinpy-razone	Indication	Results
✓		✓		patients with gout.	No significant differences in treatment success between benzbromarone and allopurinol were found after dose escalation. ⁶
	✓	✓		urate-lowering drugs in gout	In stage 2, benzbromarone 200 mg/day was more effective and better tolerated than probenecid 2 g/day. ⁷

ด้านความปลอดภัย

ตารางที่ 4 Dosage in renal failure.^(4, 5)

Drugs	Micromedex 2012 ⁵	สมาคมรูมาติซั่มแห่งประเทศไทย ⁴
Allopurinol	Depending on creatinine clearance or glomerular filtration rate	All
Probenecid	Practitioners recommend that probenecid be <u>avoided</u> in patients with moderate to severe renal failure (glomerular filtration rate (GFR) <u>less than 50 mL/minute</u>) due to inefficacy in this condition. No dosage adjustment is necessary for patients with mild renal failure (GFR greater than 50 mL/minute). Probenecid is not effective and therefore not recommended for the reduction of uric acid levels in patients with moderate to severe renal failure (<u>creatinine clearance below 50 mL/min</u>)	CrCl > 80 mL/min
Benzbromarone	The efficacy of benzbromarone is decreased in the presence of renal dysfunction, and the drug is not recommended if <u>glomerular filtration rate is less than 20 mL/minute</u>	GRR > 30 mL/min
Sulfinpyrazone	One group of clinicians recommend that Sulfinpyrazone be avoided in patients with a <u>creatinine clearance of less than 10 mL/minute</u> . Uricosuric effects are lost at low glomerular filtration rates and occasional acute renal failure may occur.	-

ตารางที่ 5 แสดงรายการยาที่สงสัยที่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ประจำปี 2552-2553⁽⁸⁾

ยา	อาการไม่พึงประสงค์ (รายการ)				
	ไข้แน่นอน	น่าจะใช้	อาจจะใช้	ไม่น่าใช้	รวม
Allopurinol*	375(53)**	3907(753)**	1785(220)**	14(1)**	6081(1027)**
Probenecid	1	30	10	-	41
Benzbromarone	-	13	6	-	19
Sulfinpyrazone	-	-	5	-	5

หมายเหตุ * Allopurinol เป็นรายการยาที่มีรายงานสงสัยว่าเป็นสาเหตุของอาการไม่พึงประสงค์เป็นอันดับที่ 17 และ 18 ของประเทศไทย ในปี พ.ศ. 2552 และ 2553 ตามลำดับ ** ในเครื่องหมายวงเล็บ () เป็นจำนวนรายงานอุบัติการณ์การเกิด Stevens Johnson syndrome จากรายการอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมด

Case report

Benzbromarone

IMPORTANT NOTE

Benzbromarone was removed from the French market in December 2003, due to reports of cytolytic liver damage resulting in liver transplantation or fatalities. Sanofi-Synthelabo voluntarily stopped marketing the product and recalled all stock. Benzbromarone should not be used to treat acute gouty attacks since it may cause an exacerbation if given during an attack. Benzbromarone should be initiated only after an acute attack has subsided.

ด้านความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์และผลกระทบทางงบประมาณ

ตารางที่ 6 แสดงราคาขายในแต่ละรายการยาที่อยู่ในกลุ่ม Drug for treatment of Gout and hyperuricaemia

Generic name	ความแรง	หน่วย	ราคาที่ รพ.สต. จัดซื้อ ปี 2554 (บาท)		ขนาดยาที่ใช้ในการรักษา (mg/day)	ราคา/วัน เมื่อคิดขนาดยาที่ต่ำที่สุด		ราคา/วัน เมื่อคิดขนาดยาที่สูงที่สุด		ปริมาณผลิตและนำเข้ายา ปี 2554	
			Original	Generic		Original	Generic	Original	Generic	Original	Generic
Sulfinpyrazone**	100 mg	tablet	21.29	-	200-800	42.58	-	170.34	-	1,371,700	-
allopurinol	100 mg	tablet	**	0.37	100-300	**	0.37	**	1.12	4,227,800	109,432,450
	300 mg	tablet	**	0.64		**	0.21	**	0.64	1,432,500	11,959,310
probenecid	500 mg	tablet	-	1.74	1000-2000	-	3.49	-	6.98	-	2,032,700
benzbromarone	100 mg	tablet	-	6.99	25-100	-	1.75	-	6.99	-	770,000

หมายเหตุ** จากความเห็นผู้เชี่ยวชาญในการประชุมคทง.Ortho ได้ให้ความเห็นเกี่ยวกับราคาขายไว้ประเด็นหนึ่งว่า sulfinpyrazone ในอดีตเคยมีราคาไม่ต่างไปจากยารายการอื่นในกลุ่ม แต่ปัจจุบันทางผู้ขายมีการปรับราคาสูงขึ้นและสูงกว่ารายการอื่นเป็นอย่างมาก ดังตารางที่ 9

ผลกระทบทางงบประมาณ

ผลกระทบทางงบประมาณ สามารถคำนวณแบบคร่าวๆ ได้ดังนี้คือ

- จากรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ประจำปี 2552-2553 รวมเป็นระยะเวลา 2 ปี พบผู้ป่วยเกิด Stevens Johnson syndrome จากยา allopurinol จำนวน 1027 ปี คิดเป็น 513.5 รายต่อปี
 - จาก ผู้ป่วยโรค gout ส่วนใหญ่ร้อยละ 70 มีปัญหา CKD ร่วมด้วยอยู่แล้ว (expert's opinion) จึงคิดว่าผู้ป่วยที่มีแนวโน้มใช้ยา sulfinpyrazone คือ $513.5 \times 70 / 100 = 359.45$ นั่นคือประมาณ ~360 รายต่อปี
- คำนวณจากตารางที่ 9 จะได้ว่า

ประเภทของราคา	ราคาขาย sulfinpyrazone (บาท)	
	ขนาดต่ำที่สุด	ขนาดสูงที่สุด
ราคาต่อวันต่อคน	42.58	170.34
ราคาต่อวัน (360 คน)	15,328.8	61,322.4
ราคาต่อปี	5,595,012	22,382,676
ราคาต่อ 2 ปี	11,190,024	44,765,352
ราคาต่อ 5 ปี	27,975,060	111,913,380

ข้อมูลเพิ่มเติม

1. ความชุกของประชากรในประเทศไทยทั้งหมดที่คาดว่าจะเกิดขึ้น อ้างอิงจากของสหรัฐอเมริกา (National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES] 2007–2008)⁽⁹⁾ คือ ประมาณ 4% ซึ่งเป็นการสำรวจจากประชากรอายุ 20 ปีขึ้นไป

2. ข้อมูลจำนวนประชากรทั้งหมดในประเทศไทย (ล่าสุด)⁽¹⁰⁾ คือ ชาย 32,109,371 คน และ หญิง 33,370,082 รวมทั้งหมด 65,479,453 คน คือ ประมาณ 65.5 ล้านคน โดยประชากรที่มีอายุ 20 ปีขึ้นไป คิดเป็นร้อยละ 67 นั่นคือ $65.5 \times 67 / 100 = 45.85$ ล้านคน

ดังนั้น อาจคาดการณ์ได้ว่า ในปัจจุบันความชุกของประชากรในประเทศไทยที่เป็น gout หรือ hyperuricaemia คือ $45.85 \times 4 / 100 = 1.83$ ล้านคน

ประเด็นที่ 2 ยา Allopurinol บัญชีจาก ก เป็น ค และข้อมูลความปลอดภัยในการใช้ยา allopurinol

PUBMED search

จากการสืบค้นข้อมูลจาก PUBMED, Search term : (("Allopurinol"[Mesh]) AND ("Hypersensitivity"[Mesh] OR "Hypersensitivity, Immediate"[Mesh] OR "Hypersensitivity, Delayed"[Mesh])) AND ("Genes"[Mesh] OR "Gene Knockdown Techniques"[Mesh] OR "Gene Knockout Techniques"[Mesh] OR "Gene Expression Profiling"[Mesh]) เมื่อวันที่ 14 สิงหาคม พ.ศ. 2555 พบ 7 การศึกษาซึ่งมีรายละเอียดของเนื้อหาที่เกี่ยวข้องดังนี้⁽¹¹⁻¹⁷⁾

1. ความชุกของการแพ้ Stevens-Johnson syndrome (SJS) และ Toxic epidermal necrolysis (TEN) ในคนไทยสูงถึงประมาณ 17 : 10,000 คนที่ได้รับยา ส่วนชาวยุโรป (Caucasian) มีเพียงประมาณ 1 – 6 : 10,000 คน ซึ่งในชาวเอเชียพบสูงกว่าชาวยุโรปถึงกว่า 10 เท่า
2. อุบัติการณ์ SJS/TEN ในประเทศไทยจากคดีฟ้องร้อง ไปยังสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) มีประมาณ 1,511 ราย ระหว่างปี พ.ศ. 2543 - 2552 และที่เป็นข่าวในสื่อมวลชน เช่น กรณีนางดอกกรัก ตาบอดจากการแพ้ยาแบบ SJS ในปี พ.ศ. 2548
3. ยาที่พบว่าทำให้แพ้ชนิด SJS/TEN ได้บ่อยในคนไทย ได้แก่ ยาปฏิชีวนะ (sulfadiazine, co-trimoxazole, amoxicillin) ยาแก้ชัก จากการศึกษาลายรายงานและจากการรายงานของ อย. ประเทศไทย พบว่า carbamazepine (CBZ) และ phenytoin (PHT) เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุด ยาลดยูริก (allopurinol) และยาแก้ปวดประเภท NSAIDS (ibuprofen, diclofenac) ซึ่งตรงกับรายงานในประเทศอื่น
4. จากข้อมูลการรวบรวมข้อมูลแบบ systematic review และ meta-analysis พบว่า ยีน HLA-B*5801 มีความสัมพันธ์กับการเกิด allopurinol-induced SJS/TEN อย่างชัดเจนและมีนัยสำคัญทางสถิติ

เอกสารอ้างอิง

1. Hamburger M, Baraf HS, Adamson TC, Basile J, Bass L, Cole B, et al. 2011 recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia. *Phys Sportsmed*. 2011;39(4):98-123.
2. Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, Zhang W, Doherty M, Seckl J, et al. Guidelines and Audit Working Group (SGAWG). Guideline for the management of gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(8):1372-4.
3. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conaghan P, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1312-24.
4. สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติภาวะกรดยูริกในเลือดสูง (Hyperuricemia) และโรคเก๊าท์ (Gout). กรุงเทพฯ : มปท. 2544.
5. M Reuters T. drug evaluation[online]. 2012 [updated 2012 Jan 30; cited 2012 May 30]; Available from: <http://www.thomsonhc.com/>.
6. Inokuchi T, Tsutsumi Z, Takahashi S, Ka T, Yamamoto A, Moriwaki Y, et al. Effects of benzbromarone and allopurinol on adiponectin in vivo and in vitro. *Horm Metab Res*. 2009;41(4):327-32.
7. Reinders MK, van Roon EN, Jansen TL, Delsing J, Griep EN, Hoekstra M, et al. Efficacy and tolerability of urate-lowering drugs in gout: a randomized controlled trial of benzbromarone versus probenecid after failure of allopurinol. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(1):51-6.
8. กระทรวงสาธารณสุข ศส. สรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ได้รับตั้งแต่ปี พ.ศ. 2552 – 2553 (2009 – 2010). กรุงเทพฯ : มปท. 2553.
9. Zhu Y, Pandya B, Choi H. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):3136-41.
10. สำนักงานสถิติแห่งชาติ ส. [online]. 2012 [updated 2012; cited 2012 Jun 14]; Available from: <http://popcensus.nso.go.th/>.
11. Profaizer T, Eckels D. HLA alleles and drug hypersensitivity reactions. *Int J Immunogenet*. 2012;39(1):99-105.
12. Bharadwaj M, Illing P, Theodossis A, Purcell AW, Rossjohn J, McCluskey J. Drug hypersensitivity and human leukocyte antigens of the major histocompatibility complex. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2012;52(401-31).
13. Somkrua R, Eickman E, Saokaew S, Lohitnavy M, Chaiyakunapruk N. Association of HLA-B*5801 allele and allopurinol-induced Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Genet*. 2011;12:118.
14. Kang H, Jee Y, Kim Y, Lee C, Jung J, Kim S, et al. Adverse Drug Reaction Research Group in Korea. Positive and negative associations of HLA class I alleles with allopurinol-induced SCARs in Koreans. *Pharmacogenet Genomics*. 2011;21(5):303-7.
15. Fernando S, Broadfoot A. Prevention of severe cutaneous adverse drug reactions: the emerging value of pharmacogenetic screening. *CMAJ*. 2010;182(5):476-80.
16. Kano Y, Hirahara K, Asano Y, Shiohara T. HLA-B allele associations with certain drugs are not confirmed in Japanese patients with severe cutaneous drug reactions. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(6):616-8.
17. Dainichi T, Uchi H, Moroi Y, Furue M. Stevens-Johnson syndrome, drug-induced hypersensitivity syndrome and toxic epidermal necrolysis caused by allopurinol in patients with a common HLA allele: what causes the diversity? *Dermatology*. 2007;215(1):86-8.