

บทที่ 1

บทนำ



1. ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid Arthritis: RA) เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันที่มีการอักเสบของอวัยวะต่างๆ เกือบทั่วร่างกายอย่างเรื้อรัง อาการเด่นของโรคคือข้ออักเสบ อ่อนล้า ไม่มีแรง และเคลื่อนไหวข้อลำบาก ซึ่งมักเกิดในข้อตำแหน่งเดียวกันทั้งสองข้างของร่างกาย (1-4) โรคนี้พบได้ทั่วโลกในทุกชาติ โดยพบความชุกประมาณร้อยละ 1 ของประชากรทั่วไป (1,5-6) สำหรับประเทศสหรัฐอเมริกาพบความชุกร้อยละ 0.8 ของประชากร ส่วนอุบัติการณ์ของการเกิดโรคในเพศชายและเพศหญิงพบ 25 และ 54 คน ต่อประชากร 100,000 คน ตามลำดับ (7) สำหรับประเทศไทยและประเทศจีนพบความชุกร้อยละ 0.3 ของประชากร ในขณะที่ประเทศพม่าพบความชุกร้อยละ 5 ของประชากร (4) โดยทั่วไปโรคนี้พบบ่อยในเพศหญิงมากกว่าเพศชายประมาณ 3-5 เท่า (4) สามารถพบได้ในทุกช่วงอายุ แต่ช่วงอายุที่พบมากที่สุดคือช่วง 30-50 ปี (4,8-12) นอกจากเพศและอายุที่มีผลต่อการเกิดโรค องค์ประกอบอื่นๆ เช่น สถานะทางการเงิน สถานะทางสังคม ระดับการศึกษา ก็มีผลในการเกิดโรค (4,13) อาการปวดข้อจะเพิ่มมากขึ้นเมื่อมีภาวะโรคกำเริบ ทำให้จำกัดความสามารถในการทำกิจกรรม หากปล่อยให้มีการดำเนินของโรคเกิดขึ้นต่อเนื่องอย่างช้าๆ จะทำให้ข้อเปลี่ยนแปลงรูปร่าง (11) ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาจะเกิดความพิการของข้อร้อยละ 20-30 ภายในระยะเวลา 2-3 ปี (7) และเพิ่มเป็นร้อยละ 50 หลังจากเป็นโรค 10 ปี (14) นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 25 ต้องมีการเปลี่ยนข้อหลังจากเป็นโรคนาน 20 ปี (6) ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ยสั้นกว่าประชากรทั่วไปราว 5-20 ปี (15-16) การศึกษาของ Vandenbroucke JP และคณะ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเป็นเวลา 20 ปี มีอัตราการตายสูงกว่าประชากรทั่วไป โดยเพศชายมีอายุเฉลี่ยสั้นกว่าประชากรทั่วไป 7 ปี ขณะที่เพศหญิงมีอายุเฉลี่ยสั้นกว่าประชากรทั่วไป 3 ปี (17) สาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ได้แก่ ภาวะทางเดินหายใจล้มเหลว เลือดออกในทางเดินอาหาร ไตวาย และการติดเชื้อ ซึ่งเป็นผลจากอาการไม่พึงประสงค์ของยาที่ใช้ในการรักษา และการเกิดโรคร่วม (18) การที่ผู้ป่วยเริ่มเป็นโรคในขณะที่ยังอายุน้อย อัตราการเกิดความพิการสูง และมักเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาติดต่อเป็นเวลานาน นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยมีอัตราการเสียชีวิตก่อนวัยอันสมควรเพิ่มสูงขึ้น แสดงให้เห็นว่าโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เป็นโรคที่ทำให้สูญเสียค่าใช้จ่ายทั้งทางตรง และทางอ้อมจำนวนมากมาย (1,4,14,19)

การรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มีจุดมุ่งหมายเพื่อควบคุมอาการข้ออักเสบ และปวดข้อ งดการทำงานของข้อหรือทำให้การทำงานของข้อกลับคืนสู่สภาพปกติ ป้องกันการทำลายข้อ และ

ทำให้คุณภาพชีวิตดีขึ้น (3-4,7,11-12,16,18,20-21) ในปัจจุบันมีการใช้ยาต้านรูมาติซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs: DMARDs) ตั้งแต่ระยะแรกของการวินิจฉัยโรค (22-23) เนื่องจากมีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ไม่ใช่ยาในกลุ่มนี้จะเพิ่มจำนวนข้อที่ถูกทำลายเป็น 1.57 เท่าของผู้ป่วยที่มีการใช้ยา (24) ยาที่สำคัญในกลุ่มนี้ ได้แก่ เมโธเทรกเซท (Methotrexate) ยาต้านมาลาเรีย (Antimalarial) ซัลฟาซาลาซีน (Sulfasalazine) ลีฟูนโอมิด (Leflunomide) ดี-เพนิซิลลามีน (D-Penicillamine) เกลือทอง (Gold Salt) และเอซาไธโอพรีน (Azathioprine) เนื่องจากยามีหลายชนิด การเปลี่ยนชนิดของยารวดเร็วเกินไปจะทำให้ได้ผลการรักษาไม่ดีเท่าที่ควร เพราะเมื่อเปลี่ยนยาใหม่ก็เปรียบเสมือนการเริ่มต้นใหม่ นอกจากนี้พบว่ายาบางชนิดมีข้อจำกัดในการใช้เนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์บางอย่างสามารถป้องกันได้โดยการติดตาม หรือใช้รูปแบบของยาที่เหมาะสม (25) ในปัจจุบันพบว่าการใช้ยาชนิดเดียวไม่สามารถทำให้โรคเข้าสู่ภาวะสงบ จำเป็นต้องใช้หลายชนิดร่วมกัน (26) โดยยึดหลักการคือ เลือกยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์แตกต่างกัน (15) ยาที่ได้รับการยอมรับว่ามีประสิทธิผลและปลอดภัยสำหรับการใช้ร่วมกัน ได้แก่ ยาด้านมาลาเรีย เมโธเทรกเซท และซัลฟาซาลาซีน (11,26-27)

ยาซัลฟาซาลาซีนเป็นสารประกอบเอโซของยาปฏิชีวนะ คือ ซัลฟาไพริดีน (Sulfapyridine) และยาด้านการอักเสบ คือ 5-อะมิโนซาลิไซลิก แอซิด (5-Aminosalicylic Acid: 5-ASA) เนื่องจากเชื่อว่าโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เกิดจากการติดเชื้อ (3-4,28-30) ยาซัลฟาซาลาซีนมีผลต่อเซลล์ที่สำคัญในกระบวนการอักเสบ อันได้แก่ มาโครฟาจ (Macrophages) ลิมโฟไซต์ (Lymphocyte) และโมโนไซต์ (Monocyte) นอกจากนี้ยายังมีผลต่อไซโตไคน์ (Cytokines) หลายชนิด ได้แก่ ทูมอร์เนโครโรสซิ่งแฟกเตอร์อัลฟา (Tumor Necrotising Factor Alpha: TNF α) อินเตอร์ลิวคิน (Interleukin: IL) และอินเตอร์เฟอรอนแกมมา (Interferon Gamma: IFN γ) โดยเห็นผลการตอบสนองต่อการรักษาภายใน 4-12 สัปดาห์ หลังจากเริ่มรับประทานยา (5,28)

การศึกษาในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับการรักษาด้วยยาซัลฟาไพริดีน พบว่าผู้ป่วยมีการตอบสนองที่ดีขึ้นทั้งอาการแสดงทางคลินิกและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยยามีประสิทธิผลในการลดขนาดเส้นรอบข้อ ลดอัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง (Erythrocyte Sedimentation Rate: ESR) และเพิ่มแรงบีบมือ แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของซัลฟาไพริดีนและประสิทธิผลของการรักษา (31-33) ในขณะที่การศึกษาของ Pieniaszek HJ และคณะ พบว่าประสิทธิผลและอาการไม่พึงประสงค์ของยาซัลฟาซาลาซีนมีความสัมพันธ์กับความเข้มข้นของซัลฟาไพริดีนที่ไม่เปลี่ยนแปลงหรือซัลฟาไพริดีนทั้งหมด แต่ไม่สัมพันธ์กับความเข้มข้นของซัลฟาซาลาซีน หรือ 5-อะมิโนซาลิไซลิก แอซิด (34) นอกจากนี้พบว่าความเข้มข้นของ

ซัลฟาไพริดีนและซัลฟาซาลาซีนในน้ำไขข้อมีค่าใกล้เคียงกับในพลาสมา (35) จึงเชื่อว่าสารที่มีฤทธิ์ในการควบคุมการอักเสบของโรคคือ ซัลฟาไพริดีนและซัลฟาซาลาซีน (28,33,36)

ยาซัลฟาซาลาซีนในท้องตลาดมี 2 รูปแบบ คือ ชนิดเม็ดและชนิดเม็ดละลายในลำไส้ โดยยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ดมีค่าชีวอนุเคราะห์ของยาร้อยละ 93 ขณะที่ชนิดเม็ดละลายในลำไส้มีค่าชีวอนุเคราะห์ของยาร้อยละ 66 (34,37) การศึกษาของ Weaver A และคณะ เพื่อเปรียบเทียบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยาซัลฟาซาลาซีนแต่ละรูปแบบในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ผลการศึกษาพบว่า ยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ดละลายในลำไส้ช่วยลดอุบัติการณ์และความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ของระบบทางเดินอาหารและเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยา ดังนั้นในประเทศสหรัฐอเมริกาจึงมีการใช้เฉพาะยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ดละลายในลำไส้ (24) แต่ในประเทศไทยนั้นมีการใช้ยาซัลฟาซาลาซีนทั้ง 2 รูปแบบ โดยชนิดเม็ด ราคาเม็ดละ 4 บาท และชนิดเม็ดละลายในลำไส้ซึ่งต้องนำเข้ามาจากต่างประเทศ ราคาเม็ดละ 8 บาท และจากการใช้ในทางเวชปฏิบัติพบว่าผู้ป่วยบางรายไม่สามารถควบคุมภาวะกำเริบของโรคเมื่อได้ยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ด ผู้วิจัยจึงเห็นความจำเป็นของการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาแต่ละรูปแบบ เพื่อจะได้นำผลที่ได้ไปใช้ในการพิจารณาเลือกรูปแบบของยาที่เหมาะสม

2. วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ด เทียบกับยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ดละลายในลำไส้ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีภาวะกำเริบ

3. สมมติฐานของการวิจัย

1. การรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีภาวะกำเริบด้วยยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ด ให้ผลการรักษาไม่แตกต่างจากยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ดละลายในลำไส้
2. จำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารจากการรักษาด้วยยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ดไม่แตกต่างจากยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ดละลายในลำไส้

4. ขอบเขตของการวิจัย

การวิจัยนี้ศึกษาในผู้ป่วยนอกโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีภาวะกำเริบ และเข้ารับการตรวจรักษาที่คลินิกโรคข้อและภูมิแพ้ หน่วยงานโรคข้อและภูมิแพ้ กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี กรุงเทพมหานคร ระหว่างเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2548 ถึงเมษายน พ.ศ. 2549

5. ข้อจำกัดของการวิจัย

ในการวิจัยนี้ไม่สามารถทำการเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ดและยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ดละลายในลำไส้ได้โดยตรง เพราะในทางเวชปฏิบัติผู้ป่วยมักได้รับการรักษาเริ่มต้นด้วยยาต้านรูมาติซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคชนิดอื่น อันได้แก่ เมโทเทรกเซท หรือ ยาต้านมาลาเรีย หรือยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในขนาดสมมูลของเพรดนิโซโลนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 10 มก.ต่อวัน หรือยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ และเนื่องจากต้องใช้เวลาเป็นเดือนกว่าจะเห็นผลการตอบสนองต่อการรักษาของยาซัลฟาซาลาซีน จึงเป็นปัญหาทางด้านจริยธรรมสำหรับผู้ป่วยหากต้องมีการหยุดยาข้างต้นก่อนเริ่มการวิจัย

6. คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

ภาวะโรคกำเริบ (38-43) หมายถึง ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติเข้าตามเกณฑ์อย่างน้อย 3 ใน 4 ข้อ ดังนี้ (1) จำนวนข้อกดเจ็บมากกว่าหรือเท่ากับ 3 ข้อ จากวิธีการนับแบบ 28 ข้อ (2) จำนวนข้อบวมมากกว่าหรือเท่ากับ 3 ข้อ จากวิธีการนับแบบ 28 ข้อ (3) ระยะเวลาข้อฝืดขัดตอนเช้ามากกว่า 45 นาที (4) อัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดงมากกว่าหรือเท่ากับ 28 มม./ชั่วโมง

ประสิทธิผลของการรักษา หมายถึง การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ดและยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ดละลายในลำไส้ เป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ โดยวิเคราะห์จากสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 20 ตามเกณฑ์ของ ACR และสัดส่วนของผู้ป่วยที่ตอบสนองดีต่อการรักษาตามเกณฑ์ของ EULAR

- American College of Rheumatology definition of 20 percent improvement (ACR20) (1-2,44) หมายถึง การตอบสนองต่อการรักษาอย่างน้อยร้อยละ 20 ซึ่งประกอบด้วยจำนวนข้อกดเจ็บและจำนวนข้อบวมลดลงอย่างน้อยร้อยละ 20 เทียบกับก่อนการรักษา ร่วมกับมีการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 20 ของตัววัดเหล่านี้อย่างน้อย 3 ใน 5 ตัววัด ได้แก่ การประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ การประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย การประเมินอาการปวด การประเมินสภาวะทางสุขภาพ และอัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง

- การตอบสนองดีต่อการรักษาตามเกณฑ์ European League Against Rheumatism (EULAR) (4) หมายถึง ผู้ป่วยที่มีอาการดีขึ้นอย่างชัดเจน ร่วมกับสภาวะของโรคขณะนั้นไม่มีการกำเริบ โดยผู้ป่วยมี DAS28 ลดลงอย่างน้อย 1.2 คะแนน และหลังการรักษาไม่เกิน 3.2 คะแนน

- Disease Activity Score 28 (DAS28) (4,45-46) หมายถึง คะแนนที่คำนวณจากตัววัดทางคลินิก 4 ตัววัด ได้แก่ จำนวนข้อกดเจ็บ (28 ข้อ) จำนวนข้อบวม (28 ข้อ) อัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง และการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย

$$DAS28 = 0.56\sqrt{TEN} + 0.28\sqrt{SW} + 0.70\ln(ESR) + 0.014(\text{patient's global assessment})$$

อาการไม่พึงประสงค์ หมายถึง การตอบสนองต่อยาที่เกิดขึ้นโดยไม่ตั้งใจและเป็นอันตรายต่อมนุษย์ โดยเกิดขึ้นเมื่อใช้ยาในขนาดปกติเพื่อป้องกัน วินิจฉัย บรรเทา บำบัดรักษาโรค หรือเปลี่ยนแปลงแก้ไขการทำงานของอวัยวะในร่างกายมนุษย์ แต่ไม่รวมถึงการใช้ยาในขนาดสูงโดยอุบัติเหตุหรือเจตนา

ความปลอดภัยในการใช้ยา หมายถึง การเกิดอาการไม่พึงประสงค์เนื่องจากการใช้ยาซัลฟาซาลาซีนในระหว่างที่มีการศึกษาเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ โดยพิจารณาจากผลการตรวจร่างกายในสัปดาห์ที่ 4, 8, 12, 18 และ 24 ตามลำดับ และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ การติดตามองค์ประกอบของเลือด และตัววัดทางชีวเคมีของเลือด ในสัปดาห์ที่ 12 และ 24 ตามลำดับ นอกจากนี้รวมถึงอาการผิดปกติอื่นๆ ที่ได้จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วย หรือญาติผู้ดูแลโดยตรงในสัปดาห์ที่ 4, 8, 12, 18 และ 24 ตามลำดับ

อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร (24) หมายถึง อาการที่มีรายงานว่าพบจากการใช้ยาซัลฟาซาลาซีน ได้แก่ อาการแสบท้อง ปวดแสบยอดอก คลื่นไส้ อาเจียน ท้องอืด และท้องเสีย

7. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

สามารถนำผลการวิจัยไปใช้ในการพิจารณาเลือกรูปแบบของยาซัลฟาซาลาซีนที่เหมาะสมในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีภาวะกำเริบได้ทางเวชปฏิบัติ