



Original Articles/นิพนธ์ต้นฉบับ

# Clinical Outcomes of Early Intensive Treatment of Rheumatoid Arthritis

Booranaburidej P<sup>1</sup>, Suwannalai P<sup>1\*</sup>, Wanauwat P<sup>2</sup>, Udomsupayakul U<sup>3</sup>, Nantiruj K.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Allergy Immunology and Immunology Division, Internal Medicine Department, Ramathibodi Hospital, Mahidol University

<sup>2</sup> Medicine Department, Police General Hospital

<sup>3</sup> Epidemiology Department, Clinical Research Center, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

## Abstract

**Introduction:** As learnt from previous international early arthritis cohort, early remission is the treatment target for rheumatoid arthritis. To reach that outcome, early intervention with adequate DMARDs is crucial especially in the first year of disease.

**Objective:** We evaluate the efficacy of combination DMARDs and tight control strategy in early rheumatoid arthritis patients of Ramathibodi Hospital.

**Methods:** Early RA patients (onset < 1 years) were enrolled to the tight control treatment protocol at Ramathibodi hospital from March 2012 to March 2013. All the patients received combination of first line DMARDs with or without low dose corticosteroids and were followed every 6 weeks for clinical assessment using disease activity score evaluating in 28 joints (DAS 28). Control group was early RA following-up at the Police General hospital at the same period. The treatment target was disease controlled at low DAS (DAS 28 < 3.2) or remission (DAS 28 < 2.6).

**Results:** At 24 weeks, 48% of RA patients gained disease remission and 80% could be controlled in low DAS. After diseases were controlled at 12 weeks, up to 60% of patients can be maintained in low DAS until 24 weeks. While in the control group, there was only one from six patients (17%) reached remission at 24 weeks. Time to low DAS or remission was 9 weeks in the treatment group, compared with 22 weeks in the control group. However, at baseline, there were more patients in treatment group using low dose corticosteroid than in the control group (76% VS 17%, P = 0.024).

**Conclusion:** Remission is the realistic goal in RA treatment with early combination therapy and tight control. Low dose corticosteroids increase treatment efficacy in early phase of treatment in study population.

**Corresponding Author:** Suwannalai P, MD, PhD

Medicine staff office, Internal medicine department, Floor 7, building 1, Ramathibodi Hospital, Rama VI road, Ratchathevi district, Bangkok 10400

Telephone +662-2011477 Ext 11, Fax +662-2011375 Email: parawee.suwannalai@gmail.com

## บทนำ

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เป็นโรคข้ออักเสบเรื้อรังที่เกิดจากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน ทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรังทำลายเยื่อหุ้มข้อ กระดูกอ่อนผิวข้อและกระดูกข้อต่อ จนนำไปสู่ภาวะข้อพิการผิดรูป อุบัติการณ์ของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ แตกต่างไปในแต่ละเชื้อชาติ โดยเฉลี่ยพบประมาณร้อยละ 0.5-1 จากผลการศึกษาที่ผ่านมาพบว่ามีช่วงเวลาสำคัญในช่วงแรกของการดำเนินโรคที่การรักษาอย่างเพียงพออาจเปลี่ยนโรคที่มีอาการอักเสบของข้ออย่างต่อเนื่องให้เข้าสู่ระยะโรคสงบและชะลอการทำลายข้อลงอย่างมากได้ โดยผู้ป่วยต้องได้รับการวินิจฉัยและการรักษาที่เหมาะสมตั้งแต่ระยะแรก จึงจะให้ผลการรักษาที่ดี

ปัจจุบันมีการศึกษามากมายเกี่ยวกับแนวทางการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ตั้งแต่ระยะเริ่มแรก เช่น การศึกษาแรกจากประเทศเนเธอร์แลนด์ (การศึกษา BeSt)<sup>(1)</sup> ซึ่งแบ่งการรักษาเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ 1 มีการเปลี่ยนยาชนิดปรับการดำเนินโรค (DMARDs) ที่ละชนิดตามความรุนแรงของโรค กลุ่มที่ 2 ให้อา DMARDs หลายชนิดร่วมกัน โดยเพิ่มทีละชนิดเป็นลำดับขั้น กลุ่มที่ 3 ให้อา DMARDs หลายชนิดร่วมกับยาสเตียรอยด์ขนาดสูงตั้งแต่เริ่มการรักษา และลดขนาดยาสเตียรอยด์ลงเป็นลำดับ และกลุ่มที่ 4 ให้อา DMARDs ร่วมกันหลายชนิดร่วมกับยากลุ่มสารชีวภาพตั้งแต่เริ่มการรักษา โดยพบว่ากลุ่มที่ 3 และ 4 ซึ่งให้การรักษาด้วยยาหลายชนิดร่วมกันตั้งแต่แรก ทำให้อาการข้ออักเสบที่ดีขึ้นเร็วกว่าการรักษาแบบสองกลุ่มแรก รวมทั้งมีการเปลี่ยนแปลงของข้อเมื่อประเมินที่ 1 ปีหลังการรักษาซ้ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ

การศึกษาต่อมาจากประเทศอังกฤษ (การศึกษา TICORA)<sup>(2)</sup> ที่เน้นการติดตามผู้ป่วยใกล้ชิดทุก 4 สัปดาห์ และปรับการรักษาตามความรุนแรงของโรคที่ประเมินอย่างเป็นระบบ (DAS score) โดยมีเป้าหมายของการรักษาคือ การลดลงของ DAS > 1.2 และเข้าสู่ระยะควบคุมโรคได้เมื่อสิ้นสุดการรักษาที่ 1 ปี (DAS < 2.4) และพบว่าการรักษาวิธีดังกล่าวสามารถทำให้ผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะโรคสงบ (DAS < 1.6) มากกว่า มีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่า รวมทั้งมีการเปลี่ยนแปลงภาพรังสีช้ากว่าผู้ป่วยที่รักษาแบบทั่วไป (routine care) ที่มักได้รับการติดตามผลการรักษาทุก 12 สัปดาห์หรืออย่างมีนัยสำคัญ การศึกษาต่อมาจากประเทศฟินแลนด์ (การศึกษา FIN-RACo)<sup>(3)</sup> เปรียบเทียบแนวทางการรักษาโดยวิธีให้อา DMARDs

หลายตัวและยากลุ่มสเตียรอยด์ขนาดต่ำร่วมกันตั้งแต่แรกกับการรักษาด้วยยา DMARDs (sulfasalazine หรือ methotrexate) ชนิดเดียวโดยอาจใช้ร่วมกับยากลุ่มสเตียรอยด์ขนาดต่ำ โดยมีเป้าหมายการรักษาคือ การเข้าสู่ระยะโรคสงบจากการประเมินด้วยเกณฑ์ของ American College of Rheumatology (ACR)<sup>(4)</sup> ซึ่งจะมีผู้ป่วยเข้าเกณฑ์โรคสงบน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้เกณฑ์ของ European League Against Rheumatism (EULAR)<sup>(5)</sup> อย่างไรก็ตามพบว่า หลังการรักษา 2 ปี กลุ่มแรกมีผู้ป่วยเข้าสู่ระยะโรคสงบโดยเกณฑ์ของ ACR มากกว่า และมี การเปลี่ยนแปลงของกระดูกและข้อซ้ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ แต่ผลข้างเคียงจากการรักษาในสองกลุ่มนั้นไม่แตกต่างกัน

แม้ว่าเราอาจประยุกต์หรือนำแนวทางการรักษาจากการศึกษาเหล่านี้มาใช้เวชปฏิบัติของประเทศไทย แต่ก็มีข้อจำกัดหลายอย่าง เช่น การรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ขนาดสูง หรือยากลุ่มสารชีวภาพตั้งแต่ระยะแรก อาจไม่เหมาะสมเนื่องจากความเสี่ยงโรคติดเชื้อ โดยเฉพาะโรคฉี่หนูในประเทศไทย รวมทั้งราคายาที่สูงมากสำหรับยากลุ่มสารชีวภาพ ทำให้มีการควบคุมการใช้ยาเพื่อให้มีประสิทธิภาพและความคุ้มค่าสูงสุดในผู้ป่วยที่มีโรครุนแรงเท่านั้น ตามแนวทางการใช้ยากลุ่มสารชีวภาพของสมาคมรูมาติซั่มแห่งประเทศไทย<sup>(6)</sup> รวมทั้งการติดตามการรักษาใกล้ชิดทุก 4 สัปดาห์แบบการศึกษา TICORA ก็อาจทำได้ยาก โดยเฉพาะผู้ป่วยในต่างจังหวัดที่ถูกส่งตัวเข้ามาปรึกษาเพื่อรับการรักษาต่อเนื่องในโรงเรียนแพทย์ เนื่องจากความลำบากในการเดินทางและความหนาแน่นของผู้ป่วยในโรงพยาบาล นอกจากนั้นเป้าหมายของการรักษาก็เป็นเรื่องท้าทาย เพราะเกณฑ์การประเมินที่แตกต่างกัน ทำให้ผลการรักษาที่วัดผลด้วยเกณฑ์เหล่านี้แตกต่างกัน ปัจจุบันนิยมใช้เกณฑ์ของ EULAR มากกว่าเกณฑ์ของ ACR เนื่องจากมีความเป็นไปได้มากกว่า และให้ผลการรักษาระยะยาวที่ประเมินจากการเปลี่ยนแปลงของกระดูกและข้อจากภาพถ่ายรังสีไม่แตกต่างกัน<sup>(7)</sup> ซึ่งข้อจำกัดเหล่านี้ก็นำไปสู่ผลการรักษาที่แตกต่างจากการศึกษาที่ผ่านมา ดังนั้นผู้วิจัยจึงทำการศึกษาผลการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จากการรักษาอย่างเต็มที่ตั้งแต่ระยะเริ่มแรกของโรค (ภายใน 1 ปีแรกหลังมีอาการข้ออักเสบ) โดยการรักษาด้วยยา DMARDs หลายตัวร่วมกับยาสเตียรอยด์ขนาดต่ำ และประเมินการรักษาใกล้ชิดทุก 6 สัปดาห์ โดยใช้เกณฑ์การประเมินโรคของ EULAR



## วิธีการวิจัย

ทำการศึกษาแบบทำการวิจัยและเก็บข้อมูลไปข้างหน้า (การศึกษา prospective) ในแผนกผู้ป่วยนอกอายุรกรรม หน่วยภูมิแพ้ อิมมูโนวิทยาและโรคข้อ โรงพยาบาลรามาริบัติ โดยเริ่มทำการศึกษาดังแต่มีนาคม 2555 จนถึง มีนาคม 2556 โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยดังนี้ คือ ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการวินิจฉัยเป็นข้ออักเสบรูมาตอยด์เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยของ ACR/EULAR ปี 2010<sup>(6)</sup> โดยต้องมีผลตรวจ rheumatoid factor หรือ anti-CCP2 อย่างใดอย่างหนึ่ง เป็นบวก และมีอาการข้ออักเสบตั้งแต่ 3 ข้อขึ้นไป หรือ ผลการคำนวณความรุนแรงของโรค หรือ DAS 28 > 3.2<sup>(9)</sup> รวมทั้งมีอาการข้ออักเสบมาไม่เกิน 1 ปีก่อนร่วมโครงการวิจัย โดยเกณฑ์การคัดผู้เข้าร่วมการวิจัยออก ได้แก่ มีโรคประจำตัวดังนี้ คือ เบาหวานทุกราย ความดันโลหิตสูง (BP >140/90 mmHg) ที่ไม่สามารถควบคุมได้ด้วยยารักษาความดันโลหิตสูง โรคไตวายเรื้อรังที่มีค่าการทำงานของไตผิดปกติ (Creatinine > 2 หรือ estimated creatinine clearance < 30 ml/min) โรคตับอักเสบเรื้อรังหรือมีค่าการทำงานของตับผิดปกติ (serum aspartate aminotransferase หรือ alanine aminotransferase สูงเกินค่าปกติ 3 เท่า) ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนชนิดบีและซี ติดเชื้อไวรัสเอชไอวี ติดเชื้อวัณโรค เป็นโรคมะเร็งของอวัยวะใดๆ ในร่างกายภายใน 5 ปี ตี๋มสุรา สูบบุหรี่หรือใช้สารเสพติด หญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร กำลังได้รับการรักษาด้วยยา DMARDs (methotrexate > 7.5 mg/wk, sulfasalazine > 2000 mg/d, chloroquine/hydroxychloroquine > 250/200 mg/d) และยาสเตียรอยด์ขนาดต่ำ (prednisolone > 10 mg/d) หรือเคยได้รับการรักษาด้วยยากกลุ่มสารชีวภาพมาก่อน ผู้ป่วยทุกรายที่เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการชี้แจงข้อมูลและลงลายมือชื่อให้ความยินยอมในเอกสารแสดงความยินยอมก่อนการเข้าร่วมโครงการวิจัย

โดยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษาออกเป็น 2 กลุ่ม และทั้งสองกลุ่มจะได้รับการรักษาด้วยยา DMARDs หลายตัวตั้งแต่แรก และอาจใช้ยาสเตียรอยด์ขนาดต่ำร่วมกับยาลดการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ เพื่อลดอาการข้ออักเสบในช่วงแรก โดยมีเป้าหมายการรักษาคือ ภาวะโรคสงบ (DAS 28 < 2.6) หรือ ภาวะโรคควบคุมได้ (DAS 28 < 3.2) โดยค่า DAS 28 นั้นคำนวณจากสูตร

$$\text{DAS } 28 = 0.56 \times \sqrt{(\text{จำนวนข้อกดเจ็บใน } 28 \text{ ข้อ})} + 0.28 \times \sqrt{(\text{จำนวนข้อบวมใน } 28 \text{ ข้อ})} + 0.70 \times \ln(\text{ESR}) + 0.014 \times \text{การประเมินความเจ็บปวดจากโรคโดยผู้ป่วย (คะแนน } 0-100 \text{ mm)}$$

### 1. กลุ่มที่รักษาแบบเต็มที่ (กลุ่มศึกษา)

แบ่งเป็น 2 กลุ่มย่อย ได้แก่ กลุ่มที่มีอาการข้ออักเสบไม่เกิน 12 สัปดาห์ (Very early intensive group) และกลุ่มที่มีอาการข้ออักเสบนานกว่า 12 สัปดาห์ (Early intensive group) โดยทั้งสองกลุ่มได้รับติดตามอาการและปรับยา DMARDs ทุก 6 สัปดาห์

### 2. กลุ่มที่รักษาแบบทั่วไป (กลุ่มควบคุม)

ติดตามอาการและปรับยาแบบทั่วไปในเวชปฏิบัติปัจจุบัน คือทุก 12-16 สัปดาห์ ซึ่งแนวทางหรือขั้นตอนการปรับยา DMARDs จะคล้ายกับกลุ่มศึกษา โดยกลุ่มควบคุมคือผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่แผนกโรคข้อ โรงพยาบาลตำรวจ ซึ่งยังใช้การรักษาในรูปแบบเดิมเนื่องจากข้อจำกัดด้านบุคลากร แต่แพทย์ผู้ดูแลเฉพาะทางได้รับการฝึกอบรมจากแผนกโรคภูมิแพ้ อิมมูโนวิทยา และโรคข้อ ร.พ.รามาริบัติ

**การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size calculation)** ใช้โปรแกรม STATA โดยใช้สูตร

$$n_1 = \left[ \sqrt{pq \left(1 + \frac{1}{k}\right)} z_{1-\alpha/2} + \sqrt{p_1q_1 + \frac{p_2q_2}{k}} z_{1-\beta} \right]^2 / \Delta^2$$

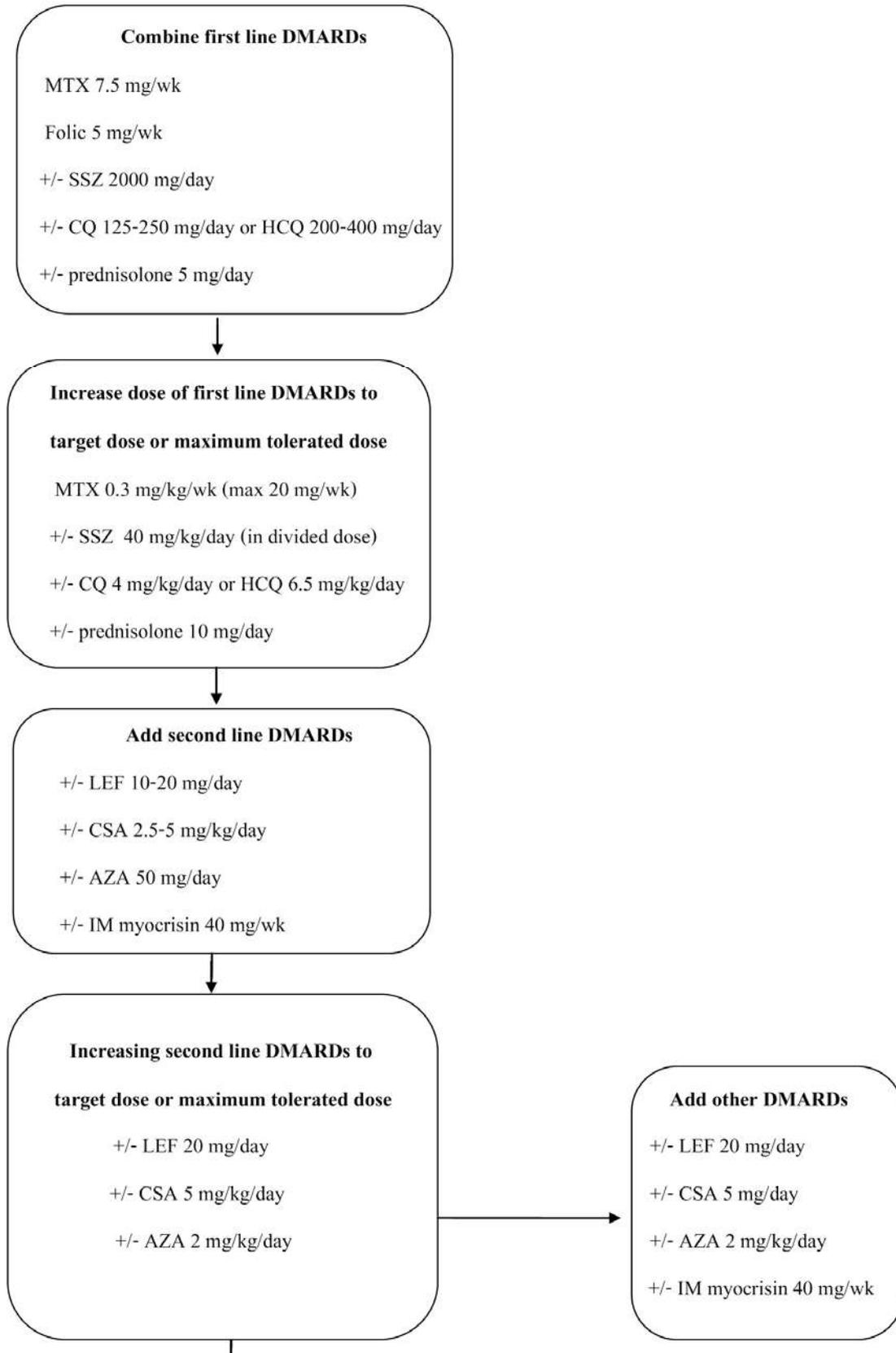
$$n_2 = kn_1$$

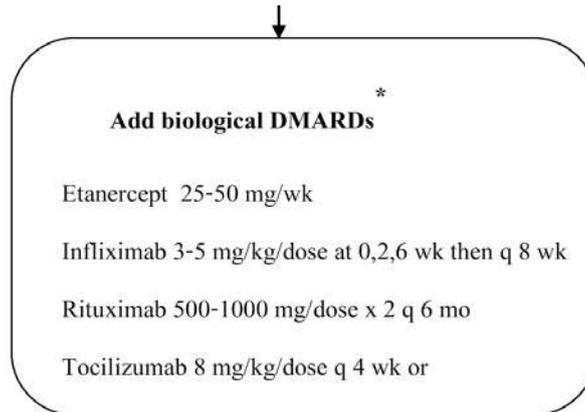
$$p_1 = 0.82, p_2 = 0.44, k (n_2/n_1) = 1$$

$$\alpha = 0.05 \text{ (two sided) power} = 0.8$$

อ้างอิงจากข้อมูลของ TICORA Study ซึ่งกลุ่มควบคุม เทียบกับกลุ่มศึกษามีการตอบสนองต่อการรักษาต่างกันอย่างน้อยสำคัญ โดย กลุ่มควบคุมมีอัตราการตอบสนอง 82% และกลุ่มควบคุมมีการตอบสนอง 44% จำนวน sample size ได้ n = 30 ต่อกลุ่มที่ศึกษา

### แนวทางการปรับยารักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์





\* การพิจารณาใช้ยากลุ่มสารชีวภาพ (biological DMARDs) เป็นไปตามเกณฑ์ของสมาคมรูมาติซั่มแห่งประเทศไทย<sup>(6)</sup> โดยต้องมีการลงทะเบียนการใช้ยาและพิจารณาการใช้ยาโดยคณะกรรมการควบคุมการใช้ยา

**หมายเหตุ :**

- ผู้ป่วยที่เคยได้รับยา DMARDs มาก่อนเข้าโครงการวิจัยให้ปรับเพิ่มขนาดยาจนได้ therapeutic doses ภายในระยะเวลา 6 สัปดาห์
- พิจารณาใช้ยากลุ่มสารชีวภาพหลังการรักษาด้วยยา DMARDs ไม่ได้ผลและต้องได้รับยา DMARDs ขนาดคงที่ 12 สัปดาห์ก่อนเริ่มใช้ยากลุ่มสารชีวภาพ
- พิจารณานิตยาสเตียรอยด์เข้าข้อในกรณีที่มีข้ออักเสบวมมาก โดยฉีดไม่เกินจำนวนทั้งหมด 2 ข้อ ภายในระยะเวลา 3 เดือน (triamcinolone < 40 mg ต่อข้อ)
- ประเมิน DAS28, CBC, Liver function test, Creatinine, Fasting blood glucose และ Low density lipoprotein ทุก 6 สัปดาห์
- ตรวจภาพถ่ายรังสีข้อและความหนาแน่นมวลกระดูกทุก 1 ปี

หลังจากเข้าสู่ระยะสงบ หรือระยะควบคุมโรคได้ ให้พิจารณาลดขนาดยาลดอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์และยาสเตียรอยด์ลงตามลำดับ ถ้ามีอาการติดเชื้อให้หยุดยา DMARDs ชั่วคราว ยกเว้น prednisolone และ HCQ หรือ CQ

**สัญลักษณ์ตัวย่อ**

|     |                      |     |                          |
|-----|----------------------|-----|--------------------------|
| MTX | = Methotrexate       | LEF | = Leflunamide            |
| HCQ | = Hydroxychloroquine | CQ  | = Chloroquine            |
| AZA | = Azathioprine       | SSZ | = Sulfasalazine          |
| CSA | = Cyclosporin A      | DAS | = Disease Activity Score |

DMARDs= Disease Modifying Antirheumatic Drugs

ค่า rheumatoid factor ที่โรงพยาบาลรามธิบดีรายงานเป็นปริมาณ IU/ml และค่ามากกว่า 15 IU/ml ถือว่าผลเป็นบวก แต่โรงพยาบาลตำรวจรายงานผลเป็น titer ค่ามากกว่า 1:80 ถือว่าผลเป็นบวก

สำหรับยา chloroquine หรือ hydroxychloroquine มีการคำนวณเป็นขนาดเปรียบเทียบ โดยหากผู้ป่วยใช้ยา chloroquine จะคำนวณขนาดยาเป็น hydroxychloroquine โดยการคูณด้วย 2 หากด้วย 2.5

ในการติดตามการรักษา มีการเก็บข้อมูลเรื่องการติดเชื้อระหว่างเวลาศึกษาวิจัย ได้แก่ เชื้อแบคทีเรีย, เชื้อรา, ไวรัส Herpes zoster, เชื้อวัณโรค, เชื้อ *Pneumocystis jiroveci* รวมถึงการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ ระยะเวลาที่เริ่มและหยุดยารักษา รวมทั้งการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล เนื่องจากการติดเชื้อ

## การวัดผลการวิจัย

- ผลการวิจัยหลัก คือ จำนวนผู้ป่วยเข้าสู่ระยะโรคสงบ (DAS 28 < 2.6)
- ผลการวิจัยรอง คือ
  - 1) จำนวนผู้ป่วยเข้าสู่ระยะโรคควบคุมได้ (DAS 28 < 3.2)
  - 2) ระยะเวลาที่ผู้ป่วยเข้าสู่ระยะโรคสงบและระยะเวลาเข้าสู่ระยะโรคควบคุมได้
  - 3) อุบัติการณ์การติดเชื้อและผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์

## สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล (Statistical analysis)

ข้อมูลเชิงพรรณนา แสดงด้วยจำนวนหน่วยหรือร้อยละ  
อุบัติการณ์ของการติดเชื้อต่อผู้ป่วย-ปี ข้อมูลเชิงปริมาณ แสดงด้วยค่ามัธยฐาน ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน วิเคราะห์ข้อมูลความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วยรูปแบบ post hoc analysis โดย Chi-square, ANOVA test วิเคราะห์ระยะเวลาเข้าสู่ระยะสงบ และระยะเวลาเข้าสู่ระยะโรคควบคุมได้ รวมทั้งเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดย Kaplan-Meier survival analysis และ Log rank test การวิเคราะห์ทางสถิติใช้โปรแกรม SPSS version 17.0, P-value < 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

## ผลการศึกษาวิจัย

### ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

การศึกษาวิจัยผลการรักษาด้วยยา DMARDs หลายชนิดในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะเริ่มแรกซึ่งมีอาการข้ออักเสบไม่เกิน 1 ปี ในช่วงมีนาคม 2555 ถึงมีนาคม 2556 สามารถรวบรวมผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยได้ทั้งหมด 31 คน เป็นกลุ่มศึกษา 25 คน จากเป้าหมาย 30 คน (เป็นผู้ป่วยที่มีอาการไม่เกิน 12 สัปดาห์ทั้งหมด 13 คน) และกลุ่มควบคุม 6 คน จากเป้าหมาย 30 คน ดังนั้นในการวิเคราะห์ข้อมูลจึงใช้ post hoc analysis แทน ตามตารางที่ 1 พบว่าอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยประมาณ 53 ปี ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง แต่ระยะเวลาที่ผู้ป่วยมีอาการข้ออักเสบก่อนร่วมโครงการวิจัยในแต่ละกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ โดยกลุ่มศึกษาที่มีอาการข้ออักเสบไม่เกิน 12 สัปดาห์ มีอาการประมาณ 8 สัปดาห์ เทียบกับ 28 และ 25 สัปดาห์ ในกลุ่มศึกษาที่มีอาการข้ออักเสบเกิน 12 สัปดาห์ และในกลุ่มควบคุมตามลำดับ

แม้ว่าจะไม่พบความแตกต่างทางสถิติสำหรับการประเมินภาวะข้ออักเสบ โดย DAS 28 (4.9, 5.9 และ 6.4 ในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมตามลำดับ) ซึ่งประกอบด้วย จำนวนข้อกดเจ็บ จำนวนข้อบวม ค่า ESR ยกเว้นความแตกต่างด้านการประเมินความเจ็บปวดโดยผู้ป่วย (PGA) ซึ่งเท่ากับ 48 mm, 69mm และ 83 mm ในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมตามลำดับ (p=0.02) ยา DMARDs ที่ผู้ป่วยมักได้รับมาก่อนเข้าสู่การศึกษาวิจัยคือยา methotrexate ขนาด 7.5-10 mg/wk และ hydroxychloroquine ขนาด 200-360 mg/d (80-100%) ในขณะที่มีการใช้ยา sulfasalazine น้อยกว่า (33-75%) และมีการใช้ยาขนาดแตกต่างกันในแต่ละกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ (937, 1,666 และ 1,000 mg/d ในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมตามลำดับ, P =0.003) ส่วนยาสเตียรอยด์มีการใช้สูงกว่าในกลุ่มศึกษา (77 และ 75%) แต่มีใช้ในผู้ป่วยเพียง 1 คนในกลุ่มควบคุมในขนาด prednisolone 10 mg/d

## ผลการรักษา

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลผลการรักษาหลังจากติดตามการรักษาต่อเนื่องเฉลี่ยนาน 24 สัปดาห์พบว่าในกลุ่มศึกษาทั้งสองกลุ่ม ซึ่งมีแนวโน้มของค่า DAS 28 เมื่อเริ่มการศึกษาต่ำกว่ากลุ่มศึกษา แม้ว่าจะไม่มีความแตกต่างทางสถิติ (DAS 28 เท่ากับ 4.9 และ 5.9 เทียบกับ DAS 28 เท่ากับ 6.4, P=0.11) เมื่อมีการใช้ยา DMARDs หลายตัวในขนาดรักษา ร่วมกับยาสเตียรอยด์ขนาดต่ำในผู้ป่วยส่วนใหญ่ (7.5-8.3 mg/d) จะเริ่มเห็นการลดลงของภาวะข้ออักเสบที่ 6 สัปดาห์อย่างชัดเจน (moderate EULAR response, DAS 28 ลดลงมากกว่า 1.2) โดย DAS 28 ลดลงมาเท่ากับ 3.5 และ 4.5 แต่ไม่พบว่ามี การลดลงของค่า DAS 28 ในกลุ่มควบคุมที่มีค่า DAS 28 ตอนเริ่มการศึกษาเท่ากับ 6.4 อย่างไรก็ตามพบว่าเมื่อติดตามการรักษาต่อไปที่ 24 สัปดาห์ ผู้ป่วยทั้งในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม สามารถควบคุมข้ออักเสบได้ในระดับใกล้เคียงกัน (DAS 28 เท่ากับ 3.4, 3.2 และ 3.2 ในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมตามลำดับ) โดยมีแนวโน้มการลดลงของภาวะข้ออักเสบดังแผนภูมิที่ 3 และเมื่อพิจารณาจำนวนของกลุ่มยาปรับการดำเนินโรค (DMARDs) พบว่ามีการใช้ยา DMARDs หลายชนิดร่วมกันมากกว่าสองตัวขึ้นไปในทั้งสามกลุ่ม และยา methotrexate ยังเป็นยา DMARDs ตัวหลักที่ใช้ รวมทั้งมีการปรับเพิ่มขนาดยา DMARDs แต่ละชนิด

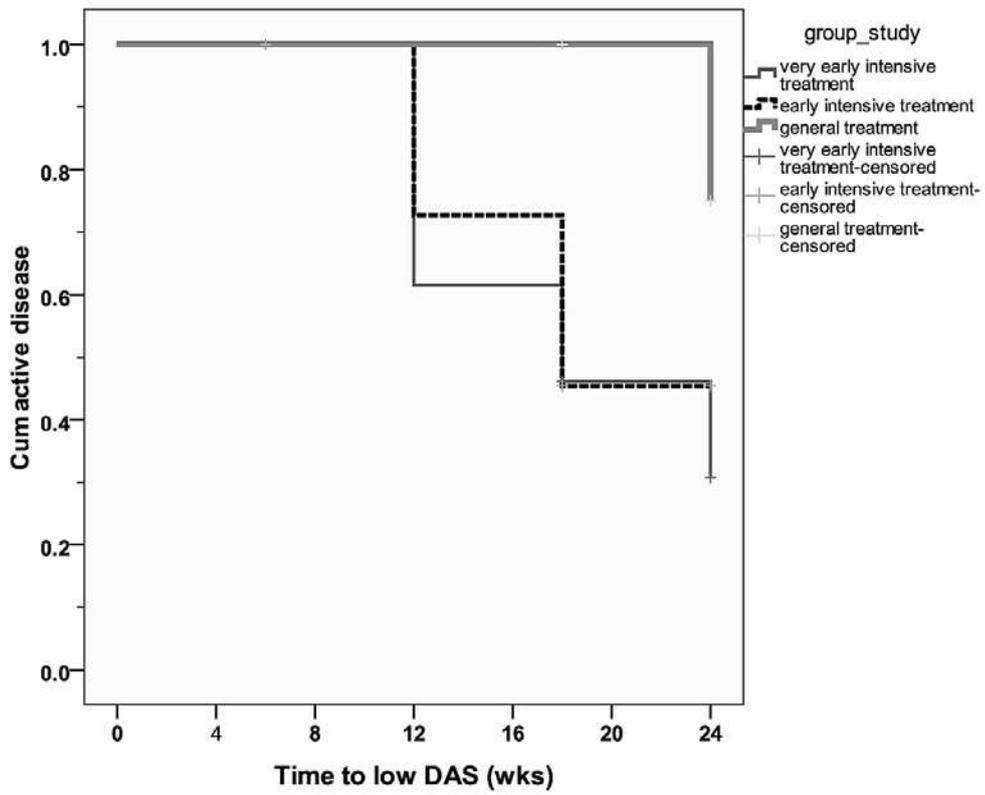


ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

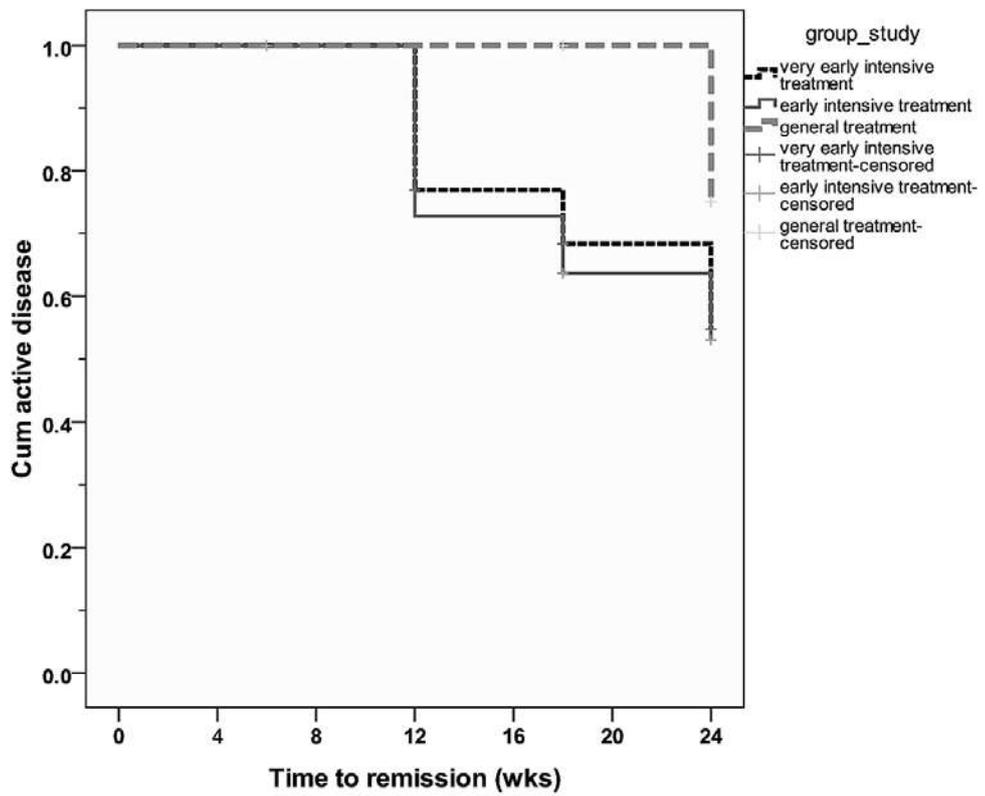
| Parameter                  | Very early intensive<br>(n=13) | Early intensive<br>(n=12) | General<br>(n=6) | P-value |
|----------------------------|--------------------------------|---------------------------|------------------|---------|
| Age (yr, median, range)    | 52.7 ± 14.9                    | 56.3 ± 7.3                | 53.5 ± 8.6       | 0.72    |
| No. of women               | 10 (76.9%)                     | 9 (75%)                   | 5 (83.3%)        |         |
| Symptom duration (wks)*    | 8.3 ± 3.4                      | 28.0 ± 13.3               | 25.3 ± 21.0      | 0.001   |
| Follow up duration (wks)   | 20.3 ± 4.6                     | 23.0 ± 2.3                | 21.2 ± 7.9       | 0.372   |
| RF                         | 275.8 ± 317.4                  | 124.5 ± 142.1             | NA               |         |
| Anti-CCP                   | 43.1 ± 54.2                    | 128.1 ± 132.9             | 19.8 ± 14.3      | 0.103   |
| Anti-CCP positive          | 8/10 (80%)                     | 10/10 (100%)              | 3/3 (100%)       | 0.267   |
| Smoker                     |                                |                           |                  |         |
| Past smoke                 | 2 (15%)                        | 1 (8%)                    | 1/5 (20%)        |         |
| Current smoke              |                                | 2 (17%)                   | 1/5 (20%)        |         |
| Morning stiffness (min)    | 170.0 ± 393.4                  | 152.2 ± 427.8             | 261.7 ± 355.4    | 0.857   |
| Tender joint counts        | 5.0 ± 3.9                      | 8.5 ± 8.5                 | 13.1 ± 10.1      | 0.089   |
| Swollen joint counts       | 5.3 ± 4.3                      | 9.5 ± 7.7                 | 5.0 ± 3.6        | 0.152   |
| PGA (mm)*                  | 47.9 ± 23.5                    | 69.1 ± 28.4               | 83.3 ± 18.6      | 0.020   |
| ESR (mm/hr)                | 47.3 ± 31.7                    | 54.5 ± 38.0               | 57.3 ± 23.9      | 0.787   |
| DAS 28 (baseline)          | 4.93 ± 1.2                     | 5.91 ± 1.9                | 6.43 ± 1.1       | 0.117   |
| DAS 28 (3 parameter)       | 4.73 ± 1.0                     | 5.12 ± 2.1                | 5.83 ± 1.2       | 0.355   |
| Number DMARDs at baseline* | 2.5 ± 0.7                      | 2.8 ± 0.5                 | 2.0 ± 0.6        | 0.050   |
| Dose of DMARDs at baseline |                                |                           |                  |         |
| Methotrexate               | 13 (100%)                      | 12 (100%)                 | 5 (83%)          | 0.116   |
| Mean dose (mg/wk)          | 9.8 ± 2.2                      | 9.4 ± 3.0                 | 7.5              | 0.206   |
| Sulfasalazine              | 8 (62%)                        | 9 (75%)                   | 2 (33%)          | 0.231   |
| Mean dose (mg/d)*          | 937.5 ± 176.8                  | 1666.7 ± 500.0            | 1000             | 0.003   |
| Hydroxychloroquine         | 12 (92%)                       | 12 (100%)                 | 5 (83%)          | 0.387   |
| Mean dose (mg/d)*          | 200.0 ± 0.0                    | 210 ± 34.6                | 360 ± 89.4       | 0.001   |
| Prednisolone               | 10 (77%)                       | 9 (75%)                   | 1 (17%)          | 0.024   |
| Mean dose (mg/d)           | 8.3 ± 2.9                      | 7.5 ± 2.9                 | 10               | 0.660   |
| Intraarticular steroid     | 0                              | 1 (8%)                    | 0                |         |

ตารางที่ 2 ผลการรักษาในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม

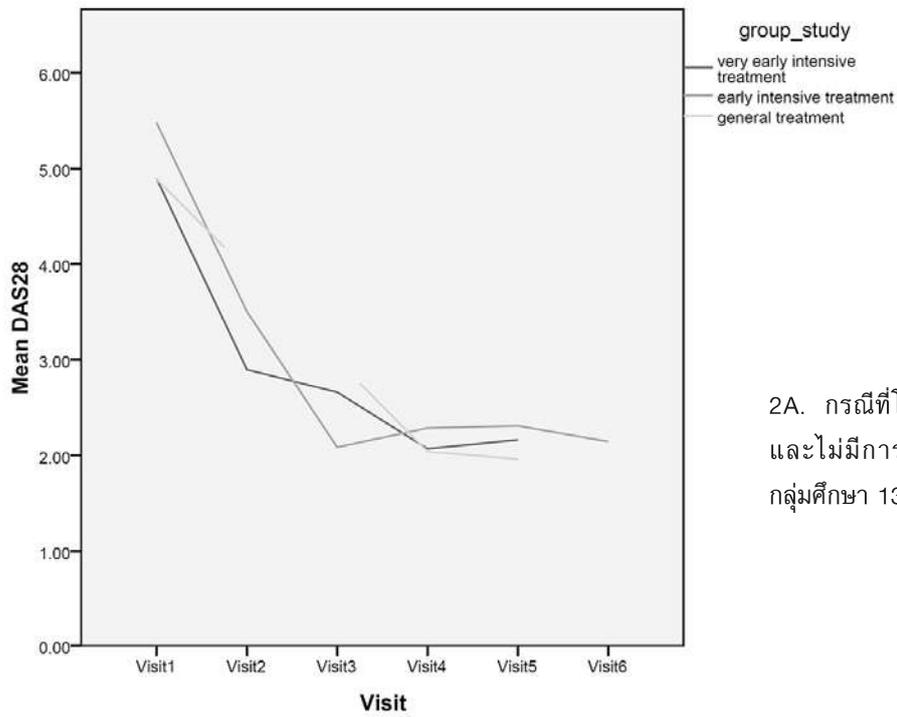
| Parameter                     | Very early intensive<br>(n=13) | Early intensive<br>(n=12) | General<br>(n=6) | P-value |
|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------|------------------|---------|
| DAS 28 at 6 wks               | 3.5 ± 1.0                      | 4.5 ± 2.1                 | 6.4 ± 0.9        | 0.004   |
| DAS 28 (3 parameter) at 6 wk  | 3.4 ± 0.9                      | 4.3 ± 2.0                 | 6.1 ± 0.8        | 0.005   |
| DAS 28 at 12 wks              | 3.3 ± 0.9                      | 3.5 ± 2.0                 | 4.0 ± 0.4        | 0.735   |
| DAS 28 (3 parameter) at 12 wk | 3.3 ± 0.9                      | 3.4 ± 1.9                 | 4.1 ± 0.3        | 0.622   |
| Data at 24 wk                 |                                |                           |                  |         |
| Morning stiffness (min)       | 8.8 ± 13.0                     | 14.3 ± 22.8               | 3.8 ± 7.5        | 0.619   |
| Tender joint counts           | 1.9 ± 2.1                      | 1.2 ± 2.1                 | 2.4 ± 4.3        | 0.714   |
| Swollen joint counts          | 2.4 ± 2.4                      | 2.0 ± 2.3                 | 2.0 ± 1.2        | 0.910   |
| PGA (mm)                      | 35.7 ± 14.0                    | 30.0 ± 23.3               | 17.0 ± 15.7      | 0.254   |
| ESR (mm/hr)                   | 22.6 ± 17.7                    | 33.1 ± 19.8               | 24.0 ± 17.8      | 0.475   |
| DAS 28 at 24 wk               | 3.4 ± 1.3                      | 3.2 ± 1.2                 | 3.2 ± 1.0        | 0.934   |
| DAS 28 (3 parameter) at 24 wk | 3.3 ± 1.2                      | 3.3 ± 1.1                 | 3.4 ± 1.0        | 0.993   |
| No.DMARDs at last visit       | 2.7 ± 0.6                      | 2.6 ± 0.7                 | 3.0 ± 0.0        | 0.376   |
| Dose of DMARDs at last visit  |                                |                           |                  |         |
| Methotrexate                  | 7/9 (78%)                      | 10/11 (91%)               | 5/5 (100%)       | 0.436   |
| Mean dose (mg/wk)             | 13.2 ± 4.3                     | 15.5 ± 4.4                | 11.5 ± 3.4       | 0.213   |
| Sulfasalazine                 | 4/9 (44%)                      | 7/11 (64%)                | 4/5 (80%)        | 0.406   |
| Mean dose (mg/d)              | 1750 ± 500                     | 2142.9 ± 378.0            | 2000 ± 0         | 0.269   |
| Hydroxychloroquine            | 7/9 (78%)                      | 8/11 (73%)                | 5/5 (100%)       | 0.440   |
| Mean dose (mg/d)              | 192.9 ± 45.0                   | 200.0                     | 330.0 ± 97.5     | 0.001   |
| Prednisolone                  | 2/9 (22%)                      | 4/11 (36%)                | 2/5 (40%)        | 0.727   |
| Mean dose (mg/d)              | 6.3 ± 5.3                      | 4.4 ± 2.4                 | 5.0              | 0.782   |
| Azathioprine                  | 1/9 (11%)                      | 1/11 (9%)                 | 0                | 0.752   |
| Mean dose (mg/d)              | 21                             | 50                        | 0                | NA      |
| Leflunomide                   | 0                              | 1/11 (9%)                 | 1/5 (20%)        | 0.411   |
| Mean dose (mg/d)              | 0                              | 20                        | 20               | NA      |
| Intraarticular steroid        | 1 (7.7%)                       | 0                         | 0                |         |
| Low DAS                       | 10 (77%)                       | 10 (83%)                  | 2 (33%)          |         |
| remission                     | 6 (46%)                        | 6 (50%)                   | 1 (17%)          |         |
| relapse                       | 2 (15%)                        | 1 (8%)                    | 0                |         |



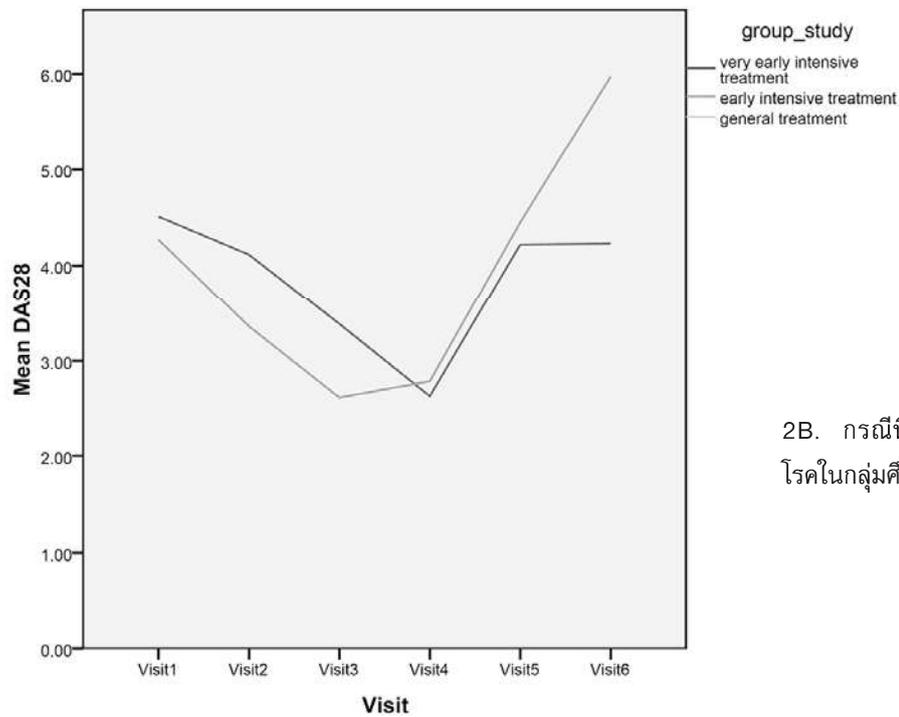
แผนภูมิที่ 1A ระยะเวลาการเข้าสู่ภาวะโรคควบคุมได้



แผนภูมิที่ 1B ระยะเวลาการเข้าสู่ภาวะโรคสงบ



2A. กรณีที่โรคเข้าสู่ระยะสงบ  
และไม่มีการกำเริบของโรคใน  
กลุ่มศึกษา 13 ราย



2B. กรณีที่มีการกำเริบของ  
โรคในกลุ่มศึกษา 3 ราย

แผนภูมิที่ 2 แนวโน้มการลดลงของภาวะข้ออักเสบประเินโดย DAS 28



แต่ไม่มีความแตกต่างทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบการใช้ยาในทั้งสามกลุ่ม โดยขนาดของยา methotrexate ที่ 24 สัปดาห์เท่ากับ 13.2, 15.5 และ 11.5 mg/wk ในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมตามลำดับ ในขณะที่เดียวกัน ก็มีการปรับลดขนาดของยา prednisolone ลงในกลุ่มศึกษา (6.3 และ 4.4 mg/d) และใช้ยาสเตียรอยด์ในผู้ป่วยเพิ่มขึ้นเป็น 2 ราย ในขนาดของยา prednisolone 5 mg/d ในกลุ่มควบคุม

จากการประเมินผลการรักษาที่ 24 สัปดาห์พบว่าในกลุ่มศึกษามีผู้ป่วยเข้าสู่ระยะโรคสงบ (DAS 28 < 2.6) ประมาณร้อยละ 48 และเข้าสู่ระยะควบคุมโรคได้ (DAS 28 < 3.2) ประมาณร้อยละ 80 นอกจากนี้ผู้ป่วย 8 ใน 13 ราย (ร้อยละ 60) ในกลุ่มศึกษายังสามารถควบคุมโรคได้ต่อเนื่อง (DAS 28 < 3.2) ตั้งแต่ 12 สัปดาห์ถึง 24 สัปดาห์ (แผนภูมิที่ 2A) แต่ในกลุ่มควบคุมมีเพียง 1 รายที่ควบคุมโรคให้อยู่ในระยะสงบได้ อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยบางรายในกลุ่มศึกษา ได้รับยาปรับการดำเนินโรคลงที่สอง (second line DMARDs) เพิ่มเติมเนื่องจากยังไม่เข้าสู่ระยะสงบของโรค ได้แก่ ยา Azathioprine 2 รายและยา Leflunomide 1 ราย และมีผู้ป่วยเพียงรายเดียวในกลุ่มศึกษาที่ได้รับการฉีดยาสเตียรอยด์เข้าข้อ

### ระยะเวลาการเข้าสู่ระยะควบคุมโรคได้ และระยะโรคสงบ

เมื่อพิจารณาดูระยะเวลาการเข้าสู่ระยะควบคุมโรคได้ (DAS 28 < 3.2) (แผนภูมิที่ 1A) จะพบว่ากลุ่มศึกษาจะใช้ระยะเวลาสั้นกว่ากลุ่มควบคุม (9, 12 และ 22 สัปดาห์ ในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมตามลำดับ) แม้ว่าจะไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P = 0.13$ ) โดยเริ่มมีความแตกต่างกันชัดเจนที่

12 สัปดาห์ และสำหรับระยะเวลาเข้าสู่ระยะโรคสงบ (แผนภูมิที่ 1B) ก็พบว่ากลุ่มศึกษาใช้ระยะเวลาสั้นกว่ากลุ่มควบคุมเช่นเดียวกัน (9, 9 และ 22 สัปดาห์ ในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมตามลำดับ,  $P = 0.25$ ) และเริ่มมีความแตกต่างกันชัดเจนที่ 12 สัปดาห์เช่นเดียวกับการเข้าสู่ระยะควบคุมโรคได้อย่างไรก็ตามหลังจากปรับลดขนาดยาสเตียรอยด์ในกลุ่มศึกษาพบว่ามีการกำเริบของโรคในผู้ป่วย 2 รายในกลุ่มที่มีอาการข้ออักเสบไม่เกิน 12 สัปดาห์ และ 1 รายจากกลุ่มที่มีอาการข้ออักเสบเกิน 12 สัปดาห์ (แผนภูมิที่ 2B)

### ผลข้างเคียงจากการรักษา

เมื่อศึกษาถึงผลข้างเคียงจากการรักษาตั้ง ตารางที่ 3 ไม่พบการติดเชื้อในระหว่างที่ทำการรักษา ส่วนใหญ่จะเป็นผลข้างเคียงของยาที่เกิดขึ้นซึ่งไม่รุนแรง และเมื่อหยุดยาแล้วผู้ป่วยทุกรายอาการดีขึ้นและมีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น การทำงานของตับดีขึ้น ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีตับอักเสบรุนแรง และไม่พบผลข้างเคียงรุนแรงจนถึงเสียชีวิต

### วิเคราะห์ผลการศึกษา

ในปัจจุบันมีแนวโน้มการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ตั้งแต่ระยะเริ่มแรกของโรคมมากขึ้นในหลายประเทศทั่วโลก โดยพยายามรักษาและติดตามใกล้ชิด รวมทั้งมีการปรับยาที่ใช้รักษาตามความรุนแรงของการอักเสบอย่างเข้มงวด เพื่อให้ควบคุมการอักเสบของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จนเข้าสู่ระยะโรคสงบโดยเร็ว เพื่อลดภาวะทุพพลภาพและเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการรักษาแบบเข้มงวด

ตารางที่ 3 ผลข้างเคียงจากการรักษา

| ผลข้างเคียง        | จำนวนผู้ป่วยที่เกิดผลข้างเคียง |
|--------------------|--------------------------------|
| Sulfasalazine      |                                |
| transinitis        | 1                              |
| nausea & vomit     | 5                              |
| Methotrexate       |                                |
| transinitis        | 2                              |
| stomatitis         | 1                              |
| Hydroxychloroquine |                                |
| visual disturbance | 1                              |

### เกณฑ์การวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ตาม ACR/EULAR criteria 2010

โดยใช้การตรวจพบทางคลินิกและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ซึ่งแบ่งเป็น

1. ลักษณะและจำนวนของข้อที่ตรวจพบการอักเสบ
2. การตรวจจำเพาะทางห้องปฏิบัติการ serology ได้แก่ ค่า rheumatoid factor (RF) และ Anti-cyclic citrullinated peptide antibody (ACPA)
3. ระยะเวลาที่มีข้ออักเสบ
4. การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่บ่งชี้ระดับการอักเสบ ได้แก่ erythrocyte sedimentation rate (ESR) หรือ C-reactive protein (CRP)

มีรายละเอียดการให้คะแนนในหัวข้อย่อย ดังตาราง

| หัวข้อหลัก  | คะแนน |
|---|-------|
| ลักษณะและจำนวนของข้อที่ตรวจพบการอักเสบ*                           |       |
| - ข้อขนาดกลาง-ใหญ่ จำนวน 1 ข้อ                                    | 0     |
| - ข้อขนาดกลาง-ใหญ่ จำนวน 2-10 ข้อ                                 | 1     |
| - ข้อขนาดเล็ก จำนวน 1-3 ข้อ                                       | 2     |
| - ข้อขนาดเล็ก จำนวน 4-10 ข้อ                                      | 3     |
| - จำนวนข้อที่มากกว่า 10 ข้อ (โดยต้องมีข้อขนาดเล็กอย่างน้อย 1 ข้อ) | 5     |
| การตรวจจำเพาะทางห้องปฏิบัติการ serology#                          |       |
| - RF และ ACPA ให้ผลลบ   | 0     |
| - ตรวจพบ RF หรือ ACPA อย่างน้อย 1 อย่างให้ผลบวกในปริมาณต่ำ        | 2     |
| - ตรวจพบ RF หรือ ACPA อย่างน้อย 1 อย่างให้ผลบวกในปริมาณสูง        | 3     |
| ระยะเวลาที่มีข้ออักเสบ  |       |
| - น้อยกว่า 6 สัปดาห์  | 0     |
| - มากกว่าหรือเท่ากับ 6 สัปดาห์                                    | 1     |
| การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่บ่งชี้ระดับการอักเสบ                   |       |
| - ESR และ CRP ปกติ  | 0     |
| - ESR หรือ CRP สูงผิดปกติ   | 1     |
| คะแนนรวม $\geq 6$ ขึ้นไป = โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์                  |       |

- \* ข้อที่จัดอยู่ในข้อขนาดกลางและขนาดใหญ่ (medium-large joint) ได้แก่ ข้อไหล่ ข้อศอก ข้อสะโพก ข้อเข่า และข้อเท้า  
ข้อที่จัดอยู่ในกลุ่มข้อขนาดเล็ก ได้แก่ ข้อมือ ข้อนิ้วมือและนิ้วเท้า คือ ข้อ proximal interphalangeal joint (PIP) และข้อ metacarpophalangeal-metatarsophalangeal joints (MCP & MTP) ทั้งหมด ยกเว้นข้อต่อ 1<sup>st</sup> carpometacarpal joint (1<sup>st</sup> CMC), ข้อ 1<sup>st</sup> metatarsophalangeal joint (1<sup>st</sup> MTP) และข้อนิ้วส่วนปลาย distal interphalangeal joints ทั้งหมด (all DIP joints)
- # ผลบวกในปริมาณต่ำ หมายถึง ค่าที่มากกว่า 1 เท่า แต่ไม่เกิน 3 เท่าของค่าปกติ ( $>1$  และ  $\leq 3 \times$  upper normal limit)  
ผลบวกในปริมาณสูง หมายถึง ค่าที่มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติ ( $>3 \times$  upper normal limit)



## สูตรคำนวณ DAS 28

### 1. DAS 28 (4 variables)

$$\text{DAS 28-4} = 0.56 \times \sqrt{\text{TJC28}} + 0.28 \times \sqrt{\text{SJC28}} + 0.70 \times \ln(\text{ESR}) + 0.014 \times \text{GH}$$

### 2. DAS 28 (3 variables)

$$\text{DAS 28-3} = 0.56 \times \sqrt{\text{TJC28}} + 0.28 \times \sqrt{\text{SJC28}} + 0.70 \times \ln(\text{ESR}) + 1.08 + 0.16$$

โดย TJC28 = 28 tender joint count , SJC28 = 28 swelling joint count, ESR = erythrocyte sedimentation rate, GH = general health

ดัดแปลงจาก Prevoo ML และคณะ *Arthritis and Rheumatism*. 1995;38(1):44-8.

### ตารางแสดง EULAR response criteria โดยการใช้ DAS 28

| Disease activity level | DAS 28 at endpoint | Improvement in DAS 28 from baseline |                 |       |
|------------------------|--------------------|-------------------------------------|-----------------|-------|
|                        |                    | ≤ 1.2                               | > 0.6 and ≤ 1.2 | ≤ 0.6 |
| low                    | ≤ 3.2              | good                                | moderate        | none  |
| moderate               | > 3.2 and ≤ 5.1    | moderate                            | moderate        | none  |
| high                   | > 5.1              | moderate                            | none            | none  |

ดัดแปลงจาก Fransen J และ คณะ *Clinical and experimental rheumatology*. 2005;23(Suppl. 39):S93-9.

และใช้ยา DMARDs หลายตัวร่วมกับยาสเตียรอยด์ในระยะเริ่มแรกนั้นให้ผลตอบแทนต่อการรักษาที่ดี<sup>(1-3)</sup> ในการศึกษาครั้งนี้ เรารวบรวมผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะแรกที่มีอาการข้ออักเสบมาไม่เกิน 1 ปี และยังมีภาวะข้ออักเสบอยู่ โดยต้องมีจำนวนข้ออักเสบมากกว่า 3 ข้อขึ้นไป หรือมี DAS 28 มากกว่า 3.2 หลังจากนั้นติดตามอาการผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดทุก 6 สัปดาห์และมีการปรับยาอย่างเข้มงวดตามภาวะข้ออักเสบ แต่ก็มีผู้ป่วยที่หวังถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นด้วยในเวลาเดียวกัน สำหรับการรักษา เราใช้ยา first-line DMARDs ร่วมกันหลายตัวตั้งแต่ระยะเริ่มแรกร่วมกับการใช้ยาสเตียรอยด์ขนาดต่ำโดยประยุกต์แนวทางการปรับยารักษา จากรายงานวิจัยก่อนหน้านี้ เพื่อให้เหมาะสมกับผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในโรงพยาบาลรามธิบดี โดยเป้าหมายของการรักษาคือพยายามทำให้ผู้ป่วยเข้าสู่ระยะโรคสงบ หรือระยะควบคุมโรคได้ภายในเวลา 1 ปี ซึ่งพบว่าภายในระยะเวลา 24 สัปดาห์ มีผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาเข้าสู่ระยะสงบถึงร้อยละ 48 และมีผู้ป่วยที่เข้าสู่ระยะควบคุมโรคได้ถึงร้อยละ 80 ซึ่งใกล้เคียงกับการ

ศึกษาในประเทศเนเธอร์แลนด์ (การศึกษา IMPROVE)<sup>(10)</sup> โดยมีข้อแตกต่างที่สำคัญคือ ในการศึกษา IMPROVE ใช้สเตียรอยด์ขนาดสูงในช่วงแรก (prednisolone 60 mg/d) และลดขนาดลงทีละ 10 mg/d ทุกสัปดาห์ จนเหลือขนาด 7.5 mg/d ภายใน 8 สัปดาห์แรก หลังจากนั้นใช้ขนาดคงที่ 7.5 mg/d แต่ในการศึกษาครั้งนี้เราใช้ยาสเตียรอยด์ขนาดต่ำ prednisolone 7.5-10 mg/d ซึ่งแสดงให้เห็นประสิทธิภาพของสเตียรอยด์ขนาดต่ำ เช่นเดียวกับที่รายงานในการศึกษา FIN-RACo<sup>(3)</sup>

อย่างไรก็ตามหลังจากควบคุมโรคได้ พบว่ามีโรคกำเริบในผู้ป่วย 3 ราย ซึ่งส่วนใหญ่กำเริบหลังจากการลดยาสเตียรอยด์ เช่นเดียวกับที่พบในการศึกษา IMPROVE<sup>(10)</sup> และน่าจะเป็นเหตุปัจจัยหลักที่มักพบได้ในเวชปฏิบัติ และส่งผลให้มีระดับความรุนแรงของโรคที่เพิ่มขึ้น ซึ่งหมายความว่า การใช้ยา first-line DMARDs หลายตัวร่วมกันยังไม่สามารถควบคุมโรคได้ในผู้ป่วยประมาณ 40% และอาจบดบังโดยการใช้ยาสเตียรอยด์ ดังนั้นการพิจารณาใช้ยา second-line DMARDs

รวมทั้งยากลุ่มสารชีวภาพ จึงมีความจำเป็น อย่างไรก็ตาม เนื่องจากข้อมูลการใช้ยา cyclosporine เป็น second-line DMARDs ที่มีประสิทธิภาพการรักษาสูง สามารถทำให้ผู้ป่วยเข้าสู่ระยะโรคสงบเพิ่มขึ้นได้น้อยกว่า 10% ในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย first-line DMARDs<sup>(11)</sup> ดังนั้นการใช้ยากลุ่มสารชีวภาพอาจเหมาะสมและควรพิจารณาเริ่มที่ 24 สัปดาห์หลังการรักษา ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมโรคได้ด้วยยา first-line DMARDs หลายตัวร่วมกัน และมีภาวะโรคกำเริบรุนแรง (DAS 28 > 5.1) หลังลดยาสเตียรอยด์ เช่นเดียวกับที่แนะนำโดย EULAR<sup>(12)</sup>

การศึกษาวิจัยครั้งนี้ช่วยให้เห็นประสิทธิภาพของการรักษาตั้งแต่ระยะแรกของโรค ด้วยกลุ่มยา DMARDs และสเตียรอยด์ขนาดต่ำ แต่เนื่องด้วยข้อจำกัดหลายประการ เช่น ระยะเวลาการเก็บข้อมูล 1 ปี ทำให้ได้ผู้ป่วยที่มีจำนวนน้อยกว่าที่ตั้งเป้าหมายไว้จากการคำนวณขนาดตัวอย่างการวิจัย ดังนั้นเมื่อวิเคราะห์ข้อมูลที่ได้รับจึงทำให้ไม่เห็นความแตกต่างทางสถิติ นอกจากนั้นการประเมิน DAS 28 โดยผู้วิจัย อาจทำให้เกิดคำถามถึงความเที่ยงตรงของข้อมูล รวมทั้งการศึกษาโดยใช้กลุ่มควบคุมต่างโรงพยาบาล ทำให้มีการรายงานผล rheumatoid factor แตกต่างกันทำให้ไม่สามารถนำมาเปรียบเทียบกันได้

อย่างไรก็ตามงานวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาเบื้องต้น ที่อาจนำผลการศึกษาไปพัฒนาต่อยอด เพื่อปรับปรุงแนวทางการรักษาและติดตามผู้ป่วย ตลอดจนเป็นการเริ่มต้นของการสร้างฐานข้อมูลผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ เพื่อในอนาคตจะ

มีข้อมูลผู้ป่วยที่เพิ่มมากขึ้นและใช้ในงานวิจัยต่อยอด เช่น ผลของการรักษาด้วยยา second-line DMARDs หรือยากลุ่มสารชีวภาพในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย first-line DMARDs ต่อไป

## สรุปผลการวิจัย

งานวิจัยนี้ทำการศึกษาและติดตามการรักษาผู้ป่วยโรครูมาตอยด์ที่มีอาการข้ออักเสบในระยะเวลาไม่เกิน 1 ปี ซึ่งเห็นได้ว่าการรักษาผู้ป่วยตั้งแต่ระยะเริ่มแรกมีความเป็นไปได้ที่สามารถนำผู้ป่วยเข้าสู่ระยะควบคุมโรคได้และระยะโรคสงบได้เร็วขึ้น ดังนั้นจึงเป็นความท้าทายที่จะนำแนวทางการรักษาอย่างเต็มที่ตั้งแต่ระยะเริ่มแรกของโรคนั้นมาปรับใช้ในการรักษาเพื่อทำให้อาการข้ออักเสบของผู้ป่วยดีขึ้นอย่างรวดเร็ว เพื่อลดภาวะทุพพลภาพ และลดค่าใช้จ่ายในการดูแลผู้ป่วยในอนาคตหากผู้ป่วยไม่สามารถช่วยเหลือและดูแลตนเองได้ ส่วนการใช้ยาสเตียรอยด์ในการรักษาร่วมด้วยแต่แรกนั้นสามารถทำให้ผลของการรักษาดีขึ้นอย่างรวดเร็วเช่นกัน แต่ก็ควรคำนึงถึงผลข้างเคียงของยา และควรปรับใช้ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทยในการสนับสนุนเงินทุนในงานวิจัยฉบับนี้

ขอขอบคุณผู้ป่วยโรครูมาตอยด์ที่เข้าร่วมการวิจัยทุกท่าน



## เอกสารอ้างอิง

1. Goekoop-Ruiterman, Y.P., et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3381-90.
2. Grigor, C., et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:263-9.
3. Korpela, M., et al., Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from the FIN-RACo study. *Arthritis Rheum* 2004;50:2072-81.
4. Ranganath, V.K., D. Khanna, and H.E. Paulus, ACR remission criteria and response criteria. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(6 Suppl 43): p. S-14-21.
5. Balsa, A., [Defining remission in Rheumatoid Arthritis. New ACR/EULAR criteria]. *Reumatol Clin* 2011;6S3: 12-5.
6. แนวทางเวชปฏิบัติการใช้สารชีวภาพ ในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Guideline for Biological Therapy in Rheumatoid Arthritis), สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย : [www.thairheumatology.org](http://www.thairheumatology.org)
7. Zhang, B., et al., Validation of ACR/EULAR definition of remission in rheumatoid arthritis from RA practice: the ESPOIR cohort. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R156.
8. Aletaha, D., et al., 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580-8.
9. Anderson, J.K., et al., Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and Provider (PrGA) Global Assessment of Disease Activity, Disease Activity Score (DAS) and Disease Activity Score with 28-Joint Counts (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Patient Activity Score (PAS) and Patient Activity Score-II (PASII), Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID), Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI) and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5 (RADAI-5), Chronic Arthritis Systemic Index (CASI), Patient-Based Disease Activity Score With ESR (PDAS1) and Patient-Based Disease Activity Score without ESR (PDAS2), and Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis (MOI-RA). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63(Suppl 11):14-36.
10. Wevers-de Boer, K., et al., Remission induction therapy with methotrexate and prednisone in patients with early rheumatoid and undifferentiated arthritis (the IMPROVED study). *Ann Rheum Dis* 2012;71:1472-7.
11. van Vollenhoven, R.F., et al., Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet* 2012;379:1712-20.
12. Smolen, J.S., et al., EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964-75.



## ผลการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จากการรักษา อย่างเต็มที่ตั้งแต่ระยะเริ่มแรกของโรค

ประพันธ์ บุณยบุริเดช<sup>1</sup>, ปารวี สุวรรณาลัย<sup>1</sup>, พัสวี วนานูวัธ<sup>3</sup>, อุมามร อุดมทรัพย์กุล<sup>2</sup>, กนกรัตน์ บันทึง<sup>1</sup>

<sup>1</sup> หน่วยงานแพทย์ อิมมูโนวิทยาและโรคข้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์

<sup>2</sup> หน่วยงานโรควิทยา ศูนย์วิจัยโรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

<sup>3</sup> กองอายุรกรรม โรงพยาบาลตำรวจ

### บทคัดย่อ

**บทนำ:** การรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในปัจจุบัน มีเป้าหมายเพื่อให้ผู้ป่วยเข้าสู่ระยะโรคสงบให้เร็วที่สุด ดังนั้นการรักษาด้วยยาปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคที่เหมาะสมตั้งแต่ระยะแรกของโรค โดยเฉพาะในปีแรกที่เริ่มมีอาการจึงมีความจำเป็นอย่างมาก

**วัตถุประสงค์:** เพื่อประเมินประสิทธิผลการรักษาแบบเร่งรัดในช่วงแรกของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในโรงพยาบาลรามาธิบดี

**วิธีการศึกษา:** รวบรวมผู้ป่วยโรครูมาตอยด์ที่มีอาการข้ออักเสบไม่เกิน 1 ปี ที่ติดตามการรักษาที่โรงพยาบาลรามาธิบดีเพื่อรับการรักษาแบบเร่งรัด ในช่วงเดือน มีนาคม 2555 - 2556 โดยใช้ยาปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคหลายชนิดร่วมกัน และมีการปรับขนาดยาในการรักษาบ่อย อาจมีการใช้ยากลุ่มสเตียรอยด์ขนาดต่ำร่วมด้วย และติดตามผลการรักษาทุก 6 สัปดาห์ โดยการประเมินข้ออักเสบใน 28 ข้อ (DAS-28) โดยมีกลุ่มเปรียบเทียบเป็นผู้ป่วยรูมาตอยด์ลักษณะเดียวกับกลุ่มศึกษาแต่ได้รับการรักษาแบบมาตรฐาน และติดตามการรักษาที่โรงพยาบาลตำรวจ เป้าหมายในการรักษาคือ โรคเข้าสู่ระยะควบคุมได้ (DAS 28 < 3.2) หรือโรคเข้าสู่ระยะสงบ (DAS 28 < 2.6)

**ผลการศึกษา:** หลังติดตามการรักษา 24 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบเร่งรัด ร้อยละ 48 เข้าสู่ระยะโรคสงบและร้อยละ 80 เข้าสู่ระยะควบคุมโรคได้ โดยเฉลี่ยผู้ป่วยเข้าสู่ระยะควบคุมโรคได้หลังได้รับการรักษา 9 สัปดาห์ ร้อยละ 60 ของผู้ป่วยที่เข้าสู่ระยะโรคสงบตั้งแต่ 12 สัปดาห์หลังการรักษา ยังอยู่ในระยะควบคุมโรคได้ตลอด 24 สัปดาห์ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม พบว่ามีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 17 เข้าสู่ระยะโรคสงบเมื่อติดตามการรักษา 24 สัปดาห์ และโดยเฉลี่ยผู้ป่วยเข้าสู่ระยะควบคุมโรคได้หลังได้รับการรักษา 22 สัปดาห์ นอกจากนี้พบว่าเมื่อติดตามการรักษา 24 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบเร่งรัดใช้ยากลุ่มสเตียรอยด์น้อยกว่ากลุ่มควบคุม (76% VS 17%, P = 0.024).

**สรุป:** ภาวะโรคสงบตั้งแต่ระยะแรกของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เป็นสิ่งที่ทำได้จริง โดยเฉพาะเมื่อเลือกวิธีการรักษาแบบเร่งรัด โดยใช้ยาปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคหลายชนิดร่วมกันและมีการปรับขนาดยาในการรักษาบ่อย

**Corresponding Author:** ปารวี สุวรรณาลัย, พบ., ดร.

สำนักงานอาจารย์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ ชั้น 7 อาคาร 1 โรงพยาบาลรามาธิบดี ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพมหานคร 10400 โทรศัพท์ 02-2011477 โทรสาร 02-2011375 อีเมล parawee.suwannalai@gmail.com