

การเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยในระยะสั้นของการรักษาด้วยยาระหว่าง
ดอกชี่ชัยคลินและเมโรเทรกเซทในผู้ป่วยนอกโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์
ณ โรงพยาบาลราชวิถี



นางสาว อูษาศิริ ศรีสกุล

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2545

ISBN 974-17-1323-1

ลิขสิทธิ์ของ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**COMPARISON OF SHORT-TERM EFFICACY AND SAFETY BETWEEN
DOXYCYCLINE AND METHOTREXATE THERAPY IN OUTPATIENTS
WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AT RAJAVITHI HOSPITAL**



Miss Usasiri Srisakul

**สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย**
**A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy**

Department of Pharmacy

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2002

ISBN 974-17-1323-1

หัวข้อวิทยานิพนธ์ การเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยในระยะสั้นของการรักษาด้วยยาระหว่างดอกซีซัยคลินและเมโรเทรกเซทในผู้ป่วยนอกโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ณ โรงพยาบาลราชวิถี

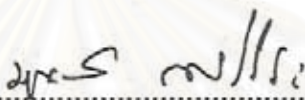
โดย นางสาวอุษาศิริ ศรีสกุล

สาขาวิชา เกษัชกรรมคลินิก

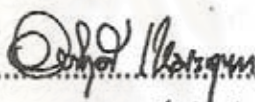
อาจารย์ที่ปรึกษา รองศาสตราจารย์เรวดี ธรรมอุปกรณ์


อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม นายแพทย์สูงชัย อังธารักษ์


คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

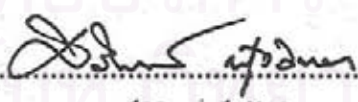

.....คณบดีคณะเภสัชศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ ดร. บุญยงค์ ตันตสิระ)

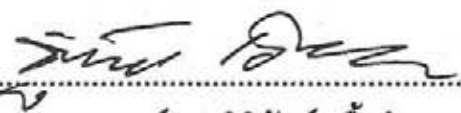
คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์


.....ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์อภิฤดี เหมะจุทา)


.....อาจารย์ที่ปรึกษา
(รองศาสตราจารย์เรวดี ธรรมอุปกรณ์)


.....อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(นายแพทย์สูงชัย อังธารักษ์)


.....กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ศิริภรณ์ พุ่งวิทยา)


.....กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. รุติพันธ์ เอื้ออำนวย)

อุษาศิริ ศรีสกุล: การเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยในระยะสั้นของการรักษาด้วยยาระหว่างดอกซีซัยคลินและเมโทเทรกเซทในผู้ป่วยนอกโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ณ โรงพยาบาลราชวิถี. (COMPARISON OF SHORT-TERM EFFICACY AND SAFETY BETWEEN DOXYCYCLINE AND METHOTREXATE THERAPY IN OUTPATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AT RAJAVITHI HOSPITAL)
 อ.ที่ปรึกษา: รองศาสตราจารย์เรวดี ธรรมอุปกรณ์, อ.ที่ปรึกษาร่วม: นายแพทย์สูงชัย อังธารักษ์ 91 หน้า. ISBN 974-17-1323-1

การวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกแบบสุ่ม (Randomized, double-blind, placebo-controlled trial) เป็นเวลา 18 สัปดาห์ เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยในระยะสั้นของการรักษาด้วยยาดอกซีซัยคลิน ยาเมโทเทรกเซท และยาหลอกในผู้ป่วยนอกโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะกำเริบที่เข้ารับการรักษาในคลินิกโรคข้อและภูมิแพ้ โรงพยาบาลราชวิถี ระหว่างเดือน พฤษภาคม พ.ศ. 2544 ถึง สิงหาคม พ.ศ. 2545 ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาด้วยยาคลอโรควิน 250 มก.ต่อวัน เป็นเวลาอย่างน้อย 12 สัปดาห์ และต่อเนืองจนครบระยะการวิจัย และได้รับการหยุดยา DMARDs ชนิดอื่นๆ เป็นเวลานานมากกว่า 6 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมการวิจัย ผู้ป่วยทั้งหมด 42 ราย เป็นเพศหญิงร้อยละ 90.5 อายุเฉลี่ย 49.45 ± 11.35 ปี และระยะเวลาของการเป็นโรคเฉลี่ย 7.16 ± 6.12 (0.5-30.0) ปี ผู้ป่วยได้รับการสุ่มออกเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับยาดอกซีซัยคลิน 200 มก.ต่อวัน กลุ่มที่ได้รับยาเมโทเทรกเซท 7.5 มก.ต่อสัปดาห์ และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

จากผู้ป่วยทั้งหมด 42 ราย ที่เข้าร่วมการศึกษาจนครบ 18 สัปดาห์ (กลุ่มยาดอกซีซัยคลิน 14 ราย กลุ่มยาเมโทเทรกเซท 14 ราย และกลุ่มยาหลอก 14 ราย) ผู้ป่วยจำนวน 5 ราย ในกลุ่มยาดอกซีซัยคลิน และอีกจำนวน 5 ราย ในกลุ่มยาเมโทเทรกเซทสามารถตอบสนองต่อการรักษาตามเกณฑ์ ACR20 (American College of Rheumatology definition of 20 percent improvement) แต่ในกลุ่มยาหลอกมีผู้ป่วย 3 ราย ที่สามารถตอบสนองต่อการรักษาดังกล่าว (ร้อยละ 35.71 และ 21.43 ตามลำดับ, $p=0.0721$) จำนวนข้อบวม จำนวนข้อกดเจ็บ และคะแนนอาการปวดข้อของผู้ป่วยในกลุ่มยาดอกซีซัยคลินและกลุ่มยาเมโทเทรกเซทพบว่า มีแนวโน้มลดลงมากกว่าในกลุ่มยาหลอก รวมทั้งคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วยและคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพมีแนวโน้มลดลงมากกว่าผู้ป่วยในกลุ่มยาหลอกเช่นเดียวกัน ผู้ป่วยในกลุ่มยาดอกซีซัยคลินมีระดับ ESR ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก ($p=0.048$) ใกล้เคียงกับระดับ ESR ของผู้ป่วยในกลุ่มยาเมโทเทรกเซทมีแนวโน้มว่าลดลงมากกว่ากลุ่มยาหลอก ระดับ CRP ของผู้ป่วยในกลุ่มยาดอกซีซัยคลินมีแนวโน้มลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก ขณะที่ระดับ CRP ของผู้ป่วยในกลุ่มยาเมโทเทรกเซทมีแนวโน้มลดลงอย่างชัดเจนเมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก ไม่พบอาการที่ไม่พึงประสงค์รุนแรงในผู้ป่วยทั้งหมดตลอดเวลาที่ทำการศึกษา

การใช้ยาคลอโรควินโดยเพิ่มยาดอกซีซัยคลิน หรือยาเมโทเทรกเซท (Step up combination) ในระยะเวลา 18 สัปดาห์นั้น มีแนวโน้มเพิ่มประสิทธิผลและมีความปลอดภัยในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะกำเริบ ดังนั้นการศึกษาในอนาคตควรที่จะเพิ่มขนาดตัวอย่างและศึกษาผลในระยะยาวเพื่อผลการวิจัยที่ชัดเจนยิ่งขึ้น

ภาควิชา.....เภสัชกรรม.....ลายมือชื่อนิสิต.....
 สาขาวิชา.....เภสัชกรรมคลินิก.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
 ปีการศึกษา.....2545.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4376653833: MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEY WORD: RHEUMATOID ARTHRITIS/ DOXYCYCLINE/ METHOTREXATE/ EFFICACY/ SAFETY/
ADVERSE DRUG REACTION/ ACR20

USASIRI SRISAKUL: COMPARISON OF SHORT-TERM EFFICACY AND SAFETY
BETWEEN DOXYCYCLINE AND METHOTREXATE THERAPY IN OUTPATIENTS
WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AT RAJAVITHI HOSPITAL. THESIS ADVISOR:
ASSOC.PROF.RAWADEE DHUMMA-UPAKORN, THESIS CO-ADVISOR:
DR.SUNGCHAI ANGTHARARUK, MD. 91 PP. ISBN 974-17-1323-1

A randomized, double-blind, placebo-controlled trial was conducted in 18-weeks period to compare the short-term efficacy and safety of doxycycline, methotrexate, and placebo in active rheumatoid arthritis (RA) patients. The patients were outpatients with active RA in Allergy Immunology and Rheumatology (AIR) Clinic at Rajavithi hospital between May 2001 – August 2002. All patients received chloroquine (250 mg daily) at least 12- weeks and continued throughout the study. The other DMARDs were washed-out more than 6 weeks prior to the study. A total of 42 patients were female (90.50%), aged 49.45 ± 11.35 years, and the mean of disease duration was 7.16 ± 6.12 (range 0.5-30.0) years. Patients were randomly allocated to one of three groups (i.e., doxycycline (200 mg daily), methotrexate (7.5mg/week) or placebo).

Of 42 patients (i.e., 14 in the doxycycline group, 14 in the methotrexate group, and 14 in the placebo group) completed the 18-week study. Five patients in doxycycline and 5 patients in methotrexate groups reached American College of Rheumatology definition of 20 percent improvement (ACR20) more than three patients in placebo group (35.71 and 21.43%, $p = 0.721$). In the doxycycline and methotrexate groups, the number of swollen and tender joints and the scores in pain assessment had tendency to decrease than those in the placebo. Also the patient's global assessment score and health assessment score had tendency to lower than those in the placebo. For patients receiving doxycycline, the ESR level was significantly decreased compared to the placebo ($p=0.048$). Similar to the patients in methotrexate, the ESR level had tends to decreased compared to the placebo. The CRP level in doxycycline group tended to decrease compared to the placebo, while the CRP level in methotrexate group tended to dramatically improve compared to the placebo. For the drug safety, there was no serious adverse drug reaction in these three groups.

Step up combination of chloroquine with doxycycline or methotrexate tends to be efficacious and safe in active RA over the 18-week period. The future study should replicate by extension of study period and the number of active RA patient.

Department.....Pharmacy.....Student's signature.....

Field of study.....Clinical..Pharmacy.....Advisor's signature.....

Academic year.....2002.....Co-advisor's signature.....

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณบุคลากรหลายๆ ฝ่ายที่ให้ความอนุเคราะห์ และการสนับสนุนอย่างต่อเนื่องจนทำให้วิทยานิพนธ์เล่มนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี บุคลากรที่เกี่ยวข้องมี ดังนี้

รองศาสตราจารย์เรวดี ธรรมอุปกรณ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ที่ให้คำปรึกษาแนะนำตั้งแต่การวางแผนโครงร่างวิทยานิพนธ์ การเก็บข้อมูล ตลอดจนการเขียนวิทยานิพนธ์ รวมถึงการดูแลเอาใจใส่ และให้กำลังใจ ซึ่งเป็นประโยชน์แก่ผู้วิจัยอย่างมาก บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้การสนับสนุนทุนในการวิจัย

นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วมที่กรุณาให้คำปรึกษาแนะนำในการทำวิจัย และให้ความคิดเห็นเกี่ยวกับผลและการอภิปรายผลการวิจัย

นายแพทย์มนาริป โอศิริ ที่ให้ความอนุเคราะห์ และคำแนะนำเกี่ยวกับแบบสอบถามประเมินสุขภาพสำหรับผู้ป่วยไทยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ฐิตินันท์ เอื้ออำนวย ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วินิจ วินิจวิจนะ และอาจารย์ ดร. ศุภกิจ วงศ์วิวัฒนกิจ ที่ให้คำปรึกษาแนะนำเกี่ยวกับสถิติเป็นอย่างดีตลอดมา

หัวหน้าภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรมและเจ้าหน้าที่ที่ให้ความอนุเคราะห์การผลิตเม็ดยาหลอกสำหรับยาดอกซีซัยคลิน บริษัท PFIZER INTERNATIONAL CORP. ที่ให้ความอนุเคราะห์ยาดอกซีซัยคลิน (VIBRAMYCIN[®] 100 mg) บริษัท Wyeth-Ayerst (Thailand) LTD. ที่ให้ความอนุเคราะห์ยาเมโธเทรกเซท (Methotrexate Lederle[™] 2.5 mg) ในการทำวิจัย

ผู้อำนวยการโรงพยาบาลราชวิถีที่ได้อนุญาตและให้ความอนุเคราะห์ค่าใช้จ่ายในการตรวจวัดทางห้องปฏิบัติการต่างๆ ตลอดจนเจ้าหน้าที่ในหน่วยงานต่างๆ ที่ช่วยอำนวยความสะดวกซึ่งทำให้การเก็บข้อมูลผ่านพ้นไปได้ด้วยดีประกอบด้วย เจ้าหน้าที่หน่วยงานโรคข้ออักเสบและภูมิแพ้ เจ้าหน้าที่หน่วยงานโลหิตวิทยา เจ้าหน้าที่หน่วยงานชีวเคมี และเจ้าหน้าที่หน่วยงานอิมมูโนวิทยา รวมทั้งเภสัชกรหญิงเทียมจันทร์ สุนทรราชุน ที่ให้ความคิดเห็นเกี่ยวกับการเก็บข้อมูลและการอภิปรายผล

ศาสตราจารย์วรชัย ศิริกุลชยานนท์ หัวหน้าภาควิชาพยาธิวิทยา และเจ้าหน้าที่หน่วยงานอิมมูโนวิทยา ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี ที่ให้ความร่วมมือในการวิเคราะห์ค่า CRP

ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้เข้าร่วมการวิจัย ครอบครัวและญาติของผู้วิจัยที่ดูแลเอาใจใส่และสนับสนุนในทุกด้าน สุดท้ายนี้ขอขอบคุณเพื่อนคนสนิทที่ให้คำแนะนำและแก้ไขปัญหาทางด้านคอมพิวเตอร์ และคอยให้กำลังใจเป็นอย่างมาก

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญภาพ.....	ญ
สารบัญคำย่อ.....	ฎ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
วัตถุประสงค์.....	3
สมมติฐานของการวิจัย.....	3
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	4
ขอบเขตการวิจัย.....	4
ข้อจำกัดของการวิจัย.....	5
คำนิยามศัพท์เฉพาะในการวิจัยครั้งนี้.....	5
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	7
โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์.....	7
การรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์.....	7
การใช้ยารักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์.....	8
ยาเตตราซัยคลินในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์.....	10
กลไกการออกฤทธิ์ในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์.....	10
ผลการรักษาทางคลินิก.....	12
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	19
รูปแบบการวิจัย.....	19
กลุ่มตัวอย่าง.....	19
เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย.....	20
ขั้นตอนการวิจัย.....	21
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	23

สารบัญ (ต่อ)

หน้า

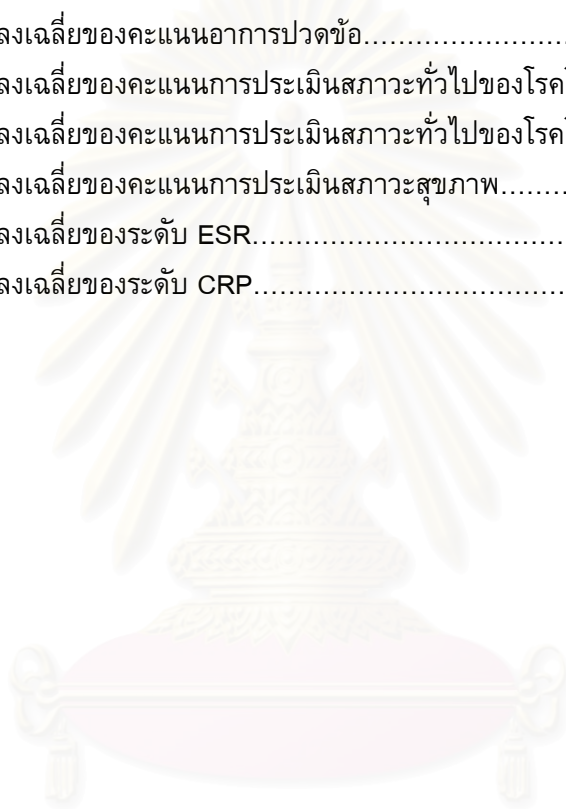
บทที่ 4 ผลการวิจัยและการอภิปรายผล.....	27
ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย.....	27
ส่วนที่ 2 ข้อมูลเปรียบเทียบประสิทธิผลการรักษาด้วยยาดอกซีซัยคลิน ยาเมโทเทรกเซท และยาหลอก.....	33
ส่วนที่ 3 ข้อมูลเปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์ของการรักษาด้วย ยาดอกซีซัยคลิน ยาเมโทเทรกเซท และยาหลอก.....	56
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	62
สรุปผลการวิจัย.....	62
ข้อเสนอแนะ.....	64
รายการอ้างอิง.....	66
ภาคผนวก.....	71
ภาคผนวก ก ความหมายของนิยามศัพท์เพิ่มเติม.....	72
ภาคผนวก ข แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย.....	76
ภาคผนวก ค แบบประเมินจำนวนข้อกดเจ็บและจำนวนข้อบวม.....	79
ภาคผนวก ง แบบสอบถามประเมินสุขภาพ.....	80
ภาคผนวก จ แบบประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์.....	83
ภาคผนวก ฉ แบบสรุปผลการประเมินการตอบสนองตามเกณฑ์ของ ACR.....	84
ภาคผนวก ช แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากยา.....	85
ภาคผนวก ซ เอกสารแสดงรายละเอียดเกี่ยวกับงานวิจัย และ ใบยินยอมสำหรับผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัย.....	86
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	91

สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
1	ข้อมูลพื้นฐานและผลการศึกษาทางคลินิกของยามิโนซัยคลิน.....	14
2	ข้อมูลพื้นฐานและผลการศึกษาทางคลินิกของยาดอกซีซัยคลิน.....	15
3	อาการไม่พึงประสงค์ที่พบจากยามิโนซัยคลิน.....	17
4	อาการไม่พึงประสงค์ที่พบจากยาดอกซีซัยคลิน.....	18
5	รายละเอียดของการติดตามผลการวิจัย.....	26
6	จำนวนผู้ป่วยแยกตามกลุ่มยา.....	27
7	ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยจำแนกตามกลุ่มยา.....	28
8	ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยแยกตามกลุ่มยา.....	32
9	สัดส่วนผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 20.....	34
10	ค่าสถิติเชิงพรรณนาของจำนวนข้อบวมแยกตามกลุ่มยา.....	36
11	การเปลี่ยนแปลงของจำนวนข้อบวม.....	36
12	ค่าสถิติเชิงพรรณนาของจำนวนข้อกดเจ็บแยกตามกลุ่มยา.....	38
13	การเปลี่ยนแปลงของจำนวนข้อกดเจ็บ.....	39
14	ค่าสถิติเชิงพรรณนาของคะแนนอาการปวดข้อแยกตามกลุ่มยา.....	40
15	การเปลี่ยนแปลงของคะแนนอาการปวดข้อ.....	41
16	ค่าสถิติเชิงพรรณนาของคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย.....	43
17	การเปลี่ยนแปลงของคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย.....	44
18	ค่าสถิติเชิงพรรณนาของคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์.....	46
19	การเปลี่ยนแปลงของคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์.....	46
20	ค่าสถิติเชิงพรรณนาของคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพ.....	48
21	การเปลี่ยนแปลงของคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพ.....	49
22	ค่าสถิติเชิงพรรณนาของระดับ ESR.....	51
23	การเปลี่ยนแปลงของระดับ ESR.....	52
24	ค่าสถิติเชิงพรรณนาของระดับ CRP.....	53
25	การเปลี่ยนแปลงของระดับ CRP.....	54
26	อาการไม่พึงประสงค์ทางคลินิกจำแนกตามกลุ่มยา.....	57
27	อาการไม่พึงประสงค์ทางคลินิกทางห้องปฏิบัติการ.....	59

สารบัญภาพ

รูปที่	หน้า
1	ขั้นตอนการวิจัย.....25
2	การตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 20 ตามเกณฑ์ ACR.....34
3	การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของจำนวนข้อบวม.....37
4	การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของจำนวนข้อกดเจ็บ.....39
5	การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของคะแนนอาการปวดข้อ.....42
6	การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย.....45
7	การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์.....47
8	การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพ.....50
9	การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของระดับ ESR.....52
10	การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของระดับ CRP.....55



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญคำย่อ

คำย่อ		หน้า
RA	Rheumatoid Arthritis.....	1
IL1	Interleukin-1.....	1
IL2	Interleukin-2.....	1
IL6	Interleukin-6.....	1
TNF α	Tumornecrotising factor alfa.....	1
INF γ	Interferon gamma.....	1
MMPs	Matrix Metalloproteinases.....	1
PA ₂	Phospholopase A ₂	2
DMARDs	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs.....	2
ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate.....	3
CRP	C-Reactive Protein.....	3
ACR	American College of Rheumatology.....	3
ACR20	American College of Rheumatology definition of 20 percent improvement.....	5
ACR50	American College of Rheumatology definition of 50 percent improvement.....	5
HAQ	Health Assessment Questionnaire.....	5
EBV	Epstein-Barr Virus.....	7
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs.....	8
COX-2	Cyclooxygenase-2.....	8
PGE ₂	Prostaglandin E-2.....	8
SLE	Systemic Lupus Erythematosus.....	11
RF	Rheumatoid Factor.....	12
RCT	Randomized Controlled Trial.....	12
SCr	Serum creatinine.....	26
BUN	Blood Urea Nitrogen.....	26
SGOT	Serum Glutamic Oxaloacetic Tramsminase.....	26
SGPT	Serum Glutamic Pyruvic Tramsminase.....	26
AP	Alkaline Phosphatase.....	26
Alb	Albumin.....	26
Glb	Globulin.....	26
GGT	Gamma Glutamyl Transferase.....	26
TB	Total Bilirubin.....	26
DB	Direct Bilirubin.....	26

สารบัญคําย่อ (ต่อ)

คําย่อ		หน้า
WBC	White Blood Cell.....	26
Hb	Hemoglobin.....	26
Hct	Hematocrit.....	26
Plt	Platelet.....	26
VAS	Visual Analog Scale.....	40



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แบบที่ 1

บทนำ

1. ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid Arthritis; RA) เป็นโรคที่มีการอักเสบอย่างเรื้อรังทั่วร่างกายและยังไม่ทราบสาเหตุที่แท้จริง โดยคาดว่ามีส่วนสาเหตุจากความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกันซึ่งมักจะแสดงออกอย่างเด่นชัดตามข้อสมมาตรต่างๆ (diarthrodial joints) ทั่วร่างกาย ในประเทศไทย¹ มีความชุกร้อยละ 0.3 พบเป็นโรคสูงสุดในช่วงอายุ 30-50 ปี อัตราส่วนเพศหญิงต่อเพศชายประมาณ 3-5:1 และเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตก่อนวัยอันสมควร โรคนี้ยังเป็นปัญหาในการรักษาเนื่องจากยังคงมีการดำเนินโรคเกิดขึ้นต่อเนื่องไปอย่างช้าๆ ทำให้เกิดข้อพิการผิดรูปและสูญเสียหน้าที่ซึ่งจะลดความสามารถในการดูแลตนเองและการปฏิบัติกิจกรรมในชีวิตประจำวัน นอกจากนี้ผู้ป่วยมักเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเป็นเวลานานและอาการแทรกซ้อนอื่นๆ ทำให้ผู้ป่วยได้รับความทุกข์ทรมานทั้งจากโรค การรักษา และผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต^{1,2}

พยาธิกำเนิด¹⁻⁴ ของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ในปัจจุบันเชื่อว่าเป็นผลมาจากหลายปัจจัยร่วมกัน พันธุกรรม สิ่งแวดล้อม และเชื้อโรค เป็นต้น ปัจจัยเหล่านี้ทำให้พยาธิสภาพของเยื่อข้อมีลักษณะหนาตัวขึ้นจากการที่มีเลือดมาเลี้ยงมากขึ้นและมีการแบ่งตัวหลายชั้น ซึ่งเบียดโครงสร้างที่อยู่ใกล้ ทำให้เกิดการทำลายของกระดูกอ่อน และกระดูกที่อยู่ใกล้เคียง กระบวนการอักเสบเริ่มต้นจากการถูกกระตุ้นด้วยแอนติเจน ซึ่งอาจเป็นไปได้ทั้งจากสิ่งกระตุ้นภายนอกในร่างกาย เช่น การติดเชื้อไมโคพลาสมา และการติดเชื้อโมโครแบคทีเรีย เป็นต้น หรือสิ่งกระตุ้นภายในร่างกาย เช่น รูมาตอยด์แฟคเตอร์ คอลลาเจนชนิดที่ 2 (type II collagen) ของกระดูกอ่อน เป็นต้น เซลล์ที่มีบทบาทสำคัญในกระบวนการอักเสบ ได้แก่ เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ มาโครฟาจ และเซลล์เยื่อข้อ (synoviocytes) ซึ่งเซลล์เหล่านี้จะคัดหลั่งสารไซโตไคน์ (cytokine) ที่พบจำนวนมากและสำคัญในกระบวนการอักเสบ ได้แก่ อินเตอร์ลิวคิน-1 (Interleukin-1; IL1) อินเตอร์ลิวคิน-2 (Interleukin-2; IL2) อินเตอร์ลิวคิน-6 (Interleukin-6) ทูมอร์เนโครไลซิงแฟคเตอร์อัลฟา (Tumornecrotising factor α ; TNF α) และอินเตอร์เฟอรอนแกมมา (Interferon gamma; IFN- γ) ทำให้เกิดการแบ่งตัวและการเติบโตของลิมโฟไซต์ที (T lymphocyte; T-cell) และลิมโฟไซต์บี (B lymphocyte; B-cell) รวมทั้งเกิดการกระตุ้นมาโครฟาจ เซลล์ไฟโบรบลาสต์ (fibroblast) และเซลล์เยื่อข้อให้หลั่งเอนไซม์กลุ่มเมทริกซ์เมทัลโลโปรตีน (Matrix Metalloproteinases; MMPs) เช่น คอลลาจีเนส (collagenase) เจลลาติเนส (gelatinase) และสโตรไมอีไลซิน (stromelysin) ซึ่งเอนไซม์กลุ่มนี้ย่อยกระดูกอ่อนและกระดูก ทำให้กระดูกกร่อน แหว่งเสียหายในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์¹⁻⁴

การรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในปัจจุบันเน้นที่การเริ่มรักษาผู้ป่วยโดยเร็วเพื่อให้สามารถช่วยป้องกันการทำลายข้อและความพิการได้^{1,3} ซึ่งได้ปรับเปลี่ยนการใช้ยา โดยเริ่มให้ยาต้านรูมาติซม์ที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs; DMARDs) เร็วขึ้น และพิจารณาถึงความรุนแรงของโรค¹ ยาเมโทเทรกเซทเป็นยามาตรฐานของยาในกลุ่มนี้ มีผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 50 ที่สามารถใช้น้ำนี้ได้อย่างต่อเนื่องถึง 3 ปี ซึ่งนานกว่ายาชนิดอื่นๆ แต่ผู้ป่วยมีแนวโน้มที่จะหยุดยาเนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์สูงขึ้น เช่น ปากอักเสบ คลื่นไส้ ท้องเสีย และอาจเกิดผมร่วน ซึ่งอาจจะช่วยลดความเสี่ยงด้วยการให้โพลีกลูเทอไมด์ร่วมด้วย และจะต้องติดตามการใช้ยาอย่างสม่ำเสมอ⁵⁸

ดอกซีซัยคลิน⁵⁻⁸ เป็นยาปฏิชีวนะกึ่งสังเคราะห์ในกลุ่มเตตราซัยคลินรุ่นที่ 2 เช่นเดียวกับยามิโนซัยคลิน ซึ่งเพิ่มความสามารถในการดูดซึมจากทางเดินอาหาร การซอกลึกสู่เนื้อเยื่อ (tissue penetration) และมีค่าครึ่งชีวิตนานขึ้น นายแพทย์โทมัส แมคเฟอร์สัน บราวน์ (Thomas McPherson Brown) เป็นผู้เริ่มนำยาเตตราซัยคลินมาใช้รักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1950 เนื่องจากเชื่อว่าสาเหตุของโรคเกิดจากการติดเชื้อไมโคพลาสมา ซึ่งมีหลักฐานพบชิ้นส่วนของเชื้อแบคทีเรีย แอนติเจน และกรดนิวคลีอิกจากน้ำไขข้อของผู้ป่วย จึงทำให้การติดเชื้อทั้งแบบเฉียบพลันและแบบเรื้อรังมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรค RA ซึ่งต่อมาพบว่ายาเตตราซัยคลินมีฤทธิ์ในการต้านข้ออักเสบ (antiarthritic effect) และต้านการอักเสบ (anti-inflammatory effect) นอกเหนือจากฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรีย โดยที่ยาเตตราซัยคลินมีผลต่อเซลล์ที่สำคัญต่างๆ ในกระบวนการอักเสบ เช่น เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ โมโนไซต์ และไซโตคายน์ต่างๆ เช่น TNF α IFN- γ ไนตริกออกไซด์ (Nitric oxide; NO) และอนุมูลอิสระออกซิเจน (oxygen free radicals) โดยเฉพาะอย่างยิ่งผลต่อการยับยั้งเอนไซม์ในกลุ่ม MMPs และเอนไซม์ฟอสโฟลิเปสเอทู (Phospholipase A₂; PA2)⁵⁻⁸ มีรายงานการศึกษาของนักวิจัยต่างๆ^{6-8,12} พบว่าทั้งยาดอกซีซัยคลินและมิโนซัยคลินในขนาดรักษาปกติ 200 มก.ต่อวันนั้น มีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์คอลลาจีเนส (MMP-1 MMP-8 และ MMP-13) และเจลาติเนส (MMP-2) จากน้ำไขข้อและเยื่อข้ออักเสบของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ แต่ยาดอกซีซัยคลิน¹⁰⁻¹¹ มีความจำเพาะต่อการยับยั้งเอนไซม์ MMP-13 มากกว่า MMP-8 และ MMP-1 ตามลำดับ อย่างไรก็ตามอาจเป็นไปได้ว่าการยับยั้งเอนไซม์กลุ่ม MMPs นั้นเกิดจาก 3 กลไก⁵⁻⁹ คือ การยับยั้งโดยตรงด้วยการจับกับอนุมูลอิสระของแคลเซียมและสังกะสี การยับยั้งกระบวนการทำงานของเอนไซม์ (oxidative activation) และการลดปริมาณ mRNA ของการผลิตเอนไซม์ในกลุ่ม MMPs

ในประเทศสหรัฐอเมริกา O'Dell และคณะ¹³⁻¹⁴ ในปี ค.ศ. 1995 และ 1999 ทำการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับยามิโนซัยคลินในขนาด 100 มก.วันละ 2 ครั้ง เทียบกับยาหลอก พบว่าผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาดีขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 50 อย่างมีนัยสำคัญเมื่อผู้ป่วยได้รับยาเป็นเวลา 12 สัปดาห์ และต่อเนื่องจนครบ 24 สัปดาห์¹³ นอกจากนี้ทำให้ผู้ป่วยมีภาวะโรคเข้าสู่ระยะสงบมากขึ้น และมีความต้องการใช้ยาต้านรูมาติซม์ที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคน้อยลงหลังจากที่ติดตามการศึกษาจนครบ 4 ปี¹⁴ มีรายงานผลของการศึกษายามิโนซัยคลินในประเทศเนเธอร์แลนด์ Kloppenburg และคณะ¹⁵ ปี ค.ศ. 1994 และในประเทศสหรัฐอเมริกา Tilly และคณะ¹⁶ ปี ค.ศ. 1995 พบว่าผู้ป่วยตอบสนองต่อจำนวนข้ออักเสบดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในสัปดาห์ที่ 12 และต่อเนื่องจนครบระยะ

การวิจัย 26 และ 48 สัปดาห์ตามลำดับ ซึ่งทำให้มีจำนวนข้อที่บวมลดลงและอาการปวดข้อดีขึ้น รวมทั้งตัววัดทางห้องปฏิบัติการ (Erythrocyte Sedimentation Rate; ESR และ C-Reactive Protein; CRP) เปลี่ยนแปลงไปในทางที่ดีขึ้น อย่างไรก็ตามมีอาการข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน วิงเวียนศีรษะ และปวดศีรษะ ส่วนอาการข้างเคียงที่พบน้อย ได้แก่ สีผิวคล้ำขึ้น (skin hyperpigmentation) ฟันสีเทา (graying teeth) การติดเชื้อราแคนดิดาที่ผิวหนังและช่องปาก (skin and oral candidiasis) ซึ่งอาการเหล่านี้ดีขึ้นภายหลังจากที่ลดขนาดยาหรือหยุดยา และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงในระหว่างการศึกษา ในประเทศนอร์เวย์ Nordstrom และผู้ร่วมงาน¹⁹ ในปี ค.ศ. 1998 ทำการศึกษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยให้ยาดอกซีซัยคลินขนาด 150-200 มก. ต่อวัน พบว่าผู้ป่วยมีจำนวนข้อที่กดเจ็บลดลงและอาการปวดข้อดีขึ้น ในประเทศอินเดีย Srekanth และคณะ²⁰ ในปี ค.ศ. 2000 ได้ทำศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาทางคลินิกของยาดอกซีซัยคลินกับยาเมโทเทรกเซท ซึ่งพบว่าผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาไม่แตกต่างกัน โดยที่ผู้ป่วยมีจำนวนข้อที่กดเจ็บ และข้อที่บวมลดลง มีอาการปวดข้อดีขึ้น และตัววัดทางห้องปฏิบัติการ ESR เปลี่ยนแปลงไปในทางที่ดีขึ้น อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน และวิงเวียนศีรษะ ซึ่งไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงในระหว่างที่ศึกษา การศึกษาทั้งหมดที่กล่าวมานี้ไม่มีการประเมินประสิทธิผลตามเกณฑ์มาตรฐานของ ACR (American College of Rheumatology) และควรจะต้องมีการพิสูจน์ถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาดอกซีซัยคลินเมื่อเทียบกับยาในกลุ่ม DMARDs ชนิดอื่นๆ

ดังนั้นในการวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อต้องการศึกษาถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยในระยะสั้น 18 สัปดาห์ ของการรักษาด้วยยาดอกซีซัยคลินในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะกำเริบ ในลักษณะของยาดำเนินการที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค โดยเปรียบเทียบกับยาเมโทเทรกเซท ซึ่งเป็นยามาตรฐานของยาในกลุ่มนี้ และเปรียบเทียบกับยาหลอก ซึ่งเป็นกลุ่มควบคุม ทั้งนี้ในการเปรียบเทียบจะอิงรูปแบบการใช้ยาดำเนินการที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคแบบร่วมโดยเพิ่มทีละชนิด (step up combination) โดยที่จะใช้ยากลอร์โควินในระยะแรกอย่างน้อย 12 สัปดาห์ จากนั้นจะทำการสลับเพิ่มยา 1 ชนิด จาก 3 ชนิดที่ใช้ในการวิจัย (ยาดอกซีซัยคลิน ยาเมโทเทรกเซท หรือยาหลอก) ในการศึกษานี้เลือกใช้ยาดอกซีซัยคลินขนาดรักษาปกติ 200 มก.ต่อวัน เนื่องจากเป็นยาที่มีราคาไม่แพงและหาได้ง่ายในประเทศไทย มีหลักฐานสนับสนุนกลไกการรักษาเพียงพอ ซึ่งมีระยะการตอบสนองอย่างมีนัยสำคัญที่ 12 สัปดาห์^{14-16,19} และไม่มีข้อมูลการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงทั้งในระยะสั้นและระยะยาว โดยทำการวิจัยทางคลินิกเชิงทดลองแบบสุ่ม (randomized double-blind clinical trial) และประเมินผลการรักษาตามเกณฑ์มาตรฐานของ ACR

2. วัตถุประสงค์ในการวิจัย

เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยในระยะสั้นของการรักษาด้วยยาดอกซีซัยคลินและยาเมโทเทรกเซทในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

วัตถุประสงค์เฉพาะ

- 2.1 เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลในระยะสั้นของการรักษาด้วยยาดอกซีซัยคลินและยาเมโทเทรกเซทในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์
- 2.2 เพื่อวิเคราะห์อาการไม่พึงประสงค์ของการรักษาด้วยยาดอกซีซัยคลินและยาเมโทเทรกเซทในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

3. สมมติฐานของการวิจัย

3.1 การรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ด้วยยาดอกซีซัยคลินให้ผลการรักษาไม่แตกต่างจากยาเมโทเทรกเซท และดีกว่ายาหลอก

- (1) มีจำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 20 ตามเกณฑ์ของ ACR ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาดอกซีซัยคลิน และกลุ่มที่ได้รับยาเมโทเทรกเซทไม่แตกต่างกัน แต่มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอก
- (2) มีการตอบสนองต่อการรักษาในหัวข้อต่างๆ 8 หัวข้อตามเกณฑ์ของ ACR ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาดอกซีซัยคลิน และกลุ่มที่ได้รับยาเมโทเทรกเซทไม่แตกต่างกัน แต่ดีกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

3.2 มีจำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ในกลุ่มยาดอกซีซัยคลินและกลุ่มยาหลอกน้อยกว่าในกลุ่มยาเมโทเทรกเซท

4. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

- 4.1 สามารถนำข้อมูลการวิจัยทางคลินิกของยาดอกซีซัยคลินในระยะสั้นไปเป็นข้อมูลพื้นฐานของการวิจัยในระยะยาวต่อไป
- 4.2 สามารถนำผลการวิจัยนี้ไปปรับใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ได้ทางเวชปฏิบัติ

5. ขอบเขตของการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้ทำการศึกษาในผู้ป่วยนอกโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะกำเริบ ที่เข้ารับการรักษาในคลินิกโรคข้อและภูมิแพ้ หน่วยงานโรคข้อและภูมิแพ้ กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลราชวิถี ในระหว่างเดือน พฤษภาคม พ.ศ. 2544 ถึง สิงหาคม พ.ศ. 2545

6. ข้อจำกัดของการวิจัย

ในการวิจัยครั้งนี้ไม่สามารถทำการเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาดอกซีซัยคลินและยาเมโทเทรกเซทได้โดยตรง เนื่องจากโดยปกติผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วยยาคลอโรควิน ซึ่งเป็นยาปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคพื้นฐานที่มีค่าครึ่งชีวิตนาน 35-40 ชม.³⁴ จึงเป็นปัญหาหากต้องทำการหยุดยานี้ก่อนเริ่มการวิจัย และจะเป็นปัญหาทางด้านจริยธรรมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการสู่มให้ยาหลอก นอกจากนี้ยาคีโรควินยังมีราคาไม่แพงและหาได้ง่าย ดังนั้นเพื่อให้ผู้ป่วยในกลุ่มยาหลอกได้รับการรักษาตามมาตรฐาน ทางผู้วิจัยจึงได้วางแผนเปรียบเทียบการใช้ยา DMARDs แบบร่วมโดยเพิ่มทีละชนิด (step up combination) โดยกำหนดให้ผู้ป่วยทุกรายได้รับยาคลอโรควินในขนาด 200 มก. วันละครั้ง เป็นเวลาอย่างน้อย 12 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมการวิจัย เพื่อรอให้ยาออกฤทธิ์เต็มที่ก่อนที่จะคัดเลือกผู้ป่วยเข้าตามเกณฑ์การวิจัย หลังจากนั้นผู้ป่วยยังคงได้รับยานี้ต่อเนื่องตลอดจนครบระยะเวลาการวิจัย 18 สัปดาห์

7. นิยามศัพท์เฉพาะในการวิจัยครั้งนี้

7.1 ประสิทธิภาพของการใช้ยาในระยะสั้น (ผลการวิจัยปฐมภูมิ)

หมายถึง ผลการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาดอกซีซัยคลิน ยาเมโทเทรกเซท และยาหลอกในระยะเวลา 18 สัปดาห์ โดยวิเคราะห์จากจำนวนผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อการรักษาตามเกณฑ์ของ ACR20 และ ACR50 โดยเปรียบเทียบในระหว่างทั้ง 3 กลุ่ม ในหัวข้อต่างๆ ของ ACR ดังนี้

- (1) จำนวนข้ออักเสบ
- (2) จำนวนข้อบวม
- (3) การประเมินอาการปวด
- (4) การประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย
- (5) การประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์
- (6) การประเมินสภาวะสุขภาพ
- (7) ระดับ ESR
- (8) ระดับ CRP

ทั้งนี้ประสิทธิภาพการประเมินจะแบ่งออกเป็น 2 ระดับ คือ^{13,25-26}

7.1.1 ACR20 (American College of Rheumatology definition of 20 percent improvement)

หมายถึง การตอบสนองต่อการรักษาอย่างน้อยร้อยละ 20 ซึ่งประกอบด้วยจำนวนข้อที่อักเสบและจำนวนข้อที่บวมลดลงอย่างน้อยร้อยละ 20 เมื่อเทียบกับก่อนรักษา ร่วมกับมีการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 20 ของตัววัดเหล่านี้อย่างน้อย 3 ใน 5 ตัววัด ได้แก่ อาการปวด การประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย และการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ผู้ตรวจ

สภาวะทางสุขภาพที่วัดโดยแบบสอบถาม (Health Assessment Questionnaire; HAQ)²⁸ และ ESR หรือ CRP

7.1.2 ACR50 (American College of Rheumatology definition of 50 percent improvement)

หมายถึง การตอบสนองต่อการรักษาอย่างน้อยร้อยละ 50 ซึ่งประกอบด้วยจำนวนข้อที่กดเจ็บและจำนวนข้อที่บวมลดลงอย่างน้อยร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับก่อนรักษา ร่วมกับมีการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 50 ของตัววัดเหล่านี้อย่างน้อย 3 ใน 5 ตัววัด ได้แก่ อาการปวด การประเมินสภาพทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย และการประเมินสภาพทั่วไปของโรคโดยแพทย์ผู้ตรวจ สภาวะทางสุขภาพที่วัดโดยแบบสอบถาม (Health Assessment Questionnaire; HAQ)²⁸ และ ESR หรือ CRP

7.2 ความปลอดภัยของการใช้ยาในระยะสั้น (ผลการวิจัยทุติยภูมิ)

หมายถึง การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาดอกซีซัยคลิน เมโทเทรกเซท หรือ ยาหลอก และภาวะแทรกซ้อนในระหว่างที่ทำการศึกษาในระยะเวลา 18 สัปดาห์ ซึ่งครอบคลุมถึงผลการตรวจร่างกาย ความดันโลหิต อุณหภูมิของร่างกาย น้ำหนักตัว และผลการติดตามตัววัดทางห้องปฏิบัติการต่างๆ ดังนี้ ผลการวัดชีวเคมีของเลือด และการวัดองค์ประกอบของเลือด นอกจากนี้ รวมถึงอาการผิดปกติอื่นๆ ที่ได้จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วย หรือญาติผู้ดูแลโดยตรง ซึ่งการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยานั้นทำการประเมินด้วย Naranjo's algorithm^{1,29,30}

7.3 ผู้ป่วยนอกโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ของโรงพยาบาลราชวิถี

หมายถึง ผู้ป่วยนอกโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในระยะกำเริบ (active RA)^{13,19} ที่เข้ารับการรักษาในคลินิกโรคข้อและภูมิแพ้ หน่วยงานโรคข้อและภูมิแพ้ กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลราชวิถี ซึ่งได้รับคัดเลือกตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าทำการวิจัย ในระหว่างเดือน พฤษภาคม พ.ศ. 2544 ถึง สิงหาคม พ.ศ. 2545 หลังจากนั้นผู้ป่วยได้รับการแบ่งกลุ่มแบบสุ่มออกเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับยาดอกซีซัยคลิน ยาเมโทเทรกเซท หรือยาหลอก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

1. โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์¹ เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกาย โดยที่ยังไม่ทราบสาเหตุของโรค ความชุกของโรคพบได้ร้อยละ 0.3 ของประชากรไทย อายุที่พบเป็นโรคมากที่สุดประมาณ 30-50 ปี อัตราส่วนเพศหญิงต่อเพศชายประมาณ 3-5:1 ในปัจจุบันคาดว่า มี 2 ปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการเกิดโรค คือ ปัจจัยภายใน (พันธุกรรม) และปัจจัยภายนอก เช่น การติดเชื้อแบคทีเรียไมโคพลาสมา หรือการติดเชื้อไวรัส (Epstein-Barr Virus; EBV) เป็นต้น ในระยะ 20 ปีที่ผ่านมาการรักษาโรคทางข้อมีความก้าวหน้าอย่างมาก ทำให้พบว่าปัจจัยดังกล่าวสามารถกระตุ้นให้เซลล์ที่เกี่ยวข้องในข้ออักเสบรูมาตอยด์คัดหลั่งไซโตไคน์ชนิดต่างๆ เช่น IL-1 และ TNF α จำนวนมากและมีบทบาทสำคัญในกระบวนการอักเสบ ซึ่งจะทำให้กระดูกและกระดูกอ่อนถูกทำลาย ดังนั้นการรักษาจึงได้มุ่งเน้นไปที่การควบคุมการทำงานของไซโตไคน์ดังกล่าว พยาธิกำเนิดของโรคจากไซโตไคน์ต่างๆ เหล่านี้ในกระบวนการอักเสบนั้น ทำให้พยาธิสภาพของเยื่อข้อมีเลือดมาเลี้ยงมากขึ้น และมีการแบ่งตัวหลายชั้นจนหนาตัวขึ้นมาก และเบียดโครงสร้างใกล้เคียง จนเกิดการทำลายโครงสร้างของกระดูกและกระดูกอ่อนบริเวณนั้น ลักษณะเด่นของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ คือ เป็นโรคเรื้อรังซึ่งสามารถเกิดได้กับอวัยวะต่างๆ ได้ทั่วร่างกาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งการเกิดข้ออักเสบได้เกือบทุกข้อของร่างกายที่เป็นข้อสมมาตร (diarthrodial joints) ได้แก่ มือและข้อมือ ข้อศอก ข้อไหล่ ข้อเท้าและนิ้วเท้า ข้อเข่า ข้อสะโพก และข้อกระดูกสันหลังระดับคอ ความรุนแรงของข้ออักเสบมักจะเป็นๆ หายๆ ส่วนใหญ่โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เป็นแล้วไม่หาย ดังนั้นผู้ป่วยจะแย่ลงอย่างช้าๆ อาการนอกเหนือจากข้อ เช่น ปุ่มรูมาตอยด์ หลอดเลือดอักเสบ เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ และอาการปากแห้งตาแห้ง เป็นต้น ในช่วงท้ายของโรคมีความพิการของข้อเกิดขึ้นพบได้ร้อยละ 65-70¹ ทำให้สมรรถภาพของร่างกายแย่ลงและมีอายุสั้นกว่าประชากรราว 3-18 ปี¹ สาเหตุการเสียชีวิต ได้แก่ การติดเชื้อโรคระบบทางเดินหายใจ โรคไต และการมีเลือดออกในทางเดินอาหาร ซึ่งเป็นผลมาจากโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ผลข้างเคียงของการรักษา และโรคที่เกิดร่วม ช่วง 10 ปีที่ผ่านมาความรู้เรื่องโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มีความก้าวหน้าขึ้นมาก โดยเฉพาะในเรื่องของการประเมินผลและการรักษา ซึ่งทำให้การดูแลผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์พัฒนาขึ้นเป็นลำดับ¹⁻³

1.1 การรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

จุดมุ่งหมายในการรักษา^{1,37} คือ เพื่อต้องการควบคุมให้โรคอยู่ในภาวะสงบ ลดอาการปวดข้อ ลดการอักเสบข้อ คงการทำงานของข้อ ชะลอการทำลายของกระดูกและกระดูกอ่อน ซึ่งทำให้สามารถปฏิบัติกิจกรรมที่เป็นในชีวิตประจำวันได้ และมีคุณภาพชีวิตที่ดี

แนวทางการรักษาในปัจจุบันเน้นความสำคัญของการวินิจฉัยโรคได้เร็ว และศึกษาองค์ประกอบของการพยากรณ์โรค การเริ่มรักษาที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วยโดยเร็วสามารถช่วยป้องกันการเสีย

หายของข้อและความพิการได้^{1,3} การรักษาประกอบด้วย การรักษาด้วยยา การทำกายภาพบำบัดและการบริหารข้อ การให้ความรู้ และการผ่าตัด ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการอย่างสม่ำเสมอ เพื่อติดตามการเปลี่ยนแปลงของโรคและประเมินอาการไม่พึงประสงค์ การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ การตรวจจลิตระดับ ESR, CRP การตรวจนับเม็ดเลือดและเกล็ดเลือด การตรวจการทำงานของตับและไต รวมถึงการถ่ายภาพรังสีของข้ออักเสบเป็นระยะๆ นอกจากนี้การให้ความรู้และคำแนะนำปรึกษาเกี่ยวกับโรค การรักษา และการปฏิบัติตัว มีความจำเป็นที่จะช่วยสนับสนุนทางด้านจิตใจ ทำให้ผู้ป่วยมีสุขภาพจิตที่ดีสามารถปรับตัวเข้ากับโรคที่เป็นอยู่ได้^{1,23,37}

1.2 การใช้ยารักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

การรักษาพื้นฐาน ได้แก่ การให้ความรู้ การพักผ่อน การออกกำลังกาย กายภาพบำบัด การให้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs; NSAIDs)¹⁻⁴

เมื่อการรักษาพื้นฐานไม่ได้ผล ให้พิจารณา DMARDs โดยเริ่มจากยาต้านมาลาเรีย (Anti-malarial Drugs) หรือเกลือทอง (gold salt) ถ้าไม่ได้ผลให้พิจารณาเพนิซิลามีน (penicillamine) เมโทเทรกเซท (methotrexate) เอซาไธโอพรีน (azathioprine) ซัลฟาซาลาซีน (sulfasalazine) และถ้าไม่ได้ผลให้พิจารณาในกลุ่มยาเคมีบำบัดชนิดอื่นๆ หรือยาที่อยู่ในชั้นทดลอง ในขณะที่การรักษาตามนี้กล่าวมา อาจให้การรักษาร่วมด้วยตามความเหมาะสม เช่น การใช้เครื่องช่วยพยุงหลัง สนับเข่า การใช้ความร้อน อัลตราซาวนด์ การผ่าตัดเส้นเอ็น การผ่าตัดเปลี่ยนข้อ การฉีดคอร์ติโคสเตียรอยด์เข้ากล้ามเนื้อ หรือการฉีดคอร์ติโคสเตียรอยด์เข้าข้อ

การรักษาในปัจจุบันได้ปรับเปลี่ยนไป โดยให้ยา DMARDs เร็วขึ้นภายในระยะ 3 เดือนหลังจากการวินิจฉัยโรค และพิจารณาโดยคำนึงถึงความรุนแรงของโรค^{1,58}

1.2.1 ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs; NSAIDs)¹⁻⁴

NSAIDs ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไซโคลออกซีจีเนส-2 (cyclooxygenase-2; COX-2) ทำให้ช่วยลดอาการปวดและอาการข้ออักเสบ แต่ไม่มีหลักฐานยืนยันว่าสามารถช่วยเปลี่ยนแปลงการดำเนินโรค อย่างไรก็ตามยา NSAIDs แต่ละชนิดมีผลต่อผู้ป่วยแต่ละรายแตกต่างกัน ดังนั้นอาการไม่พึงประสงค์จากยาแต่ละชนิดก็มีความแตกต่างกันด้วย อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย คือ ผลต่อระบบทางเดินอาหาร โดยพบว่าทำให้ผู้ป่วยต้องเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลประมาณร้อยละ 1.3-1.6 ต่อการใช้ยา 1 ปี หรือประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ตลอดช่วงของการเป็นโรค¹ ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ อายุที่มากขึ้น การใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมด้วย การสูบบุหรี่ ขนาดของยา NSAIDs ประวัติการเป็นโรคแผลในทางเดินอาหาร และประวัติการเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด นอกจากนี้อาการไม่พึงประสงค์ต่อไตมักเกิดเมื่อได้รับยาต่อเนื่องกันเป็นเวลานานประมาณ 6 เดือน ดังนั้นการให้ยา NSAIDs ควรพิจารณาที่ความเหมาะสมของผู้ป่วยจาก ประสิทธิภาพของยา ความปลอดภัย ความทนของผู้ป่วยต่อการให้ยา และราคา ยา การติดตามอาการไม่พึงประสงค์ของยา ได้แก่ การตรวจนับเม็ดเลือดและเกล็ดเลือด การตรวจจลิตระดับเลือดออกในทางเดินอาหาร และการตรวจการทำงานของตับและไต

1.2.2 ยาต้านรูมาติซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs; DMARDs)^{1,2,29,37}

เมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาพื้นฐานด้วยยา NSAIDs อย่างเหมาะสมแล้วไม่ได้ผล หรือผู้ป่วยที่มีอาการนอกข้อร่วมด้วย ซึ่งยังคงมีภาวะโรคกำเริบอยู่อาจทำให้เกิดการทำลายข้ออย่างถาวรได้ แม้ในช่วงเวลาเดือนแรกๆ ของการเป็นโรค การได้รับยา NSAIDs และคอร์ติโคสเตียรอยด์ ไม่สามารถช่วยป้องกันการทำลายข้อได้ ดังนั้นผู้ป่วยควรได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม DMARDs ภายในระยะ 3 เดือน เพื่อป้องกันและชะลอการทำลายข้อและคงการทำงานของข้อ ซึ่งสามารถช่วยลดค่าใช้จ่ายในการรักษาในระยะยาวได้ ทั้งนี้ยากลุ่มนี้ ได้แก่ คลอโรควิน (chloroquine) ไฮดรอกซีคลอโรควิน (hydroxychloroquine) ซัลฟาซาลาซีน เกลือทอง เพนิซิลลามีน เมโทเทรกเซท เอซาโรโอพรีน ไซโคลฟอสฟาไมด์ (cyclophosphamide) คลอแรมบูซิล (chlorambucil) ไซโคลสปอริน (cyclosporin) และเลฟลูนาไมด์ (leflunamide) ยาต้าน TNF α (anti-TNF α)⁵⁸ ยากลุ่มนี้เป็นยาที่ออกฤทธิ์ช้า ซึ่งต้องการเวลาเป็นสัปดาห์หรือเป็นเดือนก่อนเห็นผลการตอบสนองของยา การใช้ยาในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ด้วยยา DMARDs มี ดังนี้

- (ก) Parallel approach คือ การใช้ยา DMARDs 2 ชนิดพร้อมกัน ตั้งแต่เริ่มการวินิจฉัยโรคและให้ไปตลอด
- (ข) Step-up approach คือ การใช้ยา DMARDs 1 ชนิดในระยะเริ่มแรก เมื่อไม่สามารถควบคุมโรคได้จึงเพิ่ม DMARDs อีกชนิดเข้าไปเสริม
- (ค) Step-down approach คือ การใช้ยา DMARDs 2 ชนิด หรือมากกว่า ตั้งแต่เริ่มการวินิจฉัยโรค เมื่ออาการของโรคดีขึ้นแล้วจึงลด DMARDs ออกทีละชนิด
- (ง) Step-down bridge approach คือ การใช้ยา DMARDs หลายชนิดร่วมกับการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ เพื่อให้ยาออกฤทธิ์ได้เร็ว และเมื่อโรคสงบแล้วจึงหยุดใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์

1.2.3 ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ (Corticosteroid)^{1,2,29,37}

การให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์รับประทานในขนาดต่ำกว่า 10 มก.ต่อวัน เมื่อเทียบ กับขนาดสมมูลย์ของยาเพรดนิโซโลน (equivalent dose) และการฉีดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เฉพาะที่ นั้น สามารถให้ประสิทธิผลที่ดีในการช่วยลดอาการปวดขณะที่โรคกำเริบ มีข้อมูลระยะยาวที่ติดตามการติดตามด้วยภาพรังสีข้อเป็นระยะเวลา 2 ปี อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่ได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ยังคงมีการเปลี่ยนแปลงของข้อที่แย่ง และมีความพิการของข้อ อาการไม่พึงประสงค์ในระยะยาว คือ การเกิดภาวะกระดูกพรุน แผลในทางเดินอาหาร และอายุของผู้ป่วยสั้นกว่าที่ควร ดังนั้นข้อบ่งใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ได้แก่

- (ก) หลอดเลือดอักเสบ (vasculitis) ที่มาด้วยแผลที่ผิวหนัง (mononeuritis multiplex) พังผืดในปอดที่เป็นอย่างรวดเร็วและต่อเนื่อง หลอดเลือดหัวใจอักเสบ และโรคที่มีอาการทั่วร่างกายและรุนแรง

- (ข) ภาวะโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์กำเริบ ซึ่งเป็นช่วงเวลาที่รอยา DMARDs ออกฤทธิ์ และยา NSAIDs ไม่สามารถควบคุมอาการของโรคได้ โดยขนาดยาเพรดนิโซโลนรับประทานไม่ควรเกิน 7.5 มก.ต่อวัน
- (ค) ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา NSAIDs และ DMARDs อย่างเหมาะสมแล้วยังไม่สามารถควบคุมโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ได้หมด ซึ่งยังคงมีอาการข้ออักเสบกำเริบ 1-2 ข้อ โดยให้การฉีดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เข้าข้อ และไม่ควรฉีดเข้าข้ออักเสบเดิมซ้ำกันในระยะเวลา 3 เดือน

2. ยาเตตราซัยคลินในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เป็นโรคที่ยังคงไม่ทราบสาเหตุของโรคที่แท้จริงดังกล่าวมาแล้ว จึงไม่อาจปฏิเสธได้ว่าการติดเชื้อเป็นสาเหตุหนึ่งของโรค และเป็นจุดเริ่มต้นของการใช้ยาปฏิชีวนะในโรค RA ตัวอย่างเช่น ยาต้านเชื้อมาลาเรีย ได้แก่ ยาคลอโรควิน ยาไฮดรอกซีคลอโรควิน ยาซัลฟาซาลาซีน และยากุ่มเตตราซัยคลิน ยาในกลุ่มเตตราซัยคลินเป็นยาต้านเชื้อแบคทีเรียที่แตกต่างจากยาชนิดอื่นๆ เพราะนอกจากมีฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรียแล้ว ยังมีฤทธิ์ในการต้านข้ออักเสบ (anti-arthritic effect) และต้านการอักเสบ (anti-inflammatory effect) โดยคาดว่าส่วนใหญ่เป็นผลจากฤทธิ์การยับยั้ง MMPs ซึ่งเป็นกลุ่มเอนไซม์ที่ย่อยกระดูกและกระดูกอ่อน ทำให้ผู้ป่วยมีกระดูกอ่อนแห้ง ผิดรูปร่าง

2.1 กลไกการออกฤทธิ์ในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

2.1.1 เกสัชวิทยาของยากุ่มเตตราซัยคลิน

ยากุ่มเตตราซัยคลิน (Tetracyclines) เป็นยาต้านเชื้อแบคทีเรียแบบ bacteriostatic มีฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรียทั้งแกรมบวกและลบ ด้วยกลไกการยับยั้งการสร้างโปรตีนของแบคทีเรีย ยาเตตราซัยคลินเป็นยาที่สังเคราะห์ต้นแบบของยาในกลุ่มนี้ ต่อมายามิโนซัยคลิน และยาดอกซีซัยคลินเป็นยาที่สังเคราะห์รุ่นที่ 2⁵ เพื่อเพิ่มความสามารถในการดูดซึมผ่านทางเดินอาหารได้มากกว่าร้อยละ 95 นอกจากนี้ยังเพิ่มคุณสมบัติการละลายในไขมัน ยาจึงสามารถกระจายตัวในส่วนต่างๆ ของร่างกายได้ง่ายขึ้น รวมทั้งการกระจายตัวในน้ำไขข้อ ตา และสมอง เป็นต้น ทำให้ยาอยู่ในร่างกายนานขึ้น และมีค่าครึ่งชีวิต 16-20 ชั่วโมง ยาเตตราซัยคลินถูกกำจัดออกทางไตร้อยละ 60 ซึ่งจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง แต่ยามิโนซัยคลินถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ และมี enterohepatic recirculation ก่อนที่จะถูกกำจัดออกทางไตประมาณร้อยละ 10 ซึ่งต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องอย่างรุนแรง ส่วนยาดอกซีซัยคลินไม่ถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกาย และถูกกำจัดออกทางอุจจาระผ่านกระบวนการ back-diffusion ทางลำไส้ใหญ่ จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา^{5,38}

ทฤษฎีการเกิดโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จากการติดเชื้อ เนื่องมาจากคาดว่าโรคนี้เกิดจากการติดเชื้อไมโคพลาสมา (mycoplasma) อย่างเรื้อรัง มีรายงานพบการแยกเชื้อไมโคพลาสมาจากผู้

ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ SLE (systemic lupus erythematosus) และโรคข้ออักเสบไรเตอร์ ทำให้เริ่มมีการนำยาเตตราซัยคลินและยาปฏิชีวนะชนิดอื่นๆ มาใช้ ในปีค.ศ. 1950 หลังจากนั้นอีก 30 ปีต่อมา มีรายงานพบชิ้นส่วนของแบคทีเรีย แอนติเจน และกรดนิวคลีอิกในน้ำไขข้อผู้ป่วยโรค RA ภายหลังจากการติดเชื้อ *Borrelia burgdorferi* จึงเป็นเหตุผลในการเริ่มใช้ยาต้านเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วยบางราย นอกจากนี้ยังมีข้อมูลการติดเชื้อวัณโรค สเตรปโตคอคไค Epstein-barr virus Parovirus และ Rubella เป็นจุดเริ่มต้นของการเกิดโรค RA^{5,38,39}

ยาในกลุ่มเตตราซัยคลินที่มีการศึกษาเชิงทดลองเกี่ยวกับฤทธิ์อื่นๆที่นอกเหนือไปจากฤทธิ์การต้านเชื้อแบคทีเรีย (non-antimicrobial effect) ได้แก่ ยามิโนซัยคลิน ยาดอกซีซัยคลิน และ CMT (Chemically Modified Tetracyclines) ในปัจจุบันยังไม่สามารถอธิบายความสัมพันธ์ระหว่างฤทธิ์ที่ต้านเชื้อแบคทีเรียและฤทธิ์อื่นๆ ที่ไม่ได้ต้านเชื้อแบคทีเรียต่อผลการรักษาในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบ (arthritis)⁴⁰ แต่สามารถอธิบายได้ว่า ฤทธิ์ที่ไม่ได้ต้านเชื้อแบคทีเรานั้น มีความเกี่ยวข้องกับเซลล์หลายชนิดที่อยู่ในกระบวนการอักเสบ เช่น เซลล์เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ โมโนไซต์ และไซโตคายน์ต่างๆ เป็นต้น ซึ่งสามารถแบ่งออกได้เป็นฤทธิ์ในการต้านข้ออักเสบ (anti-arthritic effect) และฤทธิ์ในการต้านการอักเสบ (anti-inflammatory effect) ดังนี้

2.1.2 ฤทธิ์ต้านข้ออักเสบ (anti-arthritic effect)

ยามิโนซัยคลินและดอกซีซัยคลิน ในขนาดการรักษาปกติมีผลยับยั้งกระบวนการ angiogenesis ในข้ออักเสบ และการทำงานของเอนไซม์แมทริกซ์เมทัลโลโปรตีน ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีหน้าที่ย่อยสลายกระดูกอ่อนและกระดูก พบมากที่ articular chondocytes ในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม และในเซลล์เยื่อข้อ (synovial fibroblasts) และเซลล์กระดูกอ่อนของผู้ป่วย RA ยามิโนซัยคลินและดอกซีซัยคลิน มีผลยับยั้งการทำงานอย่างเฉพาะเจาะจงของ MMPs กลุ่มย่อย คือ คอลลาจีเนส (MMP-1, MMP-8 และ MMP-13) และเจลาติเนส (MMP-2) แต่ยาดอกซีซัยคลินมีความจำเพาะต่อการยับยั้งเอนไซม์ MMP-13 มากกว่า MMP-8 และ MMP-1 อาจเป็นไปได้ว่ากลไกการยับยั้งนั้นเกิดจากการยับยั้งโดยตรงด้วยการจับอ็อกซิเจนของแคลเซียมและสังกะสี การยับยั้งกระบวนการทำงานของเอนไซม์ (oxidative activation) และการลดปริมาณ mRNA ของการสร้างเอนไซม์ในกลุ่ม MMPs^{11,10,41,42,43}

ยากกลุ่มเตตราซัยคลินมีฤทธิ์ต่อระบบภูมิคุ้มกัน (Immunomodulatory effect) ในขั้นตอนต่างๆ ของกระบวนการอักเสบ เช่น มีผลต่อการยับยั้งกระบวนการ chemotaxis การกลืนกินของเซลล์ (phagocytosis) มีผลลดการทำงานของเซลล์เม็ดเลือดขาว เพิ่มการทำงานของ T cell suppressor inducer factor มีผลยับยั้ง TNF α และ IFN γ ที่สร้างจากลิมโฟไซต์ที่ และมีผลเพิ่มการสร้าง IL-10 ซึ่งมีผลลดการทำงานของ TNF α ⁴⁴⁻⁵⁰

2.1.3 ฤทธิ์ต้านการอักเสบ (anti-inflammatory effect)

ยามิโนซัยคลินและยาดอกซีซัยคลิน มีผลขัดขวางการทำงานของเอนไซม์ฟอสโฟลิเปส เอ-2 (phospholipase A₂) มีผลยับยั้งการผลิตไนตริก ออกไซด์ (nitric oxide) ที่สร้างจาก IL-1 และ TNF ซึ่งคาดว่ามีส่วนในการป้องกันกระดูกอ่อน (potential chondroprotective effect) นอกจากนี้มี

ผลต้านอนุมูลอิสระออกซิเจนอย่างแรง เพิ่มการทำงานของ COX-2 และเพิ่มการทำงานของพลอสตาแกแลนดิน อี-2 (PGE₂)⁵²⁻⁵⁴

2.2 ผลการรักษาทางคลินิก

การใช้ยาเตตราซัยคลินรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เริ่มต้นในช่วงปี ค.ศ. 1960 โดย นายแพทย์ โทมัส แมคเฟอร์สัน บราวน์ (Thomas McPherson Brown)⁵ ซึ่งได้ทำการศึกษาแบบไม่มีกลุ่มควบคุมในระยะยาวคาดว่าให้ประโยชน์ในโรค RA Sanchez และคณะ⁵⁵ ได้รายงานการสำรวจประสิทธิผลที่ให้ประโยชน์ของยาเตตราซัยคลินในอีก 10 ปีต่อมา อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาแบบ Double-blind Placebo controlled ครั้งแรกในปี ค.ศ. 1971 ของยาเตตราซัยคลินขนาด 250 มก. ต่อวัน พบว่าไม่มีประสิทธิผลในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ อาจเนื่องจากขนาดยาในการศึกษาน้อยเกินไป⁵⁵ การศึกษาในระยะหลังได้ให้ความสำคัญกับผลการรักษาของยามีโนซัยคลินและยาดอกซีซัยคลิน

2.2.1 ผลการรักษาทางคลินิกของยามีโนซัยคลิน

การศึกษาผลทางคลินิกแบบเปิดของยามีโนซัยคลิน 2 การศึกษา รายงานในปี 1990 พบว่ามโนซัยคลิน ในขนาด 200-400 มก.ต่อวัน ให้ประสิทธิผลที่ดีต่อตัววัดทางคลินิกและทางห้องปฏิบัติการทั้งหมดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับก่อนได้รับยา ดังแสดงในตารางที่ 1 ซึ่งทั้ง 2 การศึกษานี้ผู้ป่วยยังคงได้รับยา DMARDs ในขนาดคงที่ตลอดเวลาการศึกษา^{17,18}

การศึกษาทางคลินิกแบบสุ่ม (Randomized double-blind clinical trial) ของยามีโนซัยคลิน 3 การศึกษา^{13,15,16} โดย 2 การศึกษาแรก^{15,16} ได้ทำการวิจัยในผู้ป่วยที่มีระยะโรคมากกว่า 2 ปี ขณะที่การศึกษาที่ 3¹³ ได้ทำการวิจัยในผู้ป่วยระยะ 1 ปีแรกของการเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ดังแสดงในตารางที่ 1 การศึกษาแรก Kloppenburg และคณะ¹⁵ ปีค.ศ.1997 ได้ศึกษาในผู้ป่วยที่มีระยะโรคเฉลี่ยประมาณ 12 ปี โดยให้การรักษาด้วยยามีโนซัยคลิน 200 มก.ต่อวัน เทียบกับยาหลอก เป็นเวลานาน 26 สัปดาห์ ซึ่งได้รับเสริมจากยากลุ่ม DMARDs คล้ายกับการศึกษาที่ 2 MIRA (Minocycline in Rheumatoid Arthritis) โดย Tilly และคณะ¹⁶ ปีค.ศ.1995 ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีระยะโรคเฉลี่ยประมาณ 8 ปี แต่ผู้ป่วยได้รับการหยุดยากลุ่ม DMARDs ทุกชนิดอย่างน้อย 3 เดือนก่อนเข้าร่วมวิจัยสำหรับผู้ป่วยทุกรายที่เคยได้รับยากลุ่มนี้มาก่อน ผู้ป่วยในกลุ่มทดลองได้รับยามีโนซัยคลินในขนาด 200 มก.ต่อวัน เทียบกับยาหลอก เป็นเวลานาน 48 สัปดาห์ ผลการรักษาของยามีโนซัยคลินทั้ง 2 การศึกษานี้ พบว่าผู้ป่วยสามารถตอบสนองต่อตัววัดทั้งทางด้านคลินิกและห้องปฏิบัติการ ตัววัดทางด้านคลินิก ได้แก่ จำนวนข้ออักเสบตามเกณฑ์ของ Ritchie Articular index จำนวนข้อวม และจำนวนข้อกดเจ็บดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตัววัดทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ESR, CRP, Platelet Haemoglobin และ IgM-RF เปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้นเช่นกัน ซึ่งมีระยะเวลาตอบสนองที่ดีขึ้นต่อจำนวนข้อที่อักเสบเท่ากันคือ 12 สัปดาห์ และต่อเนื่องไปจนครบระยะเวลาการศึกษา การศึกษาที่ 3 O'Dell และคณะ¹³ ปีค.ศ.1995 ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีระยะโรคน้อยกว่า 1 ปี และมีผลบวกของรูมาตอยด์แฟคเตอร์ (rheumatoid factor; RF) ผู้ป่วยทุกรายไม่เคยได้รับยาในกลุ่ม DMARDs มาก่อน ผู้ป่วยในกลุ่มทดลองได้รับยามีโนซัยคลิน 200 มก.ต่อวัน เทียบกับยาหลอกเป็นเวลานาน 24 สัปดาห์ (เฉลี่ย 12 สัปดาห์) พบว่าระยะข้อฝืดตอนเช้า คะแนนการประเมินสภาพทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย และ

คะแนนการประเมินสภาพทั่วไปของโรคโดยแพทย์ ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ขณะที่พบว่าจำนวนผู้ป่วยในกลุ่มยามิโนซัยคลินสามารถตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 50 มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก การตอบสนองร้อยละ 50 นี้ พิจารณาจากการตอบสนองที่ดีขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 50 จาก 3 ใน 4 หัวข้อ คือ ระยะข้อฝืดตอนเช้าน้อยกว่า 30 นาที หรือดีขึ้นร้อยละ 50 จำนวนข้อที่กดเจ็บ จำนวนข้อที่บวม และมีระดับ ESR น้อยกว่า 30 มม.ต่อชม.ในเพศหญิง หรือน้อยกว่า 20 มม.ต่อชม.ในเพศชาย หลังจากนั้นคณะวิจัยได้ทำการติดตามผลการรักษาต่อเนื่องจนครบ 4 ปี¹⁴ โดยที่ผู้ป่วยทุกรายมีอิสระที่จะได้รับยาจากแพทย์ตามความเหมาะสม พบว่าผู้ป่วยที่สามารถติดตามได้ในกลุ่มยามิโนซัยคลินทั้งหมด 20 ราย มีสถานะของโรคเข้าสู่ระยะสงบจำนวน 8 ราย แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากจำนวน 1 รายในกลุ่มยาหลอกทั้งหมด 18 ราย ผู้ป่วยในกลุ่มยามิโนซัยคลินจำเป็นต้องใช้ยา กลุ่ม DMARDs 10 ราย น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากจำนวน 16 รายในกลุ่มยาหลอก ระยะเวลาให้การตอบสนองต่อจำนวนข้อที่บวมและกดเจ็บคือ 12 สัปดาห์ ซึ่งมีการตอบสนองสูงสุดที่ 36 สัปดาห์

ผลทางภาพถ่ายรังสีข้อนิ้วมือ ข้อมือ และเท้า ใน 3 การศึกษา^{15,16,18} พบว่ายามิโนซัยคลินมีแนวโน้มป้องกันการทำลายข้อเมื่อเทียบกับยาหลอก แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁵⁶ อย่างไรก็ตามการติดตามการดำเนินโรคด้วยภาพถ่ายรังสีข้อนั้นจะมีความไวดีที่สุดอย่างน้อย 2 ปี โดยเฉพาะอย่างยิ่งในระยะโรค 2 ปีแรก⁵⁸ นอกจากนี้ Kloppenburg และคณะปี 1995^{15,57} ได้รายงานว่ามีไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างระดับยามิโนซัยคลินในเลือดกับการตอบสนองทางคลินิกและการเกิดอาการไม่พึงประสงค์

การศึกษาถึงผลการรักษาของยามิโนซัยคลินเปรียบเทียบกับยาในกลุ่ม DMARDs มีเพียง 1 การศึกษา O'Dell และคณะ⁵⁹ ปีค.ศ. 2001 ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาของยามิโนซัยคลินกับยาไฮดรอกซีคลอโรควิน ในผู้ป่วยที่มีระยะโรคน้อยกว่า 1 ปี และมีผลบวกของรูมาตอยด์แฟกเตอร์ ผู้ป่วยทุกรายยังไม่เคยได้รับยากกลุ่ม DMARDs มาก่อนเข้าร่วมการวิจัย ในระหว่างวิจัยแพทย์สามารถลดขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ได้ตามความเหมาะสมหลังจากสัปดาห์ที่ 12 ผู้ป่วยจำนวนทั้งหมด 60 ราย ได้รับการสุ่มให้ยามิโนซัยคลิน 200 มก.ต่อวัน หรือยาไฮดรอกซีคลอโรควิน 400 มก.ต่อวัน เป็นเวลานาน 2 ปี ผลการวิจัยพบว่าคะแนนการประเมินสภาพทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วยในกลุ่มยามิโนซัยคลินแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มยาไฮดรอกซีคลอโรควิน ขณะที่จำนวนผู้ป่วยกลุ่มยามิโนซัยคลินสามารถตอบสนองต่อการรักษาตามเกณฑ์ ACR50 จำนวน 18 ราย จากทั้งหมด 30 ราย (ร้อยละ 60) ซึ่งมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเทียบกับผู้ป่วยในกลุ่มยาไฮดรอกซีคลอโรควิน 10 ราย จากทั้งหมด 30 ราย (ร้อยละ 33) นอกจากนี้แพทย์สามารถลดขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ของผู้ป่วยในกลุ่มยามิโนซัยคลินเหลือเพียง 0.81 มก.ต่อวัน ซึ่งน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเทียบกับกลุ่มยาไฮดรอกซีคลอโรควิน (3.21 มก.ต่อวัน)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานและผลการศึกษาทางคลินิกของยามิโนซัยคลิน

	1	2	3	4	5	6
1. ปีที่ตีพิมพ์	1991	1990	1994	1995	1995	2001
2. รูปแบบการวิจัย	Open Study	Open Study	RCT	RCT	RCT	RCT (Mino VS HQ)
3. จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยามิโนซัยคลิน	18	10	40	109	23	30
4. ระยะเวลาของการเป็นโรค RA (ปี)	8.7	13.2	12	8.4	0.42	0.47
5. ขนาดยามิโนซัยคลิน (มก.ต่อวัน)	200	200-400	200	200	200	200
6. ระยะเวลาที่ศึกษา (สัปดาห์)	48	16	26	48	24	56
7. ยา DMARDs ที่ได้รับระหว่างการวิจัย	No	Yes	No	No	No	No
8. อัตราการตอบสนองเฉลี่ย(ร้อยละ)						
- จำนวนข้อที่อักเสบ ^a	-	42.11*	14.29**	-	-	-
- จำนวนข้อที่บวม	47.78*	22.22*	9.30**	54.00**	38.89	61.65
- จำนวนข้อที่กดเจ็บ	46.52*	-	-	56.00**	41.67	64.02
- ระดับ ESR	34.06*	46.67*	26.92**	31.67**	42.31	50.77
- ระดับ CRP	-	-	47.06**	-	-	-

1: Langvitz, et al¹⁷, 2: Breedveld, et al¹⁸3: Kloppenburg, et al¹⁵, 4: Tilley, et al¹⁶5: O'Dell, et al¹³, 6: O'Dell, et al (Minocycline VS Hydroxychloroquine)⁵⁹^a: Ritchie Articular Index

RCT: Randomized Controlled trial

*แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนได้รับยา (p<0.05)

**แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (p<0.05)

2.2.2 ผลการรักษาทางคลินิกของยาดอกซีซัยคลิน

การศึกษาผลการรักษาของยาดอกซีซัยคลินทางคลินิกในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มี 4 การศึกษา^{19,20,60,61} ดังแสดงในตารางที่ 2 โดยที่ 2 การศึกษาแรก^{19,20} ให้ผลการรักษาที่ดีซึ่งตรงข้ามกับผลการรักษาใน 2 การศึกษาที่เหลือ^{60,61} การศึกษาแรก Nordstrom และคณะ¹⁹ ปีค.ศ. 1997 ได้ทำการศึกษาแบบเปิดในผู้ป่วยที่มีระยะโรคมกกว่า 2 ปี จำนวน 12 ราย ให้การรักษาด้วยยาดอกซีซัยคลิน 150 มก.ต่อวัน เสริมในขณะที่ยังคงได้รับยากลุ่ม DMARDs ในขนาดคงที่ก่อนเข้าร่วมการวิจัย 3 เดือนและต่อเนื่องตลอดระยะเวลาการวิจัย 12 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าจำนวนข้อกดเจ็บ และอาการปวดข้อลดลงเทียบกับก่อนได้รับยาดอกซีซัยคลินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Sreekanth และคณะ²⁰ ปีค.ศ.1999 ได้ทำการศึกษาแบบ Single-blind randomized placebo-controlled trial เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาดอกซีซัยคลินกับยาเมโทรเทรกเซท ในผู้ป่วยจำนวน 29 ราย ซึ่งผู้ป่วย 15 ราย ได้รับการถูกสุ่มให้ยาดอกซีซัยคลิน 200 มก.ต่อวัน ส่วนผู้ป่วยอีก 14 ราย ได้รับยาเมโทรเทรกเซท 7.5 มก.ต่อสัปดาห์เป็นเวลา 24 สัปดาห์ โดยที่แพทย์ผู้รักษาไม่ทราบชนิดยา ผู้ป่วยทุกรายได้รับการหยุดยากลุ่ม DMARDs ทุกชนิดเป็นเวลาอย่างน้อย 4 สัปดาห์ในกรณีที่เคยได้รับยามาก่อนเข้าร่วมการวิจัย ผลการศึกษาพบว่าตัววัดทางคลินิกทั้งหมด ได้แก่ จำนวนข้อกดเจ็บ จำนวนข้อบวมลดลง อาการปวดข้อ คะแนนการประเมินสภาพทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย คะแนนการประเมินสภาพทั่วไปของโรคโดยแพทย์ คะแนนการประเมินสภาวะทางสุขภาพที่วัดโดยแบบสอบถาม และระดับ ESR ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเทียบกับก่อนได้รับยา และไม่มีมีความแตกต่างในระหว่างกลุ่มยาดอกซีซัยคลินและกลุ่มยาเมโทรเทรกเซท

ตารางที่ 2 ข้อมูลพื้นฐานและผลการศึกษาทางคลินิกของยาดอกซีซัยคลิน

	1	2	3	4
1. ปีที่ตีพิมพ์	1997	1999	2001	2001
2. รูปแบบการวิจัย	Open Study	RCT (Doxy VS MTX)	RCT	RCT
3. จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาดอกซีซัยคลิน	12	15	10	16
4. ระยะเวลาของการเป็นโรค RA (ปี)	12.25	NA	2.2	9.3
5. ขนาดยาดอกซีซัยคลิน (มก.ต่อวัน)	150	200	IV	100
6. ระยะเวลาที่ศึกษา (สัปดาห์)	12	24	16	36
7. ยา DMARDs ที่ได้รับระหว่างการวิจัย	Yes	No	No	Yes
8. อัตราการตอบสนอง(ร้อยละ)				
- จำนวนข้อที่บวม	NS	68.17	P=0.03	NS
- จำนวนข้อที่กดเจ็บ	P<0.01	67.26	28.57	NS
- ระดับ ESR	NS	49.44	5.13	NS

1: Nordstrom, et al¹⁹, 2: Sreekanth, et al (Doxycycline VS Methotrexate)²⁰

3: St. Clair, et al⁶⁰, 4: Van der Laan, et al⁶¹

NS: Not Significant

IV: Intravenous

RCT: Randomized Controlled Trail

การศึกษาที่เหลืออีก 2 การศึกษา^{60,61} พบว่ายาดอกซีซัยคลินไม่สามารถให้ผลการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีได้ การศึกษาของ St.Clair และคณะ⁶⁰ ปีค.ศ.2001 ได้ทำการศึกษาแบบ Double-blind placebo-controlled trial ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีระยะโรคน้อยกว่า 1 ปี และมีผลบวกของรู

มาตอยด์แฟคเตอร์ ผู้ป่วยได้รับการสุ่มให้ยาดอกซีซัยคลินแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำขนาด 200 มก. หรือยาอะซิโธรมัซิน (azithromycin) 250 มก.ต่อวัน หรือยาหลอกแบบรับประทาน เป็นเวลานาน 16 สัปดาห์ พบว่าการวิจัยต้องล้มเลิกภายหลังจากที่คัดเลือกผู้ป่วยเข้าการวิจัยเพียง 31 ราย เนื่องจากมีผู้ป่วย 3 รายถูกออกจากการศึกษาเนื่องจากโรคแฉลง โดยที่ผู้ป่วย 1 รายอยู่ในกลุ่มยาดอกซีซัยคลิน และผู้ป่วยอีก 2 รายอยู่ในกลุ่มยาอะซิโธรมัซิน นอกจากนี้มีผู้ป่วย 13 ราย (ร้อยละ 42) เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรงแต่สัมพันธ์กับวิธีการให้ยาทางหลอดเลือดดำ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยในกลุ่มยาดอกซีซัยคลินมีแนวโน้มจำนวนข้อบวมลดลงกว่ากลุ่มอื่น ต่อมาการศึกษาของ Ver der Laan และคณะ⁶¹ ปี ค.ศ.2001 ได้ทำการศึกษาแบบ crossover เป็นเวลานาน 36 สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่มีระยะโรคมากกว่า 2 ปี จำนวน 66 ราย ผู้ป่วยได้รับการสุ่มออกเป็นกลุ่มย่อย 4 กลุ่ม เพื่อสุ่มให้ได้รับยาดอกซีซัยคลินขนาด 100 มก.ต่อวัน หรือยาหลอก ในรูปแบบของระยะเวลาต่างๆ กัน 4 กลุ่ม ผู้ป่วยยังคงได้รับยากกลุ่ม DMARDs ในขนาดคงที่ก่อนเข้าร่วมการวิจัยอย่างน้อย 10 เดือนและตลอดระยะเวลาการศึกษา ผลการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มต่างๆ ทั้ง 4 กลุ่ม ในตัววัดทางคลินิกและทางห้องปฏิบัติการทั้งหมด

2.3 อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นระหว่างการวิจัยทางคลินิกของยามิโนซัยคลินและยาดอกซีซัยคลิน ที่พบบ่อยได้แก่ อาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น อาการคลื่นไส้, อาเจียน อาการวิงเวียนศีรษะ และหน้ามืด ดังแสดงในตารางที่ 3 และ 4 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบน้อยได้แก่ อาการทางผิวหนัง เช่น ผิวหนังมีสีคล้ำขึ้น มีจุดสีน้ำเงินเข้มที่ลิ้น (graying teeth) และเล็บเปลี่ยนสี อาการทางปฏิกิริยาภูมิคุ้มกัน เช่น ผื่นแพ้แสง (skin photosensitivity) ผื่นแดง (erythematous rash) และปอดอักเสบ (allergic pneumonitis) อย่างไรก็ตามในกรณีผู้ป่วยได้รับการลดขนาดยาหรือออกจากการวิจัย อาการดังกล่าวค่อยๆ ดีขึ้นหลังจากที่หยุดยา^{14,15-18,15,59}

ผลการศึกษาทางคลินิกของยามิโนซัยคลินทั้งหมดสามารถให้ผลการตอบสนองที่ดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งทางคลินิกและทางห้องปฏิบัติการ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะไม่รุนแรงและมีระยะโรคน้อยกว่า 1 ปี สำหรับผลการรักษาของยาดอกซีซัยคลินนั้นยังไม่ชัดเจนเนื่องจากผลการวิจัยมีความแตกต่างกันอยู่มาก อย่างไรก็ตามมีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย เช่น อาการทางระบบทางเดินอาหาร และอาการวิงเวียนศีรษะ เป็นต้น

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 3 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบจากยามิโนซัยคลินในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

	1	2	3	4	5	6
จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยามิโนซัยคลิน	18	10	40	109	23	30
จำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์	11/18	7/10	26/40	50/109	1/23	3/30
จำนวนผู้ป่วยที่ถูกออกจากการศึกษา เนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์	2/18	1/10	5/40	6/109	3/23	3/30
อาการทางระบบทางเดินอาหาร						
- คลื่นไส้	-	2/10	20/40	13/102	-	-
- อาเจียน	1/18	-	1/40	-	-	-
- ถ่ายเหลว	-	-	10/40	11/102	-	-
อาการวิงเวียนศีรษะ	2/18	5/10	16/40	8/102	1/23	1/30
อาการหน้ามืด	-	-	-	11/102	-	-
อาการปวดศีรษะ	-	-	1/40	20/102	-	-
อาการทางผิวหนัง						
- สีผิวคล้ำขึ้น	4/18	-	-	-	-	-
- graying teeth	-	-	-	-	-	-
- fingernail discoloration	-	-	-	-	-	1/30
อาการทางปฏิกิริยาภูมิคุ้มกัน						
- ผื่นแพ้แสง (photosensitivity)	-	-	-	5/103	-	-
- ผื่นแดง (erythematous rash)	-	-	-	-	-	1/30
- ปอดอักเสบ (allergic pneumonitis)	-	-	1/40	-	-	-
- leukopenia 1500 mm ³	1/18	-	-	-	-	-

1: Langvitz, et al¹⁷2: Breedveld, et al¹⁸3: Kloppenburg, et al¹⁵4: Tilley, et al¹⁶5: O'Dell, et al¹⁴6: O'Dell, et al (Minocycline VS Hydroxychloroquine)⁵⁹

ตารางที่ 4 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบจากยาดอกซีซัยคลินในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

	1	2	3	4
จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาดอกซีซัยคลิน	12	15	10	16
จำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์	1/12	6/15	9/10	4/16
จำนวนผู้ป่วยที่ถูกออกจากการศึกษา เนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์	-	-	-	2/16
อาการทางระบบทางเดินอาหาร				
- คลื่นไส้	-	4/15	2/10	1/16
- อาเจียน	-	1/15	-	-
- ถ่ายเหลว	1/12	-	-	3/16
อาการวิงเวียนศีรษะ	-	1/15	2/10	-
อาการหน้ามืด	-	-	-	-
อาการปวดศีรษะ	-	-	5/10	-

1:Nordstrom D, et al¹⁹

2:Srekanth VR, et al (Doxyclyline VS Methotrexate)²⁰

3:St. Clair E W, et al⁶⁰

4:Van der Laan W, et al⁶¹

จากข้อมูลการศึกษาทั้งหมดสรุปได้ว่ายาในกลุ่มเตตราซัยคลินอาจจะเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในบทบาทของยาด้านรูมาติซึมที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค โดยเฉพาะการเริ่มให้ยาในช่วงแรกของโรคที่ไม่รุนแรง เนื่องจากประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาดอกซีซัยคลินในบทบาทของยาในกลุ่มนี้ยังไม่ชัดเจน ดังนั้นผู้วิจัยจึงสนใจที่จะทำการศึกษาประสิทธิภาพการรักษาด้วยยาดอกซีซัยคลินเพื่อรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

1. รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้มีรูปแบบการวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกแบบสุ่ม (Randomization double-blind clinical trial) โดยศึกษาผู้ป่วยนอกโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะกำเริบที่เข้ารับการรักษาในคลินิกโรคข้อและภูมิแพ้ หน่วยงานโรคข้อและภูมิแพ้ กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลราชวิถี ซึ่งทำการศึกษาในระหว่างเดือน พฤษภาคม พ.ศ. 2544 ถึง สิงหาคม พ.ศ. 2545

2. กลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยที่ได้รับการคัดเลือกเข้าร่วมการวิจัยเป็นผู้ป่วยนอกที่ได้รับการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ตามเกณฑ์ของ ACR²³ ปีค.ศ.1987 และเข้ารับการรักษาในคลินิกโรคข้อและภูมิแพ้ หน่วยงานโรคข้อและภูมิแพ้ กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลราชวิถี เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะกำเริบ ดังนี้

เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย

- (1) ผู้ป่วยที่รับทราบและยินยอมเข้าร่วมการวิจัย
- (2) ผู้ป่วยเพศหญิงหรือชายที่มีอายุระหว่าง 19-70 ปี¹³
- (3) ผู้ป่วยที่มีระดับความรุนแรงของโรคอยู่ระหว่าง I, II และ III²⁷
- (4) ผู้ป่วยที่มีภาวะโรคกำเริบ^{13,19} มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์อย่างน้อย 3 หัวข้อ ดังนี้
 - (4.1) มีจำนวนข้อที่กดเจ็บมากกว่า 6 ข้อ
 - (4.2) มีจำนวนข้อที่บวมมากกว่า 3 ข้อ
 - (4.3) มีอาการข้อฝืดข้อแข็งในตอนเช้าเป็นเวลานานกว่า 45 นาที
 - (4.4) มีระดับ ESR ไม่ต่ำกว่า 28 มม./ชม. หรือระดับ CRP ไม่ต่ำกว่า 15 มก./ล.
- (5) ได้รับการรักษาด้วยยากดโรคเป็นเวลาอย่างน้อย 12 สัปดาห์
- (6) ผู้ป่วยที่ไม่มีความผิดปกติของตับหรือไต

เกณฑ์การคัดกลุ่มตัวอย่างออกจากการวิจัย

- (1) ผู้ป่วยที่แพ้ หรือมีประวัติแพ้ยาดอกซีซัยคลิน และยาอื่นในกลุ่มเตตราซัยคลิน
- (2) ผู้ป่วยที่อยู่ในระหว่างการตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร
- (3) ผู้ป่วยที่เป็นโรคทางรูมาติซั่มอื่นๆ เช่น SLE, scleroderma เป็นต้น
- (4) ผู้ป่วยที่ต้องใช้ยากดโรคซัยคลินรักษาภาวะอื่นๆ ร่วมด้วย

ผู้ป่วยที่ได้รับการคัดเลือกเข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการแบ่งกลุ่มแบบสุ่มออกเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับยาดอกซีซัยคลิน ยาเมโทเทรกเซท หรือยาหลอก จำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มคำนวณได้จากสูตรข้างล่าง³³ และจากข้อมูลผลการศึกษาของ O'Dell และคณะ¹³ ปีค.ศ.1995

$$N = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 2 \bar{P}(1 - \bar{P})}{D^2}$$

N = ขนาดตัวอย่างต่อกลุ่ม

Z_{α} = 1.96 (two-tailed); α = 0.05

Z_{β} = 0.84 (one-tailed); β = 0.20

P_1 = สัดส่วนของผู้ป่วยในกลุ่มทดลองที่มีผลการรักษาเข้าตามเกณฑ์ ACR50¹³
= 0.65

P_2 = สัดส่วนของผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมที่มีผลการรักษาเข้าตามเกณฑ์ ACR50¹³
= 0.13

\bar{P} = $\frac{1}{2} (P_1 + P_2) = 0.39$

D = $P_1 - P_2 = 0.52$

ดังนั้น N = 14

เมื่อนำมาแทนค่าในสูตรจะได้ N = 14 คน และเมื่อรวมจำนวนผู้ป่วยที่คาดว่าจะออกจากการวิจัยได้ร้อยละ 10 จึงได้กำหนดจำนวนผู้ป่วยต่อกลุ่มประมาณกลุ่มละ 16 ราย จำนวน 3 กลุ่ม รวมจำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้น 48 ราย

3. เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

3.1 ยาที่ใช้ในการวิจัย ประกอบด้วย

- (1) ยาดอกซีซัยคลิน 100 มก. (VIBRAMYCIN™) Pfizer
- (2) เมโทเทรกเซท 2.5 มก. (METHOTREXATE LEDERLE™) Wyeth-Ayerst
- (3) โพลิก แอซิด 5 มก. (ยาเม็ดโพลิกแอซิด™) องค์การเภสัชกรรมเพื่อให้ โพลิก แอซิด เสริมแก่ผู้ป่วยทุกรายในขนาด 5 มก.ต่อวัน โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเมโทเทรกเซท เพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์²⁹ และเพื่อใช้เป็นยาหลอกแทนยาเมโทเทรกเซท ซึ่งให้โพลิก แอซิด ในขนาด 15 มก.ต่อสัปดาห์
- (4) ยาหลอก ผลิตจากแล็กโทส เป็นส่วนประกอบหลัก เพื่อแทนยาดอกซีซัยคลิน

3.2 เอกสารที่ใช้ในการวิจัย

- (1) แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย
- (2) แบบประเมินจำนวนข้อที่กดเจ็บและจำนวนข้อที่บวม
- (3) แบบประเมินสภาวะสุขภาพ²⁸
- (4) แบบประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์
- (5) แบบสรุปผลการประเมินการตอบสนองต่อการรักษาตามเกณฑ์ของ ACR

- (6) แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากยา
- (7) เอกสารแสดงรายละเอียดเกี่ยวกับงานวิจัย และใบยินยอมสำหรับผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัย
- (8) แผ่นพับการให้ความรู้เรื่องโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ จากสมาคมรูมาติซั่มแห่งประเทศไทย
- (9) หนังสือคู่มือความรู้สำหรับประชาชน เรื่อง โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ และหนังสือคู่มือความรู้สำหรับประชาชน มารู้จักโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เพื่อชีวิตที่ห่างไกลความพิการ จัดทำโดยสมาคมรูมาติซั่มแห่งประเทศไทย^{31,32}

4. ขั้นตอนการวิจัย

- 4.1 ประสานกับหน่วยงานต่างๆ ที่เกี่ยวข้องในโรงพยาบาลราชวิถี เช่น กลุ่มงานอายุรกรรม กลุ่มงานเวชระเบียนและสถิติ กลุ่มงานเภสัชกรรม และกลุ่มงานพยาบาล
- 4.2 จัดทำเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยตามที่ระบุในหัวข้อ 3 (เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย)
- 4.3 ทดสอบเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยในผู้ป่วยนอกโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จำนวน 10 คน เพื่อแก้ไขเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย
- 4.4 คัดเลือกผู้ป่วยนอกโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะกำเริบ โดยใช้เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยตามที่ระบุไว้ในหัวข้อที่ 2 ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับทราบข้อมูลและความรู้ต่างๆ เกี่ยวกับการใช้ยาและการปฏิบัติตัวในช่วงเตรียมตัวก่อนเข้าร่วมการวิจัยและในระหว่างที่ทำการวิจัย พร้อมทั้งลงนามในใบยินยอมเข้าร่วมโครงการการวิจัย (รายละเอียดของขั้นตอนการวิจัยทั้งหมดดังแสดงในรูปที่1)
- 4.5 เตรียมผู้ป่วยก่อนเข้าร่วมการวิจัยโดยทำการปรับแผนการใช้ยาเป็นเวลายาวอย่างน้อย 6 สัปดาห์ ซึ่งการปรับแผนการใช้ยาจะมีเงื่อนไขดังนี้
 - (1) ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยากลุ่ม DMARDs มาก่อนจะต้องหยุดใช้ยาทั้งหมดเป็นเวลายาวอย่างน้อย 6 สัปดาห์ ยกเว้นยากลุ่มโรควินในขนาด 250 มก.ต่อวัน ซึ่งจะต้องได้รับยานี้มาก่อนอย่างน้อย 12 สัปดาห์ สำหรับผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาในกลุ่ม DMARDs มาก่อนจะได้รับยากลุ่มโรควินในขนาด 250 มก.ต่อวัน เป็นเวลาไม่น้อยกว่า 12 สัปดาห์ ดังนั้นผู้ป่วยทุกคนจะได้รับยากลุ่มโรควินในขนาด 250 มก.ต่อวัน ก่อนเข้าร่วมการวิจัยเป็นเวลาไม่น้อยกว่า 12 สัปดาห์ และคงที่ตลอดการวิจัย
 - (2) ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์มาก่อนจะต้องได้รับยาชนิดเดียวในขนาดที่คงที่ก่อนเข้าร่วมการวิจัยเป็นเวลาไม่น้อยกว่า 4 สัปดาห์ และคงที่ตลอดจนครบการวิจัย 18 สัปดาห์
 - (3) ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroid) มาก่อนจะต้องได้รับยาในขนาดสมมูลย์ของเพรดนิโซโลน (equivalent dose of prednisolone) ไม่เกิน 10 มก.ต่อวัน ทั้งก่อนเข้าร่วมการวิจัยเป็นเวลาไม่น้อยกว่า 4 สัปดาห์ และในระหว่างทำการวิจัยจนครบ 18 สัปดาห์ แต่ผู้ป่วยจะต้องไม่ได้รับการฉีดสเตียรอยด์เข้าข้อ ทั้งก่อนเข้าร่วมการวิจัยอย่างน้อย 4 สัปดาห์ และในระหว่างทำการวิจัย

- (4) ผู้ป่วยสามารถปรับขนาดยาพาราเซตามอล (paracetamol) ได้เองตามอาการปวดในขนาดไม่เกินวันละ 4 กรัม³⁴
- (5) ผู้ป่วยทุกคนจะได้รับคำแนะนำสำหรับการรับประทานยาดอกซีซัยคลินโดยเฉพาะในกรณีที่มียาหรืออาหารสามารถเกิดอันตรกิริยากับยาดอกซีซัยคลิน เนื่องจากยาและอาหารที่มีส่วนประกอบของแคลเซียม อะลูมิเนียม แมกนีเซียม เหล็ก และบิสมีต ซับซาลิซัยเลต ได้แก่ ยาลดกรด ยาระบายประเภทที่มีแมกนีเซียม วิตามินที่มีธาตุเหล็ก และนมวัว ซึ่งอาจจะลดการดูดซึมยาดอกซีซัยคลินจากทางเดินอาหารได้ ดังนั้นผู้ป่วยจะต้องรับประทานยาดอกซีซัยคลินในระยะเวลาห่างจากยาและอาหารเหล่านี้ เป็นเวลาอย่างน้อย 2 ชั่วโมง ผู้ป่วยจะต้องไม่ได้รับกลุ่มยากันชัก ได้แก่ บาร์บิทูเรต เฟนิโตอิน และคาร์บามาซีพีน เพราะอาจจะลดค่าครึ่งชีวิตของยาดอกซีซัยคลิน³⁴
- 4.6 แบ่งกลุ่มผู้ป่วยโดยพิจารณาเรื่องเพศ และระยะเวลาของการเป็นโรคน้อยกว่า 2 ปี และมากกว่า 2 ปี จากนั้นนำมาสุ่มเป็นกลุ่มตัวอย่าง 3 กลุ่ม คือ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาดอกซีซัยคลิน เมโทเทรกเซท และยาหลอก โดยมีรายละเอียดของแต่ละกลุ่ม ดังนี้
- (1) กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาดอกซีซัยคลินในขนาด 100 มก. (1 เม็ด) วันละ 2 ครั้ง จะได้รับโพลีแกมมาอีต 15 มก. (3 เม็ด) ต่อสัปดาห์ เพื่อเป็นยาหลอกแทนยาเมโทเทรกเซท และได้รับโพลีแกมมาอีต เสริมอีก 5 มก. (1 เม็ด) ต่อวัน
- (2) กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเมโทเทรกเซท 7.5 มก. (3 เม็ด) ต่อสัปดาห์ จะได้รับยาหลอกแทนยาดอกซีซัยคลิน 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง และได้รับโพลีแกมมาอีตเสริมอีก 5 มก. (1 เม็ด) ต่อวัน
- (3) กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก จะได้รับยาหลอกแทนยาดอกซีซัยคลิน 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง และโพลีแกมมาอีต 15 มก. (3 เม็ด) ต่อสัปดาห์ เพื่อเป็นยาหลอกแทนยาเมโทเทรกเซท และได้รับโพลีแกมมาอีตเสริมอีก 5 มก. (1 เม็ด) ต่อวัน
- ทั้งนี้เภสัชกรผู้วิจัยจะเป็นผู้จ่ายยาและให้คำปรึกษาแก่ผู้ป่วยทุกคน โดยที่ผู้ป่วยและแพทย์ไม่ทราบชนิดของยา
- 4.7 วัดประสิทธิผลและความปลอดภัยจากการใช้ยา (ตารางที่ 5) โดยการบันทึกข้อมูลการตอบสนองทั้งทางคลินิกและทางห้องปฏิบัติการตั้งแต่สัปดาห์แรก (สัปดาห์ที่ 0) เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐาน และติดตามข้อมูลหลังจากนั้นอีกทุกๆ 6 สัปดาห์ อย่างต่อเนื่องจนครบ 18 สัปดาห์ รวมถึงการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ เภสัชกรจะเป็นผู้ให้คำปรึกษาโดยตรงแก่ผู้ป่วยหรือญาติผู้ดูแลในสัปดาห์แรก, 6, 12 และสัปดาห์ที่ 18 ทั้งนี้การติดตามความร่วมมือในการใช้ยาได้จากการประเมินด้วยการตรวจนับเม็ดยาที่เหลืออยู่น้อยกว่าร้อยละ 20 ในทุกครั้งที่มาพบแพทย์
- 4.8 ในกรณีที่ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่ไม่รุนแรงแต่ไม่สามารถทนได้ เช่น คลื่นไส้ อาเจียน และวิงเวียนศีรษะ ผู้ป่วยจะได้รับการลดขนาดยาดอกซีซัยคลินลงเหลือ 100 มก.ต่อวัน เมื่ออาการดีขึ้นแล้วจะเพิ่มขนาดยากลับไปเท่าขนาดปกติ คือ 200 มก.ต่อวัน ในทำนองเดียวกับยาเมโทเทรกเซท ซึ่งจะลดขนาดลงเหลือ 5 มก. (2 เม็ด) ต่อสัปดาห์ หรือ 2.5 มก. (1 เม็ด) ต่อสัปดาห์ ยกเว้นกรณีผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์อย่างรุนแรง เช่น การติดเชื้อที่ปอด การเกิดพิษต่อตาจากยาคลอโรควิน หรือเกิดภาวะแทรกซ้อนที่มีผลต่อการวิจัย ผู้ป่วยจะได้รับการหยุดยาทั้งหมดและคัดออกจากการวิจัยทันที เช่นเดียวกับในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ให้

ความร่วมมือในการวิจัย หรือไม่สามารถติดตามผู้ป่วยได้จนครบตลอดการวิจัย ซึ่งผู้ป่วยจะได้รับการคัดออกจากการวิจัยเช่นเดียวกัน

4.9 รวบรวมข้อมูล วิเคราะห์ข้อมูล และสรุปผลการวิจัย

5 การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลทั้งหมดจะถูกวิเคราะห์แบบ Intention-to-treat analysis และการทดสอบสมมุติฐานจะกำหนดระดับนัยสำคัญที่ 0.05 (two-sided) การวิเคราะห์ข้อมูลมีรายละเอียด ดังนี้

5.1 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง ได้แก่ อายุ เพศ รูมาตอยด์แฟกเตอร์ ระยะเวลาของโรค ระดับความรุนแรงของโรค ทำการวิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา และสถิติเชิงอนุมาน เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างทั้ง 3 กลุ่ม ดังนี้

5.1.1 One way ANOVA สำหรับข้อมูลทั่วไป อายุ และระยะเวลาของโรค

5.1.2 Chi square สำหรับข้อมูลทั่วไป เพศ รูมาตอยด์แฟกเตอร์ และระดับความรุนแรงของโรค

5.2 การเปรียบเทียบประสิทธิผลในระยะสั้นของการรักษาด้วยยาดอกซีซัยคลิน เมโรเทรกเซท และยาหลอกในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะกำเริบ ทำการวิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา และสถิติเชิงอนุมานเพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างทั้ง 3 กลุ่ม ดังนี้

5.2.1 Chi square สำหรับการวิเคราะห์จำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาตามเกณฑ์ ACR20 และ ACR50

5.2.2 One way ANOVA สำหรับการวิเคราะห์ความแตกต่างในหัวข้อต่างๆ ตามเกณฑ์ ACR ประกอบด้วย จำนวนข้อที่กดเจ็บ จำนวนข้อที่บวม การประเมินอาการปวด การประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย การประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ การประเมินสภาวะสุขภาพ ระดับ ESR และ CRP ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 0 (ข้อมูลพื้นฐาน) สัปดาห์ที่ 6, 12 และ 18

5.2.3 Repeated Measure ANOVA สำหรับการวิเคราะห์ความแตกต่างในหัวข้อต่างๆ ตามเกณฑ์ ACR ประกอบด้วย จำนวนข้อที่กดเจ็บ จำนวนข้อที่บวม การประเมินอาการปวด การประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย การประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ การประเมินสภาวะสุขภาพ ระดับ ESR และ CRP ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 0 (ข้อมูลพื้นฐาน) สัปดาห์ที่ 6, 12 และ 18

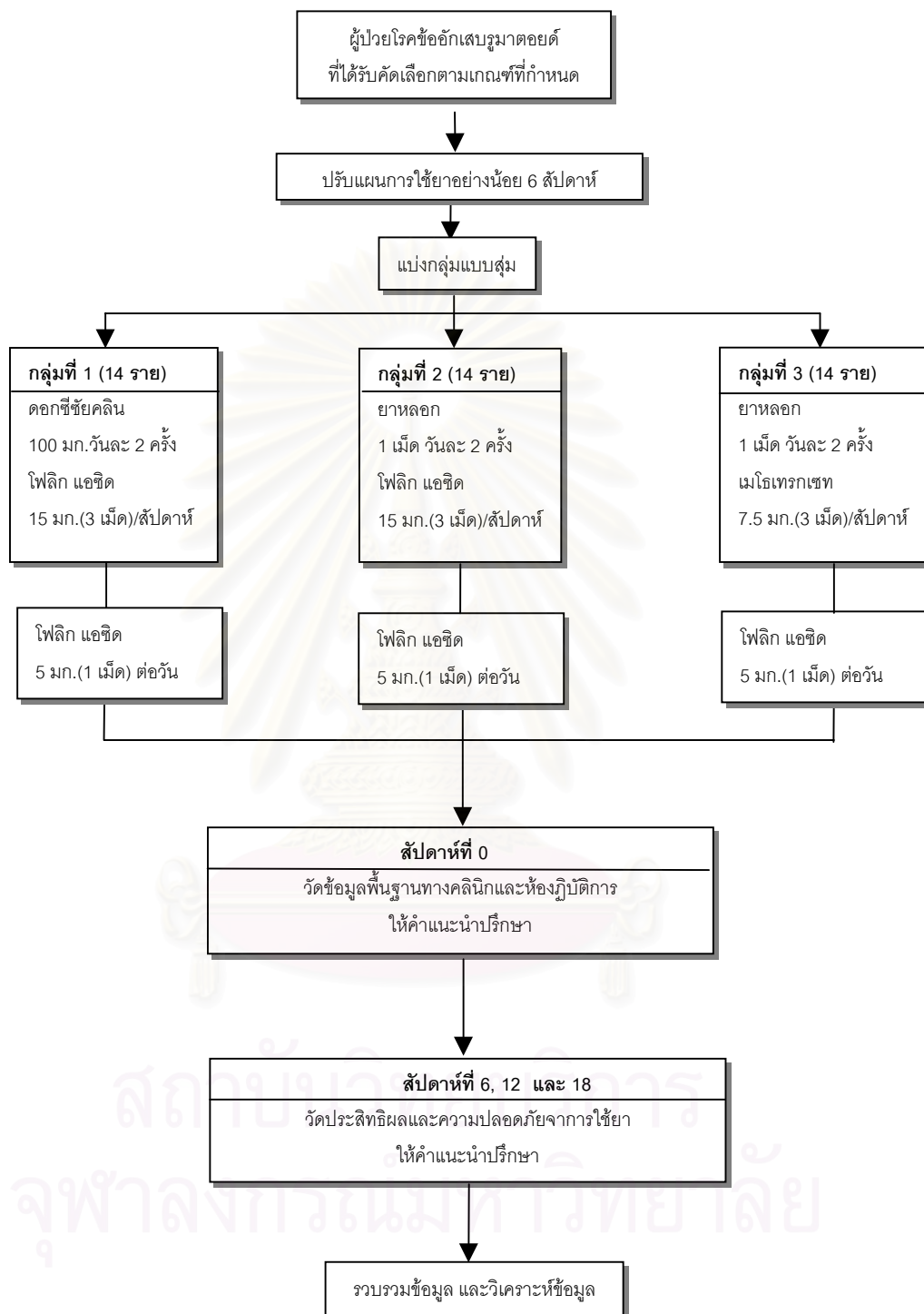
5.3 การเปรียบเทียบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของการรักษาด้วยยาดอกซีซัยคลิน ยาเมโรเทรกเซท และยาหลอก ทำการวิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา และสถิติเชิงอนุมานเพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างทั้ง 3 กลุ่ม ดังนี้

5.3.1 Chi Square สำหรับการวิเคราะห์จำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ยาดอกซีซัยคลิน ยาเมโรเทรกเซท และยาหลอก ตามเกณฑ์ของ Naranjo algorithm และการวิเคราะห์รูปแบบการใช้ยาในทั้ง 3 กลุ่ม

5.3.2 One way ANOVA สำหรับการวิเคราะห์ตัววัดทางห้องปฏิบัติการต่างๆ เพื่อติดตามการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ประกอบด้วย การวัดชีวเคมีของเลือด และการวัดองค์ประกอบของเลือด ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 0 (ข้อมูลพื้นฐาน) สัปดาห์ที่ 6, 12 และ 18



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 1 ขั้นตอนการวิจัย

ตารางที่ 5 รายละเอียดของการติดตามผลการวิจัย

หัวข้อ	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 6	สัปดาห์ที่ 12	สัปดาห์ที่ 18
ประสิทธิผลของยา				
1. จำนวนข้อที่กดเจ็บ	✓	✓	✓	✓
2. จำนวนข้อที่บวม	✓	✓	✓	✓
3. อาการปวด	✓	✓	✓	✓
4. การประเมินสภาวะทั่วไปของโรค โดยผู้ป่วย	✓	✓	✓	✓
5. การประเมินสภาวะทั่วไปของโรค โดยแพทย์	✓	✓	✓	✓
6. การประเมินสภาวะสุขภาพ	✓	✓	✓	✓
7. ESR	✓	✓	✓	✓
8. CRP	✓	✓	✓	✓
ความปลอดภัยของการใช้ยา				
9. การตรวจร่างกาย	✓	✓	✓	✓
10. น้ำหนักตัว และอุณหภูมิร่างกาย	✓	✓	✓	✓
11. ความดันโลหิตและชีพจร	✓	✓	✓	✓
12. การวัดชีวเคมีของเลือด* SCr, BUN, SGOT, SGPT AP, Alb, Glb, GGT, TB, DB	✓	✓	✓	✓
13. การวัดองค์ประกอบของเลือด** Hb, Hct, WBC, Plt,	✓	✓	✓	✓
14. ซักถามอาการไม่พึงประสงค์	✓	✓	✓	✓
การให้คำแนะนำปรึกษา				
15. ความรู้เรื่องโรค, การใช้ยา, การ ปฏิบัติตัว	✓	✓	✓	✓
16. ติดตามความร่วมมือในการใช้ยา	✓	✓	✓	✓

*การวัดชีวเคมีของเลือด: SCr = serum creatinine, BUN = blood urea nitrogen, SGOT = serum glutamic oxaloacetic transaminase or AST = aspartate aminotransferase, SGPT = serum glutamic pyruvic transaminase or ALT = alanine aminotransferase, AP = alkaline phosphatase, Alb = albumin, Glb = globulin, GGT = gamma glutamyl transferase, TB = total bilirubin, DB = direct bilirubin

**การวัดองค์ประกอบของเลือด: WBC = white blood cell, Hb = hemoglobin, Hct = hematocrit, Plt = platelet

บทที่ 4

ผลการวิจัยและการอภิปรายผล

ผลการวิจัยและการอภิปรายผลแบ่งออกเป็น 3 ส่วน ประกอบด้วย

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไป และข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ส่วนที่ 2 การเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการรักษาด้วยยาดอกซีซัยคลิน
ยาเมโทเทรกเซท และยาหลอก

ส่วนที่ 3 การเปรียบเทียบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาดอกซีซัยคลิน
ยาเมโทเทรกเซท และยาหลอก

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไป และข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ผู้ป่วยทั้งหมดที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย 47 ราย ผู้ป่วยจำนวน 5 รายได้รับการคัดออกตามเกณฑ์การคัดกลุ่มตัวอย่างออกการวิจัย ประกอบด้วย ผู้ป่วย 2 รายมีสภาวะโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์รุนแรงขึ้นจนแพทย์ตัดสินใจให้ออกจากการการวิจัยและผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการวิจัย ผู้ป่วยอีก 2 รายมีอาการคลื่นไส้และอาเจียนจนไม่สามารถให้ความร่วมมือในการวิจัยได้เต็มที่ และผู้ป่วยอีก 1 รายไม่ให้ความร่วมมือในการวิจัย ดังนั้นจึงมีจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยจนครบทั้งหมด 42 ราย ซึ่งได้รับการสุ่มออกเป็น 3 กลุ่มๆ ละ 14 ราย ได้แก่ กลุ่มยาดอกซีซัยคลิน กลุ่มยาเมโทเทรกเซท และกลุ่มยาหลอก ดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 จำนวนผู้ป่วยแยกตามกลุ่มยา

	ความถี่	ร้อยละ
ยาดอกซีซัยคลิน	14	33.3
ยาหลอก	14	33.3
ยาเมโทเทรกเซท	14	33.3
รวม	42	100.0

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุ 49.45 ± 11.35 (24 – 70) ปี อยู่ในช่วงอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 30 – 50 ปี¹ โดยที่อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.501$) เมื่อวิเคราะห์ด้วย Chi-Square Test และใช้ค่า Pearson Chi-Square ดังแสดงในตารางที่ 7 ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดเป็นเพศหญิงร้อยละ 90.5 หรือสัดส่วนเพศหญิงต่อเพศชาย 9.5:1 โดยทั่วไปแล้วผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มีสัดส่วนเพศหญิงต่อเพศชายประมาณ 3-5:1¹ เนื่องจากการวิจัยครั้งนี้เป็น

การวิจัยที่มีขนาดเล็ก จึงมีผู้ป่วยเพศชายได้รับการคัดเลือกเข้าร่วมวิจัยน้อยกว่าสัดส่วนปกติ ผู้ป่วยเพศชายทั้งหมด 4 ราย ถูกสุ่มให้อยู่ในกลุ่มยาดอกซัยคลิน 3 ราย และกลุ่มยาเมโทเทรกเซท 1 ราย อย่างไรก็ตามสัดส่วนเพศหญิงต่อเพศชายไม่มีความแตกต่างกันระหว่างทั้ง 3 กลุ่ม ($p = 0.145$) เมื่อวิเคราะห์ด้วย Chi-Square Test และใช้ค่า Pearson Chi-Square

ตารางที่ 7 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยจำแนกตามกลุ่มยา

	ดอกซัยคลิน	ยาหลอก	เมโทเทรกเซท	รวม	P
	14	14	14	42	
1. อายุ (ปี)					
(ค่าเฉลี่ย \pm SD)	52.42 \pm 11.21	47.00 \pm 14.32	52.42 \pm 11.21	49.45 \pm 11.35	0.501
ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	28.00 – 65.00	24.00 – 70.00	30.00 – 60.00	24.00 – 70.00	
มัธยฐาน	52.50	49.00	51.00	51.00	
2. เพศ					
หญิง (ร้อยละ)	11 (78.6)	14 (100.0)	13 (92.9)	38 (90.5)	
ชาย (ร้อยละ)	3 (21.4)	0 (0.0)	1 (7.1)	4 (9.5)	0.145
3. ระยะเวลาของการเป็นโรค RA					
น้อยกว่า 2 ปี (ร้อยละ)	4 (28.6)	4 (28.6)	2 (14.3)	10 (23.8)	
มากกว่า 2 ปี (ร้อยละ)	10 (71.4)	10 (71.4)	12 (85.7)	32 (76.2)	0.592
4. ระยะเวลาของการเป็นโรค RA					
(ค่าเฉลี่ย \pm SD, ปี)	5.54 \pm 4.22	7.61 \pm 6.31	8.33 \pm 7.47	7.16 \pm 6.12	0.467
ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	1.0 – 15.00	0.50 – 20.00	0.58 – 30.00	0.50 – 30.00	
มัธยฐาน	4.00	6.00	7.50	5.00	
5. รูมาตอยต์แฟกเตอร์					
ผลบวก (ร้อยละ)	8 (72.7)	9 (75.0)	11 (78.6)	28 (75.7)	
ผลลบ (ร้อยละ)	3 (27.3)	3 (25.0)	3 (21.4)	9 (42.3)	0.942
6. ระดับความรุนแรงของโรค RA					
I (ร้อยละ)	2 (14.3)	0 (0.0)	1 (7.1)	3 (7.1)	
II (ร้อยละ)	8 (57.1)	10 (71.4)	7 (50.0)	25 (59.5)	
III (ร้อยละ)	4 (28.6)	4 (28.6)	6 (42.9)	14 (33.3)	0.536
7. ยาที่ได้รับร่วมด้วยในการรักษา RA					
7.1 NSAIDs (ร้อยละ)					
ไม่มี	2 (14.3)	1 (7.1)	3 (21.4)	6 (14.3)	
นาโพรเซน	10 (71.4)	10 (71.4)	9 (64.3)	29 (69.0)	
ไอบรูโพรเฟน	1 (7.1)	3 (21.4)	1 (7.1)	5 (11.9)	
ไดคลอฟีแนก	1 (7.1)	-	-	1 (2.4)	
ซีลีคอกซิบ	-	-	1 (7.1)	1 (2.4)	0.573
7.2 เพรดนิโซโลน (ร้อยละ)					
ไม่มี	6 (42.9)	5 (35.7)	5 (35.7)	16 (38.1)	
เพรดนิโซโลน < 10 มก.ต่อวัน	8 (57.1)	9 (64.3)	9 (64.3)	26 (61.9)	0.904
7.3 ยาบรเทาอาการปวด (ร้อยละ)					
ไม่มี	3 (21.4)	1 (7.1)	1 (7.1)	5 (11.9)	
พาราเซตามอล	2 (14.3)	-	-	2 (4.8)	
พาราเซตามอล + โคดีอีน	9 (64.3)	12 (85.7)	13 (92.9)	34 (81.0)	
ترامอล	-	1 (7.1)	-	1 (2.4)	0.217

ระยะเวลาของการเป็นโรคในผู้ป่วยโดยรวมได้รับการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มานานมากกว่า 2 ปี จำนวน 32 ราย (ร้อยละ 76.2) ได้รับการสุ่มให้อยู่ในกลุ่มยาดอกซีซัยคลิน 10 ราย กลุ่มยาหลอก 10 ราย และกลุ่มยาเมโทเทรกเซท 12 ราย ซึ่งไม่มีความแตกต่างกัน ($p= 0.592$, Pearson Chi-Square) จากตารางที่ 7 ผู้ป่วยในกลุ่มยาเมโทเทรกเซทมีแนวโน้มระยะเวลาของการเป็นโรค RA นานมากกว่ากลุ่มอื่นๆ แม้ว่าจะไม่มีความแตกต่างกัน ($p= 0.467$, Pearson Chi-Square) แต่เนื่องจากในช่วง 2 ปีแรกของการเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์นั้น การดำเนินโรคมักทำให้โครงสร้างข้อเสียหายเกิดขึ้นได้รวดเร็วกว่า และมักตอบสนองต่อการรักษาได้เร็วกว่า อาการของข้ออักเสบมักเป็นมาจน้อยสลับกันไป แต่โครงสร้างของข้อเสียหายนั้นเป็นมากขึ้นตามลำดับเวลา และขึ้นอยู่กับอาการของข้ออักเสบ^{1,58} ดังนั้นผู้ป่วยในกลุ่มยาเมโทเทรกเซทมีแนวโน้มที่จะมีการดำเนินโรคไปมากกว่ากลุ่มอื่นๆ ซึ่งอาจจะทำให้ผลการตอบสนองที่ช้ากว่า หรือไม่ชัดเจนได้

รูมาตอยด์แฟกเตอร์ผลบวก 28 ราย (ร้อยละ 75.7) จากผู้ป่วยทั้งหมด สอดคล้องกับผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์โดยทั่วไปพบรูมาตอยด์แฟกเตอร์ในเลือดได้ประมาณร้อยละ 60-85 เกิดจาก IgM-RF มีปฏิกิริยากับ IgG ซึ่งการพบรูมาตอยด์แฟกเตอร์อาจสัมพันธ์กับลักษณะของโรคที่รุนแรง¹

ผู้ป่วยมีระดับความรุนแรงของโรคส่วนใหญ่อยู่ในระดับที่ 2 จำนวน 25 ราย (ร้อยละ 59.5) หมายถึง ผู้ป่วยมีความสามารถในการดูแลตนเอง และทำงานได้ตามปกติ แต่มีความจำกัดในการทำกิจกรรมอดิเรก²⁷ ผู้ป่วยในกลุ่มยาเมโทเทรกเซทมีระดับความรุนแรงของโรคระดับที่ 3 จำนวน 6 ราย (ร้อยละ 42.9) จากผู้ป่วยทั้งหมดในกลุ่ม ซึ่งมากกว่ากลุ่มอื่นๆ และสอดคล้องกับระยะเวลาของการเป็นโรคที่นานกว่ากลุ่มอื่นๆ ดังนั้นจึงอาจชี้ให้เห็นว่าผู้ป่วยในกลุ่มยาเมโทเทรกเซทน่าจะมี ความรุนแรงของโรคมากกว่ากลุ่มอื่นๆ โดยที่ผู้วิจัยไม่สามารถทำการสุ่มให้มีความคล้ายคลึงกันมากกว่านี้ได้ เพราะจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยมีจำนวนจำกัด

ยาที่ได้รับร่วมด้วยในการรักษาโรค RA นอกเหนือจากยาคลอโรควิน และยาที่ได้รับจากการวิจัย ซึ่งได้อิงการใช้ยากกลุ่ม DMARDs แบบร่วมโดยเพิ่มทีละชนิด (step up combination) ดังที่กล่าวข้างต้น ผู้ป่วยยังได้รับอื่นๆ ร่วมด้วยเพื่อบรรเทาอาการปวด ลดอาการอักเสบ และช่วยให้ยาคลอโรควิน ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม DMARDs ออกฤทธิ์ได้เร็วขึ้น ประกอบด้วย ยากลุ่ม NSAIDs ยาเพรดนิโซโลน และยาบรรเทาอาการปวด จากตารางที่ 7 จะเห็นได้ว่ายากกลุ่ม NSAIDs ที่ได้รับการสั่งใช้ร่วมสูงสุดในผู้ป่วยส่วนใหญ่ คือ ยานาโพรเซน (ร้อยละ 69.0) สอดคล้องกับการศึกษาของ อูซาคิ ริสซูกุ (2544)⁶² ถึงการใช้ยารักษาโรค RA ในโรงพยาบาลราชวิถีพบว่า ยานาโพรเซน เป็นยากกลุ่ม NSAIDs ที่มีการสั่งใช้สูงสุดเช่นเดียวกัน ผู้ป่วยส่วนมากประมาณร้อยละ 62 ได้รับยาเพรดนิโซโลนขนาดน้อยกว่าวันละ 10 มก.ต่อวัน ยาบรรเทาอาการปวดที่มีการสั่งใช้มากที่สุด คือ ยาพาราเซตามอลร่วมกับยาโคติอิน ร้อยละ 81.0 เนื่องจากสามารถบรรเทาอาการปวดได้ดีกว่ายาพาราเซตามอลเดี่ยว ผู้ป่วย 1 รายได้รับยาทรามอล เพราะว่าเป็นขณะนั้นทางโรงพยาบาลไม่อนุญาตให้จ่ายยาพาราเซตามอลร่วมกับยาโคติอินได้สำหรับผู้ป่วยที่เข้าระบบประกันสุขภาพ อย่างไรก็ตามรูปแบบของยาที่ได้รับร่วมด้วยนั้นไม่มีความแตกต่างกันดังแสดงในตาราง

ตารางที่ 7 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยจำแนกตามกลุ่มยา (ต่อ)

	ดอกซีซัยคลิน	ยาหลอก	เมโทเทรกเซท	รวม	P
	14	14	14	42	
8. สถานภาพ (ร้อยละ)					
โสด	1 (7.14)	4 (28.6)	2 (14.3)	7 (16.67)	
สมรส	13 (92.9)	10 (71.4)	11 (78.6)	34 (80.95)	
หม้าย หรือ หย่าร้าง	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.14)	1 (2.38)	0.343
9. ระดับการศึกษา (ร้อยละ)					
ไม่ได้เรียน อ่านไม่ออก	0 (0.0)	1 (7.14)	0 (0.0)	1 (2.38)	
ไม่ได้เรียน แต่อ่านออก	1 (7.14)	1 (7.14)	0 (0.0)	2 (4.76)	
ประถมศึกษา	11 (78.57)	9 (64.29)	10 (71.43)	30 (71.43)	
มัธยมศึกษาตอนต้น	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.14)	1 (2.38)	
มัธยมศึกษาตอนปลาย	2 (14.29)	1 (7.14)	1 (7.14)	4 (9.52)	
อนุปริญญา	0 (0.0)	2 (14.29)	0 (0.0)	2 (4.76)	
ปริญญาตรี	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (14.29)	2 (4.76)	0.320
10. อาชีพ (ร้อยละ)					
ไม่ได้ทำงาน	7 (50.0)	6 (42.86)	7 (50.0)	20 (47.62)	
รัฐวิสาหกิจ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.14)	1 (2.38)	
รับจ้าง	2 (14.29)	4 (28.57)	4 (28.57)	10 (23.81)	
ค้าขาย	4 (28.57)	3 (7.15)	2 (14.29)	9 (21.43)	
อื่นๆ	1 (7.14)	1 (7.14)	0 (0.0)	2 (4.76)	0.803
11. รายได้ต่อเดือน (ร้อยละ)					
ไม่มีรายได้	7 (50.0)	5 (35.72)	6 (42.86)	18 (42.86)	
ต่ำกว่า 5,000 บาท	1 (7.14)	0 (0.0)	1 (7.14)	2 (4.76)	
5,000-10,000 บาท	4 (28.57)	5 (35.72)	3 (21.43)	12 (28.57)	
10,001-15,000 บาท	1 (7.14)	3 (21.43)	4 (28.57)	8 (19.05)	
15,001-20,000 บาท	1 (7.14)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.38)	
มากกว่า 20,000 บาท	0 (0.0)	1 (7.14)	0 (0.0)	1 (2.38)	0.700
12. สิทธิในการรักษา (ร้อยละ)					
จ่ายเอง	9 (64.29)	4 (28.57)	7 (50.0)	20 (47.62)	
เบิกได้	3 (21.43)	6 (42.86)	3 (21.43)	12 (28.57)	
ประกันสุขภาพ	2 (14.29)	4 (28.57)	4 (28.57)	10 (23.81)	0.285
13. ผู้ดูแล (ร้อยละ)					
ไม่มี หยิบยกตนเอง	14 (100.0)	13 (92.86)	14 (100.0)	41 (97.62)	
อื่นๆ	0 (0.0)	1 (7.14)	0 (0.0)	1 (2.38)	0.359

จากตารางที่ 7 พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีสถานภาพสมรสแล้วจำนวน 34 ราย จากทั้งหมด 42 ราย (ร้อยละ 80.95) และมีอายุเฉลี่ยประมาณ 50 ปี มีการศึกษาที่ระดับประถมศึกษาเป็นส่วนมาก จำนวน 30 ราย (ร้อยละ 71.43) และเนื่องจากโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เป็นโรคที่ทำให้ความสามารถในการเคลื่อนไหวลดลง ซึ่งมักจะมีผลกระทบต่อการทำงาน ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ได้ทำงานจำนวน 20 ราย (ร้อยละ 47.62) รองลงมาคือมีอาชีพรับจ้างจำนวน 10 ราย (ร้อยละ 23.81) ดังนั้นผู้ป่วยส่วนมากจะไม่มีรายได้จำนวน 18 ราย (ร้อยละ 42.86) ฟังพาอาศัยครอบครัวและญาติ หรือผู้ป่วยมักจะมีรายได้

น้อย ในขณะที่มีผู้ป่วยจำนวนเกือบครึ่งที่ต้องรับผิตชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลเองจำนวน 20 ราย (ร้อยละ 47.62) รองลงมาเป็นผู้ป่วยที่สามารถมีสิทธิในการเบิกค่าใช้จ่ายได้จำนวน 12 ราย (ร้อยละ 28.57) และผู้ป่วยที่อยู่ในโครงการการประกันสุขภาพจำนวน 10 ราย (ร้อยละ 23.81) แม้ว่าผู้ป่วยโรคนี้ควรมีผู้ดูแลอย่างใกล้ชิด แต่ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดสามารถหยิบยากินได้เอง ทั้งนี้โดยปกติแล้วผู้ป่วยมักจะต้องรับประทานอย่างสม่ำเสมอ เพราะว่าโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ทำให้มีอาการปวดข้อเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่อง โดยเฉพาะในช่วงเช้าหลังตื่นนอนที่มักจะมีอาการข้อฝืดตึงและปวดข้อ ซึ่งส่วนมากอาการจะค่อยๆ ทุเลาลงหลังจากที่ได้กินยามื้อเช้าแล้ว ทำให้ผู้ป่วยมักต้องกินยาอย่างสม่ำเสมอทุกวัน อย่างไรก็ตามลักษณะข้อมูลทั่วไปดังกล่าวไม่มีความแตกต่างกันในระหว่าง 3 กลุ่ม

2. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยจำแนกตามกลุ่มยาดังแสดงในตารางที่ 8 ข้อมูลพื้นฐานเป็นข้อมูลสำหรับการประเมินประสิทธิผลของยา ซึ่งเริ่มต้นในการพบแพทย์ตามนัดครั้งแรกสัปดาห์ที่ 0 ก่อนที่ผู้ป่วยจะเริ่มรับประทานยา ผู้วิจัยเริ่มทำการเก็บข้อมูลพื้นฐานโดยอิงตามเกณฑ์ของ ACR²⁵ ดังนี้

1. จำนวนข้อที่บวม (66 ข้อ)
2. จำนวนข้อที่กดเจ็บ (68 ข้อ)
3. อาการปวดข้อ (0-100 คะแนน จาก Visual Analog Scale; VAS และ Likert Scale)
4. การประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย (0-100 คะแนน จาก VAS และ Likert Scale)
5. การประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ (0-100 คะแนน จาก VAS และ Likert Scale)
6. การประเมินสภาวะสุขภาพ (0-3 คะแนน โดยที่ 0 = ทำได้อย่างสบาย 1 = ทำได้แต่ค่อนข้างลำบาก 2 = ทำได้แต่ลำบากมาก และ 3 = ทำไม่ได้)
7. ระดับ ESR (มม./ชม.)
8. ระดับ CRP (มก./ล.)

จากตารางที่ 8 ผู้ป่วยมีข้อมูลพื้นฐานของจำนวนข้อที่บวมในกลุ่มยาหลอกค่อนข้างที่จะน้อยกว่ากลุ่มอื่นๆ แต่ไม่มีความแตกต่างกัน ขณะที่จำนวนข้อที่กดเจ็บของผู้ป่วยทั้งสามกลุ่มใกล้เคียงกัน ซึ่งจำนวนข้อที่บวมเฉลี่ย 9.90 ± 8.49 ข้อ และจำนวนข้อที่กดเจ็บเฉลี่ย 16.10 ± 10.72 ข้อนั้นค่อนข้างมีจำนวนน้อยกว่าการวิจัยอื่นๆ^{41,52,53,44,45,46} Sreekanth และคณะ²⁰ ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาดอกซีซัยคลินในผู้ป่วยจำนวน 15 ราย และยาเมโทเทรกเซทในผู้ป่วยจำนวน 14 ราย ซึ่งมีข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในกลุ่มยาดอกซีซัยคลินมีจำนวนข้อที่บวมเฉลี่ย 19.79 ± 5.7 ข้อ และจำนวนข้อที่กดเจ็บเฉลี่ย 22.3 ± 9.5 ข้อ ดังนั้นจึงคาดว่าผู้ป่วยในการวิจัยครั้งนี้มีความรุนแรงของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์น้อยกว่า ซึ่งอาจทำให้มีผลต่อขนาดของการเปลี่ยนแปลงในตัววัดทางคลินิกต่างๆ ได้ไม่ชัดเจนนัก

ตารางที่ 8 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยแยกตามกลุ่มยา

	ดอกซีซัยคลิน	ยาหลอก	เมโรเทรกเซท	รวม	P
	14	14	14	42	
1. จำนวนข้อที่บวม(68 ข้อ) (ค่าเฉลี่ย \pm SD, ข้อ)	10.00 \pm 7.21	8.79 \pm 5.19	10.93 \pm 12.09	9.90 \pm 8.49	0.807
ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	3.00 – 29.00	3.00 – 22.00	3.00 – 49.00	3.00 – 49.00	
มัธยฐาน	9.00	8.50	6.00	7.00	
2. จำนวนข้อที่กดเจ็บ(68 ข้อ) (ค่าเฉลี่ย \pm SD, ข้อ)	14.71 \pm 8.77	17.50 \pm 12.62	16.07 \pm 11.06	16.10 \pm 10.72	0.798
ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	4.00 – 43.00	5.00 – 41.00	6.00 – 41.00	4.00 – 41.00	
มัธยฐาน	15.00	13.50	12.00	14.00	
3. อาการปวดข้อ(0-100 คะแนน) (ค่าเฉลี่ย \pm SD)	57.82 \pm 20.67	66.68 \pm 20.36	55.43 \pm 12.15	59.98 \pm 18.38	0.238
ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	27.00 – 100.00	30.00 – 100.00	35.00 – 80.00	27.00 – 100.00	
มัธยฐาน	57.82	62.50	55.00	55.25	
4. การประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย(0-100 คะแนน) (ค่าเฉลี่ย \pm SD)	60.50 \pm 23.35	61.68 \pm 27.67	56.43 \pm 12.32	59.54 \pm 21.67	0.805
ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	30.5 – 100.00	5.00 – 99.00	40.50 – 82.00	5.00 – 100.00	
มัธยฐาน	55.00	58.75	54.50	55.00	
5. การประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์(0-100 คะแนน) (ค่าเฉลี่ย \pm SD)	48.08 \pm 8.61	48.00 \pm 9.96	46.92 \pm 8.84	47.67 \pm 8.94	0.948
ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	38.00 – 60.00	37.50 – 72.00	35.00 – 57.00	35.00 – 72.00	
มัธยฐาน	48.00	46.75	51.50	48.50	
6. การประเมินสภาวะสุขภาพ (0-3 คะแนน) (ค่าเฉลี่ย \pm SD)	1.17 \pm 0.77	0.87 \pm 0.59	1.05 \pm 0.55	1.03 \pm 0.64	0.480
ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	0.18 – 2.55	0.0 – 1.95	0.27 – 2.32	0.0 – 2.55	
มัธยฐาน	0.89	0.77	1.02	0.82	
7. ระดับ ESR (ค่าเฉลี่ย \pm SD, มม./ชม.)	76.00 \pm 29.02	56.36 \pm 25.01	84.64 \pm 35.41	72.33 \pm 31.75	0.017*
ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	31.00 – 125.00	18.00 – 105.00	32.00 – 128.00	18.00 – 128.00	
มัธยฐาน	75.50	48.00	91.00	69.50	
8. ระดับ CRP (ค่าเฉลี่ย \pm SD, มก./ล)	42.64 \pm 38.57	26.84 \pm 25.95	55.34 \pm 49.31	41.61 \pm 39.94	0.168
ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	1.10 – 142.2	5.20 – 91.90	13.50 – 146.10	1.10 – 146.10	
มัธยฐาน	31.80	15.50	31.50	28.65	

* แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยามะโรเทรกเซทและยาหลอก

ข้อมูลพื้นฐานของการประเมินสภาวะสุขภาพ ระดับ ESR และ CRP เฉลี่ยของผู้ป่วยในกลุ่มยาหลอกค่อนข้างที่จะน้อยกว่ากลุ่มอื่นๆ ซึ่งระดับ ESR เฉลี่ยของผู้ป่วยในกลุ่มยามะโรเทรกเซทมีความแตกต่างจากผู้ป่วยในกลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p = 0.017$ (LSD Multiple

Comparison) หลังจากวิเคราะห์ด้วย One Way ANOVA จึงมีแนวโน้มที่ผู้ป่วยในกลุ่มยาเมโทเทรกเซทมีการอักเสบของข้อมากกว่าผู้ป่วยในกลุ่มยาหลอก

ส่วนที่ 2 การเปรียบเทียบประสิทธิผลการรักษาด้วยยาดอกซีซัยคลิน ยาเมโทเทรกเซท และยาหลอก

การเปรียบเทียบประสิทธิผลของการรักษาด้วยยาดอกซีซัยคลิน ยาเมโทเทรกเซท และยาหลอกนั้น อยู่บนพื้นฐานของข้อตกลงเบื้องต้นซึ่งอธิบายในบทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย ผู้ป่วยทุกรายที่เข้าร่วมการวิจัยได้รับการปรับรูปแบบการใช้ยาก่อนเริ่มการวิจัย โดยที่ผู้ป่วยทุกรายได้รับยากลุ่ม DMARDs เพียงชนิดเดียว คือ ยาคลอโรควิน 250 มก.ต่อวัน ตั้งแต่ก่อนเริ่มการวิจัยนานอย่างน้อย 12 สัปดาห์ ทั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อให้ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษามาตรฐาน และผู้ป่วยส่วนใหญ่มีรูปแบบการใช้ยาที่มียาคลอโรควินเป็นยาพื้นฐาน ซึ่งจะเป็นปัญหาหากถ้าจะต้องทำการหยุดยา เพราะยาคลอโรควินเป็นยาที่มีค่าครึ่งชีวิตยาวนานมาก 32-50 วัน³⁴ ผู้ป่วยจะต้องได้รับยานี้เป็นเวลาอย่างน้อย 12 สัปดาห์ เนื่องจากยาคลอโรควินออกฤทธิ์ช้า จึงต้องการให้ผู้ป่วยทุกรายได้รับผลการรักษาจากยาคลอโรควินมากที่สุดอย่างต่อเนื่อง ในขณะที่ผู้วิจัยควบคุมยาอื่นๆ ที่จะมีผลต่อผลการรักษาตลอดการวิจัย เช่น การหยุดยากลุ่ม DMARDs ชนิดอื่นๆ ทั้งหมดอย่างน้อย 6 สัปดาห์ในกรณีนี้ที่ผู้ป่วยเคยได้รับมาก่อน การควบคุมขนาดสมมูลย์ของยาเพรดนิโซโลน (equivalent dose of prednisolone) ไม่เกิน 10 มก.ต่อวัน ร่วมกับไม่มีการฉีดสเตียรอยด์เข้าข้อ ก่อนเริ่มการวิจัย 4 สัปดาห์และคงที่ตลอดการวิจัย ดังนั้นจึงอาจกล่าวได้ว่าการวิจัยเพื่อทำการวิเคราะห์ประสิทธิผลของยาดอกซีซัยคลินในลักษณะของยากลุ่ม DMARDs ผลการตอบสนองต่อการรักษาที่เกิดขึ้นในการวิจัยครั้งนี้ มาจากผลการรักษาของการใช้ยาร่วมกันระหว่างยาดอกซีซัยคลินกับยาคลอโรควิน หรือยาเมโทเทรกเซทกับยาคลอโรควิน และยาคลอโรควินเดี่ยว

1. สัดส่วนของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 20 และ 50 ตามเกณฑ์ของ ACR

การตอบสนองต่อการรักษาอย่างน้อยร้อยละ 20 ตามเกณฑ์ของ ACR (ACR20)^{13,25,26} ประกอบด้วย จำนวนข้อที่กดเจ็บและจำนวนข้อที่บวมลดลงอย่างน้อยร้อยละ 20 เมื่อเทียบกับก่อนรักษา ร่วมกับการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 20 ของตัววัดเหล่านี้อย่างน้อย 3 ใน 5 ตัววัด ได้แก่ อาการปวด การประเมินสภาพทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย การประเมินสภาพทั่วไปของโรคโดยแพทย์ผู้ตรวจ สภาวะทางสุขภาพที่วัดโดยแบบสอบถาม (HAQ)²⁸ และ ESR หรือ CRP

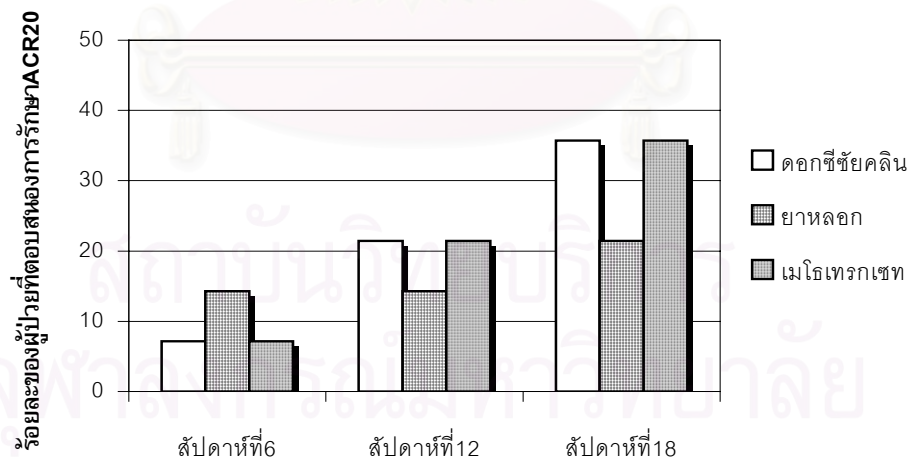
การประเมินผลการตอบสนองต่อการรักษาตามเกณฑ์ของ ACR สามารถทำได้โดยการคำนวณร้อยละของการเปลี่ยนแปลงในหัวข้อต่างๆ 8 หัวข้อดังกล่าวข้างต้นเปรียบเทียบกับข้อมูลในสัปดาห์แรก ก่อนที่จะนำมาวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงร้อยละ 20 ตามเกณฑ์ของ ACR ทั้งนี้การคำนวณ และการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงในหัวข้อต่างๆ นั้น เริ่มตั้งแต่สัปดาห์ที่ 0 สัปดาห์ที่ 6 สัปดาห์ที่ 12 และสัปดาห์ที่ 18 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 9

ตารางที่ 9 สัดส่วนของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 20

	ดอกซีซัยคลิน	ยาหลอก	เมโทเทรกเซท	รวม
	14	14	14	42
สัปดาห์ที่ 6				
จำนวน (ร้อยละ)	1 (7.14)	2 (14.29)	1 (7.14)	4 (9.52)
สัปดาห์ที่ 12				
จำนวน (ร้อยละ)	3 (21.43)	2 (14.29)	3 (21.43)	8 (57.14)
สัปดาห์ที่ 18				
จำนวน (ร้อยละ)	5 (35.71)	3 (21.43)	5 (35.71)	13 (30.95)

จากตารางที่ 9 และรูปที่ 2 จะเห็นได้ว่าผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 20 ค่อนข้างน้อย และไม่ชัดเจน อย่างไรก็ตามมีแนวโน้มว่าในสัปดาห์ที่ 18 สัดส่วนของผู้ป่วยในกลุ่มยา ดอกซีซัยคลินและกลุ่มยาเมโทเทรกเซทที่ตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 20 มีสัดส่วนมากกว่าผู้ป่วยใน กลุ่มยาหลอก แม้ว่าจะไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ $p = 0.721$ (Pearson Chi Square) หลังจาก การวิเคราะห์ด้วยสถิติ Chi Square

การตอบสนองต่อการรักษา ACR20



รูปที่ 2 การตอบสนองต่อการรักษา ร้อยละ 20 ตามเกณฑ์ ACR

การตอบสนองต่อการรักษาอย่างน้อยร้อยละ 50 ตามเกณฑ์ของ ACR (ACR50) พบว่าผู้ป่วย 1 ราย ในกลุ่มยาเมโทเทรกเซทสามารถตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 50 ขณะที่ไม่มีผู้ป่วยในกลุ่มยาออกซีซัยคลิน และยาหลอกที่สามารถตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 50 ได้ แต่อย่างไรก็ตามไม่มีความแตกต่างกัน ($p=0.372$) ซึ่งขัดแย้งกับผลการวิจัยอื่นที่ทำการศึกษาประสิทธิผลของยามิโนซัยคลิน และทำการประเมินผลด้วย ACR50 O'Dell และคณะ⁵⁹ พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 60 ในกลุ่มที่ได้รับยามิโนซัยคลินร่วมกับยาไฮดรอกซีคลอโรควินสามารถตอบสนองต่อการรักษาตามเกณฑ์ ACR50 ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยร้อยละ 30 ในกลุ่มที่ได้รับยาไฮดรอกซีคลอโรควินเดี่ยวภายหลังจากการทำวิจัยนาน 2 ปี สำหรับการวิจัยในครั้งนี้มีจำนวนผู้ป่วยค่อนข้างน้อย ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดมีระยะเวลาของการเป็นโรคนานมากกว่า 2 ปี และมีสภาวะโรคส่วนใหญ่อยู่ในระดับน้อยถึงปานกลาง และมีระยะเวลาในการทำวิจัยสั้น ดังนั้นข้อจำกัดเหล่านี้อาจจะทำให้ผลการวิจัยไม่ชัดเจนได้

2. การตอบสนองต่อการรักษาในหัวข้อต่าง ๆ ตามเกณฑ์ของ ACR

2.1 จำนวนข้อบวม

การประเมินและนับจำนวนข้อบวมทำโดยแพทย์ผู้ทำการรักษาเพียงท่านเดียว โดยจำนวนข้อบวมที่ทำการประเมินมีทั้งหมด 66 ข้อ²⁵ ประกอบด้วย

ข้อระหว่างกระดูกขมับและกระดูกขากรรไกรล่าง 2 ข้าง (temporomandibular joints)
 ข้อระหว่างกระดูกสันอกและกระดูกไหปลาร้า 2 ข้าง (sternoclavicular joints)
 ข้อระหว่างกระดูกปุ่มหัวไหล่และกระดูกไหปลาร้า 2 ข้าง (acromioclavicular joints)
 ข้อไหล่ 2 ข้าง (shoulder joints) ข้อศอก 2 ข้าง (elbow joints)
 ข้อมือ 2 ข้าง (wrists)
 ข้อระหว่างกระดูกฝ่ามือและกระดูกนิ้วมือ 10 ข้อ (metacarpochalangeal joints)
 ข้อระหว่างกระดูกนิ้วหัวแม่มือ 2 ข้าง (interphalangeal joints of thumb)
 ข้อระหว่างกระดูกนิ้วมือส่วนปลาย 8 ข้อ (distal interphalangeal joints)
 ข้อระหว่างกระดูกนิ้วมือส่วนต้น 8 ข้อ (proximal interphalangeal joints)
 ข้อเข่า 2 ข้าง (knee joints)
 ข้อตาตุ่ม 2 ข้าง (ankle mortise joints)
 ข้อระหว่างตาตุ่มและฝ่าเท้า 2 ข้าง (ankle tarsus joints)
 ข้อระหว่างกระดูกฝ่าเท้าและนิ้วเท้า 10 ข้อ (metatarsophalangeal joints)
 ข้อระหว่างกระดูกนิ้วหัวแม่มือเท้า 2 ข้าง (interphalangeal joints of great toe)
 และข้อระหว่างกระดูกนิ้วเท้าส่วนต้น/ส่วนปลาย 8 ข้อ (proximal/distal interphalangeal joints of toes)

ทั้งนี้การประเมินและนับจำนวนข้อบวมเริ่มต้นตั้งแต่สัปดาห์ที่ 0 6 12 และ 18 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 10

ตารางที่ 10 ค่าสถิติเชิงพรรณนาของจำนวนข้อบวมแยกตามกลุ่มยา

	ดอกชี่ชัยคลิน	ยาหลอก	เมโรเทรกเซท	รวม
	14	14	14	42
สัปดาห์ที่ 0				
ค่าเฉลี่ย \pm SD	10.00 \pm 7.21	8.79 \pm 5.19	10.93 \pm 8.49	9.90 \pm 8.49
สัปดาห์ที่ 6				
ค่าเฉลี่ย \pm SD	8.93 \pm 5.47	8.00 \pm 4.99	7.29 \pm 4.18	8.07 \pm 4.84
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย \pm SD	-1.07 \pm 4.94	-0.79 \pm 2.67	-3.64 \pm 11.57	-1.83 \pm 7.36
สัปดาห์ที่ 12				
ค่าเฉลี่ย \pm SD	7.86 \pm 5.78	5.79 \pm 3.02	5.79 \pm 3.29	6.48 \pm 4.23
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย \pm SD	-2.14 \pm 3.51	-3.00 \pm 2.75	-5.14 \pm 12.60	-3.43 \pm 7.63
สัปดาห์ที่ 18				
ค่าเฉลี่ย \pm SD	7.14 \pm 4.67	6.29 \pm 4.51	5.14 \pm 3.35	6.19 \pm 4.20
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย \pm SD	-2.86 \pm 5.02	-2.50 \pm 2.24	-5.79 \pm 13.15	-3.71 \pm 8.16

จากตารางที่ 10 จำนวนข้อบวมในสัปดาห์ที่ 0 ในกลุ่มยาหลอกมีจำนวนข้อบวมเฉลี่ย (8.79 \pm 5.19) น้อยกว่ากลุ่มอื่นๆ แต่ผู้ป่วยในกลุ่มยาเมโรเทรกเซทมีแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงจำนวนข้อบวมลดลง (-5.79 \pm 13.15) มากกว่ากลุ่มยาดอกชี่ชัยคลิน (-2.86 \pm 5.02) และยาหลอก (-2.50 \pm 2.24) ตามลำดับในสัปดาห์ที่ 18 อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ ($p > 0.05$) ในทุกสัปดาห์หลังจากทำการวิเคราะห์ด้วย One way ANOVA

ตารางที่ 11 แสดงการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของจำนวนข้อบวม

	df	Type III of SS	MS	F	P
Between Subjects					
Group (A)	2	41.11	20.56	0.64	0.532
Residual between	39	1250.33	32.06		
Within Subjects					
Time (B)	3	368.30	122.77	6.8	0.005
A x B Interaction	6	62.75	10.46	0.58	0.633
Residual within	117	2112.20	18.05		

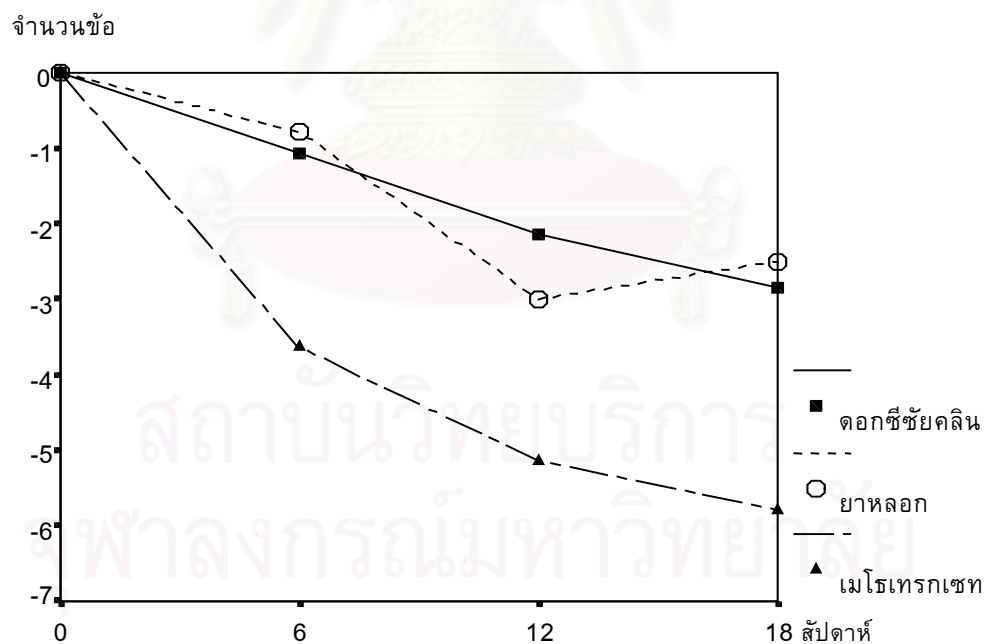
Note: N = 42

ผลการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงจำนวนข้อบวมโดยใช้สถิติ Two-way ANOVA with repeated measures on one factor พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มยาและระยะเวลา 18 สัปดาห์ต่อการเปลี่ยนแปลงจำนวนข้อบวม ซึ่งมีค่า F = 0.58 (องศาอิสระ 6 และ 117) ที่ค่า p = 0.633 และไม่พบว่ากลุ่มยามีผลต่อการเปลี่ยนแปลงจำนวนข้อบวม ซึ่งมีค่า F = 0.64 (องศาอิสระ 2 และ 39)

ที่ค่า $p = 0.532$ แต่พบว่าระยะเวลามีผลต่อการเปลี่ยนแปลงจำนวนข้อบวมอย่างมีนัยสำคัญด้วยค่า $F = 6.8$ (องศาอิสระ 3 และ 117) ที่ค่า $p = 0.005$ นอกจากนี้การวิเคราะห์ด้วย Post-hoc contrasts พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของจำนวนข้อบวมลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 12 ($p=0.04$) และ 18 ($p = 0.003$) เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0

จากรูปที่ 3 จะเห็นว่าเส้นกราฟจำนวนข้อบวมของผู้ป่วยในกลุ่มยาหลอกมีแนวโน้มสูงขึ้นในสัปดาห์ที่ 18 คาดว่าผู้ป่วยในกลุ่มยาหลอกมีแนวโน้มมีการอักเสบของข้อเพิ่มขึ้น หรือมีแนวโน้มมีภาวะโรครูมาตอยด์เพิ่มขึ้น ซึ่งเป็นผลให้การประเมินในหัวข้ออื่นๆ มีแนวโน้มสูงขึ้นด้วยเช่นกัน ได้แก่ จำนวนข้อกดเจ็บ อาการปวดข้อ การประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย และการประเมินสภาวะสุขภาพ จึงควรที่จะขยายระยะเวลาติดตามประสิทธิผลการรักษามากกว่า 18 สัปดาห์

ผลการรักษาด้วยยาดอกซีซัยคลินร่วมกับยาคลอโรควิน ยาเมโทเทรกเซทร่วมกับยาคลอโรควิน และยาคลอโรควินเดี่ยว ต่อจำนวนข้อบวมนั้นไม่มีความแตกต่างกัน แต่มีแนวโน้มว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาเมโทเทรกเซทจะมีจำนวนข้อบวมลดลงมากกว่ากลุ่มยาดอกซีซัยคลิน และยาหลอก ดังแสดงในรูปที่ 3 อย่างไรก็ตามในระยะเวลา 18 สัปดาห์มีผลทำให้จำนวนข้อบวมโดยรวมลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งเป็นผลให้จำนวนข้อบวมโดยรวมทั้งสามกลุ่มลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 12 และ 18 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0



รูปที่ 3 การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของจำนวนข้อบวม

2.2 จำนวนที่กดเจ็บ

การประเมินและนับจำนวนข้อที่กดเจ็บทำโดยแพทย์ผู้ทำการรักษาเพียงท่านเดียว โดยจำนวนข้อที่กดเจ็บที่ทำการประเมินมีทั้งหมด 68 ข้อ⁴ ในตำแหน่งเดียวกับการประเมินจำนวนข้อที่บวม แต่เพิ่มข้อบริเวณสะโพกอีก 2 ข้าง (hip joints) การประเมินและนับจำนวนข้อที่บวมเริ่มต้นตั้งแต่สัปดาห์ที่ 0 6 12 และ 18 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 12

ตารางที่ 12 ค่าสถิติเชิงพรรณนาของจำนวนข้อกดเจ็บแยกตามกลุ่มยา

	ดอกซีซัยคลิน	ยาหลอก	เมโรเทรกเซท	รวม
	14	14	14	42
สัปดาห์ที่ 0				
ค่าเฉลี่ย \pm SD	14.71 \pm 8.77	17.50 \pm 12.62	16.07 \pm 11.06	16.10 \pm 10.72
สัปดาห์ที่ 6				
ค่าเฉลี่ย \pm SD	11.14 \pm 9.40	14.64 \pm 12.09	18.21 \pm 15.04	14.67 \pm 12.43
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย \pm SD	-3.57 \pm 8.56	-2.86 \pm 12.75	2.14 \pm 18.59	-1.43 \pm 13.82
สัปดาห์ที่ 12				
ค่าเฉลี่ย \pm SD	16.50 \pm 20.44	12.50 \pm 8.79	12.14 \pm 7.98	13.71 \pm 13.46
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย \pm SD	1.79 \pm 16.06	-5.00 \pm 11.16	-3.93 \pm 11.95	-2.38 \pm 13.25
สัปดาห์ที่ 18				
ค่าเฉลี่ย \pm SD	8.43 \pm 6.49	12.57 \pm 9.64	12.71 \pm 16.14	11.24 \pm 16.14
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย \pm SD	-6.29 \pm 5.76	-4.93 \pm 11.40	-3.36 \pm 18.83	-4.86 \pm 12.87

จำนวนที่กดเจ็บในสัปดาห์ที่ 0 ทั้ง 3 กลุ่มมีจำนวนใกล้เคียงกัน ในสัปดาห์ที่ 6 และ 12 ผู้ป่วยเริ่มมีการเปลี่ยนแปลงจำนวนข้อกดเจ็บลดลง ในสัปดาห์ที่ 18 ผู้ป่วยในกลุ่มยาดอกซีซัยคลินมีแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงจำนวนข้อที่กดเจ็บลดลง (-6.29 \pm 5.76) มากกว่ากลุ่มยาหลอก (-4.93 \pm 11.40) และกลุ่มยาเมโรเทรกเซท (-3.36 \pm 18.83) ดังแสดงในตารางข้างต้น อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มยา ($p > 0.05$) ในทุกสัปดาห์หลังจากทำการวิเคราะห์ด้วย One way ANOVA

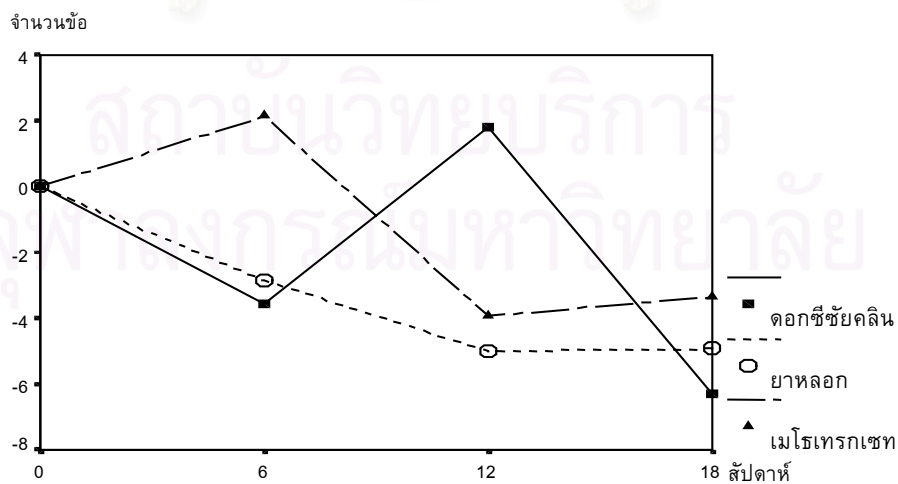
จากตารางที่ 13 ผลการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงจำนวนข้อกดเจ็บโดยใช้สถิติ Two-way ANOVA with repeated measures on one factor พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มยาและระยะเวลา 18 สัปดาห์ ต่อการเปลี่ยนแปลงจำนวนข้อกดเจ็บ ซึ่งมีค่า $F = 1.20$ (องศาอิสระ 6 และ 117) ที่ค่า $p = 0.317$ และไม่พบว่ากลุ่มยามีผลต่อการเปลี่ยนแปลงจำนวนข้อที่กดเจ็บ ซึ่งมีค่า $F = 0.179$ (องศาอิสระ 2 และ 39) ที่ค่า $p = 0.837$ พร้อมกับระยะเวลา 18 สัปดาห์ ไม่มีมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงจำนวนข้อกดเจ็บด้วยค่า $F = 2.10$ (องศาอิสระ 3 และ 117) ที่ค่า $p = 0.115$ แต่การวิเคราะห์ด้วย Post-hoc contrasts พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของจำนวนข้อกดเจ็บลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 18 ($p = 0.017$) เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0

ตารางที่ 13 การเปลี่ยนแปลงของจำนวนข้อกดเจ็บ

	df	Type III of SS	MS	F	P
Between Subjects					
Group (A)	2	26.02	13.01	0.179	0.837
Residual between	39	2830.19	72.67		
Within Subjects					
Time (B)	3	256.00	175.33	2.10	0.115
A x B Interaction	6	600.11	100.12	1.20	0.317
Residual within	117	9790.39	83.68		

Note: N = 42

จากรูปที่ 4 ในสัปดาห์ที่ 12 ผู้ป่วยในกลุ่มยา ดอกซีซัยคลินมีจำนวนข้อกดเจ็บเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 6 เนื่องจากมีผู้ป่วย 2 รายที่มีจำนวนข้อกดเจ็บแยลงมาจากสัปดาห์ที่ 0 ผู้ป่วยรายแรกมีสภาวะของโรคแยลง จึงมีจำนวนข้อกดเจ็บเพิ่มขึ้นจากสัปดาห์แรก 36 ข้อ (ร้อยละ 124.14) ซึ่งมีผลให้ตัววัดอื่นๆ ที่เหลือเพิ่มขึ้นตามมาด้วย ผู้ป่วยรายที่ 2 มีประวัติเป็นวัณโรคปอดก่อนเข้าร่วมการวิจัย ซึ่งยังอยู่ในระหว่างการรักษา ในสัปดาห์ที่ 12 หลังจากเข้าร่วมการวิจัย ผู้ป่วยรายนี้รับประทานยารักษาวัณโรคปอดครบระยะการรักษาพอดี แต่เป็นช่วงที่ผู้ป่วยมีการติดเชื้อที่ทางเดินหายใจส่วนต้นมาได้ประมาณ 1 สัปดาห์ก่อนมาพบแพทย์ ทำให้โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์กำเริบมากขึ้น ผู้ป่วยมีจำนวนข้อกดเจ็บเพิ่มขึ้นจากสัปดาห์แรก 40 ข้อ (ร้อยละ 181.82) อย่างไรก็ตามจำนวนข้อกดเจ็บที่เพิ่มขึ้นมากกว่าผู้ป่วยทั้ง 2 รายนี้ ซึ่งมากกว่าผู้ป่วยรายอื่นๆ ในกลุ่มเดียวกัน มีผลทำให้ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงจำนวนข้อกดเจ็บในกลุ่มนี้สูงขึ้นมาก ณ สัปดาห์ที่ 12 นอกจากนี้ยังมีผลเพิ่มค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงในตัววัดอื่นๆ ที่ตามมา ทำให้เส้นกราฟของกลุ่มยาดอกซีซัยคลินค่อนข้างสูงขึ้น ณ สัปดาห์ที่ 12 ในตัววัดอื่นๆ เช่นเดียวกัน



รูปที่ 4 การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของจำนวนข้อกดเจ็บ

ผลการรักษาด้วยยาดอกซีซัยคลินร่วมกับยาคลอโรควิน ยาเมโทเทรกเซทร่วมกับยาคลอโรควิน และยาคลอโรควินเดี่ยว ต่อจำนวนข้อกดเจ็บ ในระยะเวลา 18 สัปดาห์นั้น ไม่มีความแตกต่างกัน แต่มีแนวโน้มว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาดอกซีซัยคลินจะมีจำนวนข้อกดเจ็บลดลงมากกว่ากลุ่มอื่นๆ ในสัปดาห์ที่ 18 ดังแสดงในรูปที่ 4 อย่างไรก็ตามผู้ป่วยทั้งสามกลุ่มมีจำนวนข้อกดเจ็บลดลงโดยรวมเมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

2.3 คะแนนอาการปวดข้อ

คะแนนอาการปวดข้อได้จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วย โดยผู้ป่วยเป็นผู้ให้คะแนนอาการปวดข้อที่เกิดขึ้นในช่วงเวลาประมาณ 1 สัปดาห์ก่อนมาพบแพทย์ ซึ่งเริ่มตั้งแต่สัปดาห์ที่ 0 6 12 และ 18 ผู้วิจัยได้ทำการซักถามผู้ป่วยและอธิบายคะแนนอาการปวดข้อของ 6 สัปดาห์ที่แล้ว หรืออีกนัยหนึ่งคือคะแนนอาการปวดข้อของการมาพบแพทย์ตามนัดในครั้งที่ผ่านมา เพื่อเป็นการเตือนความรู้สึกของอาการปวดข้อในครั้งก่อน ซึ่งจะช่วยให้ผู้ป่วยสามารถให้คะแนนอาการปวดข้อได้อย่างต่อเนื่องจากครั้งที่ผ่านมา

การให้คะแนนอาการปวดข้อทำโดยใช้แบบสอบถามที่มีสเกลการวัดแบบ Visual Analog Scale (VAS) ซึ่งอยู่ในช่วง 0-10 เซนติเมตร (0-100 คะแนน) ร่วมกับการใช้สเกลการวัดแบบ Likert Scale ซึ่งแบ่งเป็น 5 ระดับ (0-100คะแนน) คือ 1 = ไม่เจ็บปวดเลย (0 คะแนน) 2 = เจ็บปวดบ้าง (25 คะแนน) 3 = เจ็บปวดปานกลาง (50 คะแนน) 4 = เจ็บปวดค่อนข้างมาก (75 คะแนน) และ 5 = เจ็บปวดมากที่สุด (100 คะแนน) โดยทั้งนี้ผู้วิจัยได้ทำแบบสอบถามที่มีสเกลการวัดทั้ง 2 แบบ เพื่อเป็นการช่วยให้ผู้ป่วยสามารถแสดงความรู้สึกของอาการปวดข้อออกมาเป็นค่าคะแนนให้ได้มากที่สุด ผู้วิจัยจึงทำการรวบรวมคะแนนอาการปวดข้อจากสเกลทั้ง 2 แบบ จากนั้นนำมาคำนวณให้เหลือเพียง 0-100 คะแนน เพื่อความสะดวกในการวิเคราะห์และแปลผล คะแนนอาการปวดข้อทั้งหมดจากผู้ป่วยทั้งสามกลุ่มดังแสดงในตารางที่ 14

ตารางที่ 14 ค่าสถิติเชิงพรรณนาของคะแนนอาการปวดข้อแยกตามกลุ่มยา

	ดอกซีซัยคลิน	ยาหลอก	เมโทเทรกเซท	รวม
	14	14	14	42
สัปดาห์ที่ 0				
ค่าเฉลี่ย \pm SD	57.82 \pm 20.67	66.68 \pm 20.36	55.43 \pm 18.38	59.98 \pm 18.38
สัปดาห์ที่ 6				
ค่าเฉลี่ย \pm SD	57.96 \pm 22.09	60.86 \pm 22.81	57.82 \pm 17.76	58.88 \pm 20.54
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย \pm SD	-0.14 \pm 13.31	-5.82 \pm 12.54	2.39 \pm 16.90	-1.10 \pm 14.45
สัปดาห์ที่ 12				
ค่าเฉลี่ย \pm SD	56.86 \pm 28.24	51.93 \pm 16.89	51.66 \pm 19.11	53.48 \pm 21.26
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย \pm SD	-0.96 \pm 20.39	-14.75 \pm 17.51	-3.77 \pm 19.68	-6.49 \pm 19.70
สัปดาห์ที่ 18				
ค่าเฉลี่ย \pm SD	40.57 \pm 17.93*	57.71 \pm 18.65	48.39 \pm 23.31	48.89 \pm 20.85
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย \pm SD	-17.25 \pm 18.15	8.96 \pm 31.21	-7.04 \pm 23.91	-11.08 \pm 24.80

* มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มดอกซีซัยคลินและกลุ่มยาหลอก (p=0.030)

คะแนนอาการปวดข้อของผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม ในสัปดาห์ที่ 0 มีคะแนนใกล้เคียงกัน ซึ่งโดยรวมมีค่าคะแนนอาการปวดข้อเฉลี่ย 59.98 ± 18.38 คะแนน แสดงให้เห็นว่าส่วนใหญ่แล้วผู้ป่วยมีอาการปวดข้อในระดับปานกลางถึงเจ็บปวดค่อนข้างมาก (50-75 คะแนน) ในสัปดาห์ที่ 18 มีแนวโน้มว่าผู้ป่วยในกลุ่มยาดอกซีซัยคลินมีการเปลี่ยนแปลงของคะแนนอาการปวดข้อเฉลี่ยลดลง (-17.25 ± 18.15 คะแนน) มากกว่ากลุ่มยาเมโทเทรกเซท (-7.04 ± 23.91 คะแนน) แต่ในกลุ่มยาหลอกมีคะแนนการเปลี่ยนแปลงอาการปวดข้อเฉลี่ยข้อสูงขึ้น (8.96 ± 31.21 คะแนน) จากการวิเคราะห์คะแนนอาการปวดข้อเฉลี่ยเปรียบเทียบทั้ง 3 กลุ่ม ด้วยสถิติ One Way ANOVA พบว่าคะแนนอาการปวดข้อเฉลี่ยในสัปดาห์ที่ 18 ผู้ป่วยในกลุ่มยาดอกซีซัยคลินมีคะแนนอาการปวดข้อเฉลี่ย (40.57 ± 17.93 คะแนน) น้อยกว่าผู้ป่วยในกลุ่มยาหลอก (57.71 ± 18.65 คะแนน) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p = 0.030$ จาก LSD Multiple Comparison อย่างไรก็ตามมีแนวโน้มว่าผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม มีคะแนนอาการปวดข้อเฉลี่ยลดลงเมื่อเทียบกับสัปดาห์แรก

ตารางที่ 15 การเปลี่ยนแปลงของคะแนนอาการปวดข้อ

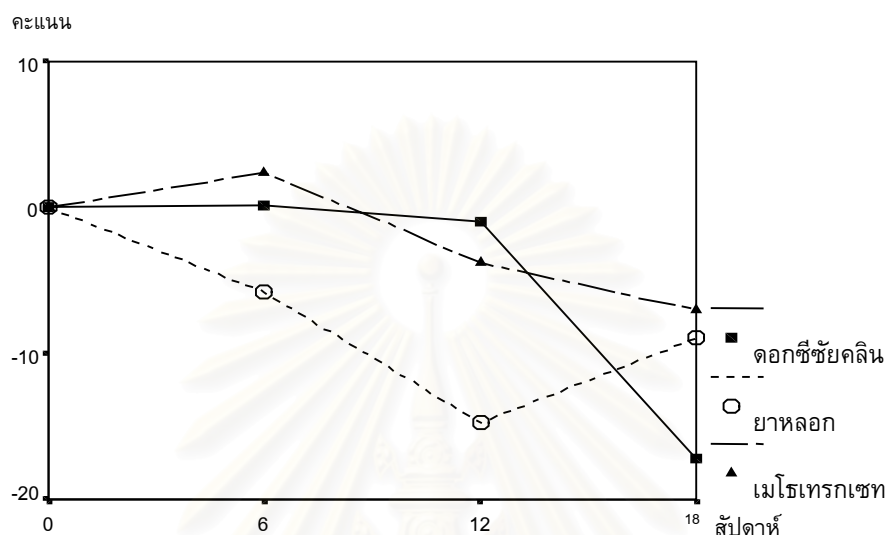
	df	Type III of SS	MS	F	P
Between Subjects					
Group (A)	2	195.71	97.56	0.68	0.513
Residual between	39	5614.82	143.97		
Within Subjects					
Time (B)	3	3319.92	1106.64	5.30	0.005*
A x B Interaction	6	2032.66	338.78	1.62	0.168
Residual within	117	24410.71	208.64		

Note: N = 42 * significant $p < 0.05$

ผลการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงคะแนนอาการปวดข้อโดยใช้สถิติ Two-way ANOVA with repeated measures on one factor พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มยาและระยะเวลา 18 สัปดาห์ต่อการเปลี่ยนแปลงคะแนนอาการปวดข้อ ซึ่งมีค่า $F = 1.62$ (องศาอิสระ 6 และ 117) ที่ค่า $p = 0.168$ และไม่พบว่ากลุ่มยามีผลต่อการเปลี่ยนแปลงคะแนนอาการปวดข้อซึ่งมีค่า $F = 0.68$ (องศาอิสระ 2 และ 39) ที่ค่า $p = 0.513$ แต่ระยะเวลา 18 สัปดาห์ มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงคะแนนอาการปวดข้ออย่างมีนัยสำคัญด้วยค่า $F = 5.30$ (องศาอิสระ 3 และ 117) ที่ค่า $p = 0.005$ และการวิเคราะห์ด้วย Post-hoc contrasts พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของคะแนนอาการปวดข้อลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 6 ($p=0.041$) และ 18 ($p=0.012$) เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0

ผลการรักษาด้วยยาดอกซีซัยคลินร่วมกับยาคลอโรควิน ยาเมโทเทรกเซทร่วมกับยาคลอโรควิน และยาคลอโรควินเดี่ยว ต่อจำนวนคะแนนอาการปวดข้อนั้นไม่มีความแตกต่างกัน แต่มีแนวโน้มว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาดอกซีซัยคลินจะมีคะแนนอาการปวดข้อลดลงมากกว่ากลุ่มอื่นๆ ดังแสดงในรูปที่ 5 ในสัปดาห์ที่ 18 ผู้ป่วยในกลุ่มยาดอกซีซัยคลินมีคะแนนอาการปวดข้อเฉลี่ย 40.57 ± 17.93 คะแนน น้อยกว่าผู้ป่วยในกลุ่มหลอก 57.71 ± 18.65 คะแนน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

อย่างไรก็ตามในระยะเวลา 18 สัปดาห์ผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มสามารถตอบสนองต่อคำแนะนำการปวดข้อดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งเป็นผลให้คำแนะนำการปวดข้อโดยรวมทั้งสามกลุ่มลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 6 และ 18 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0



รูปที่ 5 การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของคะแนนอาการปวดข้อ

2.4 คะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย

คะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วยได้จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยโดยตรง ซึ่งผู้ป่วยเป็นผู้ให้คะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคตามความรู้สึกของผู้ป่วย ในช่วงเวลาประมาณ 1 สัปดาห์ก่อนมาพบแพทย์ ซึ่งเริ่มตั้งแต่สัปดาห์ที่ 0 6 12 และ 18 ผู้วิจัยได้ทำการซักถามผู้ป่วย และอธิบายผลคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคของ 6 สัปดาห์ที่แล้ว หรืออีกนัยหนึ่งคือคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคของการมาพบแพทย์ตามนัดในครั้งที่ผ่านมา เพื่อเป็นการเตือนความรู้สึกสภาพทั่วไปของโรคในครั้งก่อน ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยสามารถให้คะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคได้อย่างต่อเนื่องจากครั้งที่ผ่านมา

การให้คะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคทำโดยใช้แบบสอบถามที่มีสเกลการวัดแบบ Visual Analog Scale (VAS) ซึ่งอยู่ในช่วง 0-10 เซนติเมตร (0-100 คะแนน) ร่วมกับการใช้สเกลการวัดแบบ Likert Scale ซึ่งแบ่งเป็น 5 ระดับ (0-100คะแนน) คือ 1 = ดีมาก (0 คะแนน) 2 = ดี (25 คะแนน) 3 = พอใช้ (50 คะแนน) 4 = แย่ (75 คะแนน) และ 5 = แย่มาก (100 คะแนน) โดยทั้งนี้ผู้วิจัยได้ทำแบบสอบถามที่มีสเกลการวัดทั้ง 2 แบบ เพื่อเป็นการช่วยให้ผู้ป่วยสามารถแสดงความรู้สึกถึงสภาพทั่วไปของโรคออกมาเป็นค่าคะแนนให้ได้มากที่สุด ผู้วิจัยจึงทำการรวบรวมคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคจากสเกลทั้ง 2 แบบ จากนั้นนำมาคำนวณให้เหลือเพียง 0-100 คะแนน

เพื่อความสะดวกในการวิเคราะห์และแปลผล ผลคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วยดังแสดงในตารางที่ 16

ตารางที่ 16 ค่าสถิติเชิงพรรณนาของคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย

	ดอกชี่ชั้ยคลิน	ยาหลอก	เมโรเทรกเซท	รวม
	14	14	14	42
สัปดาห์ที่ 0				
ค่าเฉลี่ย \pm SD	60.50 \pm 23.35	61.68 \pm 27.70	56.43 \pm 12.32	59.53 \pm 21.66
สัปดาห์ที่ 6				
ค่าเฉลี่ย \pm SD	55.86 \pm 21.63	62.61 \pm 26.18	58.36 \pm 17.52	58.94 \pm 21.70
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย \pm SD	-4.64 \pm 10.15	0.93 \pm 17.88	1.93 \pm 14.42	-0.60 \pm 14.44
สัปดาห์ที่ 12				
ค่าเฉลี่ย \pm SD	59.11 \pm 27.49	50.93 \pm 13.92	49.00 \pm 21.99	53.01 \pm 21.78
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย \pm SD	-1.39 \pm 15.56	-10.75 \pm 22.75	-7.43 \pm 27.01	-6.52 \pm 22.08
สัปดาห์ที่ 18				
ค่าเฉลี่ย \pm SD	41.36 \pm 13.92*	59.00 \pm 18.19	48.61 \pm 21.13	49.65 \pm 19.20
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย \pm SD	-19.14 \pm 14.30	-2.68 \pm 37.27	-7.82 \pm 24.27	-9.88 \pm 27.21

* มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มดอกชี่ชั้ยคลินและยาหลอก (p=0.035)

คะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มในสัปดาห์ที่ 0 มีคะแนนใกล้เคียงกัน ซึ่งโดยรวมมีค่าคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคเฉลี่ย 59.53 ± 21.66 คะแนน แสดงให้เห็นว่าส่วนใหญ่แล้วผู้ป่วยมีความรู้สึกว่าคุณภาพทั่วไปของโรคอยู่ในระดับพอใช้ถึงแย (50-75 คะแนน) ในสัปดาห์ที่ 18 มีแนวโน้มว่าผู้ป่วยในกลุ่มยาดอกชี่ชั้ยคลินมีการเปลี่ยนแปลงของคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วยเฉลี่ยลดลง (-19.14 ± 14.30 คะแนน) มากกว่ากลุ่มยาเมโรเทรกเซท (-7.82 ± 24.27 คะแนน) และกลุ่มยาหลอก (-2.68 ± 37.27 คะแนน) จากการวิเคราะห์คะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วยเฉลี่ยเปรียบเทียบทั้ง 3 กลุ่ม ด้วยสถิติ One Way ANOVA พบว่าคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วยเฉลี่ยในสัปดาห์ที่ 18 ผู้ป่วยในกลุ่มยาดอกชี่ชั้ยคลินมีคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคเฉลี่ย (41.36 ± 13.92 คะแนน) น้อยกว่าผู้ป่วยในกลุ่มหลอก (59.00 ± 18.19 คะแนน) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p = 0.035$ จาก Tukey HSD Multiple Comparison อย่างไรก็ตามมีแนวโน้มว่าผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม มีคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคเฉลี่ยลดลงเมื่อเทียบกับสัปดาห์แรก

คะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในระดับพอใช้ ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยเกือบทั้งหมดมีระยะของการเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มานานมากกว่า 2 ปี โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เป็นโรคที่มีความเจ็บปวดอย่างเรื้อรัง ผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้นานมักปรับตัวให้เข้ากับโรคที่เป็นอยู่ได้โดยเฉพาะในช่วงที่มีสภาวะของโรคคงที่ ขณะเดียวกันก็มักจะสามารถดูแลตนเองได้ในช่วงที่โรคเริ่มกำเริบขึ้น ซึ่งผู้ป่วยให้ความสำคัญมากในการการมาพบแพทย์ตามนัด หรืออาจจะมา

พบแพทย์ก่อนนัดตามความจำเป็น ดังนั้นคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วยจึงมักจะอยู่ในระดับพอใช้ ซึ่งน่าจะมีผลรวมถึงคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพด้วย

ตารางที่ 17 การเปลี่ยนแปลงของคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย

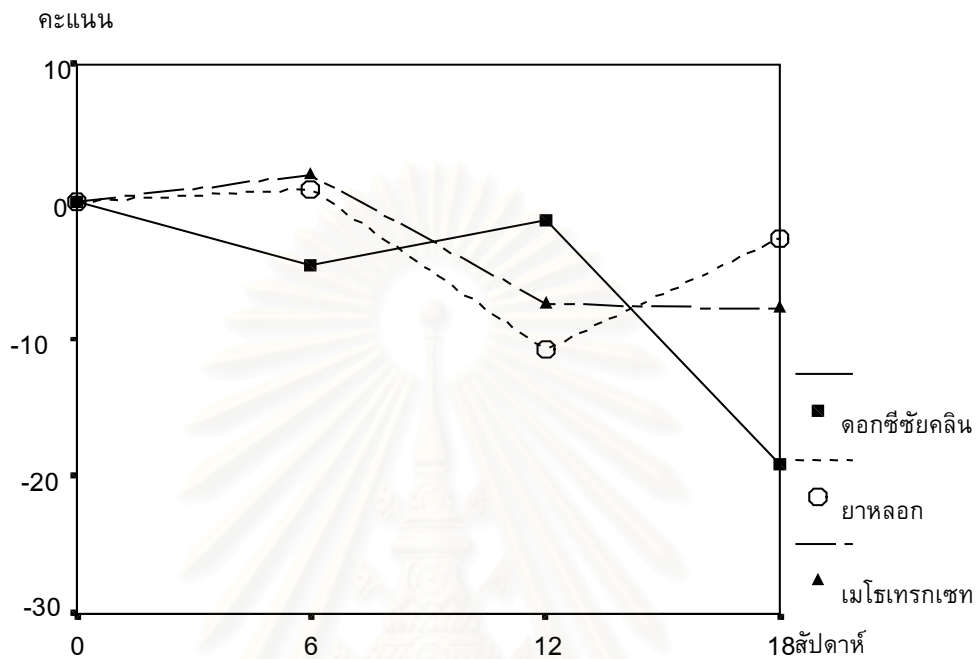
	df	Type III of SS	MS	F	P
Between Subjects					
Group (A)	2	88.09	44.04	0.251	0.78
Residual between	39	6856.32	175.80		
Within Subjects					
Time (B)	3	2868.50	956.17	3.92	0.022*
A x B Interaction	6	2615.37	435.89	1.79	0.136
Residual within	117	28597.51	243.65		

Note: N = 42

* significant $p < 0.05$

ผลการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วยโดยใช้สถิติ Two-way ANOVA with repeated measures on one factor พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มยาและระยะเวลา 18 สัปดาห์ ต่อการเปลี่ยนแปลงคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย ซึ่งมีค่า $F = 1.79$ (องศาอิสระ 6 และ 117) ที่ค่า $p = 0.136$ และไม่พบว่ากลุ่มยามีผลต่อการเปลี่ยนแปลงคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย ซึ่งมีค่า $F = 0.251$ (องศาอิสระ 2 และ 39) ที่ค่า $p = 0.78$ แต่ระยะเวลา 18 สัปดาห์ มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญด้วยค่า $F = 3.92$ (องศาอิสระ 3 และ 117) ที่ค่า $p = 0.022$ และการวิเคราะห์ด้วย Post-hoc contrasts พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วยลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 18 ($p=0.027$) เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0

ผลการรักษาด้วยยาดอกซีซัยคลินร่วมกับยาคลอโรควิน ยาเมโทเทรกเซทร่วมกับยาคลอโรควิน และยาคลอโรควินเดี่ยว ต่อคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วยนั้นไม่มีความแตกต่างกัน แต่มีแนวโน้มว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาดอกซีซัยคลินจะมีคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วยลดลงมากกว่ากลุ่มยาเมโทเทรกเซทและกลุ่มยาหลอก ดังแสดงในรูปที่ 6 ในสัปดาห์ที่ 18 ผู้ป่วยในกลุ่มยาดอกซีซัยคลินมีคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคเฉลี่ย (41.36 ± 13.92 คะแนน) น้อยกว่าผู้ป่วยในกลุ่มหลอก (59.00 ± 18.19 คะแนน) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามตลอดระยะเวลา 18 สัปดาห์ ทำให้ผู้ป่วยมีความรับรู้ต่อสภาพทั่วไปของโรคดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งเป็นผลให้คะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วยในภาพรวมลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 18 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์แรก



รูปที่ 6 การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย

2.5 คะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์

การประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ทำการประเมินโดยแพทย์ผู้ทำการรักษาเพียงท่านเดียว เริ่มต้นตั้งแต่สัปดาห์ที่ 0 6 12 และ 18 ตามลำดับ ผู้วิจัยได้เตรียมผลคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ของ 6 สัปดาห์ที่แล้ว หรืออีกนัยหนึ่งคือคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ของการมาพบแพทย์ตามนัดในครั้งที่ผ่านๆ มา เพื่อให้แพทย์สามารถให้คะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคได้อย่างต่อเนื่อง

การประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ทำโดยใช้แบบสอบถามเหมือนกับการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย ซึ่งมีสเกลการวัด 2 แบบ ดังนี้ สเกลการวัดแบบ Visual Analog Scale (VAS) ซึ่งอยู่ในช่วง 0-10 เซนติเมตร (0-100 คะแนน) ร่วมกับการใช้สเกลการวัดแบบ Likert Scale ซึ่งแบ่งเป็น 5 ระดับ (0-100คะแนน) คือ 1 = ดีมาก (0 คะแนน) 2 = ดี (25 คะแนน) 3 = พอใช้ (50 คะแนน) 4 = แย่ (75 คะแนน) และ 5 = แย่มาก (100 คะแนน) จากนั้นนำมาคำนวณให้เหลือเพียง 0-100 คะแนน เพื่อความสะดวกในการวิเคราะห์และแปลผล ผลคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วยดังแสดงในตารางที่ 18

ตารางที่ 18 ค่าสถิติเชิงพรรณนาของคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์

	ดอกชัชชยคลิน	ยาหลอก	เมโรเทรกเซท	รวม
	14	14	14	42
สัปดาห์ที่ 0				
ค่าเฉลี่ย \pm SD	48.07 \pm 8.61	48.00 \pm 9.96	46.93 \pm 8.84	47.67 \pm 8.95
สัปดาห์ที่ 6				
ค่าเฉลี่ย \pm SD	44.00 \pm 8.66	45.82 \pm 11.04	40.61 \pm 7.84	43.48 \pm 9.31
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย \pm SD	-4.07 \pm 8.05	-2.18 \pm 10.71	-6.32 \pm 9.54	-4.19 \pm 9.42
สัปดาห์ที่ 12				
ค่าเฉลี่ย \pm SD	44.50 \pm 13.54	40.93 \pm 6.90	42.04 \pm 1.00	42.49 \pm 10.35
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย \pm SD	-3.57 \pm 10.07	-7.07 \pm 8.95	-4.89 \pm 13.63	-5.18 \pm 10.89
สัปดาห์ที่ 18				
ค่าเฉลี่ย \pm SD	37.46 \pm 8.58	36.25 \pm 3.09	37.43 \pm 10.08	37.05 \pm 7.68
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย \pm SD	-10.61 \pm 7.45	-11.75 \pm 9.83	-9.50 \pm 14.42	-10.62 \pm 10.73

จากตารางที่ 18 คะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ทั้ง 3 กลุ่มในสัปดาห์ที่ 0 มีคะแนนใกล้เคียงกันมาก ซึ่งโดยรวมมีค่าคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคเฉลี่ย 47.67 \pm 8.95 คะแนน แพทย์ทำการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคอยู่ในระดับพอใช้ (50 คะแนน) ในสัปดาห์ที่ 0 จากตารางที่ 18 แสดงให้เห็นว่าตลอดเวลา 18 สัปดาห์ ผู้ป่วยมีแนวโน้มได้รับการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคลดลง แต่ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มยา ซึ่งอาจจะเป็นไปได้ว่าแพทย์ผู้ทำการประเมินมีเพียงท่านเดียว และสภาพทั่วไปของโรคโดยรวมอยู่ในระดับปานกลางใกล้เคียงกัน

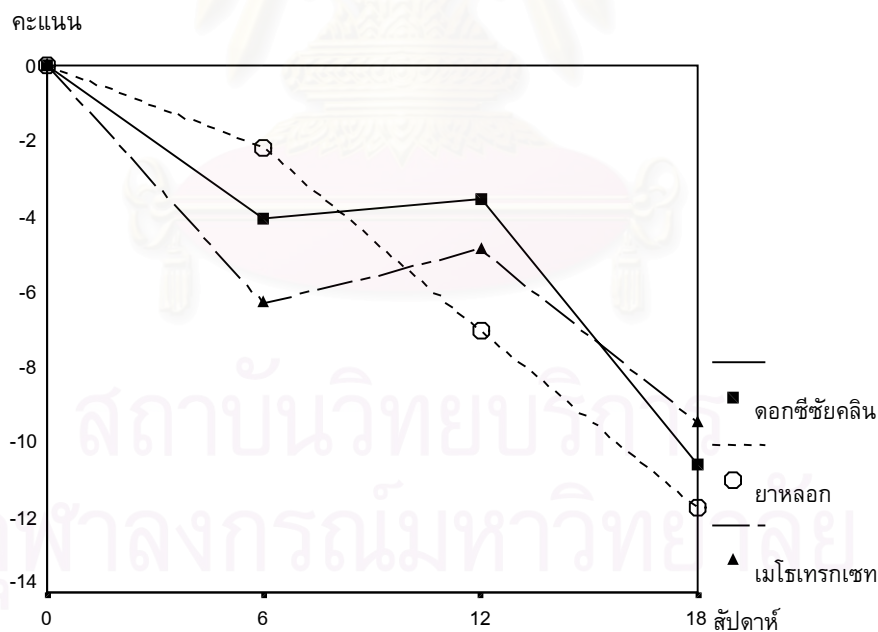
ตารางที่ 19 การเปลี่ยนแปลงของคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์

	df	Type III of SS	MS	F	P
Between Subjects					
Group (A)	2	4.001	2.00	0.43	0.958
Residual between	39	1816.64	46.58		
Within Subjects					
Time (B)	3	2404.96	801.65	16.44	0.000*
A x B Interaction	6	227.34	37.89	0.78	0.576
Residual within	117	5706.39	48.77		

Note: N = 42 * significant p < 0.001

ผลการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์โดยใช้สถิติ Two-way ANOVA with repeated measures on one factor พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มยาและระยะเวลา 18 สัปดาห์ ต่อการเปลี่ยนแปลงคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ ซึ่งมีค่า $F = 0.78$ (องศาอิสระ 6 และ 117) ที่ค่า $p = 0.576$ และไม่พบว่ากลุ่มยามีผลต่อการเปลี่ยนแปลงคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ ซึ่งมีค่า $F = 0.43$ (องศาอิสระ 2 และ 39) ที่ค่า $p = 0.958$ แต่ระยะเวลา 18 สัปดาห์ มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์อย่างมีนัยสำคัญด้วยค่า $F = 16.44$ (องศาอิสระ 3 และ 117) ที่ค่า $p = 0.000$ และการวิเคราะห์ด้วย Post-hoc contrasts พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วยลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 18 ($p=0.000$) เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0

ผลการรักษาด้วยยาดอกซีซัยคลินร่วมกับยาคลอโรควิน ยาเมโทเทรกเซทร่วมกับยาคลอโรควิน และยาคลอโรควินเดี่ยว ต่อคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์นั้น ไม่มีความแตกต่างกันดังแสดงในรูปที่ 7 อย่างไรก็ตามตลอดระยะเวลา 18 สัปดาห์ ทำให้ผู้ป่วยได้รับการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยรวมดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งเป็นผลให้คะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ในภาพรวมลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 18 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์แรก



รูปที่ 7 การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์

2.6 คะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพ

คะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพได้จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยโดยตรง ซึ่งผู้ป่วยเป็นผู้ตอบคำถามในข้อต่างๆ เกี่ยวกับความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันจำนวนทั้งหมด 22 คำถาม ซึ่งเริ่มตั้งแต่สัปดาห์ที่ 0 6 12 และ 18 การให้คะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพทำโดยใช้แบบสอบถามที่มีสเกลการวัดแบบ Likert Scale ซึ่งแบ่งเป็น 4 ระดับ คือ 0 = ทำได้อย่างสบาย 1 = ทำได้แต่ค่อนข้างลำบาก 2 = ทำได้ลำบากมาก และ 3 = ทำไม่ได้ ทั้งนี้ผลคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพดังแสดงในตารางที่ 20

ตารางที่ 20 ค่าสถิติเชิงพรรณนาของคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพ

	ดอกชี่ช้ยคลิน	ยาหลอก	เมโรเทรกเซท	รวม
	14	14	14	42
สัปดาห์ที่ 0				
ค่าเฉลี่ย \pm SD	1.17 \pm 0.77	0.87 \pm 0.59	1.05 \pm 0.55	1.03 \pm 0.64
สัปดาห์ที่ 6				
ค่าเฉลี่ย \pm SD	0.85 \pm 0.69	0.72 \pm 0.70	0.90 \pm 0.44	0.82 \pm 0.61
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย \pm SD	-0.32 \pm 0.58	-0.16 \pm 0.22	-0.15 \pm 0.49	-0.21 \pm 0.46
สัปดาห์ที่ 12				
ค่าเฉลี่ย \pm SD	0.88 \pm 0.72	0.50 \pm 0.38	0.83 \pm 0.44	0.74 \pm 0.55
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย \pm SD	-0.29 \pm 0.44	-0.37 \pm 0.43	-0.22 \pm 0.53	-0.29 \pm 0.47
สัปดาห์ที่ 18				
ค่าเฉลี่ย \pm SD	0.71 \pm 0.44	0.79 \pm 0.69	0.76 \pm 0.56	0.76 \pm 0.56
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย \pm SD	-0.46 \pm 0.49	-0.084 \pm 0.94	-0.29 \pm 0.63	-0.28 \pm 0.71

คะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพของผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มในสัปดาห์ที่ 0 ผู้ป่วยในกลุ่มยาดอกชี่ช้ยคลินค่อนข้างจะมีคะแนนเฉลี่ย (1.17 \pm 0.77 คะแนน) สูงกว่าผู้ป่วยในกลุ่มยามะโรเทรกเซท (1.05 \pm 0.55 คะแนน) และยาหลอก (0.87 \pm 0.59 คะแนน) ซึ่งโดยรวมมีค่าคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพเฉลี่ย 1.03 \pm 0.64 คะแนน แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันได้อย่างสบายถึงค่อนข้างลำบาก (0-2 คะแนน) ในสัปดาห์ที่ 18 มีแนวโน้มว่าผู้ป่วยในกลุ่มยาดอกชี่ช้ยคลินมีการเปลี่ยนแปลงของคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพเฉลี่ยดีขึ้น (-0.46 \pm 0.49 คะแนน) มากกว่ากลุ่มยามะโรเทรกเซท (-0.29 \pm 0.63 คะแนน) และกลุ่มยาหลอก (0.084 \pm 0.94 คะแนน) แต่ไม่มีความแตกต่างกันภายหลังจากการทดสอบด้วย One Way ANOVA อย่างไรก็ตามมีแนวโน้มว่าผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม มีคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพเฉลี่ยลดลงเมื่อเทียบกับสัปดาห์แรก

ตารางที่ 21 การเปลี่ยนแปลงของคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพ

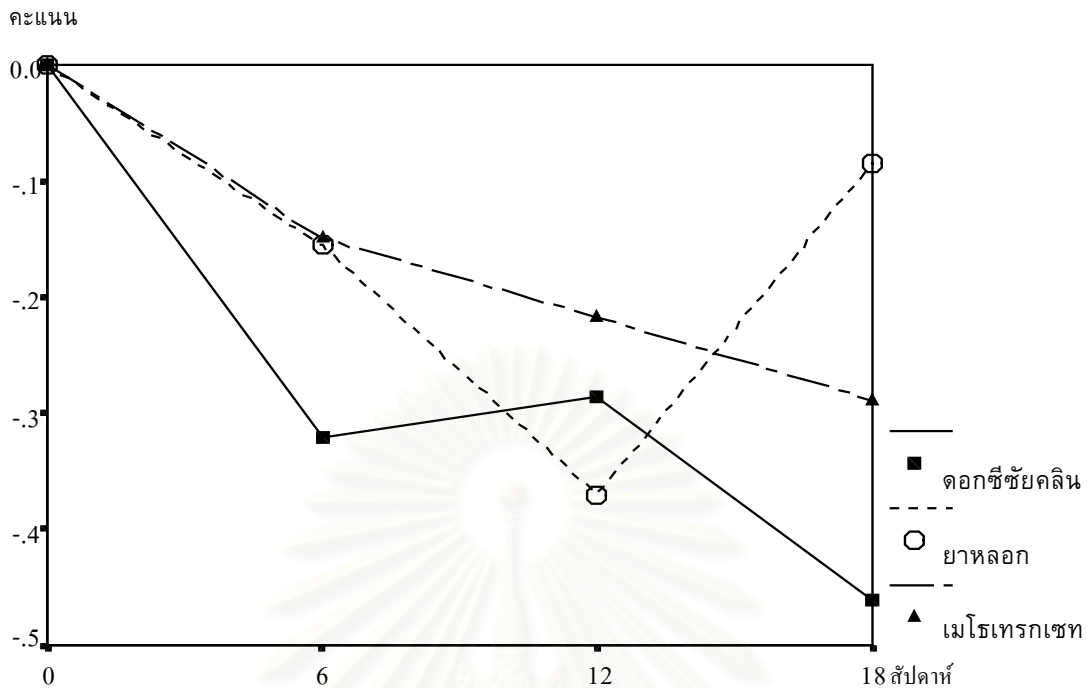
	df	Type III of SS	MS	F	P
Between Subjects					
Group (A)	2	0.11	0.056	0.456	0.637
Residual between	39	4.76	0.122		
Within Subjects					
Time (B)	3	2.28	0.761	5.006	0.008*
A x B Interaction	6	0.98	0.163	1.047	0.376
Residual within	117	17.79	0.152		

Note: N = 42

* significant $p < 0.05$

ผลการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพโดยใช้สถิติ Two-way ANOVA with repeated measures on one factor พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มยาและระยะเวลา 18 สัปดาห์ ต่อการเปลี่ยนแปลงคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพ ซึ่งมีค่า $F = 1.047$ (องศาอิสระ 6 และ 117) ที่ค่า $p = 0.376$ และไม่พบว่ากลุ่มยามีผลต่อการเปลี่ยนแปลงคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของผู้ป่วย ซึ่งมีค่า $F = 0.456$ (องศาอิสระ 2 และ 39) ที่ค่า $p = 0.637$ แต่ระยะเวลา 18 สัปดาห์ มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพอย่างมีนัยสำคัญด้วยค่า $F = 5.006$ (องศาอิสระ 3 และ 117) ที่ค่า $p = 0.008$ และการวิเคราะห์ด้วย Post-hoc contrasts พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 12 ($p = 0.007$) เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0

ผลการรักษาด้วยยาดอกซีซัยคลินร่วมกับยาคลอโรควิน ยาเมโทเทรกเซทร่วมกับยาคลอโรควิน และยาคลอโรควินเดี่ยว ต่อคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพนั้นไม่มีความแตกต่างกัน แต่มีแนวโน้มว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาดอกซีซัยคลินจะมีคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพลดลงมากกว่ากลุ่มยาเมโทเทรกเซทและกลุ่มยาหลอก ดังแสดงในรูปที่ 8 อย่างไรก็ตามตลอดระยะเวลา 18 สัปดาห์ ทำให้ผู้ป่วยมีความสามารถในการใช้ข้อสำหรับชีวิตประจำวันดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งเป็นผลให้คะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพในภาพรวมลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 12 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์แรก



รูปที่ 8 การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพ

2.7 ระดับ ESR (Erythrocyte Sedimentation Rate)

การติดตามระดับอัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง (ESR) มีวัตถุประสงค์เพื่อติดตามการตอบสนองในระยะเฉียบพลันของการอักเสบในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Acute phase reactant) โดยทั่วไปอัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดงมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของข้ออักเสบ แต่อาจมีความแปรปรวนตามผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งสามารถนำมาใช้ติดตามผู้ป่วยได้^{6,7} การติดตามระดับ ESR เริ่มต้นตั้งแต่สัปดาห์ที่ 0 6 12 และ 18 ตามลำดับ ทั้งนี้ผลการติดตามระดับ ESR ดังแสดงในตารางที่ 22

จากตารางที่ 22 พบว่า ระดับ ESR ในสัปดาห์ที่ 0 ของผู้ป่วยในกลุ่มยาเมโธเทรกเซทมีระดับ ESR เฉลี่ย (84.64 ± 35.41 มม./ชม.) สูงกว่าผู้ป่วยในกลุ่มยาหลอก (56.36 ± 25.10 มม./ชม.) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p = 0.045$ จาก Tukey HSD Multiple Comparison ภายหลังจากการวิเคราะห์ด้วยสถิติ One Way ANOVA และเช่นเดียวกัน ในสัปดาห์ที่ 6 ระดับ ESR ของผู้ป่วยในกลุ่มยาเมโธเทรกเซทมีระดับ ESR เฉลี่ย (86.21 ± 30.74 มม./ชม. สูงกว่าผู้ป่วยในกลุ่มยาหลอก (56.21 ± 30.74 มม./ชม.) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p = 0.02$ จาก LSD Multiple Comparison แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยในกลุ่มยาเมโธเทรกเซทน่าจะความรุนแรงของข้ออักเสบมากกว่าผู้ป่วยในกลุ่มยาหลอกตั้งแต่สัปดาห์ที่ 0 ก่อนเริ่มรับประทานยา ซึ่งยังคงมีผลนี้ต่อเนื่องมาจนถึงสัปดาห์ที่ 6 ส่วนผู้ป่วยในกลุ่มยาดอกซีซัยคลินนั้นมีการเปลี่ยนแปลงระดับ ESR ลดลงอย่างต่อเนื่อง ซึ่งในสัปดาห์ที่ 12 ผู้ป่วยในกลุ่มยาดอกซีซัยคลินมีการเปลี่ยนแปลงระดับ ESR เฉลี่ย (-14.21 ± 17.91 มม./ชม.) ดีขึ้น

อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p = 0.044$ จาก Tukey HSD Multiple Comparison เมื่อเปรียบเทียบกับ การเปลี่ยนแปลงระดับ ESR ที่เฉลี่ยสูงขึ้น (3.43 ± 10.18 มม./ชม.) ของผู้ป่วยในกลุ่มยาหลอก แม้ว่าใน สัปดาห์ที่ 18 ระดับ ESR จะไม่มีมีความแตกต่างกันระหว่างทั้ง 3 กลุ่ม แต่มีแนวโน้มว่าผู้ป่วยในกลุ่ม ยาดอกซีซัยคลินมีการเปลี่ยนแปลงของระดับ ESR เฉลี่ยลดลง (-17.43 ± 19.85 มม./ชม.) ใกล้เคียง กับผู้ป่วยในกลุ่มยาเมโทเทรกเซท (-16.36 ± 27.10 มม./ชม.) แต่ดีกว่าผู้ป่วยในกลุ่มยาหลอก (-3.71 ± 15.12 มม./ชม.)

ตารางที่ 22 ค่าสถิติเชิงพรรณนาของระดับ ESR

	ดอกซีซัยคลิน	ยาหลอก	เมโทเทรกเซท	รวม
	14	14	14	42
สัปดาห์ที่ 0				
ค่าเฉลี่ย \pm SD	76.00 \pm 29.02	56.36 \pm 25.10	84.64 \pm 35.41*	71.33 \pm 31.75
สัปดาห์ที่ 6				
ค่าเฉลี่ย \pm SD	62.93 \pm 33.45	56.21 \pm 30.74	86.21 \pm 30.74*	68.45 \pm 34.39
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย \pm SD	-13.01 \pm 28.61	-0.14 \pm 13.59	1.57 \pm 17.23	-3.88 \pm 21.48
สัปดาห์ที่ 12				
ค่าเฉลี่ย \pm SD	61.79 \pm 32.22	59.79 \pm 32.59	76.89 \pm 34.95	65.95 \pm 33.30
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย \pm SD	-14.21 \pm 17.91**	3.43 \pm 10.18	-8.36 \pm 25.01	-6.38 \pm 19.70
สัปดาห์ที่ 18				
ค่าเฉลี่ย \pm SD	58.57 \pm 34.68	52.64 \pm 20.09	68.29 \pm 36.05	59.83 \pm 31.05
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย \pm SD	-17.43 \pm 19.85	-3.71 \pm 15.12	-16.36 \pm 27.10	-12.50 \pm 21.68

* มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยาเมโทเทรกเซทและยาหลอก ($p < 0.05$)

** มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยาดอกซีซัยคลินและยาหลอก ($p < 0.05$)

จากตารางที่ 23 ผลการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงระดับ ESR โดยใช้สถิติ Two-way ANOVA with repeated measures on one factor พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มยาและระยะเวลา 18 สัปดาห์ ต่อการเปลี่ยนแปลงระดับ ESR ซึ่งมีค่า $F = 1.675$ (องศาอิสระ 6 และ 117) ที่ค่า $p = 0.144$ และไม่พบว่ากลุ่มยามีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับ ESR ซึ่งมีค่า $F = 3.014$ (องศาอิสระ 2 และ 39) ที่ค่า $p = 0.061$ แต่ระยะเวลา 18 สัปดาห์ มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับ ESR อย่างมีนัย สำคัญด้วยค่า $F = 5.517$ (องศาอิสระ 3 และ 117) ที่ค่า $p = 0.004$ ซึ่งพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มยาดอกซี ซัยคลินมีการเปลี่ยนแปลงระดับ ESR ลดลงมากกว่าผู้ป่วยในกลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p < 0.05$ (Tukey HSD Multiple Comparison) และการวิเคราะห์ด้วย Post-hoc contrasts พบว่าผู้ป่วย โดยรวมมีการเปลี่ยนแปลงของระดับ ESR ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 18 ($p = 0.003$) เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0

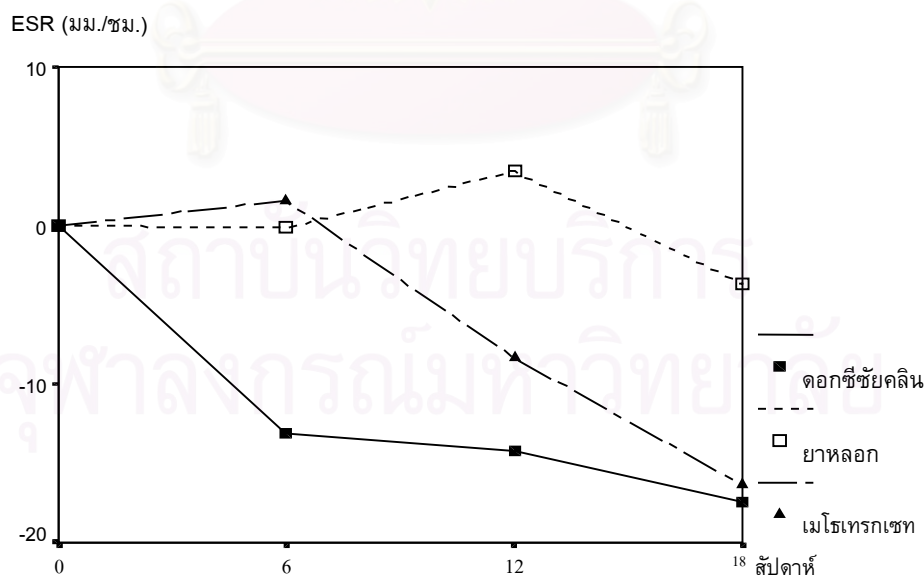
ตารางที่ 23 การเปลี่ยนแปลงของระดับ ESR

	df	Type III of SS	MS	F	P
Between Subjects					
Group (A)	2	858.23	429.11	3.014	0.061
Residual between	39	5552.38	142.37		
Within Subjects					
Time (B)	3	3465.10	1155.03	5.157	0.004*
A x B Interaction	6	2251.33	375.22	1.675	0.144
Residual within	117	26207.01	223.99		

Note: N = 42

* significant $p < 0.05$

ผลการรักษาด้วยยาดอกซีซัยคลินร่วมกับยาคลอโรควิน ยาเมโทเทรกเซทร่วมกับยาคลอโรควิน และยาคลอโรควินเดี่ยว ต่อระดับ ESR ในระยะเวลา 18 สัปดาห์นั้น พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มยาดอกซีซัยคลินมีการเปลี่ยนแปลงระดับ ESR ลดลงมากกว่าผู้ป่วยในกลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่มีแนวโน้มว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาเมโทเทรกเซทมีการเปลี่ยนแปลงระดับ ESR ลดลงมากกว่ากลุ่มยาหลอกเช่นเดียวกัน ดังแสดงในรูปที่ 9 อย่างไรก็ตามตลอดระยะเวลา 18 สัปดาห์ ทำให้ผู้ป่วยมีความรุนแรงของข้ออักเสบดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งเป็นผลให้ระดับ ESR ในภาพรวมลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 18 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์แรก



รูปที่ 9 การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของระดับ ESR

2.8 ระดับ C-reactive protein(CRP)

การติดตามระดับ CRP มีวัตถุประสงค์เพื่อติดตามการตอบสนองในระยะเฉียบพลันของการอักเสบในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Acute phase reactant) มีความสัมพันธ์กับจำนวนข้อที่เจ็บ ออณหภูมิของร่างกาย และระดับ ESR ซึ่งระดับ CRP จะกลับคืนสู่ปกติทันทีที่ได้รับการรักษาและมีการตอบสนองต่อการรักษา ซึ่งสามารถตรวจพบระดับ CRP สูงกว่าปกติในผู้ป่วยทุกรายที่ยังมีอาการทางคลินิก และ CRP มีระดับขึ้นลงขนานกับสภาวะของโรค ช่วยในการพยากรณ์โรคได้^{6,7} การติดตามระดับ CRP เริ่มต้นตั้งแต่สัปดาห์ที่ 0 6 12 และ 18 ตามลำดับ ทั้งนี้ผลการติดตามระดับ CRP ดังแสดงในตารางที่ 24

ตารางที่ 24 ค่าสถิติเชิงพรรณนาของระดับ CRP (มก./ล.)

	ดอกซี่ซัยคลิน	ยาหลอก	เมโรเทรกเซท	รวม
	14	14	14	42
สัปดาห์ที่ 0				
ค่าเฉลี่ย \pm SD	42.64 \pm 38.57	26.84 \pm 25.95	55.34 \pm 49.31	41.61 \pm 39.94
สัปดาห์ที่ 6				
ค่าเฉลี่ย \pm SD	30.85 \pm 24.25	25.41 \pm 26.94	50.08 \pm 41.29	35.45 \pm 32.74
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย \pm SD	-11.79 \pm 35.80	-1.43 \pm 14.77	-5.26 \pm 38.07	-6.16 \pm 30.88
สัปดาห์ที่ 12				
ค่าเฉลี่ย \pm SD	38.07 \pm 44.24	19.54 \pm 12.40	39.95 \pm 49.02	32.52 \pm 38.96
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย \pm SD	-4.57 \pm 17.10	-7.29 \pm 24.48	-15.39 \pm 40.97	-9.09 \pm 28.29
สัปดาห์ที่ 18				
ค่าเฉลี่ย \pm SD	33.06 \pm 24.63	18.02 \pm 11.32	28.34 \pm 28.46	26.47 \pm 23.02
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย \pm SD	-9.59 \pm 26.96	-8.81 \pm 24.71	-27.01 \pm 33.50	-15.14 \pm 29.19

ในสัปดาห์ที่ 0 มีแนวโน้มว่าผู้ป่วยในกลุ่มยาเมโรเทรกเซทมีระดับ CRP เฉลี่ย (55.34 \pm 49.31 มก./ล.) ใกล้เคียงกับผู้ป่วยในกลุ่มยาดอกซี่ซัยคลิน (42.64 \pm 38.57 มก./ล.) แต่สูงกว่าผู้ป่วยในกลุ่มยาหลอก (26.84 \pm 25.95 มก./ล.) แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยในกลุ่มยาเมโรเทรกเซทอาจจะมีสภาวะของโรคโดยรวมแย่กว่าผู้ป่วยในกลุ่มยาหลอกตั้งแต่สัปดาห์ที่ 0 จากตารางข้างต้นจะเห็นได้ว่าผู้ป่วยในกลุ่มยาเมโรเทรกเซทมีแนวโน้มของการเปลี่ยนแปลงระดับ CRP เฉลี่ยลดลงมากกว่ากลุ่มอื่นๆ แม้ว่าในภาพรวมแล้วผู้ป่วยส่วนใหญ่มีแนวโน้มที่ระดับ CRP มีการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0

ตารางที่ 25 การเปลี่ยนแปลงของระดับ CRP (มก./ล.)

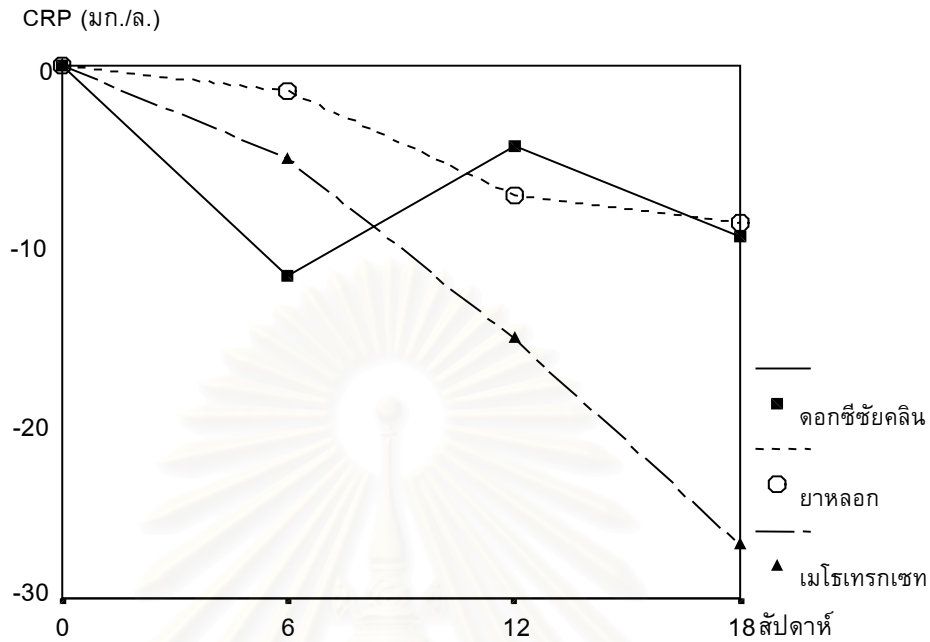
	df	Type III of SS	MS	F	P
Between Subjects					
Group (A)	2	422.93	211.46	0.617	0.545
Residual between	39	13371.34	342.86		
Within Subjects					
Time (B)	3	4990.54	1663.51	3.87	0.014*
A x B Interaction	6	2928.07	488.01	1.14	0.346
Residual within	117	50238.93	429.39		

Note: N = 42

* significant $p < 0.05$

ผลการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงระดับ CRP โดยใช้สถิติ Two-way ANOVA with repeated measures on one factor พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มยาและระยะเวลา 18 สัปดาห์ ต่อการเปลี่ยนแปลงระดับ CRP อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งมีค่า $F = 1.14$ (องศาอิสระ 6 และ 117) ที่ค่า $p = 0.346$ และไม่พบว่ากลุ่มยามีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับ CRP ซึ่งมีค่า $F = 0.617$ (องศาอิสระ 2 และ 39) ที่ค่า $p = 0.545$ แต่ในระยะเวลา 18 สัปดาห์มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับ CRP อย่างมีนัยสำคัญด้วยค่า $F = 3.87$ (องศาอิสระ 3 และ 117) ที่ค่า $p = 0.014$ และการวิเคราะห์ด้วย Post-hoc contrasts พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของระดับ CRP ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 18 ($p=0.002$) เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0

ผลการรักษาด้วยยาดอกซีซัยคลินร่วมกับยาคลอโรควิน ยาเมโทเทรกเซทร่วมกับยาคลอโรควิน และยาคลอโรควินเดี่ยว ต่อระดับ CRP นั้นไม่มีความแตกต่างกัน แต่มีแนวโน้มว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาเมโทเทรกเซทจะมีระดับ CRP ลดลงมากกว่ากลุ่มยาดอกซีซัยคลิน และกลุ่มยาหลอก ดังแสดงในรูปที่ 10 อย่างไรก็ตามตลอดระยะเวลา 18 สัปดาห์ ทำให้สภาพทั่วไปของโรคดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งเป็นผลให้ระดับ CRP ในภาพรวมลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 18 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์แรก



รูปที่ 10 การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของระดับ CRP

ผลการตอบสนองต่อการรักษาในหัวข้อต่างๆ 8 หัวข้อตามเกณฑ์ของ ACR ในระยะเวลาการวิจัย 18 สัปดาห์ โดยรวมแล้วพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มยา 3 กลุ่มให้ผลการตอบสนองที่ไม่แตกต่างกัน นอกจากในหัวข้อระดับ ESR ที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างผู้ป่วยในกลุ่มยา ดอกซีซัยคลินและยาหลอก อย่างไรก็ตามในระยะเวลาการวิจัย 18 สัปดาห์ ผู้ป่วยในกลุ่มยาดอกซีซัยคลินและยาเมโรเทรกเซทมีแนวโน้มตอบสนองต่อการรักษาดีกว่าผู้ป่วยในกลุ่มยาหลอก ระหว่างกลุ่มยาดอกซีซัยคลินและยาเมโรเทรกเซทนั้น พบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มยาดอกซีซัยคลินมีแนวโน้มที่ดีกว่า ยาเมโรเทรกเซทในหัวข้อ จำนวนข้อกดเจ็บ คะแนนอาการปวดข้อ คะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย และคะแนนการประเมินสุขภาพ ขณะที่หัวข้อจำนวนข้อบวม และระดับ CRP มีแนวโน้มว่าผู้ป่วยในกลุ่มยาเมโรเทรกเซทตอบสนองดีกว่ายาดอกซีซัยคลิน ซึ่งเป็นตัววัดที่แสดงถึงการตอบสนองต่อการอักเสบของข้อ เช่นเดียวกับตัววัดระดับ ESR ที่มีแนวโน้มการตอบสนองดีใกล้เคียงกันทั้งกลุ่มยาดอกซีซัยคลิน และกลุ่มยาเมโรเทรกเซท

ในการวิจัยครั้งนี้มีระยะเวลาในการวิจัยสั้น มีจำนวนผู้ป่วยจำกัด ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีความรุนแรงของโรคในสัปดาห์แรกอยู่ในระดับน้อยถึงปานกลาง และผู้ป่วยในกลุ่มยาเมโรเทรกเซทค่อนข้างจะมีความรุนแรงของโรคมากกว่ากลุ่มอื่น ซึ่งอาจจะมีผลต่อความชัดเจนของผลการวิจัย นอกจากนี้การใช้อื่นๆ ร่วมเพื่อบรรเทาอาการปวดอาจจะมีผลต่อการประเมินจำนวนข้อกดเจ็บ คะแนนอาการปวดข้อ รวมถึงการประเมินสภาวะของโรคและการประเมินสภาวะสุขภาพได้ เนื่องจากผู้วิจัยไม่

สามารถทราบปริมาณยาบรรเทาอาการปวดที่ผู้ป่วยใช้ตามต้องการได้อย่างแน่นอน อย่างไรก็ตาม ใ้แก่ที่แนวโน้มนำการตอบสนองต่อการรักษาของยาดอกซีซัยคลินเทียบกับยาหลอกนี้ ใกล้เคียงกับผลการวิจัยก่อนหน้านี้ที่ได้ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาดอกซีซัยคลินกับยาหลอก¹⁹ และยามิโนซัยคลินกับยาหลอก^{13,15,16} หรือยามิโนซัยคลินกับยาไฮดรอกซีคลอโรควิน⁵⁹ ขณะที่ไม่สอดคล้องกับการวิจัย Van der LAAN และคณะ⁶¹ ที่ศึกษาประสิทธิผลของยาดอกซีซัยคลินในขนาด 100 มก.ต่อวัน พบว่าผู้ป่วยมีจำนวนข้อวมไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มยาดอกซีซัยคลินและยาหลอก และผลการรักษาของ St. Clair และคณะ⁶⁰ ที่ไม่พบประสิทธิผลของยาดอกซีซัยคลินในรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ซึ่งแตกต่างกับการวิจัยครั้งนี้ที่ศึกษาประสิทธิผลของยาดอกซีซัยคลินรูปแบบรับประทานในขนาดปกติ 200 มก.ต่อวัน ส่วนแนวโน้มนำการตอบสนองต่อการรักษาของยาดอกซีซัยคลินเทียบกับยาเมโรเทรกเซทในการวิจัยครั้งนี้ คล้ายกับผลการวิจัยก่อนหน้านี้ที่ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาดอกซีซัยคลินกับยาเมโรเทรกเซท²⁰ พบว่าการตอบสนองต่อการรักษาในหัวข้อต่างๆ ระหว่างยา 2 กลุ่มนี้ไม่แตกต่างกัน

ส่วนที่ 3 ข้อมูลเปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์ของการรักษาด้วยยาดอกซีซัยคลิน ยาเมโรเทรกเซท และยาหลอก

ข้อมูลเปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์ของการรักษาด้วยยาดอกซีซัยคลิน เมโรเทรกเซท และยาหลอก ประกอบด้วย อาการไม่พึงประสงค์ทางคลินิก อาการไม่พึงประสงค์ทางห้องปฏิบัติการ และผลการถ่ายภาพรังสีปอด ดังนี้

1. อาการไม่พึงประสงค์ทางคลินิก

การเก็บข้อมูลการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางคลินิกได้จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยโดยตรงถึงอาการอื่นๆ ที่นอกเหนือจากอาการปวดข้อ และได้ให้คำแนะนำปรึกษาแก่ผู้ป่วยเพื่อช่วยบรรเทาหรือลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ จากนั้นนำมาประเมินด้วยเกณฑ์ Naranjo's algorithm^{1,29,30} ซึ่งเริ่มตั้งแต่สัปดาห์ที่ 0 6 12 และ 18 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 26

จากตารางที่ 26 ผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 24 รายเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา มีผู้ป่วยจำนวน 5 รายในกลุ่มยาดอกซีซัยคลิน ผู้ป่วย 6 รายในกลุ่มยาเมโรเทรกเซท และผู้ป่วยอีก 13 รายในกลุ่มยาหลอก จากข้อมูลยาอื่นๆ ที่ผู้ป่วยได้รับร่วมด้วยในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ซึ่งแสดงในผลการวิจัยส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไป พบว่ารูปแบบการใช้ยาไม่มีความแตกต่างกันทั้งในกลุ่มยา NSAIDs ยาคอติโคสเตียรอยด์ และยาบรรเทาอาการปวด มีผู้ป่วยจำนวน 13 ราย ในกลุ่มยาหลอกเกิดอาการไม่พึงประสงค์ซึ่งมากกว่ากลุ่มยาอื่นๆ แต่เมื่อพิจารณาในสัปดาห์ที่ 0 แล้วพบว่าผู้ป่วยจำนวน 5 รายเกิดอาการไม่พึงประสงค์ก่อนได้รับยาหลอก ซึ่งมากกว่าผู้ป่วยในกลุ่มยาดอกซีซัยคลิน และกลุ่มยาเมโรเทรกเซท

ตารางที่ 26 อาการไม่พึงประสงค์ทางคลินิกจำแนกตามกลุ่มยา

	ดอกซีซัยคลิน	ยาหลอก	เมโรเทรกเซท	รวม
	14	14	14	42
สัปดาห์ที่ 0	1	5	0	6
1. แสบท้อง	1	0	0	
possible	1	3	-	4
2. วิงเวียน	0	2	0	
possible	-	2	-	2
สัปดาห์ที่ 6	3	3	1	7
1. คลื่นไส้	2	1	0	
definite	1	-	-	
probable	1	-	-	
possible	-	1	-	3
2. อาเจียน	0	1	1	
probable	-	-	1	
possible	-	1	-	2
3. ท้องอืด	1	0	0	
probable	1	-	-	
possible	-	-	-	1
4. แสบท้อง	0	1	0	
probable	-	-	-	
possible	-	1	-	1
สัปดาห์ที่ 12	0	3	2	5
1. แสบท้อง	0	2	2	
probable	-	-	1	
possible	-	2	1	4
2. วิงเวียน	0	1	0	
possible	-	1	-	1
สัปดาห์ที่ 18	1	2	3	6
1. แสบท้อง	0	1	1	
probable	-	-	-	
possible	-	1	1	2
2. วิงเวียน	0	1	0	
possible	-	1	-	1
3. ผื่นคัน	1	0	1	
possible	1	-	1	2
7. เบื่ออาหาร	0	0	1	
probable	-	-	1	1
รวม	5	13	6	24

ดังนั้นอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในกลุ่มยาหลอก ณ สัปดาห์ที่ 0 อาจเกิดจากการใช้ยาคลอโรควินอย่างน้อย 12 สัปดาห์ก่อนเริ่มวิจัย หรืออาจเกิดจากสาเหตุอื่นๆ เช่น อาการแสบท้องจากยาในกลุ่ม NSAIDs อาการวิงเวียนจากโรคหรือภาวะอื่นๆ เป็นต้น เมื่อเปรียบเทียบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างผู้ป่วยในกลุ่มยาเมโทเทรกเซทและกลุ่มยาหลอกพบว่า อาการอาเจียนในสัปดาห์ที่ 6 อาการแสบท้องในสัปดาห์ที่ 12 และอาการเบื่ออาหารในสัปดาห์ที่ 18 ผู้ป่วยในกลุ่มยาเมโทเทรกเซทมีผลการประเมินอยู่ในระดับ probable ขณะที่ผู้ป่วยในกลุ่มยาหลอกมีผลการประเมินอยู่ในระดับ possible แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยในกลุ่มยาเมโทเทรกเซทมีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวได้มากกว่ากลุ่มยาหลอก ซึ่งตรงกับข้อมูลการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาเมโทเทรกเซท⁵⁸ การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วยในกลุ่มยาดอกซีซัยคลินพบว่า มีผู้ป่วยจำนวน 1 รายเกิดอาการคลื่นไส้จากยาดอกซีซัยคลินอย่างชัดเจน (definite) ในสัปดาห์ที่ 6 และไม่พบอีกในสัปดาห์ที่ 12 และ 18 มีผู้ป่วย 1 รายที่มีอาการคลื่นไส้และอาเจียนจากยาดอกซีซัยคลินตั้งแต่นั้นในสัปดาห์ที่ 6 และไม่สามารถทนยาได้แม้ว่าได้รับการลดขนาดยาดอกซีซัยคลินลงเหลือ 100 มก.ต่อวัน จึงต้องคัดออกจากการวิจัย ซึ่งอาการคลื่นไส้ที่สอดคล้องกับการวิจัยก่อนหน้านี้^{20,60,61} แต่ไม่พบอาการวิงเวียนศีรษะ ซึ่งมีรายงานในการวิจัยของ Srekanth และคณะ²⁰ อย่างไรก็ตามจำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางคลินิกในระหว่างกลุ่มยาไม่มีความแตกต่างกันหลังจากการวิเคราะห์ด้วยสถิติ Chi Square

การเปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์ทางคลินิกของการรักษาด้วยยาดอกซีซัยคลินร่วมกับยาคลอโรควิน ยาเมโทเทรกเซทร่วมกับยาคลอโรควิน และยาคลอโรควินเดี่ยวในระยะเวลา 18 สัปดาห์นั้น พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ แต่ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาดอกซีซัยคลินร่วมด้วยมีแนวโน้มเกิดอาการคลื่นไส้ได้มากกว่ากลุ่มอื่น ขณะที่ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาเมโทเทรกเซทร่วมด้วยมีแนวโน้มเกิดอาการไม่พึงประสงค์มากกว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาคลอโรควินเดี่ยว

2. อาการไม่พึงประสงค์ทางห้องปฏิบัติการ

การติดตามอาการไม่พึงประสงค์ทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ การติดตามตัววัดทางชีวเคมีของเลือด และการวัดองค์ประกอบของเลือด ตั้งแต่ในสัปดาห์ที่ 0 6 12 และ 18 ตามลำดับ และนำมาวิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างกลุ่มยาด้วยสถิติ One way ANOVA ดังแสดงในตารางที่ 27 ซึ่งแสดงข้อมูลในสัปดาห์ที่ 0 และ 18

การติดตามการทำงานของไตด้วยการวัดระดับ BUN และ SCr พบว่า ผู้ป่วยมีค่าอยู่ในระดับปกติตั้งแต่สัปดาห์แรก และไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มยา เช่นเดียวกับการติดตามการทำงานของตับด้วยการวัดระดับเอนไซม์ SGOT และ SGPT ซึ่งมีค่าอยู่ในเกณฑ์ปกติเช่นกัน การติดตามการวัดองค์ประกอบของเลือด ประกอบด้วย Hb, Hct, Plt และ WBC พบว่าระดับ Hb และ Hct มีค่าเฉลี่ยต่ำกว่าระดับปกติเล็กน้อยตั้งแต่สัปดาห์แรก เนื่องจากภาวะซีดจากการเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์อย่างเรื้อรัง พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่มีโรคกำเริบและมักมี Hb ไม่ต่ำกว่า 10 ก./ดล.¹ ซึ่งผู้ป่วยส่วนมากมีระยะของการเป็นโรคนี้นานกว่า 2 ปี

ตารางที่ 27 การติดตามอาการไม่พึงประสงค์ทางห้องปฏิบัติการ

		ดอกซีซัยคลิน	ยาหลอก	เมโทเทรกเซท	P
		14	14	14	
1. BUN (5-20 มก./ดล.)					
สัปดาห์ที่ 0	ค่าเฉลี่ย \pm SD	14.43 \pm 5.23 (8.00 - 27.00)	15.43 \pm 3.98 (7.00 - 21.00)	14.00 \pm 2.86 (7.00 - 27.00)	0.670
สัปดาห์ที่ 18	ค่าเฉลี่ย \pm SD	16.43 \pm 5.39 (8.00 - 26.00)	14.00 \pm 2.86 (7.00 - 27.00)	14.67 \pm 5.05 (8.00 - 22.00)	0.630
2. SCr (0.5-2.0 มก./ดล.)					
สัปดาห์ที่ 0	ค่าเฉลี่ย \pm SD	1.00 \pm 0.14 (0.8 - 1.2)	0.88 \pm 0.11 (0.7 - 1.0)	0.94 \pm 0.12 (0.8 - 1.2)	0.438
สัปดาห์ที่ 18	ค่าเฉลี่ย \pm SD	1.00 \pm 0.15 (0.8 - 1.3)	0.94 \pm 0.17 (0.7 - 1.4)	0.98 \pm 0.15 (0.8 - 1.3)	0.946
3. SGOT (0-40 มก./ดล.)					
สัปดาห์ที่ 0	ค่าเฉลี่ย \pm SD	22.69 \pm 5.20 (17 - 33)	21.21 \pm 9.82 (13 - 52)	22.00 \pm 8.33 (13 - 39)	0.893
สัปดาห์ที่ 18	ค่าเฉลี่ย \pm SD	21.36 \pm 6.98 (10 - 34)	39.64 \pm 57.17 (15 - 23.2)	19.73 \pm 2.97 (15 - 24)	0.270
4. SGPT (0-40 มก./ดล.)					
สัปดาห์ที่ 0	ค่าเฉลี่ย \pm SD	21.00 \pm 8.42 (11 - 36)	16.00 \pm 7.77 (9 - 38)	18.42 \pm 10.47 (3 - 43)	0.354
สัปดาห์ที่ 18	ค่าเฉลี่ย \pm SD	17.36 \pm 6.36 (8 - 28)	56.36 \pm 49.06 (9 - 57.4)	18.55 \pm 9.72 (2 - 40)	0.447
5. Hb (12.0-16.5 ก./ดล.)					
สัปดาห์ที่ 0	ค่าเฉลี่ย \pm SD	11.20 \pm 1.04 (9.3 - 13)	10.14 \pm 1.82 (7.7 - 13)	10.56 \pm 2.67 (4.0 - 13)	0.235
สัปดาห์ที่ 18	ค่าเฉลี่ย \pm SD	11.04 \pm 9.21 (9.5 - 12)	9.9 \pm 2.1 (6.1 - 13)	10.22 \pm 2.44 (3.5 - 13)	0.109
7. Hct (ร้อยละ 36-50)					
สัปดาห์ที่ 0	ค่าเฉลี่ย \pm SD	34.06 \pm 2.76 (30 - 39)	31.24 \pm 4.98 (24 - 39)	31.53 \pm 4.98 (14 - 38)	0.250
สัปดาห์ที่ 18	ค่าเฉลี่ย \pm SD	33.76 \pm 2.25 (30 - 37)	30.94 \pm 5.17 (21 - 40)	31.56 \pm 6.40 (13 - 37)	0.112
8. Plt (150-450*10 ³ /ลบ.มม.)					
สัปดาห์ที่ 0	ค่าเฉลี่ย \pm SD	370.77 \pm 147.37 (269 - 839)	394.71 \pm 132.59 (218 - 654)	335.00 \pm 92.41 (194 - 478)	0.518
สัปดาห์ที่ 18	ค่าเฉลี่ย \pm SD	306.69 \pm 46.71 (214 - 363)	388.29 \pm 120.69 (204 - 602)	291.08 \pm 87.07* (169 - 482)	0.027*
9. WBC (3.8-10.5*10 ³ /ลบ.มม.)					
สัปดาห์ที่ 0	ค่าเฉลี่ย \pm SD	9.10 \pm 2.44 (6.1 - 14.7)	8.71 \pm 2.71 (3.6 - 14.9)	7.41 \pm 4.35 (1.2 - 16.7)	0.391
สัปดาห์ที่ 18	ค่าเฉลี่ย \pm SD	8.40 \pm 2.09 (4.37 - 10.9)	15.24 \pm 23.98 (4.4 - 98.0)	13.49 \pm 2.23 (3.74 - 83.8)	0.611

* แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยาเมโทเทรกเซทและยาหลอก (p>0.05)

ส่วนการติดตามการวัดระดับ WBC ในสัปดาห์ที่ 0 ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีค่าอยู่ในเกณฑ์ปกติ ผู้ป่วยในกลุ่มยาเมโทเทรกเซทและกลุ่มยาหลอกมี WBC สูงกว่าปกติเล็กน้อยในสัปดาห์ที่ 18 ซึ่งสามารถพบได้ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ มีรายงานการสำรวจ¹ พบว่าร้อยละ 25 ของผู้ป่วยมีเม็ดเลือดขาวสูงเกิน 10,000/ลบ.มม. การที่มีเม็ดเลือดขาวสูงกว่าปกติพบได้ในผู้ป่วยที่เป็นข้ออักเสบเฉียบพลันและรุนแรง และกำลังมีการกำเริบของโรค การติดตามระดับ Plt พบว่าส่วนใหญ่อยู่ในเกณฑ์ปกติ ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์สามารถพบเกล็ดเลือดสูงกว่าปกติเล็กน้อยในรายที่มีอาการนอกข้อและมีโรคกำเริบ¹ การวิจัยนี้ผู้ป่วยในกลุ่มยาเมโทเทรกเซทมีเกล็ดเลือดค่อนข้างจะต่ำกว่าผู้ป่วยในกลุ่มอื่นๆ ณ สัปดาห์ที่ 0 อาจมีผลให้ในสัปดาห์ที่ 18 ผู้ป่วยในกลุ่มยาเมโทเทรกเซทมีเกล็ดเลือดต่ำกว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยในกลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.027$, Tukey Multiple comparison) อย่างไรก็ตามผลการติดตาม BUN, SCr, SGOT, SGPT, Hb, Hct, Plt และ WBC ในผู้ป่วยส่วนใหญ่สอดคล้องกับการศึกษาของ อุษาศิริ ศรีสกุล⁶² ในส่วนของการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ทางห้องปฏิบัติการ ซึ่งพบว่าผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มี BUN, SCr, SGOT, SGPT, WBC และ Plt อยู่ในเกณฑ์ปกติ ขณะที่ Hb, Hct อยู่ในระดับต่ำกว่าปกติเล็กน้อยด้วยเหตุผลดังกล่าว

การเปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์ทางห้องปฏิบัติการของการรักษาด้วยยาดอกซีซัยคลินร่วมกับยาคลอโรควิน ยาเมโทเทรกเซทร่วมกับยาคลอโรควิน และยาคลอโรควินเดี่ยว ในระยะเวลา 18 สัปดาห์นั้น โดยรวมพบว่าอยู่ในเกณฑ์ปกติและไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ

3. ผลการถ่ายภาพรังสีปอด

การถ่ายภาพรังสีปอดได้ทำการติดตาม 2 ครั้ง ในสัปดาห์ที่ 0 ก่อนเริ่มรับประทานยา เปรียบเทียบกับในสัปดาห์ที่ 18 เพื่อติดตามการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ปอดในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเมโทเทรกเซท แม้ว่าจะมีอุบัติการณ์การติดเชื้อที่ปอดจากยาเมโทเทรกเซทน้อย^{1,58} แต่ได้มีการแนะนำให้ทำการถ่ายภาพรังสีปอดเป็นข้อมูลพื้นฐานสำหรับแนวทางการรักษาด้วยยาเมโทเทรกเซทในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เนื่องจากยาเมโทเทรกเซทมีผลลดการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน จึงมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะการติดเชื้อได้สูงกว่าปกติ⁵⁸ ผลการติดตามการถ่ายภาพรังสีปอดในการวิจัยครั้งนี้พบว่า มีผู้ป่วย 4 รายเกิดภาวะ lung infiltration ในสัปดาห์ที่ 18 ได้แก่ ผู้ป่วยจำนวน 1 รายในกลุ่มยาเมโทเทรกเซท และผู้ป่วยอีก 3 รายในกลุ่มยาดอกซีซัยคลิน ซึ่งผู้ป่วยจำนวน 3 รายในกลุ่มยาดอกซีซัยคลินนี้ มีผู้ป่วย 1 รายได้รับการวินิจฉัยวัณโรคปอดมาก่อนเริ่มเข้าร่วมการวิจัยจนกระทั่งได้รับการรักษาครบหลังจากเข้าร่วมการวิจัยในสัปดาห์ที่ 12 และผู้ป่วยอีก 1 รายได้รับการวินิจฉัยวัณโรคปอดในสัปดาห์ที่ 24

การเปรียบเทียบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทั้งจากทางคลินิก และทางห้องปฏิบัติการของการรักษาด้วยยาดอกซีซัยคลินร่วมกับยาคลอโรควิน ยาเมโทเทรกเซทร่วมกับยาคลอโรควิน และยาคลอโรควินเดี่ยว ในระยะเวลา 18 สัปดาห์โดยรวมนั้นไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ แต่มีแนวโน้มว่าผู้ป่วยในกลุ่มยาดอกซีซัยคลินอาจจะเกิดอาการคลื่นไส้ได้มากกว่ากลุ่มอื่นๆ ขณะที่ผู้ป่วยในกลุ่มยาเมโทเทรกเซทมีแนวโน้มเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้มากกว่ากลุ่มอื่นๆ อย่างไรก็ตามไม่พบ

อาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงทางคลินิกตลอดเวลาการศึกษา การติดตามอาการไม่พึงประสงค์ทางห้องปฏิบัติการโดยรวมอยู่ในเกณฑ์ปกติสำหรับผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ นอกจากนี้ผลการติดตามการถ่ายภาพรังสีปอดมีแนวโน้มการเกิดภาวะ lung infiltration ในกลุ่มยาดอกซีซัยคลินมากกว่ากลุ่มยาเมโทเทรกเซท ดังนั้นจึงควรเพิ่มการประเมินภาวะการติดเชื้อในผู้ป่วยที่ได้รับยาดอกซีซัยคลิน และยาเมโทเทรกเซทอย่างสม่ำเสมอ และควรพิจารณาการเข้ายาทัง 2 ชนิดนี้ในผู้ป่วยที่มีโอกาสเสี่ยงต่อการติดเชื้อสูง



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

1. สรุปผลการวิจัย

การเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยในระยะสั้นของการรักษาด้วยยาดอกซีซัยคลินและยาเมโทเทรกเซทในผู้ป่วยนอกโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ณ โรงพยาบาลราชวิถี โดยทำการวิจัยทางคลินิกเชิงทดลองแบบสุ่ม (randomized double-blind clinical trial) และประเมินผลการรักษาตามเกณฑ์มาตรฐานของ ACR มีวัตถุประสงค์เพื่อต้องการศึกษาถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยในระยะสั้น 18 สัปดาห์ ของการรักษาด้วยยาดอกซีซัยคลินในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะกำเริบ ในลักษณะของยาต้านรูมาติซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค โดยเปรียบเทียบกับยาเมโทเทรกเซท ซึ่งเป็นยามาตรฐานของยาในกลุ่มนี้ และเปรียบเทียบกับยาหลอก ซึ่งเป็นกลุ่มควบคุม ทั้งนี้ในการเปรียบเทียบจะอิงรูปแบบการใช้ยาต้านรูมาติซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคแบบร่วมโดยเพิ่มทีละชนิด (step up combination) จากการใช้ยากลอคอโรควินในระยะแรกอย่างน้อย 12 สัปดาห์ ก่อนทำการสุ่มเพิ่มยา 1 ชนิด จาก 3 ชนิดที่ใช้ในการวิจัย (ยาดอกซีซัยคลิน ยาเมโทเทรกเซท หรือยาหลอก) อย่างไรก็ตามคาดว่าจะสามารถนำข้อมูลการวิจัยทางคลินิกของยาดอกซีซัยคลินในระยะสั้นไปเป็นข้อมูลพื้นฐานของการวิจัยในระยะยาว และสามารถนำไปปรับใช้สำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ทางเวชปฏิบัติได้ ผลการวิจัยทั้งหมดสรุปตามสมมติฐานการวิจัยได้ ดังนี้

1. การเปรียบเทียบประสิทธิผลของการรักษาด้วยยาดอกซีซัยคลิน ยาเมโทเทรกเซท และยาหลอก

1.1 การตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 20 และ 50 ตามเกณฑ์ของ ACR

1.1.1 ผู้ป่วยทั้งหมดมีการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 20 ตามเกณฑ์ของ ACR ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ แต่มีแนวโน้มว่าผู้ป่วยในกลุ่มยาดอกซีซัยคลินและยาเมโทเทรกเซท กลุ่มละ 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 35.71 มีการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 20 ได้มากกว่าผู้ป่วยในกลุ่มยาหลอก (3 ราย, ร้อยละ 21.43)

1.1.2 ผู้ป่วยทั้งหมดมีการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 50 ตามเกณฑ์ของ ACR ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ แต่มีแนวโน้มว่าผู้ป่วยในกลุ่มยาเมโทเทรกเซท (1 ราย, ร้อยละ 7.42) มีการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 50 ซึ่งไม่พบผู้ป่วยในกลุ่มยาดอกซีซัยคลินและกลุ่มยาหลอกที่สามารถตอบสนองต่อการรักษาดังกล่าวได้

1.2 การตอบสนองต่อการรักษาในหัวข้อต่างๆ 8 หัวข้อตามเกณฑ์ของ ACR

1.2.1 ผู้ป่วยทั้งหมดมีการตอบสนองต่อจำนวนข้อบวมดีขึ้นในระยะเวลา 18 สัปดาห์ ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ ณ สัปดาห์ที่ 12 และ 18 แต่การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มยาไม่มีความแตกต่างกัน ผู้ป่วยในกลุ่มยามาเมโทเทรกเซทมีแนวโน้มการตอบสนองต่อจำนวนข้อบวมดีกว่ากลุ่มยาดอกซีซัยคลินและยาหลอก

1.2.2 ผู้ป่วยทั้งหมดมีการตอบสนองต่อจำนวนข้อกดเจ็บดีขึ้นในระยะเวลา 18 สัปดาห์ ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ ณ สัปดาห์ที่ 18 แต่การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มยาไม่มีความแตกต่างกัน ผู้ป่วยในกลุ่มยาดอกซีซัยคลินมีแนวโน้มการตอบสนองต่อจำนวนข้อกดเจ็บดีกว่ากลุ่มยามาเมโทเทรกเซทและยาหลอก

1.2.3 ผู้ป่วยทั้งหมดมีการตอบสนองต่ออาการปวดข้อดีขึ้นในระยะเวลา 18 สัปดาห์ ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ ณ สัปดาห์ที่ 6 และ 18 แต่การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มยาไม่มีความแตกต่างกัน ผู้ป่วยในกลุ่มยาดอกซีซัยคลินมีแนวโน้มการตอบสนองต่ออาการปวดข้อดีกว่ากลุ่มยามาเมโทเทรกเซทและยาหลอก

1.2.4 ผู้ป่วยทั้งหมดมีการตอบสนองต่อการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วยดีขึ้นในระยะเวลา 18 สัปดาห์ ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ ณ สัปดาห์ที่ 18 แต่การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มยาไม่มีความแตกต่างกัน ผู้ป่วยในกลุ่มยาดอกซีซัยคลินมีแนวโน้มการตอบสนองต่อการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วยดีกว่ากลุ่มยามาเมโทเทรกเซทและยาหลอก

1.2.5 ผู้ป่วยทั้งหมดมีการตอบสนองต่อการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ดีขึ้นในระยะเวลา 18 สัปดาห์ ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ ณ สัปดาห์ที่ 18 แต่การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มยาไม่มีความแตกต่างกัน

1.2.6 ผู้ป่วยทั้งหมดมีการตอบสนองต่อการประเมินสภาวะสุขภาพดีขึ้นในระยะเวลา 18 สัปดาห์ ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ ณ สัปดาห์ที่ 12 แต่การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มยาไม่มีความแตกต่างกัน ผู้ป่วยในกลุ่มยาดอกซีซัยคลินมีแนวโน้มการตอบสนองต่อคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพดีกว่ากลุ่มยามาเมโทเทรกเซทและยาหลอก

1.2.7 ผู้ป่วยทั้งหมดมีการตอบสนองต่อระดับ ESR ลดลงในระยะเวลา 18 สัปดาห์ ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ ณ สัปดาห์ที่ 18 การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มยาพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มยาดอกซีซัยคลินมีระดับ ESR ลดลงมากกว่าผู้ป่วยในกลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และผู้ป่วยในกลุ่มยามาเมโทเทรกเซทมีแนวโน้มระดับ ESR ลดลงมากกว่ายาหลอก

1.2.8 ผู้ป่วยทั้งหมดมีการตอบสนองต่อระดับ CRP ลดลงในระยะเวลา 18 สัปดาห์ ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ ณ สัปดาห์ที่ 18 แต่การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มยาไม่มีความแตกต่างกัน ผู้ป่วยในกลุ่มยามาเมโทเทรกเซทมีแนวโน้มการตอบสนองต่อระดับ CRP ลดลงมากกว่ากลุ่มยาดอกซีซัยคลินและยาหลอก

2. การเปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์ในกลุ่มยาดอกซีซัยคลิน ยาเมโทเทรกเซท และยาหลอก

2.1 การเปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางคลินิกระหว่างกลุ่มยาไม่มีความแตกต่างกัน ผู้ป่วยในกลุ่มยาดอกซีซัยคลินมีแนวโน้มเกิดอาการคลื่นไส้ได้มากกว่ากลุ่มอื่นๆ ขณะที่ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาเมโทเทรกเซทมีแนวโน้มเกิดอาการไม่พึงประสงค์มากกว่าผู้ป่วยในกลุ่มยาหลอก ในผู้ป่วยทั้งหมดไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงตลอดเวลาที่ทำการศึกษา

2.2 การเปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางห้องปฏิบัติการ พบว่าส่วนมากอยู่ในเกณฑ์ปกติสำหรับผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ และไม่มีความแตกต่างกันในระหว่างกลุ่มยา

2.3 การเปรียบเทียบผลการถ่ายภาพรังสีปอดพบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มยาดอกซีซัยคลินมีแนวโน้มเกิดภาวะ lung infiltration มากกว่ากลุ่มยาเมโทเทรกเซท และไม่พบในกลุ่มยาหลอก

การเปรียบเทียบประสิทธิผลของการรักษาด้วยยาดอกซีซัยคลิน ยาเมโทเทรกเซท และยาหลอกในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์นั้นพบว่า ไม่มีความแตกต่างกันในระยะเวลานับ 18 สัปดาห์ แต่มีแนวโน้มว่าประสิทธิผลของการรักษาด้วยยาดอกซีซัยคลินและยาเมโทเทรกเซทตามเกณฑ์ ACR20 ใกล้เคียงกัน และดีกว่ายาหลอก เช่นเดียวกับการตอบสนองในหัวข้อต่างๆ ตามเกณฑ์ ACR ในระหว่างที่ทำการศึกษาผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม ไม่พบว่ามีอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง แต่มีแนวโน้มการเกิดภาวะ lung infiltration ในผู้ป่วยกลุ่มยาดอกซีซัยคลินมากกว่ากลุ่มยาเมโทเทรกเซท ซึ่งควรทำการติดตามโอกาสเกิดภาวะการติดเชื้ออื่นๆ อย่างสม่ำเสมอ อย่างไรก็ตามควรมีการขยายระยะเวลาในการศึกษาออกไปอย่างน้อย 24 สัปดาห์ และเพิ่มขนาดกลุ่มตัวอย่าง เพื่อขยายแนวโน้มของผลการวิจัยดังกล่าว ในการวิจัยนี้ยังไม่สามารถสรุปประสิทธิผลของการรักษาด้วยยาดอกซีซัยคลินในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ได้อย่างชัดเจนเมื่อนำไปประยุกต์ใช้ทางเวชปฏิบัติ แต่จากผลการวิจัยครั้งนี้คาดว่ายาดอกซีซัยคลินสามารถให้ประโยชน์แก่ผู้ป่วยได้โดยการใช้เป็นยาร่วมแบบเพิ่ม (step up combination) กับยาคลอโรควินเป็นเวลาอย่างน้อย 18 สัปดาห์

3. ข้อเสนอแนะ

เนื่องจากการวิจัยในครั้งนี้มีข้อจำกัดหลายประการ จึงทำให้มีผลต่อผลการวิจัยที่ยังไม่ชัดเจน ดังนั้นเพื่อแก้ไขปัญหาดังกล่าว ผู้วิจัยมีข้อคิดเห็นเสนอแนะ ดังนี้

1. จำนวนกลุ่มตัวอย่างมีจำนวนจำกัด ซึ่งมีจำนวนเท่ากับขนาดกลุ่มตัวอย่างที่ได้คำนวณไว้ จึงควรเพิ่มจำนวนผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย แม้ว่าอาจจะต้องใช้เวลาในการคัดเลือกผู้ป่วยนานขึ้น หรืออาจจะเป็นการทำวิจัยร่วมกันระหว่างสถาบัน อย่างไรก็ตามในขณะที่ทำการศึกษาได้มีโครงการประกันสุขภาพถ้วนหน้า 30 บาท ของกระทรวงสาธารณสุข ทำให้มีผลกระทบต่อการศึกษาผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลราชวิถี เพราะว่ามีผู้ป่วยประมาณร้อยละ 50 ที่อาศัยอยู่ต่างจังหวัด นอกจากนี้โดยปกติผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในประเทศไทยมักได้รับการวินิจฉัยและการรักษาอย่างถูกต้องช้า เนื่องจากโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เป็นโรคที่มีการดำเนินโรคอย่างช้าๆ ในระยะแรก ผู้ป่วยมักจะไม่ทราบและมี

ความไม่เข้าใจจนทำให้มีผู้ป่วยจำนวนมากได้รับการรักษาอย่างไม่ถูกต้อง เช่น การรับประทานยาชุดหรือยาลูกกลอนเพื่อช่วยบรรเทาอาการปวด ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มีโอกาสเข้ารับการรักษาโดยตรงกับแพทย์โรคข้อนั้น มีสภาวะโรคที่อยู่ในระดับปานกลางถึงรุนแรงและมักมีระยะโรคนานเป็นปี ดังนั้นจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่จึงมีจำกัดทำให้มีผลต่อการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย

2. ผู้ป่วยมีความรุนแรงของโรคน้อยถึงปานกลาง ส่วนใหญ่ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยได้ถูกคัดเลือกผ่านเกณฑ์การวิจัยพอดิ ซึ่งทำให้ผู้ป่วยมีข้อมูลพื้นฐานต่ำเมื่อเทียบกับการวิจัยก่อนหน้านี้ อาจมีผลกระทบต่อ การเปลี่ยนแปลงค่าของตัววัดต่างๆ ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงน้อย นอกจากนี้ผู้ป่วยมีความคุ้นเคยกับโรค RA ซึ่งสามารถทนกับสภาวะโรคเรื้อรังนี้ได้เป็นเวลานาน ดังนั้นจึงควรที่จะปรับเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยให้สูงขึ้น

3. ระยะเวลาในการวิจัยสั้น แม้ว่าในการวิจัยก่อนหน้านี้จะรายงานว่าผลการรักษาจากยามีโนซัยคลินเริ่มมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่สัปดาห์ที่ 12 แต่เนื่องจากการวิจัยครั้งนี้มีข้อมูลพื้นฐานที่แตกต่างกับการวิจัยก่อนหน้านี้อยู่มาก ซึ่งทำให้ผลการวิจัยยังมีความแปรปรวนในสัปดาห์ที่ 12 และเริ่มเห็นผลการวิจัยชัดเจนขึ้นในสัปดาห์ที่ 18 แต่ยังไม่พบความแตกต่างกันทางสถิติ ดังนั้นจึงควรขยายเวลาในการวิจัยครั้งนี้เพื่อขยายผลให้ชัดเจนมากขึ้น

4. ควรทำการสุ่มผู้ป่วยตามระดับความรุนแรงของโรคมากกว่ายึดตามระยะของการเป็นโรคมามากกว่า 2 ปี หรือน้อยกว่า 2 ปี เนื่องจากในการวิจัยครั้งนี้มีจำนวนผู้ป่วยจำกัดและผู้ป่วยเกือบทั้งหมดมีระยะของโรคมามากกว่า 2 ปี จึงทำให้มีความคลาดเคลื่อนของระดับความรุนแรงของโรคในระหว่างที่ทำการสุ่มผู้ป่วยได้

5. ควรทำการเปรียบเทียบด้วยการวิเคราะห์ในในกลุ่มย่อย (subgroup analysis) ตามปัจจัยในข้อมูลพื้นฐานที่มีผลต่อความรุนแรงของโรค ได้แก่ ระยะเวลาของการเป็นโรค ระดับความรุนแรงของโรค รูมาตอยด์แฟกเตอร์ และรูปแบบยาที่ใช้ร่วมด้วย แต่ในการวิจัยครั้งนี้มีจำนวนผู้ป่วยจำกัดจึงไม่สามารถวิเคราะห์ได้

6. ควรให้ความสำคัญกับปริมาณการใช้ยาที่ช่วยบรรเทาอาการปวด และยากกลุ่ม NSAIDs เนื่องจากจะมีผลการประเมินประสิทธิผลของยาในหัวข้อ จำนวนข้อกดเจ็บ คะแนนอาการปวดข้อ คะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย และคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพได้

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

1. สุรศักดิ์ นิลกานูนวงศ์, และ กิตติ โตเต็มโชคชัยการ, บรรณาธิการ. โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ หน้า 1-72 กรุงเทพฯ: บริษัทช้วนน้ำพรีนติ้ง จำกัด, 2543.
2. สุพพัฒน์ ภักษา. Management of rheumatoid arthritis. วารสารโรคข้อและรูมาติซั่ม 11 No.4 (2543): 181-206.
3. Goronzy, J. J., Weyand, C. M., Anderson, R. J., and Paget, S. A. Rheumatoid arthritis. In J. H. Kilppel (ed.), Primer on the Rheumatic Diseases, 11th ed. pp.155-74. Tennessee: Quebecor Printing-Kingsport,1997.
4. Tak, P. P., Bresnihan, B. The pathogenesis and prevention of joint damage in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 43 No.12 (2000): 2619-33.
5. Cooper, S. M. Tetracycline. In S. Ruddy, E. D. Haris, and C. B. Sledgo (eds.), Kelley's Textbook of Rheumatology, 6th ed. pp.913-20. USA: W.B. saudners, 2001.
6. Golup, L. M., Suomalainen, K., and Sora, T. Host modulation with tetracyclines and their chemically modified analogues. Curr Opin Dent 2 (1992): 80-90.
7. Hanemaaijer, R., Sora, T., Konttinen, Y. T., et al. Matrix metalloproteinase-8 is express in rheumatoid synovial fibroblasts and endothelial cells. Regulation by tumor necrosis factor-alpha and doxycycline. J Bio Chem 272 No. 50 (1997): 31504-9.
8. Pruzanski, W., Greenwald, R. A., Street, I. P., Laliberte, F., et al. Inhibition of enzymatic activity of phospholipase A2 by minocycline and doxycycline. Biochem Pharmacol 44 No. 6 (1992): 1165-70.
9. Shilopov, B. V., Smith, G. N., Cole, A. A., et al. Differential patterns of response to doxycycline and transforming growth factor beta1 in the down-regulation of collagenases in osteoarthritis and normal human chondrocytes. Arthritis Rheum 42 No. 4 (1999): 719-27.
10. Lindy, O., Konttinen, Y. T., Sorsa, T., et al. Matrix metalloproteinase 13 (Collagenase 3) in human rheumatoid synovium. Arthritis Rheum 40 No. 8 (1997): 1391-99.
11. Smith, G. N., Mickler, E. A., Hasty, K. A., et al. Specificity of inhibition of matrix matalloproteinase activity by doxycycline. Arthritis Rheum 42 No. 6 (1999): 1140-6.
12. Greenwald, R. A., Golub, L. M., Lavietes, B., et al. Tetracycline inhibit human synovial collagenase in vivo and in vitro. J Rheumatol 14 No. 1 (1987):28-32.
13. O'Dell, J. R., Haire, C. E., Palmer, W., et al. Treatment of early rheumatoid arthritis with minocycline or placebo. Arthritis Rheum 40 No. 5 (1995): 842-8.
14. O'Dell, J. R., Palsen, G., Haire, C. E., et al. Treatment of early seropositive rheumatoid arthritis with minocycline. Arthritis Rheum 42 No. 8 (1999): 1691-5.

15. Kloppendurg, M., Breedveld, F. C., Terwiel, J. P., et al. Minocycline in active rheumatoid arthritis. A double blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 37 No. 5 (1994): 629-36.
16. Tilly, B. C., Alarcion, G.S., Heyse, S.P., et al. Minocycline in rheumatoid arthritis: A 48-week double blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 122 No. 2 (1995):81-9.
17. Langevitz, P., Bank, I., Zemer, D., et al. Treatment of resistance rheumatoid arthritis with minocycline: an open study. J Rheumatol 19 (1992):1502-4.
18. Breedveld, F. C., Dijkmans, B. A., and Mattie, H. Minocycline treatment for rheumatoid arthritis: an open dose finding study. J Rheumatol 17 (1990): 43-6.
19. Nordstrom, D., Lindy, O., Lauhio, A., et al. Anti-collagenolytic mechanism of action of doxycycline treatment in rheumatoid arthritis. Rheumtol Int 17 No. 5 (1998): 175-80.
20. Sreekanth, V. R., Handa, R., Wali, J. P., et al. Doxycycline in the treatment of rheumatoid arthritis – a pilot study. JAPI 48 No. 8 (2000): 804-7.
21. เล็ก ปริวิสุทธิ์. โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid Arthritis). ใน สุรวุฒิ ปรีชาานนท์ และ สุรศักดิ์ นิลกานวรงค์ (บรรณาธิการ). ตำราโรคข้อ. หน้า 29-47. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์เรือนแก้วการพิมพ์, 2538.
22. Brook, P. On living with rheumatoid arthritis [letter]. Med J Aust 155 (1991): 504.
23. Maisiak, R., Austin, J., and Heck, L. Health outcome of two telephone interventions for patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis. Arthritis Rheum 1996;39 (8):1391-9.
24. Arnett, F. C., Edworthy, S. M., Bloch, D. A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 31 No. 3 (1988):315-33.
25. Felson, D. T, Anderson, J. J., Boers, M., et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. Arthritis Rheum 36 No. 6 (1993): 729-40.
26. มนาธิป โอศิริ. Outcome Measure in Rheumatology. ใน รัตนาวดี ณ นคร, กิตติ โตเต็มโชคชัยการ และสมชาย อรรถศิลป์ (บรรณาธิการ), ฟื้นฟูวิชาการโรคข้อและรูมาตติซึม ประจำปี 2544. หน้า 11-54. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์เรือนแก้วการพิมพ์, 2544.
27. Kilppel, J. H. Criteria for determining progression, remission, and functional status of rheumatoid arthritis. In J.H. Kilppel (eds.), Primer on the Rheumatic Diseases. 11th ed. p. 454. Tennessee: Quebecor Printing-Kingsport, 1997.
28. Osiri, M., Deesomchok, U., and Tugwell, P. Evaluation of functional ability of Thai patients with rheumatoid arthritis by the use of a Thai version of the Health Assessment Questionnaire. Rheumatology 40 (2001): 555-8.

29. American College of Rheumatology ad hoc committee on clinical guidelines. Guideline for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 39 No. 5 (1996): 713-22.
30. ชารินี อัครวิเชียร. การติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยา (Adverse Drug Reaction Monitoring). ใน วีรวัธ อัครวิเชียร (บรรณาธิการ), เภสัชกรรมคลินิก Clinical Pharmacy. หน้า 152-79.ขอนแก่น: ขอนแก่นการพิมพ์, 2541.
31. อุดม วิเศษสุนทร, พรชิตา ชัยอำนาจ, ดุจใจ ชัยวานิชศิริ, และ กิตติ โดเต็มโชคชัยการ. คู่มือความรู้สำหรับประชาชน เรื่อง โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์. หน้า 1-73. กรุงเทพฯ: สมาคมโรคข้อแห่งประเทศไทย, 2542.
32. ไพจิตร อัครชนนบดี, รัตนาวดี ณ นคร, พัชรวิมล คุปต์นิรันดย์กุล, และ กิตติ โดเต็มโชคชัยการ. มารู้จักโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เพื่อชีวิตที่ห่างไกลความพิการ. หน้า 1-44. กรุงเทพฯ: เรือนแก้วการพิมพ์, 2544.
33. เต็มศรี ชำนาญกิจ. การศึกษาวิจัยเชิงทดลองและการใช้สถิติ. ใน ทัสสนี นุชประยูร, เต็มศรี ชำนาญกิจ (บรรณาธิการ), สถิติในวิจัยทางการแพทย์, พิมพ์ครั้งที่ 2. หน้า 139-202. กรุงเทพฯ: จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2541.
34. Lacy, C. F., Armstrong, L. L., Goldman, M. P., et al. Drug information handbook. 7th ed. pp. 397-9. Ohio: lexi-comp, 1999-2000.
35. กัลยา วานิชย์บัญชา. การใช้ SPSS for Windows ในการวิเคราะห์ข้อมูล เวอร์ชัน 7-10. พิมพ์ครั้งที่ 3. หน้า 509-25. กรุงเทพฯ: ซี เค แอนด์ เอส โฟโต้สติูดิโอ, 2544.
36. McCall, R. B., Kagan, J. Nonparametric Technique. In R. B. Mc Call, J. Kagan (eds.), Fundamental Statistics for Behavioral Sciences. 6th ed. pp.359-85. USA: harcourt brace collage publishers, 1994.
37. American College of Rheumatology ad hoc committee on clinical guidelines. Guideline for the management of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 39 No. 5 (1996): 713-22.
38. Sande, M. A., Mandell, G. L. Antimicrobial agents. Tetracyclines. In A Gilman , L. S. Goodman, and T. W. Rall (eds.), Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 7th ed. pp.1170-9. NY: macmillan publishing, 1986.
39. Mottonen, T., Hannonen, P., et al. Interstitial flora in early RA. Br J Rheumatol 33 No. 11 (1994): 1030-8.
40. Rook, G. A. W., Lydyard, P. M., and Stanford, J. L. A reappraisal of the evidence that rheumatoid arthritis and several other idiopathic diseases are low bacterial infection. Ann Rheum Dis 52 suppl (1993): S30-8.
41. Breedveld, F. C., Trentham, D. E. Suppression of collagen and adjuvant arthritis by a tetracycline (abstr). Arthritis Rheum 31 suppl 1 (1988): R3.

42. Gilbertson-Beadling, S., Powers, E. A., Stamp-Cole, M., et al. The tetracycline analogues minocycline and doxycycline inhibit angiogenesis in vitro by a non-metalloproteinase-dependent mechanism. *Cancer Chemother Pharmacol* 36 (1995): 418-24.
43. Yu, L. P., Smith, G. N., Hasty, K. A., Brandt, K. D. Doxycycline inhibits type XI and of gelatinase. *J Rheumatol* 18 (1991): 1450-2.
44. Forsgen, A., Schmeling, D., Quie, P. G. Effect of tetracycline on the phagocytic function of human leukocytes. *J Infect Dis* 130 (1974): 412-5.
45. Sewell, K. L., Fury, E., Dynesius-Trentham, R., Tomy, K., and Trentham, D. E. Evidence that minocycline suppresses collagen and adjuvant arthritis by altering the expression of T cell derived, collagen binding protein (abstr). *Arthritis Rheum* suppl 32 (1989): D44.
46. Martin, R. R., Warr, G. A., Couch, R. B., Yeager, H., and Knight, V. Effects of tetracyclines on leucotaxis. *J Infect Dis* 129 (1974): 110-6.
47. Gabler, W. L., and Creamer, H. R. Suppression of human neutrophil function by tetracyclines. *J Periodontol Res* 26 (1991): 52-7.
48. Gearing, A. J. H., Beckett, P., Christodoulou, M., et al. Regulation of tumor necrosis factor- α processing by a metalloproteinase inhibitor. *Nature* 370 (1994): 555-7.
49. Mc Geehan, G. M., Becherer, J. D., Bast, R. C., et al. Regulation of tumor necrosis factor- α processing by a metalloproteinase inhibitor. *Nature* 370 (1994): 558-61.
50. Ritchin, C. T., Haas-Smith, Shacwrtz, E. M., Greenwald, R. A. Minocycline but not doxycycline upregulates IL-10 production in human synoviocytes, mononuclear cells and synovial explants [Abstr]. *Arthritis Rheum* 43 suppl9 (2000): S345.
51. Kloppenburg, M., Verweij, C. L., Miltenburg, A. M., et al. The influence of tetracyclines on T cell activation. *Clin Exp Immunol* 102 (1995): 635-41.
52. Van Barr, H. M., Van de Kerkhof, P. C., Mier, P. D., Happle, R. Tetracyclines are potent scavengers of the superoxide radical [letter]. *Br J Dermatol* 117 (1987):131-2.
53. Pruzanski, W., Greenwald, R. A., Street, I. P., et al. Inhibition of enzymatic activity of phospholipase A_2 by minocycline and doxycycline. *Biochem Pharmacol* 44 (1992):1165-70.
54. Attur, M. G., Patel, R. N., Patel, P. D., et al. Tetracycline up-regulates COX-2 expression and prostaglandin E_2 production independent of its effect on nitric oxide. *J Immunol* 162 (1999): 3160-7.

55. Langevitz, P., Livneh, A., Bank, I., and Pras, M. Benefits and risks of minocycline in RA. *Drug Safety* 22 No. 5 (2000): 495-14.
56. Bluhm, G. B., Sharp, J. T., Tilley, B. C., et al. Radiographic results from the minocycline in rheumatoid arthritis (RA) trial. *J Rheumatol* 24 (1997): 1295-302.
57. Kloppenburg, M., Mattie, H., Douwee, N., et al. Minocycline in the treatment of rheumatoid arthritis: Relationship of serum concentration to efficacy. *J Rheumatol* 22 (1995): 611 -6.
58. American College of Rheumatology subcommittee on rheumatoid arthritis guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 46 No. 3 (2002): 328-46.
59. O'Dell, J. R., Blakely, K. W., Mallek, J. A., et al. Treatment of early seropositive rheumatoid arthritis a two-year, double-blind comparison of minocycline and hydroxychloroquine. *Arthritis Rheum* 44 No.10 (2002): 2235-41.
60. St.Clair, E. W., Wilkison, W. E., Pisetsky, D. S., et al. The effects of intravenous doxycycline therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 44 No. 5 (2001): 1043-7.
61. Van der Laan, W., Molenaar, E., Roday, K., et al. Lack of effect doxycycline on disease activity and joint damage in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 28 (2001): 1967-4.
62. อุษาศิริ ศรีสกุล. การใช้ยารักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ณ โรงพยาบาลราชวิถี. รายงานวิทยานิพนธ์พิเศษทางเภสัชกรรม [เอกสารไม่ตีพิมพ์]. กรุงเทพมหานคร: ภาควิชาเภสัชกรรม จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2544.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก

ความหมายของนิยามศัพท์เพิ่มเติม

เกณฑ์การวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ของ American Collage of Rheumatology พ.ศ. 2530⁽¹⁾

American Collage of Rheumatology (ACR) criteria for the classification of rheumatoid arthritis revised 1987²⁴

เกณฑ์ในการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์นี้มีความจำเพาะร้อยละ 89 มีความไวในการวินิจฉัยโรคร้อยละ 91-94 ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เมื่อมีคุณสมบัติอย่างน้อย 4 ใน 7 ข้อ โดยที่เกณฑ์ในหัวข้อ 1-4 จะต้องเป็นอย่างน้อย 6 สัปดาห์

เกณฑ์	คำจำกัดความ
1. ข้อฝืดข้อแข็งในตอนเช้า	ข้อฝืดข้อแข็งที่ข้อและรอบข้อเป็นเวลาอย่างน้อย 1 ชั่วโมง ก่อนที่จะดีขึ้นเต็มที่
2. ข้ออักเสบ 3 ข้อหรือมากกว่า	อย่างน้อยมี 3 ข้อ ที่เป็นพร้อมกัน มีข้อบวมจากเยื่อข้อ และมีน้ำไขข้อ (ไม่ใช่เกิดจากกระดูกงอก) สังเกตโดยแพทย์ เป็นที่ข้อ 14 ตำแหน่ง ได้แก่ ข้อกลางนิ้วมือ ข้อโคนนิ้วมือ ข้อมือ ข้อศอก ข้อเข่า ข้อเท้า และข้อโคนนิ้วเท้า (ซ้าย-ขวา ของร่างกาย)
3. ข้ออักเสบของบริเวณข้อมือ	มีข้ออักเสบอย่างน้อย 1 ข้อ โดยมีลักษณะบวมในตำแหน่ง ข้อมือ ข้อโคนนิ้วมือ หรือข้อกลางนิ้วมือ
4. ข้ออักเสบทั้ง 2 ข้าง มีลักษณะแบบสมมาตร	มีข้ออักเสบในตำแหน่งเดียวกัน ทั้ง 2 ข้างของร่างกาย (เป็น 2 ข้างของข้อกลาง นิ้วมือ ข้อโคนนิ้วมือ ข้อโคนนิ้วเท้า) ก็เป็นที่ยอมรับได้ โดยไม่ต้องมีสมมาตรของ 2 ข้างแบบสมบูรณ์
5. ปุ่มรูมาตอยด์ (rheumatoid nodules)	ปุ่มได้ผิวหนังเหนือในตำแหน่งที่มีกระดูกเด่น (bony prominent) หรือเป็นบริเวณผิวหนังด้าน extensor หรือใน juxta-articular regions สังเกตโดยแพทย์
6. รูมาตอยด์แฟกเตอร์ในเลือด	ตรวจพบรูมาตอยด์แฟกเตอร์ในเลือดในปริมาณที่มากผิดปกติ ด้วยวิธีการตรวจใดก็ตามที่เมื่อตรวจในคนปกติแล้วให้ผลบวกลดกว่าร้อยละ 5
7. การเปลี่ยนแปลงทางด้านภาพถ่ายรังสี	มีการเปลี่ยนแปลงที่เข้าได้กับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เมื่อถ่ายภาพรังสีข้อมือ ซึ่งรวมถึงการกร่อนแหวง (erosions) ของกระดูก หรือการที่เนื้อกระดูกที่อยู่ใกล้ข้อสูญเสียแคลเซียม (การเปลี่ยนแปลงที่เป็นลักษณะกระดูกและข้ออักเสบไม่เป็นที่ยอมรับ)

การตอบสนองต่อการรักษาตามเกณฑ์ของ ACR แบ่งเป็น ACR 20, 50, 70 มีเกณฑ์ ดังนี้²⁶

American Collage of Rheumatology definition of 20, 50, and 70 percent improvement (ACR 20, ACR50, and ACR70)

ACR 20 คือ มีจำนวนข้อที่กดเจ็บ และจำนวนข้อที่บวมลดลงอย่างน้อยร้อยละ 20 เมื่อเทียบกับก่อนรักษา ร่วมกับมีการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 20 ของตัววัดเหล่านี้อย่างน้อย 3 ใน 5 ตัววัด ได้แก่ อาการปวด การประเมินสภาพทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วยและแพทย์ผู้ตรวจ สภาวะทางสุขภาพที่วัดโดยแบบ สอบถาม HAQ (Health Assessment Questionnaire) และ ESR หรือ CRP สำหรับ ACR 50 กับ ACR 70 คือ มีการเปลี่ยนแปลงของตัววัดเหล่านี้้อยอย่างน้อยร้อยละ 50 และ 70 ตามลำดับ

เกณฑ์การวินิจฉัยระดับความรุนแรงของโรค ของ American Collage of Rheumatology²⁷

American Collage of Rheumatology (ACR) criteria for classification of functional status in rheumatoid arthritis

Class I	สามารถปฏิบัติกิจวัตรประจำวันตามปกติได้อย่างสมบูรณ์ (การดูแลตนเอง, การทำงาน และงานอดิเรก)*
Class II	มีความสามารถในการดูแลตนเอง และทำงานได้ตามปกติ แต่มีความสามารถจำกัดในการ ทำกิจกรรมอดิเรก
Class III	มีความสามารถในการดูแลตนเอง แต่มีความสามารถจำกัดในการทำงาน และกิจกรรมอดิเรก
Class IV	มีความสามารถจำกัดในการดูแลตนเอง, การทำงาน และกิจกรรมอดิเรก

*การดูแลตนเอง: เช่น การแต่งตัว, รับประทานอาหาร, อาบน้ำ และเข้าห้องน้ำ การทำงาน: เช่น การทำงานในอาชีพตนเอง, เรียนหนังสือ และการทำงานบ้าน
งานอดิเรก: เช่น สันทนาการ และกิจกรรมยามว่าง

เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะโรคสงบ ของ American Collage of Rheumatology²⁷

American Collage of Rheumatology (ACR) criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis

เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะโรคสงบ ของ American Collage of Rheumatology นั้นผู้ป่วยจะต้องมีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์อย่างน้อย 5 ข้อ จาก 6 ข้อ เป็นเวลาติดต่อกันไม่ต่ำกว่า 2 เดือน ดังนี้

1. ข้อฝืดข้อแข็งในตอนเช้าเป็นเวลาไม่เกิน 15 นาที
2. ไม่มีอาการข้อล้า
3. ไม่มีอาการปวดข้อ (โดยการซักประวัติ)
4. ไม่มีอาการข้อกดเจ็บ หรือ ปวดขณะเคลื่อนไหว
5. ไม่มีอาการบวมของเยื่อข้อ หรือ เอ็นรอบข้อ
6. ESR (Westergren method) มีระดับน้อยกว่า 30 มม./ชม. สำหรับผู้หญิง และ น้อยกว่า 20 มม./ชม. สำหรับผู้ชาย

เกณฑ์การประเมินภาวะโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะกำเริบ^{13,19}

Active rheumatoid arthritis criteria

เกณฑ์การประเมินภาวะโรคกำเริบ ผู้ป่วยจะต้องมีคุณสมบัติเข้าตามเกณฑ์อย่างน้อย 3 ข้อ ใน 4 ข้อ ดังนี้

1. มีจำนวนข้อที่กดเจ็บมากกว่า 6 ข้อ
2. มีจำนวนข้อที่บวมมากกว่า 3 ข้อ
3. มีอาการข้อฝืดข้อแข็งในตอนเช้าเป็นเวลานานกว่า 45 นาที
4. มีระดับ ESR ไม่ต่ำกว่า 28 มม./ชม. หรือ ระดับ CRP ไม่ต่ำกว่า 15 มก./ล.

การตอบสนองในระยะเฉียบพลันของการอักเสบในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์^{1,26}

Acute phase reactant

การตอบสนองในระยะเฉียบพลันของการอักเสบในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ประกอบด้วย ESR และ CRP อัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง (*Erythrocyte Sedimentation Rate; ESR*) เป็นการวัดอัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง โดยทั่วไปอัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดงสัมพันธ์กับความรุนแรงของข้ออักเสบ อย่างไรก็ตามมีความแปรปรวนตามผู้ป่วยแต่ละคน ซึ่งสามารถนำมาใช้ติดตามผู้ป่วยได้ *C-reactive protein (CRP)* มีความสัมพันธ์กับจำนวนข้อที่เป็น, อุณหภูมิของร่างกาย และระดับ ESR ขณะที่ระดับ CRP จะกลับสู่ปกติทันทีที่ได้รับการรักษาและมีการตอบสนองต่อการรักษา สามารถตรวจพบระดับ CRP สูงกว่าปกติทุกรายที่ยังมีอาการทางคลินิก และขึ้นลงขนานกับ activity ของโรค CRP ช่วยในการพยากรณ์โรคและเลือกกลุ่มยาที่นำมาใช้รักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

รูมาตอยด์แฟกเตอร์¹

Rheumatoid factor, RF

รูมาตอยด์แฟกเตอร์ คือ ออโตแอนติบอดี (autoantibodies) ที่มีปฏิกริยากับส่วนที่เป็น antigenic determinant บน Fc fragment ของ อิมมูโนโกลบูลิน (immunoglobulin G; IgG) เดิมพบ autoantibodies เป็น IgM (IgM-RF) ต่อมาพบว่า เป็น IgA-RF, IgG-RF และ IgE-RF ได้ ในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ พบรูมาตอยด์แฟกเตอร์ ในเลือดได้ประมาณร้อยละ 60-85 เกิดจาก IgM-RF มีปฏิกริยากับ IgG ซึ่งการพบรูมาตอยด์แฟกเตอร์ที่จำเพาะต่อต่อ IgG₃ อาจสัมพันธ์กับลักษณะของโรคที่รุนแรง

กลุ่มเอนไซม์ แมทริกซ์ เมทอลโลโปรตีน^{5,10}

Matrix metalloproteinases enzymes, MMPs

กลุ่มเอนไซม์ แมทริกซ์ เมทอลโลโปรตีน ถูกสร้างได้จาก มาโครฟาจ นิวโทรฟิล เซลล์เยื่อข้อ และไฟโบรบลาสต์ โดยผ่านการกระตุ้นจาก ที ลิมโฟไซต์ และ บี ลิมโฟไซต์ มีคุณสมบัติในการย่อยกระดูกและกระดูกอ่อน ซึ่งแบ่งออกเป็น 4 กลุ่มย่อยตามชื่อเอนไซม์ ได้แก่ กลุ่มคอลลาจีเนส (Collagenase) ประกอบด้วย Collagenase -1 (Interstitial or Fibroblast type; MMP-1), Collagenase-2 (Neutrophil type; MMP-8), Collagenase-3 (MMP-13) กลุ่มเจลาติเนส (Gelatinase or Type-4 Collagenase; MMP-2) กลุ่มสโตรโมอีไลซิน (stromelysins; MMP-3) ประกอบด้วย Matrimysin และ Macrophage metalloelastase และกลุ่ม Membrane-type matrix metalloproteinases

ยาด้านรูมาติซึมที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค¹

Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs)

ยาด้านรูมาติซึมที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคสำหรับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ คือ ยาที่สามารถปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เป็นยาที่สามารถทำให้โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ชะลอการดำเนินโรค ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ คลอโรควิน (chloroquine), ไฮดรอกซีคลอโรควิน (hydroxychloroquine), ซัลฟาซาลาซีน (sulfasalazine), เกลือทองชนิดฉีด (myocrisin), เกลือทองชนิดรับประทาน (auranofin), เพนิซิลลามีน (penicillamine), เมโทเทรกเซท (methotrexate), เอซาไธโอพรีน (azathioprine), ไซโคลฟอสฟาไมด์ (cyclophosphamide), คลอแรมบูซิล (chlorambucil), ไซโคลสปอริน (cyclosporin) และ เลฟลูนามิด (leflunamide) ยากลุ่มนี้เป็นยาที่ออกฤทธิ์ช้า ต้องการเวลาเป็นสัปดาห์หรือเป็นเดือนก่อนเห็นผลการตอบสนองของยา



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ข

แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย

--	--

กลุ่มที่ เลขที่

HN.....ชื่อ-สกุล.....ที่อยู่.....
เบอร์โทรศัพท์ที่ติดต่อดี.....

ส่วนที่ 1: ข้อมูลทั่วไป

- | | | | |
|---|--|----------------------------|--------------------------|
| 1. เพศ | (1) ชาย | (2) หญิง | <input type="checkbox"/> |
| 2. อายุ..... ปี | | | <input type="checkbox"/> |
| 3. สถานภาพ | (1) โสด | (2) สมรส | <input type="checkbox"/> |
| | (3) หม้าย | (4) แยกกันอยู่ หรือ อพยพ | |
| 3. การศึกษาสูงสุด | (1) ไม่ได้เรียน อ่านไม่ออก | (2) ไม่ได้เรียน แต่อ่านออก | <input type="checkbox"/> |
| | (3) ประถมศึกษา | (4) มัธยมศึกษาตอนต้น | |
| | (5) มัธยมศึกษาตอนปลาย | (6) อนุปริญญา | |
| | (7) ปริญญาตรี | (8) สูงกว่าปริญญาตรี | |
| | (9) อื่น ๆ | | |
| 4. อาชีพปัจจุบัน | (1) ไม่ได้ทำงาน | (2) รัฐวิสาหกิจ | <input type="checkbox"/> |
| | (3) รับจ้าง | (4) ค้าขาย | |
| | (5) อื่น ๆ | | |
| 5. รายได้ต่อเดือน | (1) ไม่มีรายได้ | (2) ต่ำกว่า 5,000 | <input type="checkbox"/> |
| | (3) 5,000-10,000 บาท | (4) 10,001-15,000 บาท | |
| | (5) 15,001-20,000 บาท | (6) มากกว่า 20,001 บาท | |
| | (7) อื่น ๆ | | |
| 6. สิทธิในการรักษา | (1) จ่ายเอง | (2) เบิกได้ | <input type="checkbox"/> |
| | (3) ฟรี | | |
| | (4) อื่น ๆ | | |
| 7. มีผู้ดูแลการรับประทานยา ใช้น้ำที่บ้านหรือไม่ | (1) ไม่มี หยิบทานเอง | | <input type="checkbox"/> |
| | (2) มี เป็น.....ช่วยจัดยาแต่หยิบยาทานเอง | | |
| | (3) มี เป็น.....ช่วยจัดและส่งยาให้ทาน | | |
| | (4) อื่น ๆ | | |

8. ผลรวมตอยด์แฟกเตอร์ (...../...../.....)
- (1) ผลบวก (2) ผลลบ
9. ระยะเวลาของการเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ปี
- (1) น้อยกว่า 2 ปี (2) มากกว่า 2 ปี
10. ระดับความรุนแรงของโรค
- (1) I (2) II
- (3) III (4)
11. โรคอื่นที่เป็นร่วมด้วย

ส่วนที่2: ผลการตอบสนองทางคลินิกและห้องปฏิบัติการ

หัวข้อ	สัปดาห์ที่0	สัปดาห์ที่6	สัปดาห์ที่12	สัปดาห์ที่18
1. น้ำหนักตัว (กก.)				
2. อุณหภูมิร่างกาย (เซลเซียส)				
3. ความดันโลหิต (มม.ปรอท)				
4. ชีพจร (ครั้ง/นาที)				
4. ภาพถ่ายรังสีปอด		-	-	
5. การตรวจตา		-	-	
6. การตรวจร่างกาย				
7. CRP (มก./ล.)				
8. ESR (มม./ชม.)				
9. SCr (0.5-2.0 มก./ดล.)				
10. BUN (5-20 มก./ดล.)				
11. CICr (95-120 มม./นาที)				
12. SGOT (20-48 IU/L)				
13. SGPT (10-35 IU/L)				
14. Alk Phos (35-130 U/L)				
15. GGT (0-65 U/L)				
16. Albumin / Globulin				
17.Total bilirubin / Direct bilirubin				
18. Hemoglobin (12.16.5 ก./ดล.)				
19. Hematocrit (36-50 %)				
20. WBC (3800-10500 มม3)				
21. Platelet (150-450 มม3)				

ส่วนที่3: ยาที่ใช้และการติดตามความร่วมมือในการใช้ยา

ยาที่ใช้	สัปดาห์ที่0			สัปดาห์ที่6			สัปดาห์ที่12			สัปดาห์ที่18		
	ก	ข	ค	ก	ข	ค	ก	ข	ค	ก	ข	ค
1. DMARD-a 1 tab BID												
2. DMARD-b 3 tab / week (q Saturday)												
3. Folic acid (5mg) 1 tab OD												
4. NSAID												
5. Chloroquine (250mg) 1 tab OD												
6. Prednisolone (5mg) ($\leq 10\text{mg/d}$)												
7.1 Paracetamol (500mg) 1-2 tab PRN for pain q 4-6 hr ($\leq 4 \text{ g /d}$)												
7.2 Tylenol with codeine 1-2 tab PRN for pain q 4-6 hr ($\leq 12 \text{ tab/d}$)												
8.												
9.												
10.												
11.												
12.												
13.												
14												
15.												

ก: ได้รับยา (/), หยุดยา (-)

ข: จำนวนเม็ดยาที่ได้รับ (เม็ด)

ค: จำนวนเม็ดยาที่เหลือ (เม็ด)

ส่วนที่4: อาการอันไม่พึงประสงค์

อาการที่สงสัย / ผลการประเมินตามเกณฑ์ Naranjo's algorithm	สัปดาห์ที่0	สัปดาห์ที่6	สัปดาห์ที่12	สัปดาห์ที่18
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				

ภาคผนวก ค

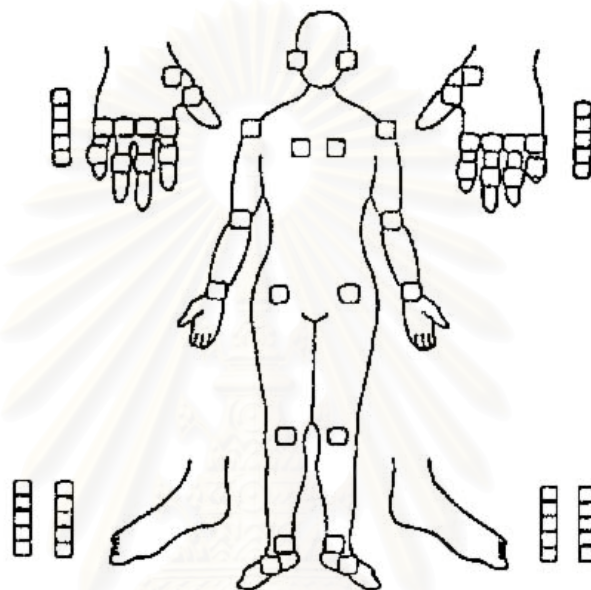
--	--

แบบประเมินจำนวนข้อที่กดเจ็บ และ จำนวนข้อที่บวม

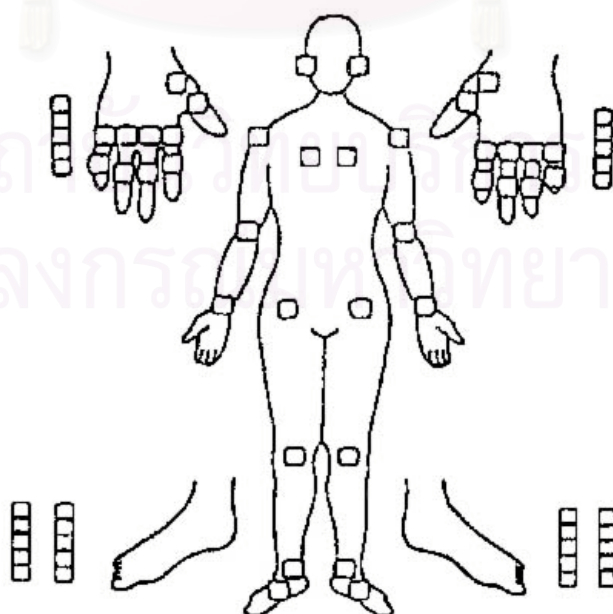
กลุ่มที่ เลขที่

HN.....ชื่อ-สกุล.....อายุ.....ปี สัปดาห์ที่..... (...../...../.....)

จำนวนข้อที่บวม



จำนวนข้อที่กดเจ็บ



ภาคผนวก ง

--	--

แบบสอบถามประเมินสุขภาพ

กลุ่มที่ เลขที่

HN.....ชื่อ-สกุล.....อายุ.....ปี สัปดาห์ที่..... (...../...../.....)

คุณหมอตกลงการทราบว่า ความเจ็บป่วยจากโรคข้อ ทำให้ท่านมีกิจวัตรประจำวันเปลี่ยนแปลงไปจากเดิมอย่างไร
 กาเครื่องหมาย X ลงในวงกลมข้อที่ตรงกับกิจกรรมของท่านมากที่สุด ในช่วง 7 วันที่ผ่านมา

กิจกรรม	ทำได้ อย่างสบาย (0)	ทำได้แต่ ค่อนข้างลำบาก (1)	ทำได้ ลำบากมาก (2)	ทำไม่ได้ (3)
การแต่งตัว				
1. แต่งตัวใส่เสื้อผ้าได้เอง รวมถึงติด กระดุมได้เอง	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. สระผมได้เอง	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
การลุกขึ้น				
1. ลุกขึ้นยืนจากเก้าอี้ที่ไม่มีเท้าแขน	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. ล้มตัวลงนอน หรือ ลุกขึ้นจากเตียงได้	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. นั่งไหว้พระ (นั่งราบกับพื้น)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
การกินอาหาร และการทำครัว				
1. หั่นอาหารด้วยมีด	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. ชกแก้วน้ำ (ที่มีน้ำเต็ม) ขึ้นดื่มเอง	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. เปิดกระป๋องอาหาร หรือ น้ำอัดลมเอง	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
การเดิน				
1. เดินนอกบ้านบนพื้นราบ	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. เดินขึ้นบันได 5 ชั้น	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
กาเครื่องหมาย X ลงในวงกลมหน้า เครื่องมือ หรือ เครื่องช่วย ที่ใช้เป็นประจำ <input type="radio"/> ไม่เท่า <input type="radio"/> เครื่องมือที่ช่วยในการแต่งตัว เช่น <input type="radio"/> วอล์คเกอร์ <input type="radio"/> ตะขอเกี่ยวกระดุม ซ้อนรองรองเท้าข้ามยาว <input type="radio"/> ไม้นันรักแร้ <input type="radio"/> เก้าอี้ที่ทำพิเศษ <input type="radio"/> รถเข็น <input type="radio"/> อื่น ๆ (ระบุ:) กาเครื่องหมาย X ลงในวงกลมหน้ากิจกรรมที่ท่านต้องอาศัย ความช่วยเหลือจากบุคคลอื่น <input type="radio"/> การแต่งตัว <input type="radio"/> การกิน และ การทำครัว <input type="radio"/> การลุกขึ้น <input type="radio"/> การเดิน				

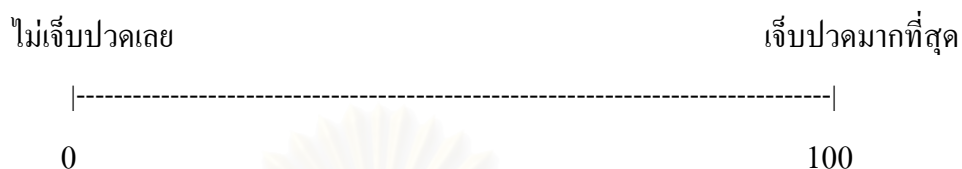
การเครื่องหมาย X ลงในวงกลมข้อที่ตรงกับกิจกรรมของท่านมากที่สุด ในช่วง 7 วันที่ผ่านมา

กิจกรรม	ทำได้ อย่างสบาย (0)	ทำได้แต่ ค่อนข้างลำบาก (1)	ทำได้ ลำบากมาก (2)	ทำไม่ได้ (3)
การทำความสะอาดร่างกาย				
1. ฟอกสบู่ทั่วตัว รวมทั้งเช็ดตัวให้แห้งเอง	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. ยกขันน้ำราดตัวได้ หรืออาบน้ำฝักบัวได้	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. นั่ง-ลุกขึ้น จาก โถส้วมเอง	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
การเอื้อมหยิบของ				
1. เอื้อมมือหยิบของหนัก 2 กิโล จากตู้ที่อยู่เหนือศีรษะได้เอง	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. ก้มลงหยิบของบนพื้นได้	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
การจับ-กำ				
1. เปิดประตูลงขันตัวเอง	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. เปิดฝาขวด (ขวดแยม, โยเกิร์ต) ได้	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. หมุนเปิด-ปิดก๊อกน้ำได้	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. บิดผ้า เวลาซัก	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
กิจกรรมอื่น ๆ				
1. ไปซื้อของที่ตลาด	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. เข้า-ออกรถยนต์ หรือ ขึ้นรถ-ลงรถเมล์	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. กวาดบ้าน ถูบ้าน	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
การเครื่องหมาย X ลงในวงกลมหน้า เครื่องมือ หรือ เครื่องช่วย ที่ใช้เป็นประจำ <input type="radio"/> เก้าอี้เจาะช่องสำหรับนั่งถ่าย <input type="radio"/> แปรงอาบน้ำมีด้ามยาว <input type="radio"/> ที่เปิดขวด <input type="radio"/> ไม้ด้ามยาว ไม้เขี่ยของที่เอื้อมไม่ถึง <input type="radio"/> ราวจับข้างโถส้วม <input type="radio"/> อื่น ๆ (ระบุ:) 				
การเครื่องหมาย X ลงในวงกลมหน้า กิจกรรมที่ท่านต้องอาศัย ความช่วยเหลือจากบุคคลอื่น <input type="radio"/> การทำความสะอาด <input type="radio"/> การจับ-กำ <input type="radio"/> การเอื้อมหยิบของ <input type="radio"/> กิจกรรมอื่น ๆ 				

คุณหมอยังต้องการทราบว่า ท่านมีอาการปวด มาก-น้อย แค่ไหน จากโรคข้อที่เป็นอยู่

ความเจ็บปวดข้อ จากโรคที่เป็นอยู่ มีมาก-น้อย ในช่วง 7 วันที่ผ่านมา

กาเครื่องหมาย **X** ลงบนเส้นข้างล่างนี้ ที่ตรงกับความเจ็บปวดของข้อ



กาเครื่องหมาย **X** ลงในวงกลม หน้าข้อที่ตรงกับความเจ็บปวดข้อที่เป็นอยู่มากที่สุด

- 1. ไม่เจ็บปวดเลย
- 2. เจ็บปวดบ้าง
- 3. เจ็บปวดปานกลาง
- 4. เจ็บปวดค่อนข้างมาก
- 5. เจ็บปวดมากที่สุด

กาเครื่องหมาย **X** ลงบนเส้นข้างล่างนี้ ที่ตรงกับสภาพทั่วไปทั้งหมด ของโรคข้ออักเสบ



กาเครื่องหมาย **X** ลงในวงกลม หน้าข้อที่ตรงกับสภาพทั่วไปทั้งหมด ของโรคข้ออักเสบ

- 1. ดีมาก
- 2. ดี
- 3. พอใช้
- 4. แย่
- 5. แย่มาก

ภาคผนวก จ

แบบประเมินสถานะทั่วไปของโรคโดยแพทย์

--	--

กลุ่มที่ เลขที่

HN.....ชื่อ-สกุล.....อายุ.....ปี สัปดาห์ที่..... (...../...../.....)

การเครื่องหมาย X ลงบนเส้นข้างล่างนี้ ที่ตรงกับสภาพทั่วไปทั้งหมด ของโรคข้ออักเสบ



การเครื่องหมาย X ลงในวงกลม หน้าข้อที่ตรงกับสภาพทั่วไปทั้งหมด ของโรคข้ออักเสบ

- 1. ดีมาก
- 2. ดี
- 3. พอใช้
- 4. แย่
- 5. แย่มาก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก จ

--	--

แบบสรุปผลการประเมินการตอบสนองตามเกณฑ์ของ ACR

กลุ่มที่ เลขที่

HN.....ชื่อ-สกุล.....อายุ.....ปี เบอร์โทรศัพท์.....

หัวข้อ	สัปดาห์ที่0			สัปดาห์ที่6			Wk6-0	
								%
1. จำนวนข้อที่กดเจ็บ								
2. จำนวนข้อที่บวม								
3. การประเมินอาการปวด	VAS	LKS	SUM	VAS	LKS	SUM		
4. การประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย								
5. การประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์								
6. การประเมินสภาวะสุขภาพ								
7.1 ระดับ ESR								
7.2 ระดับ CRP								

หัวข้อ	สัปดาห์ที่12			Wk12-0		สัปดาห์ที่18			Wk18-0	
					%					%
1. จำนวนข้อที่กดเจ็บ										
2. จำนวนข้อที่บวม										
3. การประเมินอาการปวด	VAS	LKS	SUM			VAS	LKS	SUM		
4. การประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย										
5. การประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์										
6. การประเมินสภาวะสุขภาพ										
7.1 ระดับ ESR										
7.2 ระดับ CRP										

VAS: Visual Analog Scale

LKS: Likert Scale

SUM: Summation

ภาคผนวก ข

--	--

กลุ่มที่ เลขที่

แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากยา

ตามเกณฑ์ Naranjo's algorithm

HN.....ชื่อ-สกุล.....อายุ.....ปี เบอร์โทรศัพท์.....

อาการที่สงสัย.....ในสัปดาห์ที่.....(...../...../.....)

ยาที่สงสัย.....

คำถาม	ใช่	ไม่ใช่	ไม่ทราบ	คะแนน
1. เคยมีรายงานที่สรุปแน่นอนถึงอาการเช่นนี้จากยานี้มาก่อน	+1	0	0	
2. อาการไม่พึงประสงค์นั้นเกิดขึ้นภายหลังผู้ป่วยได้รับยาที่สงสัยนั้น	+2	-1	0	
3. อาการไม่พึงประสงค์นั้นบรรเทาลงเมื่อหยุดยาที่สงสัย หรือเมื่อมีการให้ specific antagonist	+1	0	0	
4. อาการไม่พึงประสงค์นั้นกลับเป็นซ้ำเมื่อใช้ยานั้นอีก	+2	-1	0	
5. อาจมีสาเหตุอื่นนอกเหนือจากยาที่สงสัย ซึ่งเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยมีอาการไม่พึงประสงค์นั้น	-1	+2	0	
6. เมื่อทดลองให้ยาหลอก (placebo) แก่ผู้ป่วย อาการไม่พึงประสงค์นั้นหายไปหรือไม่	-1	+1	0	
7. มีการวัดระดับยาในเลือดหรือใน body fluid อื่นและค่าดังกล่าวแสดงถึงระดับที่เป็นพิษ	+1	0	0	
8. อาการไม่พึงประสงค์นั้นรุนแรงเมื่อมีการเพิ่มขนาดยาและ/หรืออาการไม่พึงประสงค์นั้นลดความรุนแรงลงเมื่อลดขนาดยาลง	+1	0	0	
9. ผู้ป่วยเคยแสดงอาการไม่พึงประสงค์เช่นนี้มาก่อนในอดีตเมื่อใช้ยาที่สงสัยหรือเมื่อใช้ยาที่คล้ายกัน	+1	0	0	
10. สามารถยืนยันอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวได้ด้วย objective evidence บางอย่าง	+1	0	0	

คะแนนรวม > 9 = definite
 5-8 = probable
 1-4 = possible
 < 0 = doubtful หรือ unlikely

อาการที่สงสัย..... จากยา..... มีคะแนนรวม..... อยู่ในระดับ.....

ภาคผนวก ข

เอกสารแสดงรายละเอียดเกี่ยวกับงานวิจัยและ ใบยินยอมสำหรับผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัย

HN.....ชื่อ-สกุล.....อายุ.....ปี เบอร์โทรศัพท์ที่ติดต่อได้.....

ชื่อโครงการวิจัย: การเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยในระยะสั้นของการรักษาด้วยยา
ดอกซีซัยคลินและเมโทเทรกเซทในผู้ป่วยนอกโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ณ โรงพยาบาลราชวิถี

บทนำ

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เป็นโรคข้ออักเสบเรื้อรังที่เกิดขึ้นพร้อมกันทีเดียวหลายข้อ ใน
ประชากรไทย 1000 คน พบเป็นโรคนี้ได้ประมาณ 3 คน แม้ว่าในปัจจุบันนี้ยังไม่ทราบสาเหตุของ
โรคที่แท้จริง แต่คาดว่าปัจจัยสำคัญ 2 อย่างร่วมกันก่อให้เกิดโรคนี้ คือ ปัจจัยภายใน (พันธุกรรม)
และปัจจัยภายนอก เช่น เพศหญิง การติดเชื้อแบคทีเรียหรือไวรัสบางอย่าง เป็นต้น การรักษาโรคข้อ
อักเสบรูมาตอยด์นั้นประกอบด้วย การรักษาด้วยยา การผ่าตัด และการทำกายภาพบำบัด แต่การ
รักษาจะให้ผลดีที่สุดคือผู้ป่วยจะต้องมีความเข้าใจธรรมชาติของโรค สามารถปรับตัวให้เข้ากับโรค
ได้ และให้ความร่วมมือในการรักษากับแพทย์อย่างเต็มที่สม่ำเสมอ

การรักษาด้วยยาที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค เช่น ยาคลอโรควิน ยาเมโทเทรกเซท และยา
ซัลฟาซาลาซีน เป็นต้น เป็นกลุ่มยาที่สามารถลดการทำลายของข้อและกระดูก ซึ่งจะช่วยควบคุมให้
โรคสงบและป้องกันความพิการที่จะเกิดขึ้นได้ แต่ต้องรอผลการรักษานานหลายสัปดาห์ หรือเป็น
เดือน นอกจากนี้จำเป็นต้องคอยระวังผลข้างเคียงที่มักเกิดขึ้นกับระบบเลือด ระบบทางเดินปัสสาวะ
และตับ ดังนั้นจึงได้มีการศึกษาวิจัยต่างๆ เพื่อค้นหาชนิดอื่นๆ ที่มีประสิทธิผลดีและปลอดภัยที่สุด
เพื่อชดเชยการดำเนินโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

ยาดอกซีซัยคลิน จัดเป็นยาปฏิชีวนะในกลุ่มเตตราซัยคลิน ซึ่งมีรายงานการศึกษายา
ดอกซีซัยคลินในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์พบว่า ยาดอกซีซัยคลินสามารถให้ผลใน การต้านข้อ
อักเสบและต้านการอักเสบได้ดี นอกเหนือไปจากผลในการต้านเชื้อแบคทีเรีย จากผลการรักษานี้ทำ
ให้ยาดอกซีซัยคลินมีประสิทธิผลไม่แตกต่างจากยาเมโทเทรกเซท นอกจากนี้ยังไม่พบอาการไม่พึง
ประสงค์จากยาดอกซีซัยคลินที่รุนแรงทั้งในระยะสั้นและระยะยาว อย่างไรก็ตามการศึกษายังมีจำนวน
จำกัดและยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิผลของยาดอกซีซัยคลินเปรียบเทียบกับยาที่ปรับเปลี่ยนการ
ดำเนินโรคชนิดอื่นๆ ในผู้ป่วยไทยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

ท่านได้ถูกรับเชิญให้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เนื่องจากทางคณะผู้วิจัยเห็นว่าท่านอาจจะเป็นผู้หนึ่งที่ได้รับประโยชน์จากการศึกษาในครั้งนี้

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

วัตถุประสงค์ของการวิจัยนี้เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผล และวิเคราะห์อาการไม่พึงประสงค์ในระยะสั้นของการรักษาด้วยยาออกซิซัยคลินและยาเมโทเทรกเซทในผู้ป่วยนอกโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

สถานที่ทำการวิจัย

คลินิกโรคข้อและภูมิแพ้ หน่วยงานโรคข้อและภูมิแพ้ กลุ่มงานอายุรกรรม
ชั้น 6 อาคารสิรินธร โรงพยาบาลราชวิถี

จะเกิดอะไรขึ้นกับท่านบ้าง

1. ถ้าท่านตกลงที่จะเข้าร่วมการวิจัยนี้ แพทย์จะตรวจว่าท่านมีความเหมาะสมที่จะเข้าร่วมการวิจัยนี้หรือไม่ ในกรณีนี้ท่านจะได้รับการตรวจร่างกายอย่างละเอียด รวมทั้งการตรวจภาพรังสีทรวงอก การตรวจตา และการตรวจเลือด หรือโดยวิธีอื่นๆ ตามที่แพทย์เห็นสมควร
2. ท่านจะได้รับการรักษาด้วยยาต่างๆ ดังนี้
 - (1) คลอโรควิน 250 มก. รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง
 - (2) ยาปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค-1 รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง หลังอาหารเช้า-เย็น
 - (3) ยาปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค-2 รับประทานครั้ง 3 เม็ด สัปดาห์ละ 1 ครั้ง
 - (4) โฟลิก แอซิด 5 มก. รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง
 - (5) ยาพาราเซตามอล 500 มก. รับประทานครั้งละ 1-2 เม็ด เวลาปวด ทุก 4-6 ชั่วโมง และท่านอาจจะได้รับยาอีก 2 ชนิดนี้ ตามที่แพทย์เห็นสมควร
 - (6) ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์
 - (7) ยาเพรดนิโซโลน 5 มก. ในขนาดไม่เกินวันละ 2 เม็ด
3. ท่านจะได้รับการติดตามผลการรักษาทุก 6 สัปดาห์ ดังแสดงรายละเอียดในตารางตั้งแต่สัปดาห์แรกหลังได้รับยา และหลังจากนั้นทุก 6 สัปดาห์ จนครบ 18 สัปดาห์ ดังนั้นท่านจะต้องมาพบแพทย์ตามนัดที่คลินิกโรคข้อและภูมิแพ้ทุกในสัปดาห์ที่ 6, 12 และ 18 จึงเสร็จสิ้นการวิจัย

4. ท่านจะได้รับความรู้และการให้คำปรึกษาเกี่ยวกับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ การใช้ยา และการปฏิบัติตัวอย่างถูกต้องจากเภสัชกรผู้วิจัยตั้งแต่ในสัปดาห์แรก และในสัปดาห์ที่ 6, 12 และ 18 จากนั้นเภสัชกรจะทบทวนความรู้และให้คำแนะนำปรึกษาแก่ท่านทางโทรศัพท์อีกในสัปดาห์ที่ 3, 9 และ 15

ตาราง 1 รายละเอียดในการติดตามผลการวิจัย

เวลา	ติดตามผลการรักษา				การให้คำปรึกษา
	เจาะเลือด	เอกซเรย์ ปอด	ตรวจตา	แบบประเมิน สุขภาพ	ติดตามความร่วมมือ ในการใช้ยา
สัปดาห์ 0	✓	✓	✓	✓	-
สัปดาห์ 6	✓	-	-	✓	✓
สัปดาห์ 12	✓	-	-	✓	✓
สัปดาห์ 18	✓	✓	✓	✓	✓

ท่านจะต้องปฏิบัติตัวอย่างใดในระหว่างที่เข้าร่วมการวิจัย

1. มาพบแพทย์ตามนัดอย่างต่อเนื่องอีกในสัปดาห์ที่ 6, 12 และ 18 ที่คลินิกโรคข้อและภูมิแพ้ ชั้น 6 อาคารสิรินธร โรงพยาบาลราชวิถี
(ถ้าท่านมีธุระหรือไม่สามารถมาพบแพทย์ตามนัดได้ กรุณาแจ้งเภสัชกรผู้วิจัยล่วงหน้าอย่างน้อย 1 สัปดาห์)
2. ปฏิบัติตัวตามคำแนะนำของแพทย์ เภสัชกร และรับประทานยาตามกำหนดอย่างเคร่งครัด
3. ไม่ซื้อยารับประทานเอง หรือ รับประทานยาอื่นๆ นอกเหนือจากที่ได้รับ รวมถึงยาสมุนไพร, ยาหม้อ, ยาลูกกลอน และยาชุด เป็นต้น
4. เมื่อท่านมีอาการหรือมีความผิดปกติทางร่างกายเกิดขึ้น ควรรีบปรึกษาแพทย์ หรือเภสัชกรผู้วิจัย
5. หากท่านมีข้อสงสัย กรุณาติดต่อเภสัชกรผู้วิจัย

ผลข้างเคียงที่อาจจะได้รับมีอะไรบ้าง

การวิจัยย่อมต้องมีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้บ้าง ซึ่งท่านสามารถถอนตัวออกจาก การวิจัยนี้ได้ตลอดเวลา การออกจากการวิจัยของท่านจะไม่ส่งผลกระทบต่อการรักษาพยาบาลที่ท่าน พึ่งได้รับจากแพทย์ผู้ทำการวิจัยและจากโรงพยาบาลแห่งนี้

อาการไม่พึงประสงค์จากยาออกซิซัยคลินที่พบบ่อยได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาเจียน และ วิงเวียนศีรษะ

อาการไม่พึงประสงค์จากยาเมโทเทรกเซทที่พบบ่อยได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาเจียน เบื่อ อาหาร ท้องเสีย ปากอักเสบ เม็ดเลือดขาวน้อย ซีด ผลต่อดับ ปอด และไต

อาการไม่พึงประสงค์จากยาส่วนใหญ่สามารถควบคุมได้ด้วยการลดขนาดยาลง หรือหยุดยา เป็นระยะเวลาหนึ่ง หากท่านเกิดอาการผิดปกติทางร่างกายใดๆ ท่านควรรีบปรึกษาแพทย์ หรือติดต่อ เภสัชกรผู้วิจัยทันที และเช่นเดียวกันหากท่านมีความกังวลเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ใดๆ ท่าน ควรซักถามจากเภสัชผู้วิจัยหรือแพทย์ผู้รักษาได้โดยตรง

ท่านจะได้รับประโยชน์อะไรบ้าง

ประโยชน์ที่เด่นชัดคือ ท่านจะได้รับการรักษาซึ่งคณะผู้วิจัยเห็นว่าเป็นประโยชน์ต่อตัวท่าน มากที่สุด นอกจากนี้ท่านจะได้รับความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับโรค การใช้ยา และการปฏิบัติตัวอย่าง ถูกต้อง ทำให้ท่านรู้สึกดีขึ้นและมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นด้วย ซึ่งจะเป็นประโยชน์แก่ท่านต่อไป

ในการวิจัยครั้งนี้ท่านไม่จำเป็นต้องเสียค่าใช้จ่ายใดๆ ทั้งสิ้น นอกเหนือไปจากค่ารักษา พยาบาลของท่านตามปกติ

การเก็บรักษาข้อมูลของผู้ป่วยไว้เป็นความลับ

ในระหว่างการวิจัยท่านจะถูกระบุโดยชื่อย่อและหมายเลขพิเศษ ข้อมูลเกี่ยวกับตัวท่าน จะ ไม่ถูกเปิดเผยหากมีการตีพิมพ์เผยแพร่ผลการวิจัยในที่สาธารณะ ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านจะถูก เก็บรักษาไว้เป็นความลับและจะถูกเก็บไว้ที่โรงพยาบาล

ใครที่ท่านสามารถติดต่อได้

หากท่านต้องการทราบรายละเอียดเพิ่มเติมเกี่ยวกับการวิจัยนี้ หรือเมื่อท่านมีข้อสงสัยใน ระหว่างการวิจัย กรุณาติดต่อ

เภสัชกรหญิง อุษาศิริ ศรีสกุล

เบอร์โทรศัพท์

0-1819-2403

นายแพทย์ สูงชัย อังธารารักษ์

คลินิกโรคข้อและภูมิแพ้

0-2246-0052 ต่อ 3622

หนังสือแสดงการยินยอมเข้าร่วมการศึกษาการเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัย
 ในระยะสั้นของการรักษาด้วยยาออกซิซัยคลินและเมโทเทรกเซท
 ในผู้ป่วยนอกโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ณ โรงพยาบาลราชวิถี

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า (นาย/นาง/นางสาว)นามสกุล.....อายุ.....ปี
 ผู้ซึ่งได้ลงลายมือชื่อทำหนังสือนี้ ได้รับการอธิบายจากเภสัชกรผู้วิจัยให้เข้าใจถึงรายละเอียดของการศึกษา เปรียบ
 เทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยในระยะสั้นของการรักษาด้วยยาออกซิซัยคลินและเมโทเทรกเซท ข้าพเจ้าได้
 รับการอธิบายให้ทราบถึงประโยชน์ที่จะได้รับตลอดจนผลที่จะเกิดขึ้น รวมทั้งอาการไม่พึงประสงค์ จากยาที่อาจ
 เกิดขึ้นได้ ข้าพเจ้ามีโอกาสดูข้อสงสัยต่างๆ และไม่มีข้อสงสัยประการใดในขณะที่ลงนามยินยอม

ข้าพเจ้ายินดีที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้โดยสมัครใจ และขอรับรองว่าจะยอมรับและปฏิบัติตามที่แพทย์ และ
 เภสัชกรแนะนำอย่างเคร่งครัด โดยจะรับประทานยา รวมทั้งเข้ารับการเจาะเลือด และตรวจร่างกายตามที่แพทย์
 กำหนด ข้าพเจ้าเข้าใจว่าหลังจากที่เข้าร่วมการศึกษานี้แล้ว ข้าพเจ้าสามารถยกเลิกการมีส่วนร่วมในการศึกษานี้ได้
 ตลอดเวลาเมื่อต้องการ และการยกเลิกการมีส่วนร่วมในการศึกษาของข้าพเจ้านี้จะไม่มีผลต่อการให้การรักษา
 พยาบาลจากแพทย์ตามปกติ

ภายใต้เงื่อนไขที่กล่าวไว้ในข้อความข้างบนนี้ ข้าพเจ้าตกลงเข้าร่วมในการศึกษารั้งนี้

ลงชื่อ.....ผู้ยินยอม
 (.....)

ลงชื่อ.....หัวหน้าโครงการวิจัย
 (นายแพทย์ สูงชัย อังธารารักษ์)

ลงชื่อ.....ผู้ทำการวิจัย
 (เภสัชกรหญิง อุษาศิริ ศรีสกุล)

ลงชื่อ.....พยาน
 (.....)

หมายเหตุ ในกรณีที่มีปัญหาหรือข้อสงสัยสามารถติดต่อได้ที่

ภ.ญ. อุษาศิริ ศรีสกุล ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โทร: 0-2218-8403 , 0-1819-2403

นายแพทย์ สูงชัย อังธารารักษ์ กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลราชวิถี

โทร: 0-2246-0052 ต่อ 3622

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวอุษาศิริ ศรีสกุล เกิดวันที่ 13 ธันวาคม 2519 ภูมิลำเนาอยู่ที่จังหวัด กรุงเทพมหานคร สำเร็จการศึกษาเภสัชศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับ 2) คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ปี พ.ศ. 2543 หลังจากนั้นรับทุนพัฒนาอาจารย์และข้าราชการจาก คณะเภสัชศาสตร์และวิทยาศาสตร์สุขภาพ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม เพื่อศึกษาต่อสาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการศึกษา 2543 สำเร็จการศึกษาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต ปีการศึกษา 2545 ปัจจุบันทำงานในตำแหน่งอาจารย์สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์และวิทยาศาสตร์สุขภาพ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย