การรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

สมชาย เอื้อรัตนวงศ์ พ.บ., ว.ว. อายุรศาสตร์ทั่วไป, ว.ว. อายุรศาสตร์โรคข้อและรูมาติสซั่ม*

บทคัดย่อ

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เป็นโรคข้ออักเสบเรื้อรัง ส่วนใหญ่เป็นแล้วไม่หาย อาจมีความพิการของข้อเกิดขึ้น และพบว่ามีอายุสั้นกว่าคนปกติ การรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในปัจจุบันมีการเปลี่ยนไปโดยใช้ยาในกลุ่ม disease modifying antirheumatic drugs เร็วขึ้นกว่าแต่ก่อนและมีการใช้ร่วมกัน นอกจากนี้มีการพัฒนาเกณฑ์ที่จะใช้ในการประเมินโรค

Abstract

Treatment of Rheumatoid Arthritis

Somchai Uaratanawong MD

Rheumatology Unit, Department of Medicine, BMA Medical College and Vajira Hospital

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease. It is a debilitating condition associated with increased mortality, morbidity and shorthen survival. Trends of management indicate a more away from traditional management approaches and toward the employment of more aggressive treatment strategies, primary associated with the earlier use of disease modifying antirheumatic drugs. Finally disease activity indices have been developed.

Key words : rheumatoid arthritis, disease modifying antirheumatic drugs, disease activity indices

บทนำ

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันร่างกาย โดยยังไม่ทราบสาเหตุของโรค[1] ความชุกในประชากรทั่วไปประมาณร้อยละ 0.5-1 ลักษณะของโรคเป็นโรคที่เรื้อรัง เป็นกับอวัยวะต่างๆ ได้ทั่วร่างกาย ข้ออักเสบเป็นได้เกือบทุกข้อของร่างกายที่เป็น diathrodal joint ส่วนใหญ่เป็นแล้วไม่หาย อาจมีความพิการของข้อเกิดขึ้น มีสมรรถภาพของร่างกายแย่ลง และมีอายุสั้นกว่าคนปกติ[2,3] อาการนอกข้อที่พบบ่อยในคนไทย ได้แก่ subcutaneous nodules หลอดเลือดอักเสบ อาการปากแห้งตาแห้ง การรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในปัจจุบันแพทย์ได้พยายามให้การรักษาอย่างจริงจังตั้งแต่ระยะแรกๆ ของโรคมากขึ้นกว่าเมื่อก่อน มีการใช้ยากลุ่ม disease modifying antirheumatic drugs (DMARDS) เร็วขึ้น ซึ่งจะทำให้ความพิการของข้อจากข้ออักเสบรูมาตอยด์ลดลงกว่าเมื่อก่อน ก่อนที่จะกล่าวถึงวิธีการรักษาคงต้องทราบถึงสาเหตุ พยาธิสภาพ พยาธิกำเนิดของข้ออักเสบรูมาตอยด์เพื่อจะได้เข้าใจถึงยาต่างๆ ที่ใช้ในการรักษา

* หน่วยโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล

สาเหตุ

สาเหตุที่แท้จริงของข้ออักเสบรูมาตอยด์ยังไม่ทราบ เชื่อว่าเป็นผลขององค์ประกอบหลายอย่างทำให้เกิดข้ออักเสบขึ้น ได้แก่

พันธุกรรม มีความสำคัญต่อการเกิดโรค เช่น มีโอกาสเป็นโรคร้อยละ 15-30 และ 3-10 ในฝาแฝดไข่ใบเดียวกันและคนละใบตามลำดับ หรือลูกที่เกิดจากผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์มีโอกาสเป็นโรคได้สูงกว่าคนปกติ 16 เท่า แสดงว่าพันธุกรรมมีบทบาทต่อการเกิดโรค

เชื้อโรค เชื้อโรคที่มีผลต่อการเกิดโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ได้แก่ เชื้อไวรัส และแบคทีเรีย แต่หลักฐานการวิจัยยังไม่ชัดเจน เนื่องจากไม่สามารถเพาะเชื้อโรคจากข้อที่อักเสบได้ แต่การทดลองในสัตว์ พบว่ามีส่วนของแบคทีเรียที่ตายแล้ว เช่น peptidoglycan ของผนังเซลล์ของแบคทีเรียซึ่งสามารถทำให้เกิดข้ออักเสบเรื้อรังแบบข้ออักเสบรูมาตอยด์ได้

T cell พบ T cell ชนิด CD4 จำนวนมากในเยื่อบุข้ออักเสบรูมาตอยด์ อาจเป็นหลักฐานสนับสนุนว่า CD4 lymphocyte น่าจะมีบทบาทสำคัญของการเกิดโรค

พยาธิสภาพ

ไม่มีลักษณะจำเพาะของโรคและขึ้นกับกับอวัยวะที่ทำการตรวจ

เยื่อบุข้อ จะมีการอักเสบซึ่งการเปลี่ยนแปลงเริ่มแรกจะเกิดขึ้นที่เส้นเลือดโดยเฉพาะ postcapillary venules มีการคั่งของเลือดและอุดตัน เซลล์บุผนังหลอดเลือดบวมและเกิดช่องว่างระหว่างเซลล์บุหลอดเลือด ร่วมกับมีการแบ่งตัวเพิ่มขึ้นของเซลล์บุข้อ มี T cell lymphocyte เพิ่มขึ้น จับตัวเป็นกลุ่มๆ ระยะต่อมาจะพบ plasma cell, giant cell และ mast cell ในระยะท้ายเซลล์บุข้อมีการแบ่งตัวหลายชั้น หนาตัวขึ้นจะไปเบียดสิ่งที่อยู่ใกล้ทำให้มีการทำลายกระดูกอ่อนและกระดูกที่อยู่ใกล้เคียง

subcutaneous nodules ลักษณะการตรวจทางกล้องจุลทัศน์เป็นแบบ granuloma พบการเรียงตัวของเซลล์เป็น 3 ชั้น ชั้นในสุดเป็น fibrinoid necrosis ล้อมรอบด้วยเซลล์รูปร่างยาวเรียงขนานกัน (macrophages) ชั้นนอกสุดเป็น granulation tissue ซึ่งมีเซลล์อักเสบอยู่ด้วย

พยาธิกำเนิด

เนื่องจากยังไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด แต่เข้าใจว่ามีการกระตุ้น T cell lymphocyte ด้วย antigens ซึ่งมีได้ทั้งจากภายนอก เช่น เชื้อโรค และจากภายใน เช่น type II collagen ของกระดูกอ่อน heat shock protein และ glycoprotein เมื่อ T cells ได้รับการกระตุ้นจะเกิดปฏิกิริยาการอักเสบ โดยมี macrophage และเซลล์บุข้อ (synoviocytes) เข้ามาเกี่ยวข้องด้วย T cells ที่ถูกกระตุ้นจะมีกลไก 3 อย่างคือ

1. หลั่งสาร interleukin 2 (IL-2) ซึ่งจะไปกระตุ้น T cells ให้แบ่งตัวและเจริญเติบโต
2. หลั่งสาร interferon gamma ซึ่งจะไปกระตุ้น macrophages และเซลล์บุข้อให้หลั่ง monokines และ matrix metalloproteinases (MMPs) ซึ่งได้แก่ collagenases และ stromelysin ไปย่อยกระดูกและกระดูกอ่อนทำให้ข้อถูกทำลาย
3. สัมผัสกับ macrophages และเซลล์บุข้อ ทำให้เกิดปฏิกิริยาอักเสบ

จะเห็นว่า T cell, macrophage และ เซลล์บุข้อเป็นเซลล์ที่สำคัญในขบวนการอักเสบของข้ออักเสบรูมาตอยด์ และเป้าหมายของการรักษาก็มุ่งที่จะระงับผลของ T cell, macrophage และเซลล์บุข้อเป็นหลัก

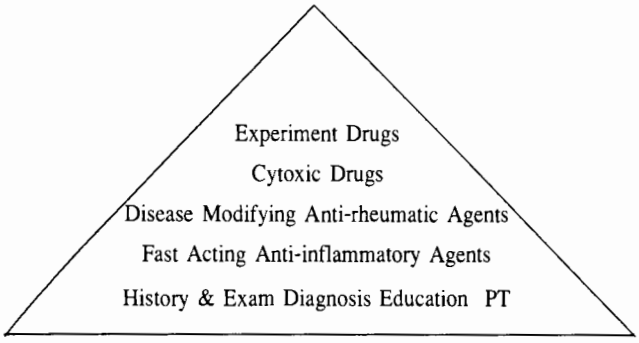
จากการศึกษาพบว่าในข้ออักเสบรูมาตอยด์มี cytokines จำนวนมาก เช่น IL-6, IL-1, IL-8, tumor necrosis factor (TNF-α) ถูกสร้างขึ้นโดยเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาการอักเสบคือ macrophage, lymphocyte, endothelium และ synoviocytes และพบว่า cytokines ต่างๆ ในร่างกายมีทั้งชนิด proinflammatoy และ antiinflammatory ทำให้เกิดความคิดว่าการรักษาที่มุ่งไปที่ cytokines อาจไม่ได้ผลเท่าที่ควร แต่ถ้าสามารถควบคุมการทำงานของ cytokines โดยเฉพาะ IL-1 ซึ่งทำให้เกิดการทำลายกระดูกอ่อนและกระดูกอาจจะให้ผลดีกว่า จากการศึกษาสารที่ควบคุมการทำงานของ cytokines พบว่า anti TNF-α antibody สามารถลดการสร้าง IL-1, IL-6, IL-8[5] จากความรู้นี้ทำให้การรักษามุ่งเน้นไปที่ anti-TNF-α

จุดมุ่งหมายของการรักษาในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์คือ

1. ลดอาการปวดและการอักเสบของข้อ
2. คงสภาพทำงานของข้อ (maintain function)
3. ป้องกันการทำลายของกระดูกอ่อนผิวข้อ (articular cartilage) และกระดูก
4. การควบคุมการดำเนินโรค

การรักษาผู้ป่วย

เดิมมีการรักษาแบบปิรามิด ดังรูปที่ 1 โดยเริ่มจากฐานปิรามิดไปสู่ยอด โดยเริ่มต้นการรักษาพื้นฐาน เช่น การให้ความรู้ การพักผ่อน การออกกำลังกาย กายภาพบำบัด การให้ยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช่สตีรอยด์ เมื่อการรักษาไม่ได้ผล ให้พิจารณายากลุ่ม disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) โดยเริ่มจาก antimalarials, gold salts ถ้ายังไม่ได้ผลพิจารณาใช้ penicillamine, metrotrexate, azathioprin, sulfasalazine และถ้าไม่ได้ผลอีกให้พิจารณายา cylotoxic drugs และยาในกลุ่มทดลอง โดยระหว่างนี้ในแต่ละขั้นตอนอาจเสริมด้วยการให้ยาคอร์ติโคสตีรอยด์ชนิดกินหรือฉีด การฉีดยาเข้าข้อ



รูปที่ 1 ลำดับการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์แบบเดิม

ระยะ 15 ปีที่ผ่านมา การรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ได้เปลี่ยนไปเนื่องจากมีการการศึกษาหลายรายงานที่เกี่ยวข้องกับการดำเนินโรค ในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ยาชนิดต่างๆ ที่ใช้ในการรักษา เช่น มีการศึกษาพบว่า มีการทำลายของกระดูกอ่อนผิวข้อและกระดูกในระยะแรกๆ ของโรค (ระยะ 1-2 ปี)[6] และในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่รุนแรงจะมีอายุสั้นกว่าปกติ[2,3] ทำให้มีการทำงานของข้อเสีย นำไปสู่ความพิการและอัตราตายมากขึ้น นอกจากนี้ยังมีหลักฐานว่าสาเหตุการตายในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์มีหลายประการ เช่น ผลข้างเคียงความรุนแรงของโรค โรคร่วมโดยเฉพาะโรคหัวใจ ยาที่ใช้รักษาในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์โดยเฉพาะกลุ่ม DMARDs มีจำนวนชนิดมากขึ้นกว่าแต่ก่อน และบางชนิดก็มีการออกฤทธิ์ได้เร็วขึ้นกว่าเดิม ประกอบกับหลักฐานในการศึกษาพบว่า การใช้ยา DMARDs ให้เร็วขึ้นได้ผลดีกว่าโดยเฉพาะในด้านของอาการและการทำงานของข้อและชลอการเปลี่ยนแปลงทางภาพรังสีของข้อ[7] นอกจากนี้ยังมีกลุ่มที่เรียกว่า biological agents ซึ่งบางตัวจะไปออกฤทธิ์ยับยั้ง tumor necrosis factor (TNF-α) ทำให้ปฏิกิริยาการอักเสบลดลงอย่างรวดเร็ว จากหลักฐานการศึกษาเหล่านี้ทำให้มีการปรับเปลี่ยนกลยุทธในการรักษาจากกลยุทธเดิม (pyramid strategy) มาเป็นกลยุทธที่ aggressive มากขึ้น โดยมีการใช้ยากลุ่ม DMARDs เร็วขึ้นกว่าเดิม นอกจากนี้ยังมีผลการศึกษาถึงการใช้ยากลุ่ม DMARDs มากกว่า 1 ตัว (combined DMARDs) ให้ผลการรักษาดีกว่าการใช้ DMARDs ตัวเดียวและลดผลข้างเคียงจากการใช้ DMARDs ตัวเดียวในขนาดยาที่สูง[8,9]

โดยสรุปแล้วแนวทางในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในปัจจุบัน ต้องอาศัย

1. การวินิจฉัยโรคอย่างถูกต้องให้ได้ในระยะแรกๆ เนื่องจากการศึกษาที่พบว่า การดำเนินโรคโรคมักเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว ต่อเนื่อง และอาจรุนแรงในช่วงแรกของโรค มีความพยายามนำเอาวิธีการตรวจใหม่ๆ เช่น diagnostic imaging มาช่วยในการวินิจฉัย
2. การประเมินโรคอย่างแม่นยำ เพื่อพิจารณาวางแนวทางในการรักษาโดยมีการประเมิน ทั้งตัวโรค (process variable) เองว่าอยู่ในระยะที่ active หรือระยะ end stage และผลของการรักษา (outcome variables) ซึ่งในปัจจุบันได้มีการพัฒนาวิธีการประเมินอย่างต่อเนื่อง
3. กำหนดเป้าหมายของการรักษาจากแนวคิดที่เพียงแต่บรรเทาอาการ (symptom modification) มาเป็น การควบคุมโรค (disease control)[10]
4. พิจารณาปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อการดำเนินโรค เช่น ปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรค (prognostic markers)
5. ประเมินผลข้างเคียงของยา
6. ต้องอาศัย multidisciplinary approach

การประเมินโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

เนื่องจากโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มีอาการและอาการแสดงที่ต่างๆกันในผู้ป่วยแต่ละรายหรือแม้แต่ในรายเดียวกัน (variable expression) จึงจำเป็นที่จะต้องประเมินสถานะของโรคและการตอบสนองต่อการรักษา (process variable และ outcome variable) จึงได้มีการพัฒนาดรรชนีชี้วัด (indices) เพื่อรวบรวมตัววัดต่างๆ เอาไว้ ซึ่งตัววัดเหล่านี้จะต้องมีความถูกต้อง (validity) และ precision (reproducibility)

ตัววัดที่จะใช้ในการประเมิน disease activity ของโรค (process variable) มีหลายสถาบันได้กำหนดไว้ เช่น European Against Rheumatism (EULAR)[11] หรือของ American

College of Rhermatology (ACR)[12] หรือ Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials (OMERACT)[13] ดังในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 Core sets of variables to assess disease activity in RA

Disease activity measure	Core sets		
	EULAR	OMERACT	ACR
Tender joint count	√(28)*	?	√(68)*
Swollen joint count	√(28)*	?	√(66)*
Pain on visual analog scale	√	√	√
Patient's global on disease activity	√	√	√
Assessor's global on disease activity	√	√	√
Physical function	√	√	√
Radiographic analysis	√	√	√
Acute-phase reactant	√	√	√

Numbers in brackets indicate the number of joints assessed.
√ = included Numbers in brackets indicate the number of joints assessed.

ถ้าผู้ป่วยมีปัญหาจากข้อที่ถูกทำลาย (structure damage) ต้องอาศัยทางด้านศัลยกรรมกระดูกมาช่วยแก้ไข

นอกจากต้องประเมิน disease activity ยังต้องมีการประเมินผลการตอบสนองต่อการรักษา ได้มีการกำหนดเกณฑ์การตอบสนองไว้หลายแบบ เช่น Paulus improvement criteria[14], the preliminary ACR improvement criteria[15], the EULAR response criteria เป็นต้น ตารางที่ 2

ตารางที่ 2 Response criteria based on change in disease activity

Improvement in :	Paulus (4 out of 6)	ACR (5 out of 7 including first 2)
Joint tenderness	≥ 20%	≥ 20%
Joint swelling	≥ 20%	≥ 20%
ESR	≥ 20%	≥ 20%
Physician global disease activity	≥ 20%	≥ 20%
Patient global disease activity	≥ 20%	≥ 20%
Moring stiffness	≥ 20%	≥ 20%
Pain	≥ 20%	≥ 20%
Disability	≥ 20%	≥ 20%

ACR = American College of Rheumatology

นอกจากนี้ ARA[17] ยังได้กำหนดเกณฑ์ที่จะบอกว่าผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เข้าสู่ระยะสงบ (remission) ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ARA remission criteria 1981

Morning stiffness ≤ 15 min
No fatigue
No joint pain (by history)
No joint tenderness or pain on motion
No soft tissue swelling in joints or tendon sheaths
NSR : males ≤ 30mm/h
females ≤ 20 mm/h

≥ 5 of the following criteria must be met for at least 2 consecutive months
ARA = American Rheumatism Association

ปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรค

ได้มีการศึกษาถึงปัจจัยที่จะช่วยพยากรณ์ว่าภาวะใดจะมีการทำลายของข้ออย่างต่อเนื่องและเกิดภาวะพิการในที่สุด[18] ซึ่งได้แก่

Disease activity	Low education
Presence of rheumatoid factor	Many affected joint
Early presence of bony erosion	มีผลบวกของ HLA-DR4
Presence of extra-articular features	Physical disability at onset

การคัดแยกผู้ป่วยที่มีพยากรณ์โรคไม่ดี มีแนวโน้มของโรคที่รุนแรงออกมาเพื่อให้การรักษาด้วย DMARDs ตั้งแต่ระยะแรก อาจช่วยควบคุมโรคและเกิดผลการรักษาที่ดีกว่า

Multidisciplinary approach

ในปัจจุบันที่แต่ละโรงพยาบาลมีเตียงจำกัดและมีแนวโน้มที่จะดูแลผู้ป่วยเป็นแบบผู้ป่วยนอก แพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยก็ควรที่จะได้มีการปรึกษาหารือและดูแลร่วมกันกับบุคคลากรอื่นที่เกี่ยวข้องอันประกอบด้วย[19]

Rheumatologist	Psychologist/psychiatrist
Nurse	Neurologist
Occupational therapist	Orthopedic surgeon
Physical therapist	General physician
Social worker	Pediatrist

การรักษา

Nonpharmacologic treatment

1. การให้ความรู้ ได้แก่ความรู้เกี่ยวกับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ มีผลต่อผู้ป่วยอย่างใด วิธีการรักษา ผลข้างเคียงของยาที่ใช้ การให้ความรู้อย่างเหมาะสมช่วยให้ผู้ป่วยมีสุขภาพจิตดี สามารถอดทนต่อการรักษาได้ดีขึ้น

2. การพัก อาการอ่อนเพลียเป็นสาเหตุที่พบได้บ่อย ผู้ป่วยควรได้พักตอนบ่ายสัก 1 ชม. แต่การพักมากไปจะทำให้กล้ามเนื้อไม่มีการหดตัว เป็นผลทำให้กล้ามเนื้อลีบ

3. การใช้ข้อ ในข้อที่รับน้ำหนักไม่ควรให้แรงผ่านข้อมากเกินไป เช่นการยกของหนัก หรือปีนที่สูง สำหรับข้อที่ไม่ได้รับน้ำหนัก หลีกเลี่ยงการทำงานของกล้ามเนื้อมากเกินไป เช่น การยกของ 2 มือ จะดีกว่ามือข้างเดียว

4. การออกกำลังกายและเวชศาสตร์ฟื้นฟู

จุดมุ่งหมายเพื่อคงหรือเพิ่ม ความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ ป้องกันและแก้ไขความพิการของข้อและเพิ่มพิสัยการเคลื่อนไหว ในระยะแรกที่มีการอักเสบของข้อ ควรออกกำลังกายแบบ isometric และเมื่อภาวะการอักเสบลดลง จึงเปลี่ยนเป็นการออกกำลังกายโดยการต้านแรง

Pharmacologic treatment

1. ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สตีรอยด์ (NSAIDs)

NSAIDs ออกฤทธิยับยั้งเอนไซม์ cyclo-oxygenase (COX) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่จะเปลี่ยน arachinodic เป็น prostaglandins ต่างๆ ที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาการอักเสบ ผลก็คือการให้ NSAIDs จะช่วยลดอาการปวดและลดการอักเสบของข้อ แต่ไม่มีผลต่อ cytokines และไม่มีผลต่อการป้องกันการทำลายกระดูก (bony erosion) ในปี 1991 พบว่า COX นั้นมี 2 ชนิด คือ COX-1 และ COX-2 โดย COX-1 เป็นเอนไซม์ที่มีอยู่ในภาวะปกติ ควบคุมและรักษาสมดุลต่างๆ ของร่างกาย เช่น สร้างสาร mucous มาเคลือบกะเพาะอาหาร ควบคุมการไหลเวียนเลือดที่ผ่านไต การจับตัวของเกร็ดเลือด ส่วนเอ็นไซม์ COX-2 จะสร้างจาก monocyte, macrophage และ เซลล์บุข้อ (synoviocytes) แต่ก็พบในสมอง ลำไส้ใหญ่หรือในไต ซึ่งยังไม่ทราบหน้าที่ที่แน่ชัดในอวัยวะเหล่านี้ เมื่อเซลล์เม็ดเลือดขาวดังกล่าวข้างต้นถูกกระตุ้นด้วย cytokines ที่มาจากการอักเสบ จะกระตุ้นให้มีการสร้าง COX-2 อย่างมากในช่วงเวลาอันสั้น COX-2ที่ถูกสร้างขึ้นอย่างมากนี้จะไปเปลี่ยนแปลง arachinodic acid ให้เป็นสาร prostaglandins จำนวนมากซึ่งมีบทบาทสำคัญในการอักเสบ

NSAIDs ทั่วไปยับยั้งทั้ง COX-1 และ COX-2 ซึ่งจะลดการอักเสบได้แต่ก็มีผลข้างเคียงโดยเฉพาะทางด้านทางเดินอาหาร ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดผลข้างเคียงทางทางเดินอาการ ได้แก่ ผู้ป่วยสูงอายุ การใช้ยาคอร์ติโคสตีรอยด์ร่วม ขนาดของ NSAIDs การสูบบุหรี่ ซึ่งผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงนั้น ถ้าจะให้ NSAIDs ควรให้ NSAIDs ที่ยับยั้ง COX-2 มากกว่า COX-1 เช่นในกลุ่ม preferential (COX 2: COX 1 = 2-100) เช่น meloxicam, nimesulide หรือ COX-2 specific (COX 2 : COX 1 ประมาณ 100-1000) เช่น rofecoxib, cerecoxib เป็นต้น[20]

โดยทั่วไป การใช้ NSAIDs แต่ละชนิดจะให้เวลาประมาณ 2-4 สัปดาห์ เพื่อรอประสิทธิภาพ และผลข้างเคียงของยา นอกจากนี้ยังต้องติดตามผลข้างเคียงของยาด้วย โดยสรุปแล้วการใช้ NSAIDs ต้องคำนึงถึง[7]

1. เป้าหมาย (goals) คือ ระงับอาการปวดและการอักเสบของข้อ

2. ข้อจำกัด (limitations) ไม่สามารถป้องกันการทำลายของข้อได้

3. ปัจจัยในการเลือกยา ได้แก่ ขนาดยา ประสิทธิภาพ ราคา อายุผู้ป่วย การมีโรคและการใช้ยาอื่นร่วม tolerance

4. การติดตาม ติดตามอาการและอาการแสดงของ active synovitis และพิษของยา

2. ยากลุ่ม disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs)[21-24]

ยา DMARDs ในกลุ่มนี้เป็นยาที่สามารถปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคของข้ออักเสบรูมาตอยด์ เป็นยาที่สามารถทำให้ชะลอการดำเนินโรค ทำให้โรคดีขึ้น ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ chloroquine, hydroxychloroquine, sulfasalazine, เกลือทองชนิดฉีด (myocrysine), เกลือทองชนิดรับประทาน (auranofin), D-penicillamine, methotrexate, azathioprine, cyclophosphamide, chlorambucil cyclosporin และยาตัวใหม่ล่าสุดหลังจากที่ทิ้งช่วงมานาน 10 ปี คือ leflunamide

ยาในกลุ่ม DMARDs นี้เป็นยาที่ออกฤทธิ์ช้า ต้องการเวลาเป็นสัปดาห์จนเป็นเดือนก่อนเห็นผลการตอบสนอง

จุดประสงค์ในการใช้ยากลุ่ม DMARDs คือ ลดการอักเสบของโรคให้หมดไปในระยะยาว ลดการทำลายของข้อ

ในปัจจุบันมีการใช้ยากลุ่ม DMARDs เร็วขึ้นกว่าเมื่อก่อน จากหลักฐานที่พบว่าโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มีการทำลายข้ออย่างต่อเนื่องโดยเฉพาะ 1-2 ปีแรก[6] และหลักฐานที่พบว่าได้ประโยชน์จากการให้ยา DMARDs ในระยะที่เร็วขึ้น[7] และผลการศึกษาในระยะหลังๆ พบว่า การให้ยากลุ่ม DMARDs ร่วมกันมากกว่า1ชนิดขึ้นไปโดยอาศัยกลไกการออกฤทธิ์ที่ตำแหน่งต่างกัน การใช้ขนาดที่ลดลงของยาแต่ละชนิดจะช่วยลดพิษของยาเมื่อเทียบกับการใช้ยาชนิดเดียวแต่ใช้ในขนาดสูง เช่น การศึกษา double blind ระหว่างการให้ methotrexate (MTX) ร่วมกับ cyclosporin ให้ผลดีกว่าการให้ยา MTX อย่างเดียวในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ 148 ราย[25] หรือการให้ MTX ร่วมกับ sulphasalazine (SZ), hydroxychloroquine (HCQ) ดีกว่าการให้ MTX อย่างเดียวหรือให้ SZ ร่วมกับ HCQ เมื่อติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 2 ปี[26] สรุปแล้วข้อบ่งชี้ในการใช้ DMARDs คือ

1. กลุ่มความรุนแรงน้อย ได้ยา NSAIDs เป็นเวลา 1-3 เดือน แล้วอาการไม่ดีขึ้น

2. กลุ่มที่มีความความรุนแรง มีข้ออักเสบมาก ระยะเวลาข้อยึดนาน มีการเปลี่ยนแปลงของข้ออย่างรวดเร็ว

3. กลุ่มที่มีการพยากรณ์โรคไม่ดี เช่น กลุ่มที่มี ผลบวกของ rheumatoid factor

4. กลุ่มที่มีอาการนอกข้อ (extraarticular manifestations) เช่น vasculitis อาการทางหัวใจ อาการทางประสาท (mononeuritis multiplex) อาการทางปอด เช่น pleural effusion, interstitial lung disease, อาการทางโลหิตวิทยา (ซีด, เกร็ดเลือดมีจำนวนสูงขึ้น)

การตรวจเพื่อประเมินผลข้างเคียงของยา[25] ดังตารางที่ 4

โดยสรุป การใช้ DMARDs ในข้ออักเสบรูมาตอยด์ต้องคำนึงถึง

1. เป้าหมาย (goals) สามารถควบคุมการดำเนินของโรคให้อยู่ในระยะสงบ (remission)

2. ข้อจำกัด (limitations)

- (ไม่) สามารถป้องกันการทำลายข้อแม้ว่าจะควบคุมอาการได้
- (ไม่) มีประสิทธิภาพได้ยาวนานตลอด
- (ไม่) สามารถทนต่อพิษของยาได้

3. ปัจจัยในการเลือกยา

- ความสะดวกสบายและราคายา
- ความเสี่ยงต่อผลข้างเคียงของยา
- การประเมินของแพทย์ต่อประสิทธิภาพและการพยากรณ์ของโรค

4. การติดตาม

- การดำเนินของโรคว่าอยู่ในระยะใด
- การติดตามผลข้างเคียงของยา

Leflunamide ยา DMARDs ตัวใหม่[26-30]

เป็น DMARDs ตัวล่าสุดที่ได้รับอนุมัติจากองค์การอาหารและยา (FDA) ประเทศสหรัฐอเมริกาให้รักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในช่วง 10 ปี มานี้ leflunamide เป็น อนุพันธ์ของสาร isoxazole จะถูกเปลี่ยนเป็นสาร malanonitrilo amide A77 1726 ในทางเดินอาหาร และออกฤทธิ์ยับยั้งสาร pyrimidine ในขบวนการสังเคราะห์สาร pyrimidine nucleotide ของ CD4 T cell ซึ่งพบว่ามีการแบ่งตัวอย่างรวดเร็วในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ผลก็คือสามารถยับยั้งการแบ่งตัวของ T cell ซึ่งเป็นเซลล์ที่มีส่วนสำคัญของพยาธิกำเนิดในการเกิดข้ออักเสบรูมาตอยด์

การศึกษาทางคลินิกพบว่า

1. Leflunamide ลดจำนวนข้อที่อักเสบ มี patient และ physician global assesments เทียบเท่า sulfasalazine และ methotrexate และดีกว่ายาหลอก แต่ความสามารถในการใช้งานของข้อโดยดูจาก heath assessment questionaire (HAQ) ดีกว่า sulfasalazine และ metrotrexate ผลการรักษานี้ยาคงมีอยู่จนถึง 2 ปี แต่ผลการเปลี่ยนแปลงทางภาพรังสีน้อยกว่ากลุ่มที่ได้ methotrexate

2. มีการเปลี่ยนแปลงในห้องปฏิบัติการคือ ในกลุ่มที่รักษาด้วย leflunamide มีการลดลงของ C reactive protein และ ESR ชัดเจนกว่ากลุ่มที่ได้ sulfasalazine และมีการลดระดับของ rheumatoid factor ได้เช่น เดียวกับกลุ่มที่ได้ sulfasalazine

3. จากการศึกษาพบว่า leflunamide สามารถชะลอการทำลายของกระดูกจากภาพรังสีเมื่อเทียบกับยาหลอกที่ระยะเวลา 6 และ 12 เดือน ซึ่งให้ผลคล้ายคลึงกับ methotrexate และ sulfasalazine

จะเห็นได้ว่า ยา leflunamide ไม่เพียงแต่มีผลต่ออาการทางคลินิกเท่านั้น ยังมีผลต่อ acute phase reactants การเปลี่ยนแปลงของกระดูกจากภาพรังสีและผลของ immunoresponse

Leflunamide มีระยะเวลาครึ่งชีวิต 15-18 วัน ขับถ่ายทางอุจจาระร้อยละ 48 ทางปัสสาวะร้อยละ 43 การให้ยา เริ่มให้

ตารางที่ 4 Algorithm monitoring disease-modifying antirheumatic drug treatment

Drug	Contraindication	Drug interact	Monitoring before treatment					Monitoring during treatment				
			CBC[a]	L[b]	K[c]	Other	Interval	CBC[a]	L[b]	K[c]	Urine[d]	Other
Sulfasala zine	G6PD def, acute intermit porphyria, allergy to sulfa or salicylates		√	√	√		3 months: 2-weekly 3 months: 4-weekly then: 12-weekly	√ √ √ √	√ √ √ √			
Methotrexate	Hepatitis B,C	Folic acid antagonist (trimethoprim), sulfamethoxazole, probenecid, high-dose salicylates	√	√	√	CXR	3 months: 2-weekly 3 months: 4-weekly then: 12-weekly	√ √ √	√ √ √	√ √ √		
Parenteral gold	Hypersensitivity, nephritis or nephrotic syndrome		√	√	√		2 months: weekly then: every 2nd dose	√ √			√ √	
Oral glod	Aplastic anemia nephritis or nephrotic syndrome		√	√	√		3 months: 2-weekly 3 months: 4-weekly then 12-weekly	√ √ √			√ √ √	
(Hydroxy) chloroquine	Retinal disease Allergy to 4-aminoquinoline G6PD deficiency					Opthal	Regular visual acuity and retinal function tests			√		Opthal
D-penillamine	Allergy to penicillins Myasthenia gravis	Digoxin, antacids, iron	√	√	√		2 months: 2-weekly 5months: 2 weekkly then: 4-weekly	√ √ √		√ √ √		
Azthioprine		Allopurinol	√	√	√		3 months: 2-weekly 3 months: 4 weekkly then: 12-weekly	√ √ √	√ √ √	 √		
Cyclophosph amide	Severe bladder disease	Allopurinol	√	√	√		3 months: 2-weekly 3 months: 4 weekkly then: 12-weekly	√ √ √	√ √ √	√ √ √		
CyclosporinA	Hypertemion Renal failure	Erythromycin Ca channel blockers ketoconazole	√	√	√	K BP	biweekly until dosage stable then monthly	√	√	√		K BP
Leflunomide			√	√			biweekly, then 1-3 monthly					

loading dose 100 มก วันละครั้งเป็นเวลา 3 วัน หลังจากนั้นให้ขนาด 10-20 มก/วัน

ผลข้างเคียงได้แก่ อาการท้องเสีย คลื่นไส้ ผื่น ผมร่วง ชั่วคราว

ในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีอาการรุนแรงและไม่สามารถควบคุมได้ด้วยยา methotrexate ชนิดเดียวได้อย่างมีประสิทธิภาพ สามารถใช้ leflunamide ร่วมกับ methotrexate ได้โดยไม่มีปฏิกิริยาต่อกัน

3. **Tumor necrosis factor inhibitor (anti-TNF)**[31-33]

TNF สร้างจาก macrophage มีผลต่อ proinflammatory cytokines (IL-1, nitric oxide, prostaglandins), metalloproteinase และ adhesive molecules โดยอาศัยความก้าวหน้าทาง molecular biology ได้มีการผลิต anti-TNF 3 ชนิด คือ chimeric antibody (infliximab)[19], soluble receptor blocker (etanercept)[20] และ humanized TNF-alpha ซึ่งการรักษาแบบนี้เรียกว่า biological therapy

จากการรักษาในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ anti TNF ได้ผลดีแม้ใช้ในรายที่ดื้อต่อการรักษาด้วย methotrexate ปัญหาของการใช้ยากลุ่มนี้ ที่สำคัญอยู่ที่ราคายาซึ่งแพงมาก จึงเป็นข้อจำกัดในการใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีเศรษฐฐานะไม่ดี

4. **คอร์ติโคสตีรอยด์**

การใช้ยาคอร์ติโคสตีรอยด์ในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ยังเป็นเรื่องที่ถกเถียงกันถึงประโยชน์และผลเสียของยา อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่ได้ยาคอร์ติโคสตีรอยด์ยังมีการเปลี่ยนแปลงของข้อที่แย่ลง และมีความพิการของข้อ ผลเสียระยะยาว เช่น กระดูกพรุน การติดเชื้อ กระเพาะอาหารเป็นแผล สิ่งที่ต้องพิจารณาคือ ขนาดของยา ระยะเวลาในการใช้ยา การระวังในผลข้างเคียง และชนิดของคอร์ติโคสตีรอยด์ โดยทั่วไปมีข้อบ่งชี้ คือ

ก ในรายที่ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีภาวะ vasculitis ที่มาด้วยแผลที่ผิวหนัง mononeuritis multiplex, rapidly pulmonary interstitial fibrosis โรคที่มีอาการทั่วร่างกาย และมีไข้

ข เป็นช่วงที่รอ DMARDs ออกฤทธิ์ และ NSAID ที่ใช้ไม่สามารถควบคุมอาการได้ ขนาดที่ใช้ควรใช้ ขนาดต่ำ เช่น prednisolone ไม่เกินวันละ 7.5 มก/วัน

ค ในรายที่ให้การรักษาด้วย DMARDs และ NSAIDs และควบคุมอาการได้ไม่หมดยังมีอาการที่ยังอักเสบอยู่ 1-2 ข้อ สามารถรักษาเสริมด้วยการฉีดด้วยคอร์ติโคสตีรอยด์เข้าข้อ ไม่ควรเกิน 2-3 ครั้งต่อปี

ง มีการใช้คอร์ติโคสตีรอยด์ เฉพาะที่ในรายที่มีการอักเสบของเนื้อเยื่อนอกข้อ เช่น ภาวะเอ็นอักเสบ (tenosynvits) bursitis, carpal tunnel syndrome เป็นต้น

5. **การผ่าตัด**

ส่วนใหญ่อาการอักเสบในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์สามารถควบคุมได้ด้วยยาดังได้กล่าวมาแล้ว แต่ก็มีบางครั้ง อาจมีอาการที่เกิดจาก mechanical damage ซึ่งสามารถแก้ไขได้ด้วยการผ่าตัด ได้แก่

ก อาการปวดที่ข้อได้ข้อหนึ่ง โดยไม่มีลักษณะของ synovitis

ข การทำงานของข้อที่เสียไป เช่น

ภาวะ secondary osteoarthritis ของข้อเข่า

Carpal tunnel syndrome

Ruptured extensor tendon ของข้อมือ ทำให้กระดกนิ้วมือไม่ได้

Subluxation ของ metatarsal heads ของข้อโคนนิ้วเท้า ทำให้มีอาการปวดหรือเกิดแผลที่ฝ่าเท้า

การรักษาอื่น ๆ ที่ยังอยู่ในระหว่างการศึกษา ได้แก่

Gene therapy

Bone marrow transplantation

Medical synovectomy[34,35] กรณีเป็นแค่ 1-3 ข้อ เป็นมาไม่นาน โดยการใช้สาร chemical เช่น osmic acid หรือสาร radioisotope เช่น Yttrium-90 ในอนาคตอาจมาแทนที่การใช้ surgical synovectomy

Diet therapy

จากความรู้ที่ว่า Omega-3 product คือ arachidonic acid ซึ่งเป็น precusor ของ proinflammatory cytokines เช่น PGE2 และ LTB4 ส่วน omega-6 product คือ eicosapentaenoic acid ซึ่งเป็น precursor ของ antiinflammatory cytokines คือ PGE3 และ LTB5 ดังนั้นชนิดของไขมันจึงเป็นตัวกำหนดชนิดของ cytokines จากการศึกษาโดย omga-3 fatty acid จาก fish oil 3 กรัม พบว่าได้ผลดีปานกลางและช่วยเสริมผลการรักษาของยาอื่น อย่างไรก็ตาม คงต้องรอการศึกษาต่อไป

สรุป

จากที่กล่าวมาแล้วจะเห็นว่าแนวทางการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มีการเปลี่ยนแปลงไปอย่างมาก เนื่องจากความรู้ทางพยาธิกำเนิดและการดำเนินโรคมีมากขึ้น ทำให้ตระหนักถึงผลเสียและผลแทรกซ้อนของโรค แนวโน้มใหม่ของการรักษาจึงมุ่งหวังยุติการอักเสบของข้อให้เร็วที่สุดโดยการใช้วิธีการวินิจฉัยที่แม่นยำขึ้น การใช้ DMARDs เร็วขึ้น และ การพัฒนา DMARDs ตัวใหม่ ๆ โดยใช้ความรู้ทาง immunology, molecular biology และ genetic เพื่อให้การรักษาได้ผลดีที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Harris ED Jr. Mechanism of disease; rheumatoid arthritis-pathophysiology and implications for therapy. N Engl J Med 1990;322:1277-89.
2. Reilly PA, Cosh JA, Maddison PJ, Rasker JJ, Silman AS. Mortality and survival in rheumatoid arthritis : a 25-years prospective study of 100 patients. Ann Rheum Dis 1990;49:363-9.
3. Corbett M, Dalton S, Young A, Silman A, Shipley M. Factors prediction death, survival and functional outcome in a prospective study of early rheumatoid disease over fifteen years. Br J Rheumatol 1993;32: 717-23.
4. Ward MM, Leigh JP, Fries JF. Progression of functional disability in patients with rheumatoid arthritis: associations with rheumatology subspecialty care. Arch Int Med 1993;153:2229-37.
5. Haworth C, Brennan FM, Chantry D, Turner M, Maini RN, Feldmann M. Expression of granulocyte-macrophage colony-stimulation factor in rheumatoid arthritis: regulation by tumor necrosis factor-α. Eur J Immunol 1991:21;2575-9.
6. Heijde DMFM van der, Leeuwen MA van, Riel PLCM van. Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective follow up of patients with early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1992; 35: 26-34.
7. Heijde DM van der, Riel PL van, Nuver-Zwart IH, Gribnau FW, Putte LB van de. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. Lancet 1989;i:1036-8.
8. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, Stein M, Gluck D, Kraag G, et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. N Engl J Med 1995;333:137-41.
9. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, Drymalski W, Palma W, Eckhoff PJ, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. N Engl J Med 1996;334:1287-91.
10. Edmonds JP, Scott DL, Furst DE, Brooks P, Paulus HE. Antirheumatic drugs: a proposed new classification. Arthritis Rheum 1993;36:336-9.
11. Van Riel PLCM. Provisional guidelines for measuring disease activity in RA clinical trials. Editorial. Br J Rheumatol 1992;31:793-4.
12. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombadier C, Chernoff M, Fried B, et al. The American College of Rheumatology preliminary core sets of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. Arthritis Rheum 1993;36:729-40.
13. Tugwell P, Boers M, OMERACT Committee. Developing consensus on preliminary core efficacy endpoints for rheumatoid arthritis clinical trials. J Rheumatol 1993;20:555-61.
14. Paulus HE, Egger MJ, Ward JR, Williams HJ, CSSRD. Analysis of improvement in individual rheumatoid arthritis patients treated with disease-modifying antirheumatic drugs, based on the findings in patients treated with placebo. Arthritis Rheum 1990;33:477-84.
15. Felson DT, Anderson JJ, Boers M,. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1995;38:727-35.

16. Van Gestel AM, Prevoo MLL, van't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LBA, van Riel PLCM. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria. Rheum 1995;38:727-35.
17. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for remission in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1981;24:1308-15.
18. Van der Heijde DMFM, van Riel PLCM, van Rijswijk MH, van de Putte LBA. Influence of prognostic features on the final outcome in rheumatoid arthritis: a review of literature. Semin Arthritis Rheum 1988;17:284-92.
19. Vliet Vlieland TPM, Zwinderman AH, Vandenbroucke JP. A randomized clinical trial of in-patient multidisciplinary treatment versus routine outpatient care in active rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1996;35:1101-5.
20. Emery P. Selective COX-2 inhibition: clinical relevance in arthritis. Curr Opin Rheumatol 1996;5:233-8.
21. Rynes RI. Antimalarial drugs. In : Kelley WN, Harris ED, Ruddys, Sledge CB, eds. Textbook of rheumatology. Philadelphia : WB Saunders, 1997: 747-58.
22. Day RO. Antimalarial drugs. In : Kelley WN,Harris ED, Ruddys, Sledge CB, eds. Textbook of rheumatology. Philadelphia : WB Saunders, 1997:471-5.
23. Gordon DA Gold compounds and penicillamine. In : Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CJ, eds Text book of rheumatology. Philadelphia : WB Saunders, 1997:-759-69.
24. Weinblatt ME. Methotrexate. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy's Sledye CJ, eds. Textbook of rheumatology. Philadelphia: WB Saunders, 1997; 771-86.
25. Wijnands MJH, van Riel PLCM. Management of adverse effects of disease-modifying antirheumatic drugs. Drug Safety 1995;13:219-27.
26. Smolen JS, Emery P. Efficacy and safety of leflunomide in active rheumatoid arthritis. Rheumatology 2000;39 (suppl 1) : 48-56.
27. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, multicenter trial. Lancet 1999;353:529-66.
28. Kalden JR, Schatten KM, Smoken JS . Leflunomide VS sulfasazine in rheumatoid arthritis 24 month update of a randomized, double-blind study. Arthritis Rheum 1999;42 (suppl): s271-8.
29. Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon GW, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with lefiunornide compared with placebo and methotrexate. Arch Intern Med 1999; 159: 2542-50.
30. Sharp JT, Strand V, Leung H, Hurley F, Iris LF. Treatment with leflunamide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2000;43:495-505.
31. Moreland LW, schiff MH, Baungartner SE. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1999;130:478-83.
32. Weinblatt ME, Kremer JM, Banghurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RL, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. N Engl J Med 1999: 340; 253-9.
33. Pisetsky DS. Tumor necrosis factor blockers in rheumatoid arthritis. N Eng J Med 2000; 342: 810-1.
34. Sheppeard H, Ward DJ. Intraarticular osmic acid in RA: five years experience. Rheumatol and Rehab 1980;19:25-9.
35. Deutsch E, Brodack JW, Deutsch KF. Radiation synovectomy revisited. Eur J Nucl Med 1993;20: 1113-27.