



## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### 1. โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันที่มีการอักเสบของอวัยวะต่างๆ เกือบทั่วร่างกายอย่างเรื้อรัง ผู้ป่วยมักมาพบแพทย์ด้วยอาการปวด บวม กดเจ็บ บริเวณข้อ และอาการข้อฝืดขัดตอนเช้า ส่วนใหญ่จะมีอาการแบบค่อยเป็นค่อยไป โดยระยะเวลาของการเกิดโรคนานเป็นหลายสัปดาห์ถึงหลายเดือน (4,7,11,20) สาเหตุที่แท้จริงของการเกิดโรคไม่ทราบแน่ชัด ในปัจจุบันเชื่อว่าเกี่ยวข้องกับหลายปัจจัย อันได้แก่ พันธุกรรม ฮอริโมน สิ่งแวดล้อม และการติดเชื้อจากไวรัสเอปสไตน์ บาร์ (Epstein-Barr Virus: EBV) หรือแบคทีเรียไมโคพลาสมา (Mycoplasma bacteria) (2-4,8-9,11-12,14,19-20,47-48) การอักเสบของข้อสามารถเกิดได้เกือบทุกข้อของร่างกายที่เป็นข้อสมมาตร (Diathrodial joints) ได้แก่ ข้อมือและข้อมือ ข้อศอก ข้อไหล่ ข้อเข่า ข้อสะโพก ข้อเท้าและข้อมือเท้า และข้อกระดูกสันหลังส่วนคอ ส่วนใหญ่โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เป็นแล้วไม่หายขาด โดยความรุนแรงของการอักเสบมักเป็นมาสลับเป็นน้อย อาการนอกเหนือจากข้อ เช่น เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ (Pericarditis) หลอดเลือดอักเสบ (Vasculitis) เยื่อหุ้มปอดอักเสบ (Pericarditis) ปุ่มรูมาตอยด์ (Rheumatoid nodule) และอาการกระจกตาและเยื่อตาอักเสบ (Keratoconjunctivitis sicca)

พยาธิสภาพของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์คือเยื่อข้อมีการอักเสบ โดยระยะแรกของการเปลี่ยนแปลงพบว่าหลอดเลือดเล็กๆ ของเยื่อข้อมีการอุดตัน ทำให้เซลล์บุผนังหลอดเลือดบวม และเกิดช่องว่างระหว่างเซลล์บุผนังหลอดเลือด ร่วมกับมีการแบ่งตัวของเซลล์เยื่อข้อบริเวณฉิวระยะต่อมาพบว่าเซลล์เยื่อข้อมีการแบ่งตัวเพิ่มมากขึ้นเป็นหลายชั้น และมีหลอดเลือดมาเลี้ยงมากขึ้น ทำให้เยื่อข้อหนาตัวขึ้นและเบียดสิ่งที่อยู่ใกล้ทำให้กระดูกอ่อนและกระดูกที่อยู่ใกล้เคียงถูกทำลาย (2-4,19-20,47) จากการศึกษาพบอาการอักเสบของข้อได้หลายข้อในเวลาเดียวกัน ทำให้เชื่อว่ากลไกการเกิดโรคน่าจะเป็นสิ่งที่มาพร้อมกับกระแสเลือด และกระตุ้นให้ร่างกายมีการสร้างภูมิคุ้มกันหรือที่เรียกว่าแอนติบอดี (Antibody) ต่อเยื่อข้อและส่วนต่างๆ ของร่างกาย ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักตรวจพบรูมาตอยด์แฟกเตอร์ในเลือด (Rheumatoid Factor: RF) โดยทั่วไปพบได้ร้อยละ 60-85 ของผู้ป่วย และมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคที่รุนแรง (1,4,10-11,20) เซลล์ที่มีบทบาทสำคัญในกระบวนการเกิดโรค ได้แก่ มาโครฟาจ ลิมโฟไซต์ และเซลล์เยื่อข้อ (Synovocyte) เนื่องจากเซลล์เหล่านี้กระตุ้นให้มีการหลั่งไซโตไคน์หลายชนิดที่พบในกระบวนการอักเสบ อันได้แก่ ทูมอร์เนโครโทซิงแฟกเตอร์อัลฟา อินเตอร์ลิวคิน และอินเตอร์เฟียรอนแกมมา ร่วมกับหลังเอ็นไซม์

แมททอลโลโปรตีนเนส (Matrix Metalloproteinases: MMPs) ซึ่งสามารถย่อยกระดูกอ่อนและกระดูกให้กร่อนแห้วเสียหาย (2-4,14,19-20,47,48)

### 1.1 การรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

การรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มีจุดมุ่งหมายเพื่อควบคุมอาการข้ออักเสบ และปวดข้อคงการทำงานของข้อ หรือทำให้การทำงานของข้อกลับคืนสู่สภาพปกติ ป้องกันการทำลายข้อ และทำให้คุณภาพชีวิตดีขึ้น (3-4,7,11,15,18,20-22,49)

แนวทางการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มีหลายวิธี ได้แก่ การให้ความรู้ การพักผ่อน การทำกายภาพบำบัดและการบริหารข้อ การรักษาด้วยยา และการผ่าตัด (50) ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจร่างกาย และตรวจทางห้องปฏิบัติการ อันได้แก่ การตรวจนับเม็ดเลือดและเกล็ดเลือด การตรวจอัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง การตรวจการทำงานของตับและไต เพื่อประเมินการรักษาและติดตามการเกิดอาการไม่พึงประสงค์

การประเมินการรักษานิยมใช้เกณฑ์ของ ACR ซึ่งมีตัวชี้วัด 7 ตัว ประกอบด้วย จำนวนข้อกดเจ็บ จำนวนข้อบวม การประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ การประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย การประเมินอาการปวด การประเมินสภาวะทางสุขภาพ และอัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง (1-2,44) หรือใช้เกณฑ์ของ EULAR ซึ่งดูจาก DAS28 ที่ได้จากการคำนวณตัวชี้วัด 4 ตัว ได้แก่ จำนวนข้อกดเจ็บ (28 ข้อ) จำนวนข้อบวม (28 ข้อ) อัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง และการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย (4,45-46) โดยเกณฑ์ของ EULAR นั้นจะพิจารณาทั้งการเปลี่ยนแปลงของโรคและสภาวะของโรคในปัจจุบัน ต่างจากเกณฑ์ของ ACR ที่พิจารณาเฉพาะการเปลี่ยนแปลงของโรค (51)

### 1.2 การใช้ยารักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

ในช่วงก่อนปี พ.ศ. 2523 การใช้ยารักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จะเริ่มจากยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: NSAIDs) โดยจะเปลี่ยนชนิดของยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ไปเรื่อยๆ เพื่อหายาที่ผู้ป่วยตอบสนองได้ดี และสามารถควบคุมอาการอักเสบและปวดของข้อ สำหรับยาต้านรูมาติซึมที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคจะนำมาใช้เมื่อผู้ป่วยมีอาการรุนแรง หรือภายหลังการเปลี่ยนยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ไปหลายชนิดแต่ไม่สามารถควบคุมโรคได้ ข้อเริ่มถูกทำลาย หรือเกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของข้อ หรือต้องนำยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ (Corticosteroid) มาใช้ในรายที่ไม่สามารถควบคุมโรคได้ (1-4,12) จากการศึกษาในผู้ป่วยที่ข้อถูกทำลายหรือมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของข้อ พบว่ายาคอร์ติโคสเตียรอยด์ให้ผลการรักษาไม่ดีเท่าที่ควร เนื่องจากมีผู้ป่วยส่วนน้อยที่เข้าสู่ภาวะโรคสงบ นอกจากนี้ผู้ป่วยยังคงมีการอักเสบและการทำลายข้ออย่างต่อเนื่อง ดังนั้นในปัจจุบันจะพิจารณาให้ยาต้านรูมาติซึมที่ปรับ

เปลี่ยนการดำเนินโรคตั้งแต่ระยะแรกของการวินิจฉัยโรค เพื่อต้องการควบคุมการอักเสบของข้อให้  
ได้เร็วที่สุด ซึ่งสามารถช่วยป้องกันการเสียหายของข้อและความพิการได้ (3-4,21-22)

### 1.2.1 ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์

ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งเอนไซม์ไซโคลออกซีจีเนส  
(Cyclooxygenase: COX) จึงลดการสร้างสารพรอสตาแกรนดิน (Prostaglandin) ซึ่งเป็นสาร  
สำคัญในกระบวนการอักเสบ และยับยั้งเอนไซม์ไลโปออกซีจีเนส (Lipoxygenase) นอกจากนี้มีฤทธิ์  
ในการยับยั้งการกระตุ้นคอมพลีเมนต์ (Complement) และยับยั้งการสร้างสารซูเปอร์ออกไซด์  
(Superoxide) ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ตอบสนองต่อการรักษาดี โดยยาช่วยลดอาการ  
อักเสบ ได้แก่ อาการปวด บวม แดง ร้อน และการสูญเสียการทำงานที่ แต่ไม่มีหลักฐานยืนยันว่า  
สามารถช่วยเปลี่ยนแปลงการดำเนินของโรค ยาออกฤทธิ์เร็ว และพบว่าหลังจากหยุดใช้ยาจะทำให้  
อาการของโรคเป็นมากขึ้นในเวลาอันรวดเร็ว จึงนิยมใช้ร่วมกับยาด้านรูมาติซึมที่ปรับเปลี่ยนการ  
ดำเนินโรคหรือยากอร์ติโคสเตียรอยด์ (1,7,11,15-16,20,47,52-53)

ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์แต่ละชนิด มีผลต่อผู้ป่วยแต่ละรายแตกต่างกัน  
ทั้งในด้านของประสิทธิผลและการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย คือ  
อาการของระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน แสบท้อง ปวดแสบยอดอก หรือแผลใน  
กระเพาะอาหาร โดยผู้ป่วยมีอุบัติการณ์ของการเกิดแผลในกระเพาะอาหาร เลือดออกในกระเพาะ  
อาหาร และกระเพาะอาหารทะลุมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้ยาประมาณ 1.5-4 เท่า และอุบัติการณ์จะ  
เพิ่มขึ้นตามระยะเวลาของการใช้ยา (20,54-55) โดยพบได้ร้อยละ 1-2 และร้อยละ 2-4 ในผู้ป่วย  
ที่ได้รับยาเป็นเวลา 3 เดือน และ 1 ปี ตามลำดับ (56) และผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มีโอกาส  
เกิดแผลในกระเพาะอาหารเป็น 2 เท่าของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน (5) นอกจากนี้พบว่ายาต้านการ  
อักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วย  
ปัญหาเลือดออกในกระเพาะอาหารร้อยละ 5-10 (57) ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์  
ได้แก่ ผู้สูงอายุ การใช้ยากอร์ติโคสเตียรอยด์หรือยากันการแข็งตัวของเลือดร่วม การใช้ยาต้านการ  
อักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ในขนาดสูงหรือใช้หลายชนิดร่วม ประวัติการเป็นโรคแผลหรือเลือดออก  
ในทางเดินอาหาร (15,58-59) มีการศึกษาพบว่าร้อยละ 31 ของมูลค่าการรักษาในผู้ป่วยโรคข้อ  
อักเสบรูมาตอยด์เป็นค่าใช้จ่ายสำหรับการป้องกัน และรักษาอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดิน  
อาหาร (59) ส่วนการศึกษาผลของโรเฟคอกซิบ (Rofecoxib) ต่อการเกิดแผลในกระเพาะอาหารใน  
ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ พบว่าผู้ป่วยเสียชีวิตจากภาวะหลอดเลือดหัวใจอุดตันเพิ่มมากขึ้น  
(60) ยาอาจทำให้การทำงานของไตบกพร่องหรือเกิดภาวะไตวาย (61-62) โดยปัจจัยเสี่ยง ได้แก่  
ผู้สูงอายุ การใช้ยาขับปัสสาวะร่วม ประวัติการเป็นโรคไต โรคตับ หรือโรคหัวใจและหลอดเลือด

(15,58) การค่อยๆ ปรับเพิ่มขนาดยาสามารถช่วยป้องกันการเกิดพิษต่อไต นอกจากนี้ยาเกิดพิษต่อเซลล์ตับโดยทำให้เพิ่มระดับของเอนไซม์ทรานซามิเนส (Transaminase) ซึ่งจะกลับเป็นปกติหลังจากหยุดใช้ยา ส่วนภาวะตับไม่ทำงานพบได้น้อยมาก

อาการไม่พึงประสงค์เกิดเนื่องจากยับยั้งเอนไซม์ไซโคลออกซีจีเนส-2 ซึ่งมีการสร้างเมื่อมีการอักเสบเกิดขึ้น และเอนไซม์ไซโคลออกซีจีเนส-1 ซึ่งมีในภาวะปกติ ทำหน้าที่ในการสร้างเยื่อเมือกของกระเพาะอาหาร ควบคุมปริมาณเลือดที่ไหลผ่านไต และทำให้เกิดเลือดจับตัว ในปัจจุบันจะให้ความสำคัญกับยาที่ยับยั้งเอนไซม์ไซโคลออกซีจีเนส-2 เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว Silverstein FE และคณะ (63) ทำการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของระบบทางเดินอาหารของซีสลิกอกซิบ (Celecoxib) 200 มก. วันละ 2 ครั้ง กับไอบูโพรเฟน (Ibuprofen) 800 มก. วันละ 3 ครั้ง หรือไดโคลฟีแนค (Diclofenac) 75 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 6 เดือน ในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมหรือโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ซีสลิกอกซิบ และไอบูโพรเฟนหรือไดโคลฟีแนค เกิดแผลในกระเพาะอาหารร้อยละ 0.76 และ 1.45 ตามลำดับ ขณะที่การศึกษาของ Goldstein JI และคณะ (64) พบว่าอุบัติการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของระบบทางเดินอาหารในผู้ป่วยที่ได้ซีสลิกอกซิบ 200 มก. วันละ 2 ครั้ง หรือนาพรอกเซน (Naproxen) 500 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ มีค่าร้อยละ 9 และ 41 ตามลำดับ ส่วนการศึกษาของ Gatta L และคณะ (65) ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 50 ปี ติดตามเป็นเวลา 9 เดือน พบว่าการใช้โรฟีคอกซิบ 50 มก. วันละ 1 ครั้ง และนาพรอกเซน 500 มก. วันละ 2 ครั้ง มีอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของระบบทางเดินอาหารร้อยละ 2.1 และ 4.5 ตามลำดับ

เนื่องจากต้องใช้ยาติดต่อกันเป็นเวลานาน จึงควรพิจารณาเลือกใช้อย่างรอบคอบ โดยดูความเหมาะสมจากประสิทธิผลของยา โรคร่วมที่ผู้ป่วยมี ความทนต่อการใช้ยา และราคา ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน เนื่องจากมีส่วนส่งเสริมให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ของระบบทางเดินอาหารเพิ่มมากขึ้น และไม่ควรเปลี่ยนชนิดของยาเร็วเกินไป นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ได้รับยาเป็นเวลานานควรมีการตรวจนับเม็ดเลือดและความเข้มข้นของเลือด ตรวจการทำงานของตับและไต และตรวจอุจจาระดูเลือดออกในกระเพาะอาหาร (4)

### 1.2.2 ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์

ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์มีผลต่อตัวรับสเตียรอยด์ที่อยู่บนนิวเคลียส ส่งผลให้อัตราการสร้างโปรตีนในเซลล์มีการเปลี่ยนแปลง ยับยั้งการแบ่งตัวและการทำงานของลิโฟไซด์ ยับยั้งการเคลื่อนที่ของนิวโทรฟิลและโมโนไซต์ไปสู่ตำแหน่งที่มีการอักเสบ ยับยั้งการสังเคราะห์ฮัยโดคอร์ติซอล และยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ฟอสโฟลิเปสเอ-2 (Phospholipase A<sub>2</sub>: PA<sub>2</sub>) จึงช่วยชะลอการ

ทำลายและลดการอักเสบของข้อ ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์ค่อนข้างเร็ว แต่อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ยังคงมีการเปลี่ยนแปลงของข้อที่แย่งและเกิดความพิการของข้อ (1,4,7, 11-12,66)

การรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ นิยมใช้ยาต้านรูมาติซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคร่วมกับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ (67) โดยประสิทธิภาพในการลดการอักเสบขึ้นกับขนาด ความถี่ และระยะเวลาของการใช้ยา การฉีดยาเข้าข้อเมื่อมีการอักเสบเฉพาะข้อใดข้อหนึ่งอย่างรุนแรงเป็นสิ่งที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัย แต่สามารถบรรเทาอาการได้เพียงชั่วคราว (7) สำหรับผู้ป่วยที่ใช้ยาติดต่อเป็นระยะเวลานาน การหยุดใช้ยาต้องลดขนาดลงช้าๆ ใช้เวลาเป็นเดือนถึงหลายเดือน การใช้ยาในขนาดสูงและติดต่อเป็นเวลานานมักจะทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ อันได้แก่ ระดับน้ำตาลในเลือดสูง กระดูกพรุน ต้อกระจก อาการของระบบทางเดินอาหาร และกลุ่มอาการคุชชิง (Cushing's Syndrome) คือลำตัวอ้วน แต่แขน-ขาไม่อ้วน ความดันโลหิตสูง อ่อนเพลีย ขนตามตัว ผิวหนังแตก และบวม (66) การศึกษาของ Sagg KG และคณะ พบว่ายาคอร์ติโคสเตียรอยด์จะเพิ่มโอกาสเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของระบบทางเดินอาหารเป็น 2 เท่า ของยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ และผู้ป่วยที่ใช้ยาร่วมกันจะเพิ่มโอกาสเสี่ยงมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ใช้ยาประมาณ 4 เท่า (68) ปัจจุบันแนะนำให้ใช้เพรดนิโซโลนขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 10 มก.ต่อวัน ร่วมกับแคลเซียม 1500 มก. และวิตามินดี 400-800 หน่วยสากล (7,11,18) นอกจากนี้พบว่าการใช้เพรดนิโซโลนขนาดต่ำกว่า 7.5 มก.ต่อวัน หรือการรับประทานยารวันละครั้งในตอนเช้า จะทำให้ผู้ป่วยสูญเสียเนื้อกระดูกน้อยลง (15,20)

การศึกษากการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์รับประทานในระยะสั้นและกลาง พบว่าการใช้เพรดนิโซโลนขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 15 มก.ต่อวัน ให้ประสิทธิผลของการรักษาดีกว่ายาหลอก โดยผู้ป่วยมีจำนวนข้อกดเจ็บ จำนวนข้อบวม และอัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดงลดลง (69) นอกจากนี้การศึกษาในระยะยาว พบว่าผู้ป่วยที่ได้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์มีการตอบสนองต่อการรักษาดีกว่าแอสไพริน (Aspirin) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งอาการแสดงทางคลินิกและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (70)

Harris ED และคณะ (71) ศึกษาผลของการเพิ่มเพรดนิโซโลน 5 มก.ต่อวัน ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ และยาต้านรูมาติซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในขนาดคงที่ ผลการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างผู้ป่วยที่ได้เพรดนิโซโลนและยาหลอก แต่ผู้ป่วยกลุ่มเพรดนิโซโลนจะมีการกำเริบของโรคอย่างชัดเจนเมื่อหยุดใช้ยาอย่างทันที การศึกษาของ Kirwan JR และคณะ (72) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์และยาต้านรูมาติซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค ผลการศึกษาพบว่าเพรดนิโซโลนช่วยลดค่าความรุนแรงของอาการกดเจ็บของข้อ และอาการปวด ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่

ระยะเวลา 3 เดือน แต่เมื่อติดตามเป็นระยะเวลา 2 ปี ผลดีของการใช้ยาจะค่อยๆ หายไป แต่ที่ระยะเวลา 2 ปี พบว่ายาค่อยๆ ช่วยชะลอการเปลี่ยนแปลงของภาพถ่ายรังสีได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่การศึกษาของ Capell HA และคณะ (73) เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของเพรดนิโซโลน 7 มก.ต่อวัน และยาหลอก เป็นระยะเวลา 2 ปี พบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มยา ทั้งคะแนนภาพถ่ายรังสี อาการแสดงทางคลินิก และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

นอกจากนี้ Van Gestel AM และคณะ (74) ทำการศึกษาผลของการใช้เพรดนิโซโลน 10 มก.ต่อวัน ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเกลือทองชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ผลการศึกษาพบว่าที่ระยะเวลา 1 สัปดาห์ ผู้ป่วยกลุ่มเพรดนิโซโลนมีอาการดีกว่ายาหลอก และเมื่อค่อยๆ ลดขนาดของเพรดนิโซโลนลงอย่างช้าๆ ในผู้ป่วยกลุ่มที่ตอบสนองดีต่อการรักษา พบว่าผู้ป่วยมีการกำเริบของข้อเป็นส่วนใหญ่ การศึกษาของ Gotsche PC และคณะ (75) เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในขนาดสมมูลของเพรดนิโซโลนน้อยกว่า 15 มก.ต่อวัน กับยาหลอกหรือยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ พบว่าเพรดนิโซโลนช่วยลดค่าความรุนแรงของอาการกดเจ็บของข้อและอาการปวด และช่วยเพิ่มแรงบีบมือได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่พบว่าเพรดนิโซโลนช่วยลดค่าความรุนแรงของอาการกดเจ็บของข้อและอาการปวดได้มากกว่ายาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

### 1.2.3 ยาด้านภูมิคุ้มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค

ยาด้านภูมิคุ้มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค เป็นยาที่มีคุณสมบัติในการช่วยชะลอและควบคุมการลุกลามของโรค ทำให้ป้องกันและชะลอการทำลายข้อ คงการทำงานของข้อ และทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น ยากลุ่มนี้ไม่มีผลในการลดอาการปวดและอักเสบของข้อโดยตรง แต่จะยับยั้งการทำงานของลิโฟไซต์และมาโครฟาจ ทำให้การหลั่งสารเคมีที่มีส่วนร่วมในกระบวนการอักเสบลดลง จึงช่วยลดปริมาณความต้องการยาคอร์ติโคสเตียรอยด์และยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ของผู้ป่วย (1,4-6,15,76) ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์ช้า ใช้เวลาเป็นเดือนถึงหลายเดือนก่อนจะเริ่มเห็นผลการตอบสนองต่อการรักษา ดังนั้นระหว่างเริ่มการรักษาผู้ป่วยต้องให้ความร่วมมือเพื่อรอการตอบสนองของยา ยาที่สำคัญได้แก่ เมโทเทรกเซท ยาด้านมาลาเรีย ซัลฟาซาลาซีน ลีฟูนไมด์ เกลือทอง และดี-เพนซิลลามีน (1,4-6,11-12,15,66) เนื่องจากยากลุ่มนี้มีหลายชนิด แต่ละชนิดมีประสิทธิผลและอาการไม่พึงประสงค์แตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 1 (15) รวมถึงราคายาก็แตกต่างกันมาก และผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยาอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานาน ดังนั้นการเลือกใช้ต้องพิจารณาอย่างรอบคอบ การเปลี่ยนชนิดของยาเร็วเกินไปจะทำให้ได้ผลการรักษาไม่ดีเท่าที่ควร เพราะเมื่อเปลี่ยนยาชนิดใหม่ก็เหมือนกับการเริ่มต้นใหม่

จากการศึกษาผลของการใช้ยาต้านรูมาติซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ พบว่าเมโทเทรกเซท ซัลฟาซาลาซีน และดี-เพนิซิลลามีน มีประสิทธิผลเทียบเท่ากัน แต่เมื่อเปรียบเทียบระหว่างประสิทธิผลและอาการไม่พึงประสงค์ พบว่ายาที่ควรพิจารณาเลือกใช้ได้แก่ เมโทเทรกเซท ยาต้านมาลาเรีย และซัลฟาซาลาซีน (44,77-78) ยาต้านรูมาติซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคสามารถควบคุมโรคได้ดีเฉพาะช่วงแรกของการรักษา เนื่องจากมีผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 50 ต้องหยุดใช้ยาภายในเวลา 4-5 ปี เพราะการรักษาไม่มีประสิทธิผล และเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาร้อยละ 37 และ 29 ตามลำดับ (30,76,79-80) ในปัจจุบันไม่มียาชนิดใดชนิดหนึ่งที่สามารถทำให้โรคเข้าสู่ภาวะสงบ จำเป็นต้องใช้หลายชนิดร่วมกัน ยาที่นิยมใช้ร่วมกันคือ เมโทเทรกเซท ยาต้านมาลาเรีย และซัลฟาซาลาซีน (78)

แนวทางการใช้ยาต้านรูมาติซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมียังนี้

- Parallel approach คือ การใช้ยาต้านรูมาติซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค 2 ชนิดพร้อมกันตั้งแต่เริ่มการวินิจฉัยโรคและให้ไปตลอด
- Step-up approach คือ การใช้ยาต้านรูมาติซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค 1 ชนิดในระยะเริ่มแรก เมื่อไม่สามารถควบคุมโรคได้จึงเพิ่มยาต้านรูมาติซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคอีกชนิดเข้าไปเสริม
- Step-down approach คือ การใช้ยาต้านรูมาติซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค 2 ชนิด หรือมากกว่าตั้งแต่เริ่มการวินิจฉัยโรค เมื่ออาการของโรคดีขึ้นจึงลดยาต้านรูมาติซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคออกทีละชนิด
- Step-down bridge approach คือ การใช้ยาต้านรูมาติซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคหลายชนิดร่วมกับยากอร์ติโคสเตียรอยด์เพื่อให้ยาออกฤทธิ์ได้เร็ว และเมื่อโรคสงบแล้วจึงหยุดใช้ยากอร์ติโคสเตียรอยด์

ตารางที่ 1 ขนาด ประสิทธิภาพ อาการไม่พึงประสงค์ และการตรวจเพื่อประเมินอาการไม่พึงประสงค์ของยาต้านรูมาติซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค

ยา	ขนาด	ประสิทธิภาพ	อาการไม่พึงประสงค์	การตรวจ
Chloroquine Hydroxychloroquine	200 มก.ต่อวัน 200-400 มก.ต่อวัน	++	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ระบบทางเดินอาหาร</li> <li>• ระบบผิวหนัง</li> <li>• ระบบประสาท</li> <li>• ระบบโลหิต</li> <li>• อาการตาพร่ามัว ตาบอด</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ตรวจนับเม็ดเลือด หน้าที่ตับและไตทุก 3-6 เดือน</li> <li>• ตรวจวัดลานสายตาทุก 6 เดือน</li> </ul>
Methotrexate	7.5-15 มก. ต่อสัปดาห์	+++	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ระบบทางเดินอาหาร</li> <li>• ระบบโลหิต</li> <li>• ระบบทางเดินหายใจ</li> <li>• ตับ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ตรวจนับเม็ดเลือด หน้าที่ตับและไตทุก 1-2 เดือน</li> <li>• ตรวจภาพรังสีปอดเป็นค่าพื้นฐาน</li> </ul>
Sulfasalazine	500-2000 มก.ต่อวัน	+++	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ระบบทางเดินอาหาร</li> <li>• ระบบโลหิต</li> <li>• ระบบประสาท</li> <li>• ระบบผิวหนัง</li> <li>• ตับ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ตรวจนับเม็ดเลือด หน้าที่ตับและไตทุก 2-4 สัปดาห์ ในช่วง 3 เดือนแรกของการรักษา หลังจากนั้นตรวจทุก 1-3 เดือน</li> </ul>
Leflunomide	100 มก. นาน 3 วัน ตามด้วย 20 มก.ต่อวัน	+++	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ระบบทางเดินอาหาร</li> <li>• ระบบโลหิต</li> <li>• ระบบผิวหนัง</li> <li>• ตับ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ตรวจนับเม็ดเลือด หน้าที่ตับและไตทุก 2 สัปดาห์ ในช่วง 3 เดือนแรกของการรักษา หลังจากนั้นตรวจทุก 1-3 เดือน</li> </ul>

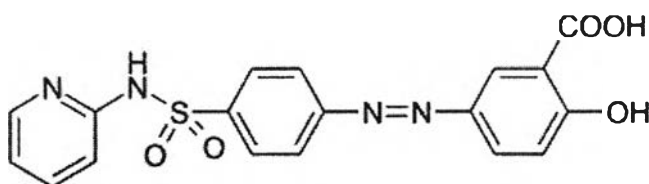


## 2. ยาซัลฟาซาลาซีนในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

ในปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุของการเกิดโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่แน่ชัด แต่เชื่อว่าการติดเชื่อเป็นสาเหตุหนึ่ง จึงมีการนำยาซัลฟาซาลาซีนมาใช้ในการรักษาโรค นอกจากนี้ยาจะมีฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย และด้านการอักเสบแล้ว (28-29) ยังมีฤทธิ์ปรับเปลี่ยนระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายด้วย (28,30,49,83-90)

### 2.1 เกสัชวิทยาของยาซัลฟาซาลาซีน

ยาซัลฟาซาลาซีนถูกค้นคิดโดยศาสตราจารย์นันนา สวตซ์ (Nanna Svartz) ในปี พ.ศ. 2481 โครงสร้างของยาเป็นสารประกอบเฮโรของซัลฟาไพริดีน ซึ่งเป็นยาปฏิชีวนะ และ 5-อะมิโนซาลิไซลิก แอซิด ซึ่งเป็นยาด้านการอักเสบ (3-4,28-30) ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 โครงสร้างของยาซัลฟาซาลาซีน

#### 2.1.1 เกสัชจลนศาสตร์

ยาซัลฟาซาลาซีนไม่ละลายในน้ำและกรดอ่อน และการสลายพันธะของยาต้องใช้ต่างร่วมกับเอนไซม์เอโซรีดักเตส (Azo Reductase) ของแบคทีเรียในลำไส้ใหญ่ในการทำปฏิกิริยา จึงไม่มีการเปลี่ยนแปลงของยาในกระเพาะอาหาร (30,81) ในประเทศสหรัฐอเมริกาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จะได้รับยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ดละลายในลำไส้ เพื่อลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของระบบทางเดินอาหาร เนื่องจากยาทำให้เกิดการระคายเคืองต่อเยื่อเมือกของกระเพาะอาหารโดยตรง (34)

ยาซัลฟาซาลาซีนถูกดูดซึมอย่างช้าๆ บริเวณลำไส้เล็กร้อยละ 10-30 ส่วนที่เหลือจะถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์เอโซรีดักเตสของแบคทีเรียในลำไส้ใหญ่ ได้ซัลฟาไพริดีนซึ่งถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายเกือบทั้งหมด ขณะที่ 5-อะมิโนซาลิไซลิก แอซิด มีการดูดซึมน้อยมาก (3-4,28-29) การรับประทานยาซัลฟาซาลาซีน 2 กรัมต่อวันจะตรวจพบระดับของยาซัลฟาซาลาซีนในพลาสมาภายใน 1-2 ชั่วโมง และพบความเข้มข้นสูงสุดของยาซัลฟาซาลาซีนที่ 2-9 ชั่วโมง ส่วนระดับของซัลฟาไพริดีนจะตรวจพบหลังจากรับประทานยาประมาณ 6 ชั่วโมง เนื่องจากเป็นเวลาของการเคลื่อนที่ของอาหารสู่ลำไส้ใหญ่ ซึ่งเป็นบริเวณที่มีการเปลี่ยนแปลงของยาโดยเอนไซม์เอโซรีดักเตส

ของแบคทีเรีย พบความเข้มข้นสูงสุดของซัลฟาไพริดีนที่ 14 และ 20 ชั่วโมง หลังรับประทานยา ซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ดและชนิดเม็ดละลายในลำไส้ตามลำดับ (34,37,49)

ยาซัลฟาซาลาซีนที่ถูกดูดซึมจะจับกับโปรตีนและกระจายไปทั่วร่างกาย แต่ไม่ผ่านเยื่อหุ้มสมอง ทั้งซัลฟาซาลาซีนและซัลฟาไพริดีนสามารถผ่านรกและน้ำนม พบความเข้มข้นของซัลฟาไพริดีนในน้ำนมประมาณร้อยละ 40 ของความเข้มข้นที่พบในพลาสมา (49) ซัลฟาซาลาซีนทั้งหมดถูกขับออกในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงทางปัสสาวะ มีค่าครึ่งชีวิต 6-11 ชั่วโมง แต่ซัลฟาไพริดีนถูกขับออกในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงทางปัสสาวะร้อยละ 7.8-18 ของปริมาณยาทั้งหมด ส่วนที่เหลือจะถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับด้วยปฏิกิริยาอะซิติลเลชัน (Acetylation) และออกซิเดชัน (Oxidation) กลายเป็นเอ็น-อะซิติล-ซัลฟาไพริดีน (N-acetyl-sulfapyridine) อะซิติล-ซัลฟาไพริดีน-โอ-กลูคูโรไนด์ (Acetyl-sulfapyridine-O-glucuronide) และซัลฟาไพริดีน-โอ-กลูคูโรไนด์ (Sulfapyridine-O-glucuronide) โดยผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงของยาเร็วและช้ามีค่าครึ่งชีวิต 5.5-15 และ 15.3-21 ชั่วโมง ตามลำดับ (28,30,49) ผลการศึกษาค่าชีวอนุเคราะห์ของยาซัลฟาซาลาซีนพบว่ายาชนิดเม็ดและชนิดเม็ดละลายในลำไส้มีค่าร้อยละ 93 และ 66 ตามลำดับ (34,37,49) ในผู้สูงอายุพบว่าค่าครึ่งชีวิตของซัลฟาซาลาซีนจะเพิ่มขึ้นเล็กน้อย แต่ค่าครึ่งชีวิตของซัลฟาไพริดีน ความเข้มข้นของซัลฟาซาลาซีน และความเข้มข้นของซัลฟาไพริดีนไม่มีการเปลี่ยนแปลง จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้สูงอายุ (49)

จากการศึกษาประสิทธิผลและอาการไม่พึงประสงค์ของยาซัลฟาซาลาซีน พบว่ามีความสัมพันธ์กับความเข้มข้นของซัลฟาไพริดีนที่ไม่เปลี่ยนแปลงหรือซัลฟาไพริดีนทั้งหมด (34) แต่ไม่สัมพันธ์กับความเข้มข้นของซัลฟาซาลาซีน หรือ 5-อะมิโนซาลิไซลิก แอซิด (32-34,36) นอกจากนี้มีการศึกษาพบว่า ความเข้มข้นของซัลฟาไพริดีนและซัลฟาซาลาซีนในน้ำไขข้อมีค่าใกล้เคียงกับในพลาสมา (35) จึงเชื่อว่าสารที่ออกฤทธิ์ในการควบคุมการอักเสบของโรคคือ ซัลฟาไพริดีนและซัลฟาซาลาซีน (28,33,36)

## 2.1.2 กลไกการออกฤทธิ์ในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

### 2.1.2.1 ฤทธิ์ยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย (Antibacterial Effect) (29-30)

ซัลฟาไพริดีนเป็นยาปฏิชีวนะกลุ่มซัลโฟนาไมด์ (Sulfonamide) มีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบ

### 2.1.2.2 ฤทธิ์ต้านการอักเสบ (Anti-Inflammatory Effects) (28,49,82-85)

ยามีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไซโคลออกซีจีเนสเล็กน้อย แต่เด่นในการยับยั้งเอนไซม์ฟอสโฟลิเปสเอ-2 จึงลดการสร้างสารกลุ่มพรอสตามอยด์ (Prostanoids) ได้แก่ ลิวโคโทรอีนบี-4

(Leukotriene B<sub>4</sub>: LTB<sub>4</sub>) ทромบอกเซนเอ-2 (Thromboxane A<sub>2</sub>: TA<sub>2</sub>) และ 5-ไฮดรอกซีไอโคซาเททราเอโนอิก แอซิด (5-Hydroxyeicosatetraenoic Acid: 5-HETE) นอกจากนี้มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของแกรนูโลไซต์ในการผลิตซูปเปอร์ออกไซด์ และยับยั้งการแบ่งตัวของไฟโบรบลาสต์ (Fibroblast)

### 2.1.2.3 ฤทธิ์ปรับเปลี่ยนระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (Immunomodulatory Effects) (28,30,49,83-90)

ยามีฤทธิ์ลดการกระตุ้นลิโฟไซต์ และยับยั้งการแบ่งตัวของลิโฟไซต์ที่ถูกกระตุ้น จึงลดการสร้างรูมาตอยด์แฟคเตอร์ และอิมมูโนโกลบูลิน (Immunoglobulin: Ig) ลดการผลิตและหลั่งไซโตไคนท์ ได้แก่ อินเตอร์ลิวคิน-8 (IL-8) อินเตอร์ลิวคิน-1 อัลฟา (IL-1 $\alpha$ ) อินเตอร์ลิวคิน-1 เบต้า (IL-1 $\beta$ ) โกรทรีเรทเทจอินโปรตีนอัลฟา (Growth-Related Gene Product Alpha: GRP $\alpha$ ) และโมโนไซต์เคมีคัททิกโปรตีน-1 (Monocyte Chemotactic Protein-1: MCP-1) นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของมาโครฟาจทำให้ลดการผลิตทูมอร์เนโครไลซิ่งแฟคเตอร์อัลฟา

## 2.2 ผลการรักษาทางคลินิก

### 2.2.1 เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมยาหลอก

จากการศึกษาประสิทธิผลของยาซัลฟาซาลาซีนเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมยาหลอก ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีภาวะโรคกำเริบ พบว่ายาซัลฟาซาลาซีนเป็นยาต้านรูมาติซึมที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคอย่างมีประสิทธิภาพ ดังแสดงในตารางที่ 2

การศึกษาของ Pullar T และคณะ (91) ปี ค.ศ.1983 ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ และมีภาวะโรคกำเริบ ผู้ป่วยได้รับยาซัลฟาซาลาซีน 3 กรัมต่อวัน หรือยาหลอก ติดตามผลเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มยาซัลฟาซาลาซีนมีอัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง ค่าความรุนแรงของอาการกดเจ็บข้อ (Articular Index) และแรงบีบมือแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยที่หยุดใช้ยาเนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาซัลฟาซาลาซีน และการรักษาไม่มีประสิทธิผลจากยาหลอก มีค่าร้อยละ 40 และ 53 ตามลำดับ

Pinals RS และคณะ (92) ปี ค.ศ.1986 ศึกษาในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีระยะเวลาของการเป็นโรคมานานกว่า 6 เดือน มีการใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ในขนาดคงที่เป็นเวลาอย่างน้อย 1 เดือน และมีภาวะโรคกำเริบ โดยมีจำนวนข้อบวมอย่างน้อย 6 ข้อ ร่วมกับมีคุณสมบัติเข้าตามเกณฑ์ 2 ใน 3 ข้อ ได้แก่ จำนวนข้อกดเจ็บมากกว่าหรือเท่ากับ 9 ข้อ ระยะเวลาข้อฝืดขัดตอนเช้ามากกว่าหรือเท่ากับ 45 นาที หรืออัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง

มากกว่าหรือเท่ากับ 28 มม.ต่อชั่วโมง ไม่มีการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์และยาต้านรูมาติซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคภายใน 2 และ 3 เดือน ตามลำดับ ก่อนเข้าร่วมการวิจัย ติดตามผลเป็นระยะเวลา 15 สัปดาห์ โดยผู้ป่วยได้ยาซัลฟาซาลาซีน 3 กรัมต่อวัน 50 ราย และยาหลอก 36 ราย พบว่าผู้ป่วยมีจำนวนข้อกดเจ็บและข้อบวม คะแนนข้อกดเจ็บและข้อบวม และแรงบีบมือแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอกในสัปดาห์ที่ 9 ขณะที่ระยะเวลาข้อฝืดขัดตอนเช้า และการประเมินอาการปวดพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 12

Pullar T และคณะ (93) ปี ค.ศ.1987 ศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ และมีภาวะโรคกำเริบ โดยผู้ป่วยได้ยาซัลฟาซาลาซีน 1.5 และ 3 กรัมต่อวัน จำนวน 50 และ 100 ราย ตามลำดับ ติดตามผลเป็นระยะเวลา 2 ปี ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมีอัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง ค่าความรุนแรงของอาการกดเจ็บของข้อ อาการปวด ระยะเวลาข้อฝืดขัดตอนเช้า และแรงบีบมือดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 12 และชะลอการเปลี่ยนแปลงของภาพถ่ายรังสีบริเวณมือได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระยะเวลา 2 ปี

การศึกษาของ Chalmers IM และคณะ (94) ปี ค.ศ.1990 ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์หรือยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดต่ำในขนาดคงที่ ไม่มีการใช้ยาต้านรูมาติซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคภายในเวลา 3 เดือนก่อนเข้าร่วมการวิจัย โดยผู้ป่วยได้ยาซัลฟาซาลาซีน 2 กรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 1 ปี พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาอย่างน้อย 16 สัปดาห์มีค่าความรุนแรงของอาการกดเจ็บของข้อ จำนวนข้อกดเจ็บ จำนวนข้อบวม และระยะเวลาข้อฝืดขัดตอนเช้าดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ที่ระยะเวลา 1 ปี ไม่พบความสัมพันธ์ของการตอบสนองทางคลินิก การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และความเข้มข้นของยาในซีรัม

The Australian Multicentre Clinical Trial Group (95) ปี ค.ศ.1992 ศึกษาในผู้ป่วยที่มีระยะเวลาของการเป็นโรคน้อยกว่า 1 ปี ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของภาพถ่ายรังสีข้อมือและเท้า ติดตามผลเป็นระยะเวลา 6 เดือน โดยผู้ป่วยได้ยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ดละลายในลำไส้ 2 กรัมต่อวัน 53 ราย และยาหลอก 52 ราย พบว่าผู้ป่วยมีอัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง จำนวนข้อกดเจ็บ จำนวนข้อบวม ค่าความรุนแรงของอาการกดเจ็บของข้อ และรูมาตอยด์แฟกเตอร์ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบความแตกต่างในหัวข้อการประเมินอาการปวด ระยะเวลาข้อฝืดขัดตอนเช้า และการประเมินคุณภาพชีวิต สำหรับผลของภาพถ่ายรังสีไม่พบความแตกต่างกัน แต่ผู้ป่วยกลุ่มยาซัลฟาซาลาซีนมีแนวโน้มของการเปลี่ยนแปลงน้อยกว่า

Hannonen P และคณะ (96) ปี ค.ศ.1993 ศึกษาในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีระยะเวลาของการเป็นโรคน้อยกว่า 1 ปี และมีภาวะโรคกำเริบ โดยมีคุณสมบัติเข้าตามเกณฑ์ 2 ใน 3 ข้อ ได้แก่ อัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดงมากกว่า 20 มม.ต่อชั่วโมง จำนวนข้ออักเสบ

มากกว่า 6 ชั่วโมง หรือระยะเวลาข้อผิดพลาดตอนเช้ามากกว่า 45 นาที และไม่เคยมียาต้านอนุมูลอิสระที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค ผู้ป่วยสามารถใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ หรือเพรดนิโซโลน น้อยกว่า 7.5 มก.ต่อวัน ในขนาดคงที่ไม่น้อยกว่า 2 สัปดาห์ ก่อนเข้าร่วมการวิจัย ติดตามผลเป็นระยะเวลา 48 สัปดาห์ โดยผู้ป่วยได้ยาซัลฟาซาลาซีน 2 กรัมต่อวัน 36 ราย และยาหลอก 40 ราย ผลการศึกษาพบว่าในสัปดาห์ที่ 0 ผู้ป่วยกลุ่มยาซัลฟาซาลาซีนมีจำนวนข้อบวมมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และในสัปดาห์ที่ 48 ผู้ป่วยกลุ่มยาซัลฟาซาลาซีนมีการเปลี่ยนแปลงของจำนวนข้อบวม ค่าความรุนแรงของอาการกดเจ็บของข้อ การประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย การประเมินอาการปวด และแรงบีบมือดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบความแตกต่างในหัวข้อระยะเวลาข้อผิดพลาดตอนเช้า และการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ สำหรับผลของภาพถ่ายรังสีพบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มยา แต่ผู้ป่วยกลุ่มยาซัลฟาซาลาซีนมีแนวโน้มของการเปลี่ยนแปลงน้อยกว่า

ตารางที่ 2 ผลการศึกษาของยาซัลฟาซาลาซีนเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมยาหลอก

ผู้วิจัย	ปีที่ตีพิมพ์	จำนวนผู้ป่วย (ราย)	ระยะเวลาของการศึกษา	ขนาดของยาซัลฟาซาลาซีน (ต่อวัน)	ยาชนิดอื่นที่ได้รับระหว่างการศึกษา	ตัวชี้วัด	ผลการศึกษา
Pullar T และคณะ (91)	1983	90	24 สัปดาห์	3 กรัม	NSAIDs ขนาดคงที่	<ul style="list-style-type: none"> <li>อัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง</li> <li>ค่าความรุนแรงของอาการกตเจ็บของข้อ</li> <li>แรงบีบมือ</li> </ul>	ซัลฟาซาลาซีนมีประสิทธิผลในการลดอัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง ค่าความรุนแรงของอาการกตเจ็บของข้อ และเพิ่มแรงบีบมือ
Pinals RS และคณะ (92)	1986	86	15 สัปดาห์	3 กรัม	NSAIDs ขนาดคงที่	<ul style="list-style-type: none"> <li>อัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง</li> <li>จำนวนข้อกตเจ็บและข้อบวม</li> <li>คะแนนข้อกตเจ็บและข้อบวม</li> <li>แรงบีบมือ</li> <li>ระยะเวลาข้อฝืดขัดตอนเช้า</li> <li>การประเมินอาการปวด</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ซัลฟาซาลาซีนมีประสิทธิผลในการลดจำนวนข้อกตเจ็บและข้อบวม คะแนนข้อกตเจ็บและข้อบวม และเพิ่มแรงบีบมือในสัปดาห์ที่ 9</li> <li>ซัลฟาซาลาซีนมีประสิทธิผลในการลดระยะเวลาข้อฝืดขัดตอนเช้า และการประเมินอาการปวดในสัปดาห์ที่ 12</li> </ul>

ตารางที่ 2 ผลการศึกษาของยาซัลฟาซาลาซีนเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมยาหลอก (ต่อ)

ผู้วิจัย	ปีที่ตีพิมพ์	จำนวนผู้ป่วย (ราย)	ระยะเวลาของการศึกษา	ขนาดของยาซัลฟาซาลาซีน (ต่อวัน)	ยาชนิดอื่นที่ได้รับระหว่างการศึกษา	ตัวชี้วัด	ผลการศึกษา
Pullar T และคณะ (93)	1987	150	2 ปี	1.5 และ 3 กรัม	NSAIDs ขนาดคงที่	<ul style="list-style-type: none"> <li>อัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง</li> <li>ค่าความรุนแรงของอาการกดเจ็บของข้อ</li> <li>การประเมินอาการปวด</li> <li>ระยะเวลาข้อฝืดขัดตอนเช้า</li> <li>แรงบีบมือ</li> <li>ภาพถ่ายรังสีของข้อ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ซัลฟาซาลาซีนมีประสิทธิภาพในการลดอัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง</li> <li>ค่าความรุนแรงของอาการกดเจ็บของข้อ การประเมินอาการปวด ระยะเวลาข้อฝืดขัดตอนเช้า และเพิ่มแรงบีบมือ ในสัปดาห์ที่ 12</li> <li>ซัลฟาซาลาซีนมีประสิทธิภาพในการชะลอการเปลี่ยนแปลงของถ่ายรังสี ที่ระยะเวลา 2 ปี</li> </ul>
Chalmers IM และคณะ (94)	1990	45	1 ปี	2 กรัม	NSAIDs ขนาดคงที่ หรือ prednisolone น้อยกว่า 7.5 มก. ต่อวัน	<ul style="list-style-type: none"> <li>ค่าความรุนแรงของอาการกดเจ็บของข้อ</li> <li>จำนวนข้อกดเจ็บ</li> <li>จำนวนข้อบวม</li> <li>ระยะเวลาข้อฝืดขัดตอนเช้า</li> </ul>	ซัลฟาซาลาซีนมีประสิทธิภาพในการลดค่าความรุนแรงของอาการกดเจ็บของข้อ จำนวนข้อกดเจ็บ จำนวนข้อบวม และระยะเวลาข้อฝืดขัดตอนเช้า

ตารางที่ 2 ผลการศึกษาของยาซัลฟาซาลาซีนเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมยาหลอก (ต่อ)

ผู้วิจัย	ปีที่ตีพิมพ์	จำนวนผู้ป่วย (ราย)	ระยะเวลาของการศึกษา	ขนาดของยาซัลฟาซาลาซีน (ต่อวัน)	ยาชนิดอื่นที่ได้รับระหว่างการศึกษา	ตัวชี้วัด	ผลการศึกษา
The Australian Multicentre Clinical Trial Group (95)	1992	105	6 เดือน	2 กรัม	NSAIDs ขนาดคงที่	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ค่าความรุนแรงของอาการกดเจ็บของข้อ</li> <li>• จำนวนข้อกดเจ็บและข้อบวม</li> <li>• อัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง</li> <li>• ระดับรูมาตอยด์แฟกเตอร์</li> <li>• ระยะเวลาข้อฝืดขัดตอนเช้า</li> <li>• การประเมินคุณภาพชีวิต</li> <li>• ภาพถ่ายรังสีของข้อ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ซัลฟาซาลาซีนมีประสิทธิผลในการลดค่าความรุนแรงของอาการกดเจ็บของข้อ</li> <li>• จำนวนข้อกดเจ็บและข้อบวม อัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง และระดับรูมาตอยด์แฟกเตอร์</li> <li>• ภาพถ่ายรังสีของข้อไม่แตกต่างกัน</li> </ul>
Hannonen P และคณะ (96)	1993	76	48 สัปดาห์	2 กรัม	NSAIDs ขนาดคงที่หรือ prednisolone น้อยกว่า 7.5 มก. ต่อวัน	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ค่าความรุนแรงของอาการกดเจ็บของข้อ และจำนวนข้อบวม</li> <li>• การประเมินอาการปวด</li> <li>• แรงบีบมือ</li> <li>• ระยะเวลาข้อฝืดขัดตอนเช้า</li> <li>• การประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์และผู้ป่วย</li> <li>• ภาพถ่ายรังสีของข้อ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ซัลฟาซาลาซีนมีประสิทธิผลในการลดค่าความรุนแรงของอาการกดเจ็บของข้อ</li> <li>• จำนวนข้อบวม การประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย การประเมินอาการปวด และเพิ่มแรงบีบมือ</li> <li>• ภาพถ่ายรังสีของข้อไม่แตกต่างกัน</li> </ul>

ขอสงวนสิทธิ์ในเอกสาร  
 พยาบาลคลินิก มหาวิทยาลัย



## 2.2.2 เปรียบเทียบกับยาต้านรูมาติซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคชนิดอื่น

จากการศึกษาประสิทธิผลของยาซัลฟาซาลาซีน เปรียบเทียบกับยาต้านรูมาติซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคชนิดอื่น พบว่ายาซัลฟาซาลาซีนมีระยะเวลาของการออกฤทธิ์เร็วกว่า โดยเห็นผลการตอบสนองต่อการรักษาภายใน 4-12 สัปดาห์ ดังแสดงในตารางที่ 2

Neumann VC และคณะ (97) ปี ค.ศ.1983 ศึกษาในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีภาวะโรคกำเริบ โดยผู้ป่วย 32 ราย ใต้-เพนนิซิลลามีน 250-750 มก.ต่อวัน และ 31 ราย ใต้ยาซัลฟาซาลาซีน 2 กรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 6 เดือน ผลการศึกษาพบว่าในสัปดาห์ที่ 16 ผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงของค่าความรุนแรงของอาการกดเจ็บของข้อ แรงบีบมือ การประเมินอาการปวด อัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง และระดับ CRP ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มยา นอกจากนี้ Carroll GJ และคณะ (98) พบว่าภาพถ่ายรังสีไม่มีความแตกต่างกัน แต่ผู้ป่วยกลุ่มยาซัลฟาซาลาซีนมีการเปลี่ยนแปลงที่แยลง

Williams HJ และคณะ (99) ปี ค.ศ.1988 ศึกษาในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีภาวะโรคกำเริบ โดยมีจำนวนข้อบวมมากกว่าหรือเท่ากับ 6 ข้อ และมีคุณสมบัติเข้าตามเกณฑ์ 2 ใน 3 ข้อ ได้แก่ จำนวนข้อกดเจ็บมากกว่าหรือเท่ากับ 9 ข้อ ระยะเวลาข้อฝืดขัดตอนเช้ามากกว่า 45 นาที หรืออัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดงมากกว่าหรือเท่ากับ 28 มม.ต่อชั่วโมง ผู้ป่วยได้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์หรือเพรดนิโซโลนขนาดน้อยกว่า 10 มก.ต่อวัน ในขนาดคงที่เป็นเวลาไม่น้อยกว่า 1 เดือน ก่อนเข้าร่วมการวิจัย โดยผู้ป่วยได้ยาซัลฟาซาลาซีน 2 กรัมต่อวัน 69 ราย เกลือทองชนิดฉีด 50 มก.ต่อสัปดาห์ 66 ราย และยาหลอก 51 ราย เป็นระยะเวลา 37 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า ยาซัลฟาซาลาซีนและเกลือทองชนิดฉีดให้ผลดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบความแตกต่างระหว่างยาซัลฟาซาลาซีนและเกลือทองชนิดฉีดในการลดอัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง การประเมินอาการปวด และการเพิ่มแรงบีบมือ

การศึกษาของ Nuver-Zwart IH และคณะ (100) ปี ค.ศ.1989 ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ในขนาดคงที่ เป็นเวลาไม่น้อยกว่า 1 เดือนก่อนเข้าร่วมการวิจัย และมีภาวะโรคกำเริบ ผู้ป่วยไม่เคยได้ยาต้านรูมาติซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค และไม่มีการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ภายในเวลา 3 เดือน ก่อนเข้าร่วมการวิจัย โดยผู้ป่วยได้ยาซัลฟาซาลาซีน 2 กรัมต่อวัน หรือไฮดรอกซีคลอโรควิน 250 มก.ต่อวัน เป็นระยะเวลา 6 เดือน แล้วตามด้วย 200 มก.ต่อวัน อีก 6 เดือน จำนวนกลุ่มละ 30 ราย พบว่าในสัปดาห์ที่ 8 ผู้ป่วยกลุ่มยาซัลฟาซาลาซีนสามารถลดอาการปวด และเพิ่มแรงบีบมือได้ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบความแตกต่างในสัปดาห์ที่ 24 และ 48 นอกจากนี้พบว่าการเลิกใช้ยาซัลฟาซาลาซีนเนื่องจากการรักษาไม่มีประสิทธิผลมีจำนวนน้อยกว่า

การศึกษาของ Felson DT และคณะ (75) ปี ค.ศ.1992 เพื่อวิเคราะห์ประสิทธิผลของการรักษาจาก 66 การศึกษา มีผู้ป่วยจำนวน 3957 ราย โดยประเมินผลจากอัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง จำนวนข้อกดเจ็บ แรงแบบมือ พบว่ายาลดอักเสบฟอสฟาธาซีนมีประสิทธิผลเทียบเท่ากับเมโทเทรกเซท ดี-เพนิซิลลามีน และเกลือทองชนิดฉีด แต่ให้ประสิทธิผลดีกว่าเกลือทองชนิดรับประทาน และยาต้านมาลาเรีย

Porter D และคณะ (101) ปี ค.ศ.1992 ศึกษาในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ในขนาดคงที่เป็นเวลาไม่น้อยกว่า 1 เดือน ก่อนเข้าร่วมการวิจัย และมีภาวะโรคกำเริบ โดยผู้ป่วยได้ยาซัลฟาซาซีน 40 มก.ต่อกก.ต่อวัน หรือเกลือทองชนิดรับประทาน 6 มก.ต่อวัน จำนวนกลุ่มละ 100 ราย เป็นระยะเวลา 48 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มยาซัลฟาซาซีนลดอัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง และเพิ่มแรงแบบมือได้ดีกว่าเกลือทองชนิดรับประทานอย่างมีนัยสำคัญในสัปดาห์ที่ 12 แต่ไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มยาในสัปดาห์ที่ 24 และ 48

การศึกษาของ Capell HA และคณะ (102) ปี ค.ศ.1998 ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ และมีภาวะโรคกำเริบ ผู้ป่วยไม่มีการใช้ยาต้านรูมาติซึมที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคภายในเวลา 3 เดือน ก่อนเข้าร่วมการวิจัย ติดตามผลเป็นระยะเวลา 12 ปี ผู้ป่วยได้ยาซัลฟาซาซีนขนาด 40 มก.ต่อกก.ต่อวัน (สูงสุด 4.5 กรัมต่อวัน) 102 ราย และดี-เพนิซิลลามีน 500 มก.ต่อวัน (สูงสุด 1 กรัมต่อวัน) 98 ราย ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้ยาเดิมตลอดการวิจัยมีแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงของการประเมินสภาวะทางสุขภาพ ระยะเวลาข้อฝืดขัดตอนเช้า และระดับฮีโมโกลบินดีซี้น ส่วนจำนวนเกล็ดเลือด และอัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดงนั้นพบว่าดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Weinblatt ME และคณะ (103) ปี ค.ศ.1999 ทำการศึกษาเพื่อวิเคราะห์ประสิทธิผลของการรักษา จาก 15 การศึกษา ผู้ป่วยมีการใช้ยาหลอก ยาซัลฟาซาซีน หรือยาต้านรูมาติซึมที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคชนิดอื่น เช่น ยาต้านมาลาเรีย ดี-เพนิซิลลามีน และเกลือทอง ผลการศึกษาพบว่ายาซัลฟาซาซีนทำให้จำนวนข้อกดเจ็บ จำนวนข้อบวม ค่าความรุนแรงของอาการกดเจ็บของข้อ การประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย อัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง และระยะเวลาข้อฝืดขัดตอนเช้าดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยที่ได้ยาซัลฟาซาซีนมีแนวโน้มของการเปลี่ยนแปลงที่ดีกว่ายาต้านมาลาเรีย ให้ผลเทียบเท่ากับดี-เพนิซิลลามีน แต่น้อยกว่าเกลือทองชนิดฉีด

ตารางที่ 3 ผลการศึกษาของยาซัลฟาซาลาซีนเปรียบเทียบกับยาต้านรูมาติซึมที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคชนิดอื่น

ผู้วิจัย	ปีที่ตีพิมพ์	จำนวนผู้ป่วย (ราย)	ระยะเวลาของการศึกษา	ขนาดของยาซัลฟาซาลาซีน (ต่อวัน)	ยาชนิดอื่นที่ได้รับระหว่างการศึกษา	ตัวชี้วัด	ผลการศึกษา
Neumann VC และคณะ (97)	1983	63	6 เดือน	2 กรัม	D-Penicillamine 250-750 มก.ต่อวัน	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ค่าความรุนแรงของอาการกตเจ็บข้อ</li> <li>• การประเมินอาการปวด</li> <li>• อัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง และระดับ CRP</li> <li>• ภาพถ่ายรังสีข้อ</li> </ul>	ซัลฟาซาลาซีนมีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับดี-เพนิซิลลามีน
Williams HJ และคณะ (99)	1988	186	37 สัปดาห์	2 กรัม	Sodium Thiomolate 50 มก.ต่อสัปดาห์	<ul style="list-style-type: none"> <li>• การประเมินอาการปวด</li> <li>• แรงบีบมือ</li> <li>• อัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง</li> </ul>	ซัลฟาซาลาซีนมีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับเกลือทองชนิดฉีด

ตารางที่ 3 ผลการศึกษาของยาซัลฟาซาลาซีนเปรียบเทียบกับยาต้านรูมาติซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคชนิดอื่น (ต่อ)

ผู้วิจัย	ปีที่ตีพิมพ์	จำนวนผู้ป่วย (ราย)	ระยะเวลาของการศึกษา	ขนาดของยาซัลฟาซาลาซีน	ยาชนิดอื่นที่ได้รับระหว่างการศึกษาระหว่างการศึกษา	ตัวชี้วัด	ผลการศึกษา
Nuver-Zwart IH และคณะ (100)	1989	60	48 สัปดาห์	2 กรัม	HCO 250 มก.ต่อวัน นาน 6 เดือน ตามด้วย 200 มก.ต่อวัน	<ul style="list-style-type: none"> <li>ระยะเวลาข้อฝืดขัดตอนเช้า</li> <li>ค่าความรุนแรงของอาการกดเจ็บของข้อ</li> <li>แรงบีบมือ</li> <li>การประเมินอาการปวด</li> <li>อัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง</li> </ul>	ซัลฟาซาลาซีนมีประสิทธิผลเทียบเท่ากับไฮดรอกซีคลอโรควิน แต่พบว่าในสัปดาห์ที่ 8 ซัลฟาซาลาซีนสามารถลดอาการปวดและเพิ่มแรงบีบมือได้ดีกว่า
Porter D และคณะ (101)	1992	200	48 สัปดาห์	40 มก.ต่อกก.ต่อวัน	Auronofin 6 มก.ต่อวัน	<ul style="list-style-type: none"> <li>ระยะเวลาข้อฝืดขัดตอนเช้า</li> <li>ค่าความรุนแรงของอาการกดเจ็บของข้อ</li> <li>อัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง</li> <li>อาการปวด</li> </ul>	ซัลฟาซาลาซีนมีประสิทธิผลเทียบเท่ากับเกลือทองชนิดรับประทาน
Capell HA และคณะ (102)	1998	102	12 ปี	40 มก.ต่อกก.ต่อวัน	D-Penicillamine 500 มก.ต่อวัน	<ul style="list-style-type: none"> <li>ระยะเวลาข้อฝืดขัดตอนเช้า</li> <li>การประเมินสภาวะทางสุขภาพ</li> <li>อัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง</li> </ul>	ซัลฟาซาลาซีนมีประสิทธิผลเทียบเท่ากับดี-เพนิซิลลามีน

### 2.2.3 การใช้ร่วมกับยาต้านรูมาติซึมที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคชนิดอื่น

จากการศึกษาในปัจจุบัน พบว่าการใช้ยาต้านรูมาติซึมที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคเพียงชนิดเดียวอาจไม่สามารถทำให้โรคเข้าสู่ภาวะสงบ จำเป็นต้องใช้หลายชนิดร่วมกัน และพบว่า การใช้ยาร่วมกันไม่มีผลในการเพิ่มการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อผู้ป่วย โดยยาที่นิยมใช้ร่วมกัน ได้แก่ ยาต้านมาลาเรีย เมโทเทรกเซท และซัลฟาซาลาซีน

การศึกษาของ Faarvang KL และคณะ (104) ปี ค.ศ.1993 ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีภาวะโรคกำเริบ คือมีจำนวนข้อบวมมากกว่าหรือเท่ากับ 3 ข้อ และมีคุณสมบัติเข้าตามเกณฑ์ 2 ใน 3 ข้อ ได้แก่ จำนวนข้อกดเจ็บมากกว่าหรือเท่ากับ 6 ข้อ ระยะเวลาข้อฝืดขัดตอนเช้ามากกว่า 45 นาที หรืออัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดงมากกว่า 28 มม.ต่อชั่วโมง ผู้ป่วยได้รับยาซัลฟาซาลาซีน 2 กรัมต่อวัน 29 ราย ไฮดรอกซีคลอโรควิน 250 มก.ต่อวัน 31 ราย และได้ยา 2 ชนิดร่วมกัน 31 ราย ติดตามเป็นระยะเวลา 6 เดือน โดยประเมินผลจากระยะเวลาข้อฝืดขัดตอนเช้า อัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง จำนวนข้อบวม การประเมินอาการปวด และการประเมินสภาวะทั่วไปของโรค ผลการศึกษาพบว่าการใช้ยาร่วมกันให้ประสิทธิผลดีและออกฤทธิ์เร็วกว่าไฮดรอกซีคลอโรควินอย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่พบความแตกต่างระหว่างการใช้ยา ร่วมกับยาซัลฟาซาลาซีน และไฮดรอกซีคลอโรควินกับยาซัลฟาซาลาซีน นอกจากนี้พบว่าภาพถ่ายรังสีไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มยา ในขณะที่การศึกษาของ Van-Der-Heijde DM และคณะ (105) พบว่ายาซัลฟาซาลาซีนช่วยชะลอการเปลี่ยนแปลงของภาพถ่ายรังสีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในสัปดาห์ที่ 24, 48 และตลอดระยะเวลา 2 ปี

Nisar M และคณะ (106) ปี ค.ศ.1994 ศึกษาในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับการรักษาด้วยยาซัลฟาซาลาซีนเป็นเวลาหลายเดือน และคงมีภาวะกำเริบของโรค โดยผู้ป่วย 32 ราย ได้รับยาซัลฟาซาลาซีน 2 กรัมต่อวัน ร่วมกับเมโทเทรกเซท 7.5-15 มก.ต่อสัปดาห์ และผู้ป่วย 63 ราย ได้รับเมโทเทรกเซท 7.5-20 มก.ต่อสัปดาห์ เป็นระยะเวลา 23 เดือน ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ต้องหยุดยาเนื่องจากการรักษาไม่มีประสิทธิผลหรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มยา

การศึกษาของ Haagsma GI และคณะ (107) ปี ค.ศ.1994 ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับการรักษาด้วยยาซัลฟาซาลาซีนอย่างน้อย 6 เดือน และมีภาวะกำเริบของโรค โดยผู้ป่วยจำนวน 22 ราย ได้รับยาซัลฟาซาลาซีน 2 กรัม ร่วมกับเมโทเทรกเซท 7.5 มก.ต่อสัปดาห์ และจำนวน 18 ราย ได้รับเมโทเทรกเซท 7.5-15 มก.ต่อสัปดาห์ เป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ พบว่าการใช้ยาร่วมกันทำให้การเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของ DAS ลดลงมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่มีความแตกต่างของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์

O'Dell JR และคณะ (108) ปี ค.ศ.1996 ศึกษาในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ หรือเพรดนิโซโลนน้อยกว่า 10 มก.ต่อวัน และมีภาวะโรคกำเริบ โดยผู้ป่วยจำนวน 36 ราย ได้เมโทเทรกเซท 7.5-17.5 มก.ต่อสัปดาห์ จำนวน 35 ราย ได้ยาซัลฟาซาลาซีน 1 กรัมต่อวัน ร่วมกับไฮดรอกซีคลอโรควิน 400 มก.ต่อวัน และจำนวน 31 ราย ได้ยา 3 ชนิดร่วมกัน ติดตามเป็นระยะเวลา 2 ปี ผลการศึกษาพบว่าการใช้ยา 3 ชนิดร่วมกันให้ประสิทธิผลดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้ป่วยร้อยละ 77 มีการตอบสนองต่อการรักษาอย่างน้อยร้อยละ 50 ตามเกณฑ์ของ ACR ส่วนการใช้เมโทเทรกเซท และยาซัลฟาซาลาซีน ร่วมกับไฮดรอกซีคลอโรควิน พบว่ามีการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 33 และ 40 ตามลำดับ ในขณะที่การศึกษาของ Mottonen T และคณะ (27) พบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างการใช้เมโทเทรกเซทร่วมกับยาซัลฟาซาลาซีน และการใช้เมโทเทรกเซท ร่วมกับไฮดรอกซีคลอโรควินและยาซัลฟาซาลาซีน โดยผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการรักษาอย่างน้อยร้อยละ 50 ตามเกณฑ์ของ ACR ร้อยละ 58 และ 71 ตามลำดับ

Haagsma GI และคณะ (109) ปี ค.ศ.1997 ศึกษาในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีระยะของการเป็นโรคน้อยกว่า 1 ปี มีภาวะโรคกำเริบ และไม่เคยได้รับยาต้านรูมาติซึมที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค โดยผู้ป่วยจำนวน 34 ราย ได้ยาซัลฟาซาลาซีน 2 กรัมต่อวัน จำนวน 35 ราย ได้เมโทเทรกเซท 7.5-15 มก.ต่อสัปดาห์ และจำนวน 36 ราย ได้ยา 2 ชนิดร่วมกัน เป็นระยะเวลา 52 สัปดาห์ ประเมินผลจากการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของ DAS จำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนองดีต่อการรักษาตามเกณฑ์ของ EULAR อาการปวด จำนวนข้อกดเจ็บ การประเมินสภาวะทั่วไปของโรค การประเมินสภาวะทางสุขภาพ และแรงบีบมือ ผลการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มยา แต่มีแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงที่ดีกว่าในกลุ่มที่ใช้ยาร่วมกัน นอกจากนี้พบว่าการใช้ยาร่วมกันจะเกิดอาการไม่พึงประสงค์มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Dougados M และคณะ (36) ปี ค.ศ.1999 ศึกษาในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีระยะเวลาของการเป็นโรคน้อยกว่า 1 ปี มีภาวะโรคกำเริบ และไม่เคยได้รับยาต้านรูมาติซึมที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค โดยผู้ป่วยจำนวน 68 ราย ได้รับยาซัลฟาซาลาซีน 2 กรัมต่อวัน จำนวน 69 ราย ได้เมโทเทรกเซท 7.5-15 มก.ต่อสัปดาห์ และจำนวน 68 ราย ได้ยา 2 ชนิดร่วมกัน เป็นระยะเวลา 52 สัปดาห์ ประเมินผลการรักษาจากอัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง จำนวนข้อบวม ค่าความรุนแรงของอาการกดเจ็บของข้อ การประเมินสภาวะทางสุขภาพ และการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์และผู้ป่วย พบว่าการตอบสนองดีต่อการรักษาตามเกณฑ์ของ EULAR มีค่าร้อยละ 38, 34 และ 38 ตามลำดับ ซึ่งสอดคล้องกับการค่าการตอบสนองต่อการรักษาอย่างน้อยร้อยละ 50 ตามเกณฑ์ของ ACR ซึ่งมีค่าร้อยละ 59, 59 และ 65 ตามลำดับ นอกจากนี้พบว่าภาพถ่ายรังสีมีการเปลี่ยนแปลงช้าลง โดยผู้ป่วยที่ใช้ยาร่วมกันมีแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงช้ากว่า

การศึกษาของ Ferraccioli GF และคณะ (110) ปี ค.ศ.2002 ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีภาวะโรคกำเริบ โดยผู้ป่วยได้เมโทเทรกเซท (กลุ่มที่ 1) ไซโคลสปอริน-เอ (กลุ่มที่ 2) ซัลฟาซาลาซีน (กลุ่มที่3) และยา 2-3 ชนิดร่วมกัน เป็นระยะเวลา 3 ปี ผลการศึกษาพบว่าการตอบสนองต่อการรักษาอย่างน้อยร้อยละ 50 ตามเกณฑ์ของ ACR ในเดือนที่ 6 มีค่าร้อยละ 57, 31 และ 33 ตามลำดับ หลังการเพิ่มไซโคลสปอริน-เอ และเมโทเทรกเซทสำหรับกลุ่มที่ 1 และ 2 พบว่าการตอบสนองต่อการรักษาอย่างน้อยร้อยละ 50 ตามเกณฑ์ของ ACR ในเดือนที่ 12 มีค่าร้อยละ 67, 76 และ 24 ตามลำดับ และหลังจากเพิ่มซัลฟาซาลาซีนสำหรับกลุ่มที่ 1 และ 2 พบว่าการตอบสนองต่อการรักษาอย่างน้อยร้อยละ 50 ตามเกณฑ์ของ ACR ในเดือนที่ 18 มีค่าร้อยละ 90, 88 และ 24 ตามลำดับ ส่วนการติดตามผลที่ระยะเวลา 3 ปีพบว่าผู้ป่วยมีภาวะโรคสงบร้อยละ 9 และ 7 สำหรับการैया 2-3 ชนิดร่วมกัน และซัลฟาซาลาซีนชนิดเดียว ตามลำดับ

O'Dell JR และคณะ (111) ปี ค.ศ. 2002 ศึกษาในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีระยะเวลาของการเป็นโรคอย่างน้อย 6 เดือน ไม่เคยได้ยาต้านรูมาติซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค แต่ได้รับยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ หรือเพรดนิโซโลนน้อยกว่า 10 มก.ต่อวัน และมีภาวะโรคกำเริบ โดยผู้ป่วยจำนวน 58 ราย ได้เมโทเทรกเซทร่วมกับไฮดรอกซีคลอโรควิน จำนวน 55 ราย ได้เมโทเทรกเซทร่วมกับซัลฟาซาลาซีน และจำนวน 58 ราย ได้ยา 3 ชนิดร่วมกัน เป็นระยะเวลา 2 ปี ผลการศึกษาพบว่ามี ความแตกต่างระหว่างกลุ่มยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยการตอบสนองต่อการรักษาอย่างน้อยร้อยละ 20 ตามเกณฑ์ของ ACR สำหรับการैयाเมโทเทรกเซทร่วมกับไฮดรอกซีคลอโรควิน เมโทเทรกเซทร่วมกับซัลฟาซาลาซีน และยา 3 ชนิดร่วมกัน มีค่าร้อยละ 60, 49 และ 78 ตามลำดับ ในขณะที่การตอบสนองต่อการรักษาอย่างน้อยร้อยละ 50 ตามเกณฑ์ของ ACR พบว่าการैयाเมโทเทรกเซทร่วมกับซัลฟาซาลาซีน และยา 3 ชนิดร่วมกัน มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาของ Carmichael SJ และคณะ (112) ปี ค.ศ. 2002 ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีภาวะโรคกำเริบ พบว่าการैयाเมโทเทรกเซทร่วมกับยาด้านมาลาเรียให้ประสิทธิผลทางคลินิกมากกว่าการैयाเมโทเทรกเซทเพียงชนิดเดียว

### 2.3 อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์ของยาพบได้บ่อยพอสมควร มักจะเกิดในช่วงเดือนแรกๆ ของการैयाหรือเมื่อมีการเพิ่มขนาดของยา จากการศึกษาในผู้ป่วย 774 ราย ที่ได้ยาซัลฟาซาลาซีนเป็นระยะเวลา 1-11 ปี พบว่าผู้ป่วยต้องหยุดย้าเนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ 205 ครั้ง อาการที่พบได้แก่ อาการของระบบทางเดินอาหาร (ร้อยละ 19) ระบบผิวหนัง (ร้อยละ 4.8) ภาวะเม็ดเลือดขาว

ต่ำ (ร้อยละ 1) และโลหิตจาง (ร้อยละ 0.1) โดยร้อยละ 75 ของอาการไม่พึงประสงค์ เกิดภายใน ช่วง 3 เดือนแรกของการรักษา (113)

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยคือ อาการของระบบทางเดินอาหาร อันได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องอืด แสบท้อง ปวดแสบยอดอก และเบื่ออาหาร ซึ่งสามารถป้องกันได้ด้วยการใช้ยา ชนิดเม็ดละลายในน้ำได้ (92,113-114) อาการของระบบประสาทส่วนกลาง อันได้แก่ มึนศีรษะ ปวดศีรษะ และปฏิกิริยาทางผิวหนัง อันได้แก่ ผื่นแพ้ แผลในปาก นอกจากนี้อาจพบอาการของ ระบบเลือด ได้แก่ ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ เกล็ดเลือดต่ำ และโลหิตจาง (49,113-115) การศึกษา ของ Farr M และคณะ (116) ในผู้ป่วยที่ได้ยาซัลฟาซาลาซีน 2 กรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 1-9 ปี พบว่าผู้ป่วยเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ เกล็ดเลือดต่ำ และโลหิตจาง ร้อยละ 6, 0.3 และ 0.6 ตาม ลำดับ

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบน้อยคือการเกิดพิษต่อตับ โดยพบได้ทั้งกรณีที่ตั้งครรภ์เสียการ ทำหน้าที่และการมีระดับเอนไซม์เพิ่มขึ้น นอกจากนี้อาจพบโรคของระบบภูมิคุ้มกัน ภาวะหายใจไม่ สะดวก และอาการแทรกซ้อนอื่นๆ ของปอด (49,93,113,115)

#### 2.4 ขนาด การบริหารยา และการติดตามผลการรักษา

ยาซัลฟาซาลาซีนบริหารยาโดยการรับประทาน ขนาดที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบ รูมาตอยด์ คือเริ่มด้วย 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง แล้วเพิ่มเป็น 1 กรัม วันละ 2 ครั้ง สามารถเพิ่ม ขนาดยาเป็น 3 กรัมต่อวัน ในกรณีที่ไม่มีตอบสนองต่อการรักษาหลังได้ยาติดต่อกันเป็นระยะเวลา 2 เดือน (49)

เนื่องจากพบอาการไม่พึงประสงค์ของยาได้บ่อยพอสมควร จึงควรติดตามการใช้ยาอย่าง ใกล้ชิดโดยเฉพาะในช่วง 3 เดือนแรกของการรักษา โดยทำการตรวจนับเม็ดเลือด ตรวจปัสสาวะ และตรวจหน้าที่การทำงานของตับ (115)

