

บทคัดย่อ

โรคนี้วัวไคเป็นที่พบมากในประเทศไทยโดยเฉพาะในชนบท และเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของไทยเรื่อยมาจนถึงปัจจุบัน โรคนี้วัวไคจัดได้ว่าเป็นโรคที่รักษาไม่หายขาดและมีอัตราการเกิดนิวซ้ำสูงมาก ดังนั้น จึงจำเป็นที่จะต้องพัฒนาสำหรับการรักษาและป้องกันการเกิดนิวซ้ำ ในงานวิจัยนี้ คณะผู้วิจัยได้พัฒนาสูตรมะนาวผงขึ้นมาจากน้ำมะนาวสด เพื่อศึกษาความเป็นพิษในสัตว์ทดลอง

ผลการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1 พบว่าองค์ประกอบทางยาหลักในสูตรมะนาวผง คือ โพแทสเซียมและซิเทรต ปริมาณ 21 และ 63 มิลลิอิกควาเลนซ์ ตามลำดับ นอกจากนี้สูตรมะนาวผงยังมีสารต้านอนุมูลอิสระอีกหลายชนิด เช่น วิตามินซี โพลีฟีนอล และฟลาโวนอยด์ ผลการวิเคราะห์ระดับสารโลหะหนักในสูตรมะนาวผงพบว่ามีน้อยมากและไม่เกินมาตรฐานสากลที่ยอมรับกัน ค่า LD_{50} ในหนูมีค่ามากกว่า 10 กรัมต่อกิโลกรัม ซึ่งถือว่ามีความเป็นพิษต่ำมาก สำหรับผลการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ในอาสาสมัครสุขภาพดี จำนวน 13 ราย พบว่า หลังจากรับประทานสูตรมะนาวผง ค่า T_{max} ของปริมาณซิเทรตในปัสสาวะ เท่ากับ 7.31 ± 2.27 ชั่วโมง และปริมาณการคงอยู่ในร่างกายของซิเทรตเมื่อรับประทานสูตรมะนาวผงสูงกว่าการไม่ได้รับประทานอย่างมีนัยสำคัญ และที่สำคัญไม่พบผลข้างเคียงใดๆ จากการรับประทานสูตรมะนาวผง

ในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 เริ่มต้นรวบรวมผู้ป่วยเข้าโครงการทั้งหมด จำนวน 155 ราย แต่มีเพียง 84 ราย (ร้อยละ 54) ที่ภายหลังการผ่าตัดแล้วไม่มีนิวหลงเหลืออยู่และเข้าร่วมโครงการวิจัย สุ่มแบ่งกลุ่มผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยสูตรมะนาวผง (42 ราย) และยาหลอก (42 ราย) ผู้ป่วยที่ออกจากโครงการมีทั้งหมด 8 ราย (ร้อยละ 10) ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาครบ 6 เดือนมีจำนวน 65 ราย (ร้อยละ 77) โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับสูตรมะนาวผง 31 ราย และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 34 ราย และผู้ป่วยที่เหลืออีก 11 ราย (ร้อยละ 13) อยู่ระหว่างการติดตามให้ครบ 6 เดือน อายุและการกระจายตัวของเพศระหว่างกลุ่มที่ได้รับสูตรมะนาวผงและยาหลอกไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ในกลุ่มที่ได้รับสูตรมะนาวผงระดับซิเทรตในปัสสาวะและค่าความเป็นกรด-ด่างของปัสสาวะสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ขณะที่ระดับแคลเซียม ออกซาเลต และกรดยูริกในปัสสาวะลดลงอย่างมีนัยสำคัญหลังจากได้รับการรักษา 6 เดือน เมื่อเทียบกับก่อนการได้รับการรักษา สำหรับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกระดับแคลเซียมและกรดยูริกในปัสสาวะและปริมาตรปัสสาวะลดลงอย่างมีนัยสำคัญหลังจากได้รับยาหลอก 6 เดือน ระดับสารต้านอนุมูลอิสระรวมในปัสสาวะสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญภายหลังการรักษา 6 เดือนในทั้งสองกลุ่ม ขณะที่ระดับโปรตีนคาร์บอนิลในพลาสมาลดลงอย่างมีนัยสำคัญเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับสูตรมะนาวผง ไม่พบผลข้างเคียงใดๆ ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม นอกจากนี้ระดับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยสูตรมะนาวผงเพิ่มสูงขึ้นมากเมื่อเทียบกับก่อนการได้รับยาข้อสรุปในการศึกษานี้ พบว่า สูตรมะนาวผงมีความปลอดภัยสำหรับการบริโภคทั้งในคนปกติสุขภาพดีและในผู้ป่วยโรคนี้วัวไค เภสัชจลนศาสตร์บ่งชี้ว่าองค์ประกอบทางยาในสูตรมะนาวผงโดยเฉพาะซิเทรต ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายและขับออกไปในปัสสาวะ ซึ่งเป็นตำแหน่งของการออกฤทธิ์ในการป้องกันการเกิดนิว ผลการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 บ่งชี้ว่าการรักษาด้วยสูตรมะนาวผงเป็นเวลา 6 เดือน สามารถเพิ่มระดับซิเทรตในปัสสาวะ ทำให้ปัสสาวะเป็นด่างมากขึ้น และเพิ่มปริมาณการต้านอนุมูลอิสระได้อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งจะ

ช่วยในการลดความเสี่ยงต่อการเกิดนิวซ้ำได้ ดังนั้น เพื่อที่จะประเมินประสิทธิภาพของสูตรมะนาวผงในการลดอัตราการเกิดนิวซ้ำ จึงจำเป็นต้องอย่างยิ่งที่จะต้องทำการศึกษาต่อในการวิจัยทางคลินิกระยะที่ 3

คำสำคัญ: สูตรมะนาวผง, นิวไค, การศึกษาทางคลินิก, การรักษาด้วยยา, ภาวะซีเทรตในปัสสาวะต่ำ

Abstract

Kidney stone disease is endemic and has been a significant health problem in Thailand, especially in the rural communities. Kidney stone disease is considered as incurable condition, since it is highly recurrent. Therefore, to minimize its recurrent onset an effective prophylactic regimen needs to be developed. In this study, we developed lime powder regimen (LPR) from natural lime juice.

Preclinical study and phase 1 clinical trials reviewed the main pharmaceutical components in LPR were potassium (21 mEq) and citrate (63 mEq). In addition, LPR contained various amounts of antioxidants such as ascorbic acid, polyphenols and flavonoids. Toxic metals in LPR were undetectable or did not exceed the acceptable limits. Toxicity study in mice showed an LD₅₀ of > 10 g/kg, oral route. The pharmacokinetic study in 13 healthy volunteers revealed T_{max} of urinary citrate of 7.31 ± 2.27 hr after LPR consumption. Bioavailability of urinary citrate was significantly higher than the baseline without consumption of LPR. Any side effects and complaints were not found.

In phase 2 study, 155 nephrolithiasis patients were initially recruited. Only 84 patients (54%) met the criteria of post-operative stone-free condition and they were randomly allocated into two treatment arms, LPR (n = 42) and placebo (n = 42). Eight patients (10%) were dropout, 65 (77%) were completely treated for 6 months (31 for LPR and 34 for placebo), and 11 patients (13%) remained for continuing treatment. Age and gender distribution between LPR and placebo groups were not significantly different. In LPR group, urinary citrate and pH were significantly increased, while urinary calcium, oxalate and uric acid were reduced, after 6-month treatment compared to the pre-treatment baseline. In placebo group, urinary calcium, uric acid and volume were significantly reduced after the 6-month treatment. Urinary total antioxidant status was significantly increased for both LPR and placebo treatments whereas plasma protein carbonyl content was significantly reduced only in the LPR group. No adverse effect was found in both groups. Additionally, quality of life of the patients after 6-month LPR treatment was drastically increased compared to the pre-treatment baseline. In conclusion, LPR was warranted to be a safe regimen both in healthy and nephrolithiasis subjects. Pharmacokinetic profile showed that active components in LPR, particularly citrate were absorbed into the body and excreted to the urine, a site of action for preventing stone formation. The current data from phase 2 trial indicated that 6-month treatment of LPR delivered citraturic, urine alkalinizing and antioxidative effects in nephrolithiasis patients, and these medicinal effects reduced the propensity of kidney stone recurrence. Therefore, the phase 3 clinical trial needs to be further conducted to assess the efficacy of LPR treatment for reducing the recurrence rate.

Keywords: Lime powder regimen, kidney stone, clinical trial, medical treatment, hypocitraturia