

การเปรียบเทียบประสิทธิภาพของกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำและสูง  
ในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม



นางสาว กมลวรรณ บงกชเพชร

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต


สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2551

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF LOW- AND HIGH- MOLECULAR WEIGHT  
INTRA-ARTICULAR HYALURONIC ACIDS IN PATIENTS WITH  
KNEE OSTEOARTHRITIS



Miss Kamonwan Bongkotphet

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Pharmacy Program in Clinical Pharmacy

Department of Pharmacy

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2008

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การเปรียบเทียบประสิทธิผลของกรดไฮยาโลโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อ  
ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำและสูงในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม

โดย

นางสาว กมลวรรณ บงกชเพชร

สาขาวิชา

เภสัชกรรมคลินิก

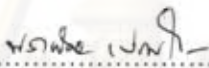
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

รองศาสตราจารย์ สารีณี กฤตยานันต์

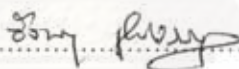
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

รองศาสตราจารย์ พันเอก (พิเศษ) นายแพทย์วรัท ทรศนะวิภาส

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยรับนี้เป็นส่วนหนึ่ง  
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาโทบัณฑิตศึกษา

  
..... กณบดีคณะเภสัชศาสตร์  
(รองศาสตราจารย์ ดร.พรเพ็ญ เปรมโยธิน)

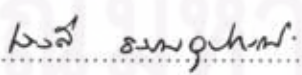
คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

  
..... ประธานกรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ อัจฉรา อุทิสวรรณกุล)

  
..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก  
(รองศาสตราจารย์ สารีณี กฤตยานันต์)

  
..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม  
(รองศาสตราจารย์ พันเอก (พิเศษ) นายแพทย์วรัท ทรศนะวิภาส)

  
..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย  
(รองศาสตราจารย์ พันเอก นายแพทย์ทวี ทรงพัฒนาศิลป์)

  
..... กรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ เรวดี ธรรมอุปกรณ์)

กมลวรรณ บงกชเพชร: การเปรียบเทียบประสิทธิผลของกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำและสูงในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม. (COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF LOW- AND HIGH- MOLECULAR WEIGHT INTRA-ARTICULAR HYALURONIC ACIDS IN PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: รศ.สาริณีย์ กฤติยานันต์, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: รศ.พอ.(พิเศษ) นพ. วรวิทย์ วรรณระวิภาส, 165 หน้า.

**วัตถุประสงค์:** เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ [Low Molecular Weight Intra-articular Hyaluronic Acid (LMW IA-HA), น้ำหนักโมเลกุล  $1.4 \times 10^6$  คาลตัน] กับชนิดน้ำหนักโมเลกุลสูง [High Molecular Weight Intra-articular Hyaluronic Acid (HMW IA-HA), น้ำหนักโมเลกุล  $6.0 \times 10^6$  คาลตัน] ในผู้ป่วยที่เป็นโรคข้อเข่าเสื่อมทั้ง 2 ข้าง

**วิธีดำเนินการวิจัย:** เป็นการวิจัยทางคลินิกโดยเก็บข้อมูลไปข้างหน้า แบบสุ่ม ปิดบังทางเดียว ผู้ป่วยที่ถูกคัดเลือกเข้าร่วมการวิจัยเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคข้อเข่าเสื่อมชนิดปฐมภูมิทั้ง 2 ข้างและมีความรุนแรงของโรคจากภาพถ่ายรังสีตามเกณฑ์ของ Kellgren & Lawrence ระดับ II หรือ III เหมือนกันทั้งสองข้อเข่า ผู้ป่วยทุกคนได้รับยาทั้ง 2 ชนิดโดยข้อเข่าแต่ละข้างได้รับยาเพียง 1 ชนิด ใช้วิธีสุ่มอย่างง่ายในการเลือกชนิดยา ข้อเข่าที่ถูกเลือกให้รักษาด้วย LMW IA-HA ฉีดเข้าข้อสัปดาห์ละ 1 ครั้งต่อเนื่องกัน 5 สัปดาห์ ส่วนข้อเข่าอีกข้างได้ HMW IA-HA ฉีดเข้าข้อสัปดาห์ละ 1 ครั้งในสัปดาห์ที่ 1-3 แต่ในสัปดาห์ที่ 4-5 ได้รับการฉีดยาหลอก (0.9% NSS) การประเมินประสิทธิผลและอาการไม่พึงประสงค์ของยาทั้ง 2 ชนิดทำแยกกันในแต่ละข้อเข่า ตัวชี้วัดหลัก คือ การประเมินสภาวะสุขภาพ WOMAC ตัวชี้วัดรอง คือ การประเมิน (1) สภาวะโดยทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย (2) ปริมาณการใช้ยาระงับปวดต่อสัปดาห์ และ (3) ผลการรักษาในภาพรวมโดยแพทย์ ใช้ระยะเวลาศึกษานาน 17 สัปดาห์

**ผลการวิจัย:** มีผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย 32 คน (ได้ LMW IA-HA หรือ HMW IA-HA กลุ่มละ 32 ข้อเข่า) เมื่อสิ้นสุดการวิจัยคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพโดยรวม WOMAC ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทั้งในกลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA และ HMW IA-HA ( $p < 0.001$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับ baseline พบว่าทั้ง 2 กลุ่มมีการลดลงของคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพโดยรวม WOMAC อย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่สัปดาห์ที่ 3 จนกระทั่งสิ้นสุดการวิจัย อย่างไรก็ตาม ไม่พบความแตกต่างของการประเมินสภาวะสุขภาพโดยรวม WOMAC ระหว่างกลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วยยาทั้ง 2 ชนิด ( $p = 0.689$ ) ผลการประเมินสภาวะโดยทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วยและการประเมินผลการรักษาในภาพรวมโดยแพทย์ พบว่า กลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย HMW IA-HA มีคะแนนการประเมินที่ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.001$ ) และข้อเข่าที่รักษาด้วย HMW IA-HA มีแนวโน้มการใช้ยาระงับปวดที่น้อยกว่า อาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุด คือ อาการปวดชั่วคราวบริเวณที่ฉีดยาและไม่มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง

**สรุปผลการวิจัย:** กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อทั้งชนิดน้ำหนักโมเลกุลต่ำและสูง มีการตอบสนองทางคลินิกที่ดีตลอดระยะเวลา 17 สัปดาห์ที่ศึกษา ไม่พบความแตกต่างของตัวชี้วัดหลักระหว่างการรักษาด้วยยาทั้งสองเมื่อเปรียบเทียบในข้อเข่าซ้ายและขวาของผู้ป่วยคนเดียวกัน

ภาควิชา.....เภสัชกรรม.....ลายมือชื่อนิสิต.....  
 สาขาวิชา.....เภสัชกรรมคลินิก.....ลายมือชื่อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....  
 ปีการศึกษา....2551.....ลายมือชื่อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม.....

# #4976551033: MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEY WORDS: HYALURONIC ACID/ VISCOSUPPLEMENTATION/ MOLECULAR WEIGHT/ KNEE OSTEOARTHRITIS

KAMONWAN BONGKOTPHET: COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF LOW- AND HIGH- MOLECULAR WEIGHT INTRA-ARTICULAR HYALURONIC ACIDS IN PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS. THESIS PRINCIPAL ADVISOR: ASSOC. PROF. SARINEE KRITTIYANUNT, M.Sc., THESIS COADVISOR: ASSOC. PROF. WARAT TASSANAWIPAS, MD. 165 pp.

*Objective:* To compare the effectiveness of Low molecular weight intra-articular hyaluronic acid (LMW IA-HA, 1.4 X 10<sup>6</sup> Dalton) and High molecular weight intra-articular hyaluronic acid (HMW IA-HA, 6 X 10<sup>6</sup> Dalton) in the treatment of individual patients with both knee osteoarthritis (OA).

*Methods:* A prospective, randomized, single-blind clinical trial was conducted in patients with primary OA and radiographic changes of Kellgren & Lawrence stage II or III in both knees. Individual patients were given both drugs: each knee received only one drug by simple randomization. The LMW IA-HA was injected once a week for 5 consecutive weeks. The HMW IA-HA was injected to the contralateral knee once a week for 3 consecutive weeks, and a placebo (0.9% NSS) was injected once a week in weeks 4-5. The Outcome measures of effectiveness and adverse drug reactions (ADR) in each knee of individual patients were assessed separately. The primary outcome was measured by The Western Ontario and Mc Master University Osteoarthritis (WOMAC) Index. The secondary outcomes were measured as follows: (1) the patient's global assessment, (PGA) (2) the amount of rescue medication use per week and (3) the physician's global assessment (PhGA). The study was conducted for 17 weeks.

*Results:* Thirty-two patients were enrolled in this study (each group of 32 knees received either LMW IA-HA or HMW IA-HA). At the end of study, total WOMAC scores were decreased in both LMW IA-HA and HMW IA-HA treated knees (p<0.001). When compared with the baseline, the total WOMAC scores of each group were significantly decreased from week 3 and throughout the study. However, there was no significant difference in total WOMAC score between the LMW IA-HA and HMW IA-HA treated knees (p=0.689). It was shown that both the PGA and PhGA in HMW IA-HA treated knees had a significantly lower score (p<0.001) and HMW IA-HA treated knees seem to need less analgesics. The most frequent ADR detected was transient pain at injection site and no serious ADR was found in this study.

*Conclusion:* Both LMW and HMW IA-HA gave significant clinical improvement during the 17 weeks of the study. There was no significant difference in the primary outcome between both drugs in the left and right knee of individual patients.

Department.....Pharmacy.....Student's signature..... *Kamonwan B.*  
Field of study.....Clinical Pharmacy.....Principal Advisor's signature..... *Sarinee K.*  
Academic year.....2008.....Co-advisor's signature..... *Warat*

## กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงนี้ได้ โดยได้รับความช่วยเหลือและสนับสนุนอย่างดียิ่งจาก รองศาสตราจารย์ สารีณี กฤตยานันต์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ที่กรุณาให้คำปรึกษา ในการทำวิจัยและให้ความคิดเห็นเกี่ยวกับการอภิปรายผลรวมถึงดูแลเอาใจใส่และให้กำลังใจ ซึ่งเป็นประโยชน์แก่ผู้วิจัยอย่างมาก

รองศาสตราจารย์ พันเอก(พิเศษ)นายแพทย์วรัท ทรรศนะวิภาสอาจารย์ที่ปรึกษา วิทยานิพนธ์ร่วม และรองศาสตราจารย์ พันเอก นายแพทย์ทวี ทรงพัฒนาศิลป์ที่ให้คำปรึกษา ตั้งแต่การวางแผน โครงร่างวิทยานิพนธ์และการประสานงาน ช่วยให้การเก็บข้อมูล เสร็จสมบูรณ์ด้วยความเรียบร้อย

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้ทุนสนับสนุนการวิจัย

พันโท นายแพทย์จิระเดช ตุงคะเสรณีและพันเอก นายแพทย์ตระกูล พุเจริญยศที่กรุณาให้ คำแนะนำด้านวิธีดำเนินการวิจัยและคัดกรองผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย

รองศาสตราจารย์ ดร.ศุภกิจ วงศ์วิวัฒน์ นุกิจและผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.รุ่งเพ็ชร สกลบำรุงศิลป์ที่ให้คำแนะนำปรึกษาแนะนำด้านสถิติเป็นอย่างดี ตลอดจนรองศาสตราจารย์ ดร.ฐิตินันท์ เอื้ออำนวยและคุณสุภัค แซ่โง้วสำหรับคำปรึกษาด้านการใช้โปรแกรม SPSS

ผู้อำนวยการโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าที่ได้อนุญาตให้ดำเนินการวิจัย พันโทหญิง เกศัชกรหญิงพิมลพันธ์ ชินประเสริฐสุขและพันตรีหญิง เกศัชกรหญิงนงลักษณ์ ไตรภักษาที่ให้ความกรุณาประสานงานกับหน่วยต่างๆภายในกองเภสัชกรรม และขอพระคุณเจ้าหน้าที่กอง ออร์โธปิดิกส์ เจ้าหน้าที่แผนกเวชระเบียนและสถิติ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าและผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมทุกท่านที่ให้ความร่วมมืออย่างดีในการเก็บรวบรวมข้อมูลงานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

ขอกราบขอพระคุณบิดา มารดา และครอบครัวที่คอยดูแลและเป็นกำลังใจให้มาโดย ตลอด และขอขอบคุณเพื่อนนิสิตทุกท่านที่ช่วยเหลือ สนับสนุนและให้คำแนะนำแก่ผู้วิจัย

ท้ายนี้ ขอขอบพระคุณคณาจารย์สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิกทุกท่าน ที่ประสิทธิ์ประสาท ความรู้และอบรมสั่งสอนผู้วิจัยด้วยความรัก ความอบอุ่น ตลอดระยะเวลาที่ศึกษา ณ สถาบันแห่งนี้ เสมอมา

## สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญภาพ.....	ฎ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ฐ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	3
สมมติฐานการวิจัย.....	3
ขอบเขตของการวิจัย.....	4
ข้อจำกัดของการวิจัย.....	4
การพิจารณาด้านจริยธรรม.....	4
นิยามศัพท์เฉพาะที่ใช้ในการวิจัย.....	4
ประโยชน์ที่ได้จากการวิจัย.....	5
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	6
โรคข้อเสื่อม.....	6
แนวทางการรักษาโรคข้อเสื่อม.....	9
การใช้กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อในโรคข้อเข่าเสื่อม.....	16
ประสิทธิผลของกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อ.....	21
อาการไม่พึงประสงค์ของกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อ.....	32
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	34
รูปแบบการวิจัย.....	34
กลุ่มตัวอย่าง.....	34

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย.....	37
ขั้นตอนการวิจัย.....	38
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	45
<b>บทที่ 4 ผลการวิจัย และอภิปรายผล.....</b>	<b>47</b>
<b>ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยและข้อมูลพื้นฐานการรักษา.....</b>	<b>47</b>
<b>ส่วนที่ 2 การเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างการรักษาด้วยกรดไฮยาลูโรนิก</b>	
<b>ชนิดฉีดเข้าข้อที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำและสูง.....</b>	<b>55</b>
<b>ส่วนที่ 3 การเปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการรักษาด้วย</b>	
<b>กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำและสูง.....</b>	<b>81</b>
<b>บทที่ 5 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....</b>	<b>91</b>
สรุปผลการวิจัย.....	91
ข้อเสนอแนะการวิจัย.....	97
ข้อเสนอแนะสำหรับการศึกษาในอนาคต.....	98
รายการอ้างอิง.....	99
ภาคผนวก.....	108
ภาคผนวก ก ความหมายของนิยามคำศัพท์เพิ่มเติม.....	109
ภาคผนวก ข การทดสอบคุณภาพเครื่องมือในงานวิจัย.....	111
ภาคผนวก ค แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย.....	115
ภาคผนวก ง แบบประเมินสภาวะสุขภาพโรคข้อเข่าเสื่อม.....	118
ภาคผนวก จ แบบประเมินสภาพทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย.....	125
ภาคผนวก ฉ การประเมินผลการรักษาในภาพรวมโดยแพทย์ผู้ตรวจ.....	126
ภาคผนวก ช สมุดบันทึกการใช้ยาประจำปี.....	127
ภาคผนวก ซ แบบบันทึกข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์โดยเภสัชกรผู้วิจัย.....	129
ภาคผนวก ฌ แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากยา ตามเกณฑ์	
Naranjo's algorithm.....	130
ภาคผนวก ฎ เอกสารเผยแพร่ความรู้แก่ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย.....	131



ภาคผนวก ก	หนังสือรับรองการพิจารณาระเบียบวิธีวิจัยและจริยธรรม ของโครงการวิจัย.....	155
ภาคผนวก ก	เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมการวิจัยและหนังสือแสดง เจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย.....	156
	ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	165



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

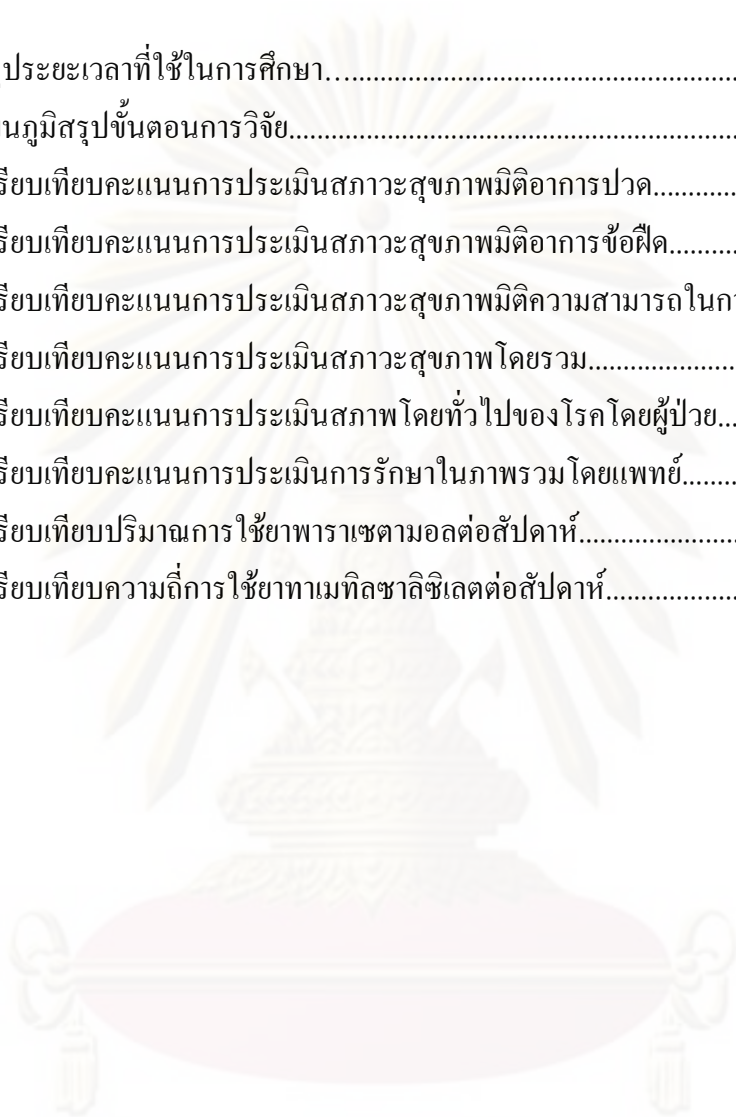
## สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
2.1	คำจำกัดความและลักษณะของไฮยาโลโรแนนกับไฮแลน .....18
2.2	กรดไฮยาโลโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อที่มีจำหน่ายในประเทศไทย.....19
2.3	ผลการศึกษาทางคลินิกแบบห้วต่อห้วของการรักษาด้วยกรดไฮยาโลโรนิก ชนิดฉีดเข้าข้อ.....32
3.1	รายละเอียดการขั้นตอนดำเนินการวิจัยและการติดตามผลการวิจัย.....41
4.1	จำนวนผู้ป่วยในการวิจัย.....48
4.2	จำนวนข้อเข้าในแต่ละกลุ่มการรักษาจำแนกตามวิธีวิเคราะห์ข้อมูล.....49
4.3	ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย.....49
4.4	ข้อมูลพื้นฐานการรักษา.....54
4.5	ความหมายของค่า Visual Analogue Scale ในการประเมินสภาวะสุขภาพ โรคข้อเสื่อม.....56
4.6	ค่าสถิติเชิงพรรณนาของคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพมิติอาการปวด.....57
4.7	การวิเคราะห์ความแปรปรวนเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยคะแนนการประเมิน สภาวะสุขภาพมิติอาการปวดข้อระหว่างกลุ่มข้อเข้าที่รักษาด้วย LMW IA-HA และ HMW IA-HA.....58
4.8	ค่าสถิติเชิงพรรณนาของคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพมิติอาการข้อฝืด.....60
4.9	การวิเคราะห์ความแปรปรวนเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยคะแนนการประเมิน สภาวะสุขภาพ มิติอาการข้อฝืดระหว่างกลุ่มข้อเข้าที่รักษาด้วย LMW IA-HA และ HMW IA-HA.....61
4.10	ค่าสถิติเชิงพรรณนาของคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพมิติ ความสามารถในการใช้งานข้อ.....62
4.11	การวิเคราะห์ความแปรปรวนเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยคะแนนการประเมิน สภาวะสุขภาพมิติความสามารถในการใช้งานข้อระหว่างกลุ่มข้อเข้า ที่รักษาด้วย LMW IA-HA และ HMW IA-HA.....63
4.12	ค่าสถิติเชิงพรรณนาของคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพโดยรวม.....65

ตารางที่	หน้า
4.13 การวิเคราะห์ความแปรปรวนเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยคะแนนการประเมิน สภาวะสุขภาพโดยรวมระหว่างกลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA และ HMW IA-HA.....	66
4.14 ค่าสถิติเชิงพรรณนาของคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคของผู้ป่วย.....	68
4.15 การวิเคราะห์ความแปรปรวนเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยคะแนนการประเมิน สภาพโดยทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วยระหว่างกลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA และ HMW IA-HA.....	69
4.16 ค่าสถิติเชิงพรรณนาของคะแนนการประเมินการรักษาในภาพรวม โดยแพทย์.....	71
4.17 การวิเคราะห์ความแปรปรวนเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยคะแนนการประเมิน การรักษาในภาพรวมโดยแพทย์ระหว่างกลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA และ HMW IA-HA.....	72
4.18 ค่าสถิติเชิงพรรณนาของปริมาณการใช้จ่ายพาราเซตามอลต่อสัปดาห์.....	75
4.19 การวิเคราะห์ความแปรปรวนเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยปริมาณการใช้จ่าย พาราเซตามอลต่อสัปดาห์ระหว่างกลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA และ HMW IA-HA.....	76
4.20 ค่าสถิติเชิงพรรณนาของความถี่การใช้ยาเมทิลซาลิซิลेट.....	77
4.21 การวิเคราะห์ความแปรปรวนเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความถี่การใช้ยา เมทิลซาลิซิลेटต่อสัปดาห์ระหว่างกลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA และ HMW IA-HA.....	78
4.22 อาการไม่พึงประสงค์เฉพาะที่.....	84
4.23 อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบร่างกายในการวิจัย.....	85
4.24 อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบร่างกาย (จำแนกรายละเอียดเฉพาะราย).....	86
4.25 การติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ.....	88
5.1 การประเมินประสิทธิผลในแต่ละตัวชี้วัดและระยะเวลา ที่เริ่มพบความแตกต่างเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มการรักษา.....	94
5.2 สรุปรูปการประเมินประสิทธิผลในแต่ละตัวชี้วัดและระยะเวลา ที่เริ่มพบความแตกต่างเมื่อเปรียบเทียบภายในกลุ่มการรักษาเดียวกัน.....	95

สารบัญภาพ

รูปที่	หน้า
3.1	สรุประยะเวลาที่ใช้ในการศึกษา.....43
3.2	แผนภูมิสรุปขั้นตอนการวิจัย.....44
4.1	เปรียบเทียบคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพมิติอาการปวด.....59
4.2	เปรียบเทียบคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพมิติอาการข้อฝืด.....62
4.3	เปรียบเทียบคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพมิติความสามารถในการทำงานของข้อ.....64
4.4	เปรียบเทียบคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพโดยรวม.....67
4.5	เปรียบเทียบคะแนนการประเมินสภาพโดยทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย.....70
4.6	เปรียบเทียบคะแนนการประเมินการรักษาในภาพรวมโดยแพทย์.....73
4.7	เปรียบเทียบปริมาณการใช้ยาพาราเซตามอลต่อสัปดาห์.....77
4.8	เปรียบเทียบความถี่การใช้ยาพาราเซตามอลต่อสัปดาห์.....80

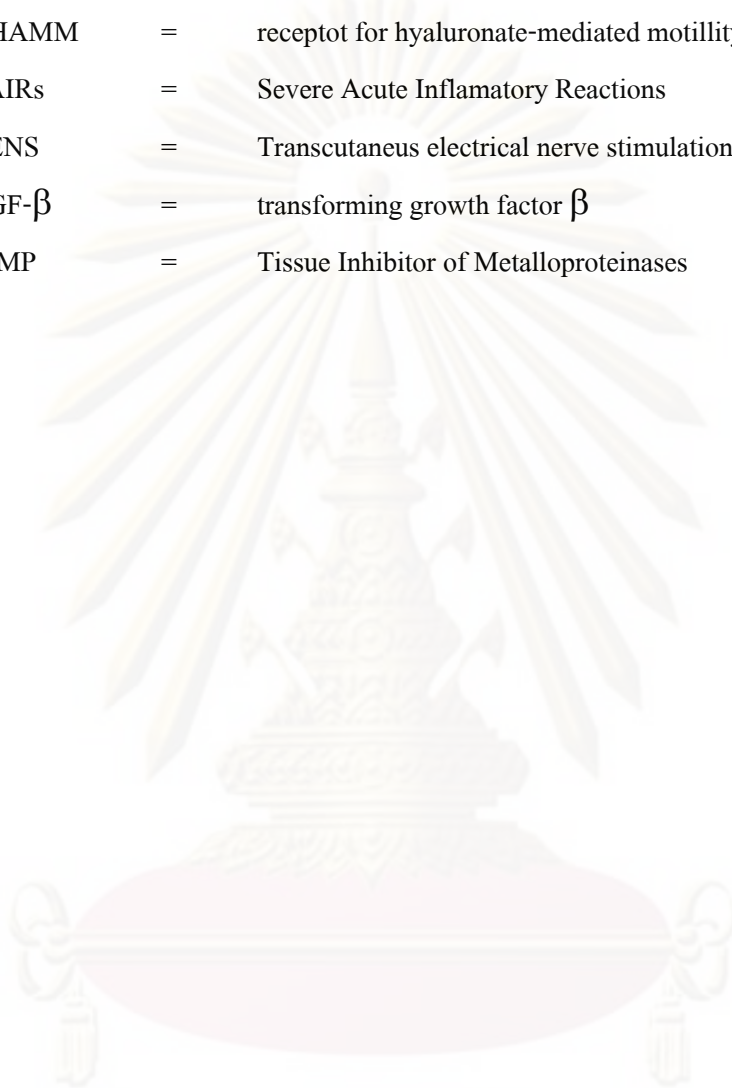


ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

คำย่อ	=	
ACR	=	American College of Rheumatology
BMI	=	Body Mass Index
CBC	=	Complete Blood Count
COX-2	=	Cyclooxygenase-2
ECM	=	extracellular matrix
EULAR	=	The European League Against Rheumatism
GAGs	=	glycosaminoglycan
HA	=	hyaluronic acid
HMW	=	High Molecular Weight
IA-HA	=	intra- articular hyaluronic acid
IGF-1	=	insulin-like growth factor-1
IL-1	=	interleukin-1
ILAR	=	International League of Association for Rheumatology
ITT	=	intension-to-treat analysis
LFT	=	Liver Function Test
LMW	=	Low Molecular Weight
LOCF	=	Last Observation Carried Forward
MMP	=	metalloproteinase
MW	=	Molecular Weight
NSAIDs	=	Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs
OARSI	=	The Osteoarthritis Research Society International
SYSADOA	=	Symptomatic Slow-Acting Drug for Osteoarthritis
VAS	=	Visual Analog Scale
WOMAC Index	=	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index
PAI-1	=	Plasminogen activator inhibitor-1
PGA	=	Patient Global Assessment
PGE <sub>2</sub>	=	prostaglandin E <sub>2</sub>

PhGA	=	Physician Global Assessment
PP	=	Per Protocol analysis
RFT	=	Renal Function Tests
RHAMM	=	receptot for hyaluronate-mediated motillity
SAIRs	=	Severe Acute Inflammatory Reactions
TENS	=	Transcutaneus electrical nerve stimulation
TGF- $\beta$	=	transforming growth factor $\beta$
TIMP	=	Tissue Inhibitor of Metalloproteinases



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# บทที่ 1

## บทนำ

### 1. ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคข้อเสื่อม (Osteoarthritis, OA) เป็นโรคข้อที่พบบ่อยที่สุดในคนสูงอายุ เป็นปัญหาของประชากรทุกเชื้อชาติและเป็นสาเหตุของการเกิดภาวะทุพพลภาพ อุบัติการณ์ขึ้นตามอายุ (1) โรคนี้พบได้ตั้งแต่อายุ 25 ปีขึ้นไป (2, 3) กลุ่มอายุที่มากกว่า 65 ปี พบอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 50 และพบเกือบทุกคนในกลุ่มอายุที่มากกว่า 75 ปี (4)

โรคข้อเสื่อมเกิดได้กับข้อหลายตำแหน่งทั่วร่างกาย โดยข้อเข่าเสื่อมมีอุบัติการณ์มากที่สุด ในเวชปฏิบัติ (1, 2) ลักษณะอาการที่สำคัญ ได้แก่ อาการปวดข้อ เคลื่อนไหวข้อลำบาก ข้อฝืด ข้อบวม มีเสียงกรอบแกรบในข้อ (crepitus) ขณะเคลื่อนไหว มีความผิดปกติในการทำงานของข้อ โดยเฉพาะความเจ็บปวดและความพิการที่เกิดขึ้นและมีผลอย่างมากต่อการทำกิจวัตรประจำวัน และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย (5, 6)

แนวทางการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อม ประกอบด้วย การให้ความรู้แก่ผู้ป่วย การบรรเทาอาการปวด การเพิ่มความสามารถใช้งานของข้อและชะลอการทรุดลงของโรค การรักษาด้วยยา นิยมใช้แนวทางการรักษาของ American College of Rheumatology (ACR) ซึ่งตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2000 และ The European League Against Rheumatism (EULAR) ตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2003 ซึ่งแนะนำให้ใช้ยาพาราเซตามอลเป็นลำดับแรกในการรักษา (7, 8) ยากลุ่มอื่นๆ ที่ใช้ในการรักษา ได้แก่ ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs: NSAIDs) ยา NSAIDs กลุ่มที่เจาะจงยับยั้ง COX-2 (specific COX-2 inhibitors) ยาระงับปวดกลุ่มไม่ใช่สารเสพติดและการฉีดสเตียรอยด์เข้าข้อ (intra-articular steroids) ซึ่งล้วนเป็นยากลุ่มควบคุมอาการ (symptomatic modifying agents) นอกจากนี้มีการใช้กลุ่มยาปรับเปลี่ยนโครงสร้างข้อที่ออกฤทธิ์ช้า (Symptomatic Slow-Acting Drug for Osteoarthritis, SYSADOA) เพื่อเสริมการรักษา เนื่องจากฤทธิ์ของยาคงอยู่ได้นานจึงควบคุมอาการปวดข้อได้นานขึ้น (8, 9)

ในระยะหลังการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อม มีการนำกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อ (Intra-articular Hyaluronic Acid: IA-HA) ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม SYSADOA มาใช้ในการรักษาเพิ่มขึ้น โดยมีข้อบ่งใช้เพื่อลดอาการปวดในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมที่ได้ผลไม่เป็นที่น่าพอใจหรือล้มเหลวจากการรักษาด้วยวิธีการไม่ใช้ยาและการรักษาด้วยยาระงับปวด เช่น พาราเซตามอล หรือ NSAIDs (7)

HA มีชื่อพ้องว่า ไฮยาลูโรแนน (hyaluronan) และโซเดียมไฮยาลูโรเนต (sodium hyaluronate) (10) เป็นสารกลุ่ม glycosaminoglycan (11) ซึ่งเป็นองค์ประกอบตามธรรมชาติในน้ำไขข้อ (12) HA ทำหน้าที่เป็นสารหล่อลื่นขณะที่ข้อมีการเคลื่อนไหวซ้ำๆ และทำหน้าที่ช่วย

รับน้ำหนักขณะที่ข้อมีการเคลื่อนไหวเร็วๆ (13, 14) ในน้ำไขข้อผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม HA จะมีน้ำหนักโมเลกุลและความเข้มข้นลดลง ทำให้น้ำไขข้อมีความยืดหยุ่นลดลง ดังนั้น คุณสมบัติการหล่อลื่นและการรับน้ำหนักจึงลดลงด้วย ส่งผลให้กระดูกอ่อนผิวข้อต้องรับน้ำหนักมากขึ้นและบาดเจ็บได้ง่าย (15) ด้วยเหตุนี้จึงมีแนวคิดให้ HA ทดแทนจากภายนอกร่างกาย (exogenous HA) มาใช้ในการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อม (16)

IA-HA ที่ใช้ในปัจจุบันเพื่อการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อม จำแนกได้เป็น 2 ชนิด คือ (1) ชนิดน้ำหนักโมเลกุลต่ำ (Low Molecular Weight Intra-articular Hyaluronic Acid: LMW IA-HA) มีน้ำหนักโมเลกุล  $0.5-3.6 \times 10^6$  ดาลตัน มีชื่อสามัญว่า ไฮยาลูโรแนนหรือไฮเดียมไฮยาลูโรเนต (2) ชนิดน้ำหนักโมเลกุลสูง (High Molecular Weight Intra-articular Hyaluronic Acid: HMW IA-HA) มีน้ำหนักโมเลกุล  $6 \times 10^6$  ดาลตัน มีชื่อสามัญว่า ไฮแลน จี-เอฟ 20 (hylan G-F 20) (15)

มีการศึกษาเปรียบเทียบความแตกต่างของชนิดน้ำหนักโมเลกุล IA-HA ต่อประสิทธิผลในการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อมอย่างต่อเนื่องโดยลำดับ ในระยะแรกเป็นการศึกษาระยะก่อนการทดลองทางคลินิก (Pre-clinical trial) ในปี ค.ศ. 1987 Smith และ Ghosh (17) ทำการศึกษาแบบนอกร่างกาย (in vitro) โดยการให้ HA จากภายนอกในช่วงน้ำหนักโมเลกุล (Molecular Weight, MW.) ต่างๆ ได้แก่ (1) น้ำหนักโมเลกุลน้อยกว่า  $0.5 \times 10^6$  ดาลตัน (2) MW.  $0.5-4.0 \times 10^6$  ดาลตัน (3) MW. มากกว่า  $4.0 \times 10^6$  ดาลตัน เพื่อศึกษาผลการกระตุ้นให้เกิดการสร้าง HA ในเซลล์เพาะเลี้ยง พบว่า ช่วงน้ำหนักโมเลกุล  $0.5-4.0 \times 10^6$  ดาลตันซึ่งจัดอยู่ในช่วงน้ำหนักโมเลกุลต่ำ เป็นช่วงน้ำหนักโมเลกุลที่เหมาะสมในการกระตุ้นให้เกิดการสร้าง HA มากที่สุด ซึ่งผลจากการศึกษานี้นำไปสู่การเสนอแนวคิดที่ว่า HA ชนิดน้ำหนักโมเลกุลต่ำมีประสิทธิผลที่สูงกว่าในการกระตุ้นการสร้าง HA เนื่องจากมีขนาดโมเลกุลเล็กจึงสามารถแทรกซึมเข้าไปในกระดูกอ่อนผิวข้อได้ง่ายและมี binding affinity สูงจึงสามารถกระตุ้นการสร้าง endogenous HA ได้มากกว่า HA ชนิดน้ำหนักโมเลกุลสูง (15, 18)

แต่ต่อมามีการศึกษาของ Balazs และ Denlinger (19) ในปี ค.ศ. 1993 พบว่าการฉีด HA เข้าช่องข้อเข่าของผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม จะช่วยคงสภาพคุณสมบัติ น้ำไขข้อให้กลับมาสู่ปกติ โดยความสามารถในการคงสภาพพื้กับน้ำหนักโมเลกุลของ HA ที่ฉีดเข้าไป (16, 20) หมายถึง การให้ HA ที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงฉีดเข้าช่องข้อเข่า จะช่วยเพิ่มการเคลื่อนไหวของข้อเข่าได้ดีขึ้นและลดอาการปวดข้อเข่าได้มากกว่าเมื่อเทียบกับการรักษาด้วย HA ชนิดน้ำหนักโมเลกุลต่ำ

การศึกษาทางคลินิกมีหลายการศึกษาที่เปรียบเทียบประสิทธิผลแบบหัวต่อหัว (Head-to-Head comparison) ระหว่างน้ำหนักโมเลกุลที่ต่างกันของ HA ในการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อม ผลการศึกษามีทั้งที่สนับสนุนว่ามีประสิทธิผลที่เหนือกว่าของ HMW IA-HA (21-24) แต่อีกหลายการศึกษากลับลงความเห็นว่า ไม่มีความแตกต่างด้านประสิทธิผลระหว่างการรักษาด้วย HMW IA-HA กับ LMW IA-HA (25-32)



ณ ปัจจุบัน การศึกษาทางคลินิกที่เปรียบเทียบแบบหัวต่อหัวยังมีอยู่น้อย ผลของความแตกต่างด้านน้ำหนักโมเลกุลของ IA-HA ต่อประสิทธิผลในการบรรเทาอาการปวดข้อเข่ายังคงเป็นที่ถกเถียงกัน (33, 34) จากแนวทางการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อมโดย American College of Rheumatology (ACR) ปีค.ศ.2000 (7) และ The Cochrane Collaboration ปี ค.ศ.2006 (35) ให้ความเห็นตรงกันว่ายังไม่มีหลักฐานทางคลินิกที่ชัดเจนในการบ่งบอกถึงความแตกต่างระหว่างประสิทธิผลในการรักษาระหว่าง LMW IA-HA กับ HMW IA-HA

ในประเทศไทย IA-HA ได้รับการรับรองขึ้นทะเบียนจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาทั้งชนิด LMW และ HMW มีความแตกต่างด้านมูลค่าการรักษาต่อ 1 แผนรักษาระหว่าง IA-HA ทั้งสองชนิดน้ำหนักโมเลกุล จากข้อมูลกองเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า การรักษาโรคข้อเข่าเสื่อมด้วย LMW IA-HA ซึ่งมีหลายชื่อการค้า มูลค่าการรักษาต่อ 1 แผนการรักษา (5 เข็ม) อยู่ในช่วงระหว่าง 10,015 - 13,250 บาท หากรักษาด้วย HMW IA-HA มูลค่าการรักษาต่อ 1 แผนการรักษา (3 เข็ม) เท่ากับ 16,683 บาท (36)

ปัจจัยอันเนื่องมาจากส่วนต่างของราคาต่อ 1 แผนการรักษาของ IA-HA ทั้งสองชนิดน้ำหนักโมเลกุล ประกอบกับในปัจจุบัน IA-HA ยังมิได้เป็นรายการยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ ดังนั้น ผู้วิจัยจึงมีแนวคิดที่จะศึกษาเปรียบเทียบผลจากการรักษาด้วย IA-HA ที่มีน้ำหนักโมเลกุลแตกต่างกันในผู้ป่วยชาวไทยและเพื่อเป็นข้อมูลสำหรับการพิจารณาคัดเลือกผลิตภัณฑ์ที่มีประสิทธิผลดีในการรักษาและคุ้มค่าเมื่อเลือกใช้ไปในทางเวชปฏิบัติ โดยเลือกใช้โซเดียมไฮยาลูโรเนตซึ่งมีน้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ย  $1.4 \times 10^6$  ดาลตัน (37) เป็นตัวแทนของ LMW IA-HA และไฮแลน จี-เอฟ 20 ซึ่งมีน้ำหนักโมเลกุล  $6.0 \times 10^6$  ดาลตัน (37) เป็นตัวแทนของ HMW IA-HA ในการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของ IA-HA ทั้งสองน้ำหนักโมเลกุลในข้อเข่าแต่ละข้างของผู้ป่วยคนเดียวกัน (individual subject) เพื่อลดปัญหาด้านปัจจัยกวน

## 2. วัตถุประสงค์ของการวิจัย เพื่อเปรียบเทียบ

1. ประสิทธิภาพระหว่างการรักษาด้วยกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำและสูง
2. อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการรักษาด้วยกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำและสูง

## 3. สมมติฐานของการวิจัย

การรักษาโรคข้อเข่าเสื่อมโดยการใช้กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากการใช้กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูง

#### 4. ขอบเขตของการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้ทำการศึกษาในผู้ป่วยนอกโรคข้อเข่าเสื่อมที่เข้ารับการรักษาเฉพาะที่ห้องตรวจโรคออร์โธปิดิกส์ (โรคข้อและกระดูก) กองออร์โธปิดิกส์ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ในช่วงระหว่างเดือนธันวาคม พ.ศ. 2550 ถึง มิถุนายน พ.ศ. 2551

#### 5. ข้อยกเว้นของการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการเปรียบเทียบประสิทธิผลแบบหัวต่อหัวของ IA-HA ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำและสูงในข้อเข่าแต่ละข้างของผู้ป่วยคนเดียวกัน ดังนั้น การวิจัยครั้งนี้จึงเลือกตัวแทนของ IA-HA น้ำหนักโมเลกุลต่ำและสูง คือ น้ำหนักโมเลกุล  $1.4 \times 10^6$  ดาลตัน กับ  $6.0 \times 10^6$  ดาลตันมาศึกษา เนื่องจากไม่สามารถทำการศึกษา IA-HA ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่างกันได้ครบถ้วนทั้งหมดในการวิจัยนี้

#### 6. การพิจารณาด้านจริยธรรม

การวิจัยนี้ผ่านการพิจารณาระเบียบวิธีวิจัยและจริยธรรม จากคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัยกรมแพทยทหารบก เมื่อวันที่ 27 เดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2550 (ภาคผนวก ก)

#### 7. นิยามศัพท์เฉพาะในการวิจัยครั้งนี้

##### 7.1 ผู้ป่วยนอกโรคข้อเข่าเสื่อม

หมายถึง ผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมที่เข้ารับการรักษาที่ห้องตรวจโรคออร์โธปิดิกส์ (โรคกระดูกและข้อ) กองออร์โธปิดิกส์ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า แต่ไม่ได้นอนพักรักษาตัวภายในโรงพยาบาล

##### 7.2 ประสิทธิภาพของการรักษา

หมายถึง ผลการรักษาที่ประเมินโดยใช้อาการทางคลินิกในโรคข้อเข่าเสื่อมตามคำแนะนำของ The Osteoarthritis Research Society International (OARSI) ปี ค.ศ. 1996 (38) โดยพิจารณาการตอบสนองต่อการรักษาจากการประเมิน ดังต่อไปนี้

(1) แบบประเมินสภาวะสุขภาพโรคข้อเสื่อม Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis (WOMAC) Index ประกอบด้วย มิติอาการปวดข้อ (pain) 5 ข้อ มิติข้อฝืด (stiffness) 2 ข้อ และมิติความสามารถในการทำงานของข้อ (physical function) 17 ข้อ โดยการประเมินแต่ละข้อใช้ Visual Analog Scale (VAS) ขนาด 100 มิลลิเมตร รวมทั้งสิ้น 24 ข้อ (ตัวชี้วัดหลัก)

(2) การประเมินสภาพทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย (Patient Global Assessment, PGA) โดยใช้ VAS ขนาด 100 มิลลิเมตร (ตัวชี้วัดรอง)

(3) การประเมินสภาพทั่วไปของโรคโดยแพทย์ (Physical Global Assessment, PhGA) โดยใช้ VAS ขนาด 100 มิลลิเมตร (ตัวชี้วัดรอง)

(4) ปริมาณการใช้ยาระงับปวด ได้แก่ พาราเซตามอล และยาทาเมทิลซาลิซิลเลต (methyl-salicylate) ต่อสัปดาห์เพื่อบรรเทาอาการปวด เมื่อจำแนกตามข้อเข้าที่มีอาการจำเป็นต้องรับประทานยาหรือทายา เนื่องจากเป็นตัวชี้วัดที่แสดงถึงความสามารถในการบรรเทาอาการปวดข้อเข้าของ LMW IA-HA หรือ HMW IA-HA ที่ให้การรักษาแยกกันในข้อเข้าแต่ละข้าง (ตัวชี้วัดรอง)

### 7.3 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

หมายถึง การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการได้รับการรักษาด้วย LMW IA-HA หรือ HMW IA-HA รวมถึงภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ตลอดระยะเวลา 17 สัปดาห์ที่ทำการศึกษา เช่น อาการปวดหรือผิวหนังบริเวณที่ฉีดยาบวมแดง ข้ออักเสบกำเริบภายหลังการฉีด การติดเชื้อที่ข้อเข้า รวมถึงความผิดปกติของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ การตรวจองค์ประกอบของเลือด การทำงานของตับ การทำงานของไต โดยข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ในการศึกษานี้ ได้จาก (1) บันทึกในเวชระเบียนผู้ป่วย และ (2) การสัมภาษณ์ผู้ป่วยหรือญาติผู้ดูแล

### 8. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ได้ข้อมูลประสิทธิผลและอาการไม่พึงประสงค์ของกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อ ทั้งสองชนิดน้ำหนักโมเลกุล นำไปสู่การเลือกใช้กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อเพื่อการรักษาโรคข้อเข้าเสื่อมได้อย่างเหมาะสมและคุ้มค่า
2. ได้ข้อมูลผลการใช้กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อในผู้ป่วยชาวไทย เพื่อประกอบการพิจารณาคัดเลือกรักษาโรคไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติในอนาคต

## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### 1. โรคข้อเสื่อม

โรคข้อเสื่อม (osteoarthritis, OA) เป็นโรคข้อที่พบบ่อยที่สุดในคนสูงอายุ เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่พบได้ในประชากรทั่วโลกทุกเชื้อชาติและเป็นสาเหตุของการเกิดภาวะทุพพลภาพที่สำคัญ (1)

โรคข้อเสื่อมเกิดขึ้นได้ในหลายตำแหน่งทั่วร่างกาย ได้แก่ ข้อเข่า ข้อสะโพก ข้อนิ้วมือ ข้อกระดูกสันหลังส่วนเอวและส่วนคอ ข้อศอก ข้อมือและข้อเท้า (1) โดยตำแหน่งข้อที่พบอุบัติการณ์มากที่สุดในเวชปฏิบัติ คือ ข้อเข่า (2)

##### 1.1 คำจำกัดความ

โรคข้อเข่าเสื่อม (osteoarthritis of knee) สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2549 ได้ให้คำจำกัดความไว้ว่า เป็นโรคที่เกิดจากความเสื่อมในข้อ ตำแหน่งที่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างชัดเจนในโรคนี้คือ ที่กระดูกอ่อนผิวข้อ (articular cartilage) ของข้อชนิดที่มีเยื่อบุ (diarthrodial joint) โดยมีการทำลายกระดูกอ่อนผิวข้อเกิดขึ้นอย่างช้าๆ และเป็นไปอย่างต่อเนื่องมากขึ้นตามเวลาที่ผ่านไป กระดูกอ่อนผิวข้อมีการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมี ชีวกลศาสตร์ (biomechanical) และโครงสร้าง (biomorphology) ส่วนกระดูกในบริเวณใกล้เคียงก็มีการเปลี่ยนแปลงด้วย เช่น ขอบของกระดูกในข้อ (subchondral bone) มีการหนาตัวขึ้น ลักษณะทางคลินิกที่สำคัญคือ ปวดข้อ ข้อฝืด มีปุ่มกระดูกงอกบริเวณข้อ การทำงานของข้อเสียไป การเคลื่อนไหวของข้อลดลง หากกระบวนการดำเนินต่อไปจะมีผลให้เกิดข้อผิดรูปและความพิการในที่สุด (39)

##### 1.2 ระบาดวิทยา

โรคข้อเสื่อมเป็นโรคที่สัมพันธ์กับอายุที่มากขึ้น พบโรคนี้ได้ตั้งแต่อายุ 25 ปีขึ้นไป (10) กลุ่มอายุที่มากกว่า 65 ปี พบอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 50 และพบเกือบทุกคนในกลุ่มอายุที่มากกว่า 75 ปี (4) ในช่วงอายุ 45-55 ปี พบได้ใกล้เคียงกันระหว่างเพศหญิงและเพศชายแต่หลังจากอายุ 55 ปีแล้วพบในเพศหญิงมากกว่า (40)

ในประเทศสหรัฐอเมริกา ข้อมูลจาก The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) ซึ่งทำการสำรวจข้อมูลในช่วงปี ค.ศ.1991-1993 พบว่า ในกลุ่มประชากรที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป ร้อยละ 37.4 มีความผิดปกติในภาพถ่ายรังสีที่แสดงให้เห็นการเกิดโรคข้อเข่าเสื่อม ร้อยละ 12.1 หรือมากกว่า 4.3 ล้านคน มีอาการแสดงทางคลินิกปรากฏให้เห็น (33)

สำหรับประเทศไทยนั้น มีการศึกษาอุบัติการณ์และความชุกของโรคเพื่อวางแผนการดูแล ผู้สูงอายุและเฝ้าติดตามผลกระทบต่อการดำรงชีวิต พบว่า มากกว่าร้อยละ 80 ของผู้ที่มีอายุมากกว่า 55 ปีมีความผิดปกติทางภาพถ่ายรังสีซึ่งเข้ากันได้กับโรคข้อเสื่อมและร้อยละ 10-20 มีอาการแสดงทางคลินิกร่วมด้วย (41)

### 1.3 พยาธิกำเนิดและพยาธิวิทยา (pathogenesis and pathology)

#### 1.3.1 ลักษณะปกติของกระดูกอ่อนผิวข้อ

กระดูกอ่อนผิวข้อปกคลุมตอนปลายของกระดูกปกติ มีลักษณะขาวใส มันเรียบ มีหน้าที่เป็นพื้นผิวของข้อต่อ ทำให้การเคลื่อนไหวของข้อเป็นไปโดยราบรื่นและทำหน้าที่รับแรงที่ผ่านข้อ โดยกระจายแรงไปยังส่วนต่างๆ ของข้ออย่างนุ่มนวล (10)

กระดูกอ่อนผิวข้อปกคลุมตอนปลายของกระดูก ประกอบด้วย 2 ส่วน ได้แก่

- (1) ส่วนที่เป็นเซลล์ หรือคอนโดโรไซต์ (chondrocyte) ร้อยละ 10 ของปริมาตร เนื้อเยื่อมีหน้าที่ในการสร้าง คงสภาพหรือทำลายเมทริกซ์นอกเซลล์ (extracellular matrix, ECM)
- (2) ส่วนที่เป็นเมทริกซ์นอกเซลล์ (ECM) คิดเป็นร้อยละ 90 ของปริมาตรเนื้อเยื่อ (42) ในส่วนของ ECM มีน้ำเป็นส่วนประกอบถึงร้อยละ 66-78 และส่วนประกอบอื่นที่สำคัญ ได้แก่ โปรทีโอไกลัยแคน (proteoglycan) และคอลลาเจน

โปรทีโอไกลัยแคน เป็นสารที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูง มีแกนโปรตีน (protein core) มี glycosaminoglycan (GAGs) มาเกาะอยู่โดยรอบ GAGs มี 2 ชนิด ได้แก่ chondroitin sulfate และ keratin sulfate GAGs จะเกาะติดเรียงไปตามแกนโปรตีน เรียกว่า proteoglycan subunit ซึ่งส่วนใหญ่แล้วมักอยู่รวมๆ กันในรูปของ proteoglycan aggregates ยึดติดกับเส้นกรดไฮยาลูโรนิก โดยมีโปรตีนเป็นตัวเชื่อม โปรทีโอไกลัยแคน ทำหน้าที่ช่วยในเรื่องความยืดหยุ่น (elasticity) ของกระดูกอ่อนผิวข้อ (10, 43)

คอลลาเจน ช่วยในเรื่องความแข็งแรง (tensile strength) และช่วยเป็นโครง (framework) รองรับเซลล์กระดูกอ่อนและโปรทีโอไกลัยแคน ส่วนใหญ่เป็นคอลลาเจนชนิดที่ 2 (type II collagen) (43)

#### 1.3.2 พยาธิกำเนิด (43)

จุดเริ่มต้นของพยาธิสภาพของโรคที่แท้จริง ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าเป็นผลจากความไม่สมดุลระหว่างแคแทบอลิซึม (catabolism) และแอนาบอลิซึม (anabolism) โดยผ่านทาง degrading cascade

ในด้านแคแทบอลิซึม เซลล์กระดูกอ่อนจะสร้างและหลั่งเอนไซม์กลุ่ม metalloproteinase (MMP) ซึ่งสามารถสลาย ECM ได้ใน neutral pH โดยการกระตุ้นของ cytokine เช่น interleukin (IL)-1 ซึ่งสร้างจากเซลล์กระดูกอ่อนและเซลล์ที่บุเยื่อหุ้มข้อ นอกจากนี้ IL-1 ยัง

กระตุ้นให้เซลล์กระดูกอ่อนสร้าง tissue plasminogen activator มีผลทำให้ระบบการสร้างโปรทีโอกลัยแคน

ส่วนด้านแอนเนบอลิซึม เซลล์กระดูกอ่อนจะสร้างและหลั่ง tissue inhibitor ของ metalloproteinase (TIMP) และ plasminogen activator inhibitors-1 (PAI-1) ซึ่งจะไปต่อต้านฤทธิ์ของ MMPs และ plasminogen activator ตามลำดับ ถ้าระดับของ TIMP หรือ PAI-1 ลดลงหรือถูกทำลายก็จะทำให้มีการทำลายเมทริกซ์ขึ้น

นอกจากนี้ยังมีสารพวก polypeptide mediators ต่างๆ เช่น insulin-like growth factor-1 (IGF-1) และ transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ที่จะมาส่งผลต่อการสร้างโปรทีโอกลัยแคนและอาจมีส่วนทำให้เกิดโรคข้อเสื่อมด้วย

### 1.3.3 พยาธิวิทยา (pathology)

การเปลี่ยนแปลงทางสัณฐานวิทยา (*morphology changes*) บริเวณกระดูกอ่อนผิวข้อที่เริ่มมีพยาธิสภาพจะนุ่มกว่าปกติ ต่อจากนั้นจะเปลี่ยนเป็นสีเหลือง และมีการแตกของคอลลาเจนที่อยู่ตรงผิว ทำให้ผิวขรุขระและลู่ยอก ต่อจากนั้นก็แตกเป็นเส้น (fibrillated) ระยะแรกผิวของกระดูกอ่อนผิวข้อจะแตกขนาน ถ้าเป็นมากจะแตกลึกลงไปกระดูกอ่อนเห็นเป็นร่อง ถ้าโรคข้อเสื่อมยังดำเนินต่อไป กระดูกอ่อนผิวข้อจะบางลงตามลำดับจากที่การสร้างทดแทนไม่เพียงพอกับส่วนที่ขาดไป บริเวณกระดูกใต้กระดูกอ่อน (subchondral bone) จะมีการหนาตัวขึ้น (sclerosis) ขณะเดียวกันบริเวณขอบของกระดูกจะมีกระดูกงอกที่เรียกว่า marginal osteophyte บริเวณกระดูกใต้กระดูกอ่อน จะมีถุงน้ำ (cyst) เกิดขึ้น บางรายที่มีการอักเสบของเยื่อข้อ จะพบเยื่อข้อหนาขึ้น (10)

การเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมี พบมีปริมาณน้ำมากขึ้นในกระดูกอ่อนผิวข้อและปริมาณน้ำจะมากขึ้นตามความรุนแรงของโรค ปริมาณโปรทีโอกลัยแคน จะลดลงประมาณร้อยละ 50 หรือมากกว่า การเกาะกลุ่มของโปรทีโอกลัยแคนจะน้อยลง สายของ glycosaminoglycan จะสั้นลง ชนิดและปริมาณของคอลลาเจนจะเหมือนกระดูกอ่อนปกติ แต่ขนาดเล็กกว่าปกติ และการสานกันของคอลลาเจนจะหลวมและแตกกระจาย ผลของการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีทำให้เกิดการสูญเสียความยืดหยุ่นและความสามารถในการหล่อลื่น (43)

การเปลี่ยนแปลงทางเมแทบอลิซึม (*metabolic changes*) มีกระบวนการแคแทบอลิซึม คือ เซลล์กระดูกอ่อนมีการสร้างและหลั่งเอนไซม์ที่ทำลายเมทริกซ์เพิ่มขึ้น ซึ่งจะมีผลต่อแกนโปรตีนของโปรทีโอกลัยแคน ทำให้โมเลกุลย่อยสลาย ไม่สามารถเกาะกลุ่มกันได้ดีเหมือนเดิม ทำให้คอลลาเจนบางลงและเกาะกันหลวมๆ ซึ่งถือว่าเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดการทำลายผิวกระดูกอ่อนและเกิดข้อเสื่อมขึ้น นอกจากนี้ในโรคข้อเสื่อมยังมีกระบวนการแอนาบอลิซึมเพิ่มขึ้นด้วย โดยพบว่าการสร้าง DNA เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับการเกิดพยาธิสภาพที่มีปริมาณเซลล์กระดูกอ่อนเพิ่มขึ้น อัตราการสร้างโปรทีโอกลัยแคน คอลลาเจนและกรด

ไฮยาลูโรนิกเพิ่มขึ้นแต่คุณภาพไม่เท่ากับในกระดูกอ่อนปกติ การไม่สมดุลระหว่างกระบวนการแอนาบอลิซึมและกระบวนการแคแทบอลิซึมทำให้เกิดพยาธิสภาพของโรคข้อเสื่อมขึ้น (43)

#### 1.4 อาการทางคลินิกของโรคข้อเข่าเสื่อม (39)

**อาการปวด** มีลักษณะปวดตื้อๆ ทั่วๆไปบริเวณข้อ ไม่สามารถระบุตำแหน่งชัดเจนและมักปวดเรื้อรัง อาการปวดจะมากขึ้นเมื่อมีการใช้งาน หรือลงน้ำหนักลงบนข้อนั้นๆ และจะทุเลาลงเมื่อพักการใช้งาน เมื่อการดำเนินโรครุนแรงขึ้นอาจทำให้มีอาการปวดตลอดเวลาหรือปวดในช่วงเวลากลางคืนร่วมด้วย

**อาการข้อฝืด** พบได้บ่อย จะมีการฝืดของข้อในช่วงเช้าและหลังจากพักข้อนานๆ แต่มักไม่เกิน 30 นาที อาจพบอาการฝืดที่เกิดขึ้นชั่วคราวในท่าหรือเหยียดข้อในช่วงแรกที่เรียกว่า gelling phenomenon

**ข้อบวมและผิดรูป** อาจพบข้อขาโก่งหรือข้อเข่าคั่ง (knock knee) ข้อที่บวมเป็นการบวมจากกระดูกงอกโปนบริเวณข้อ ทำให้สูญเสียการเคลื่อนไหวและการทำงาน ผู้ป่วยมีอาการเดินไม่สะดวก มีเสียงดังกรอบแกรบ (crepitus) ในข้อเข่าขณะเคลื่อนไหว

## 2. แนวทางการรักษาโรคข้อเสื่อม

ในปัจจุบัน ยังไม่สามารถรักษาโรคข้อเสื่อมให้หายขาดได้ (33) ดังนั้น การรักษาจึงมีเป้าหมายเพื่อลดอาการปวดและฝืดของข้อ คงสภาพหรือแก้ไขการทำงานของข้อ ปรับปรุงความสามารถในการประกอบกิจกรรมและคุณภาพชีวิต ลดการเกิดภาวะทุพพลภาพทำให้สามารถใช้ข้อได้ดีที่สุด ตลอดจนให้การศึกษแก่ผู้ป่วยและครอบครัวเกี่ยวกับโรคและการรักษา (4, 7, 11, 44)

การรักษาโรคข้อเสื่อม นิยมใช้แนวทางการรักษาของสมาคมโรคข้อแห่งประเทศไทย (American College of Rheumatology, ACR) ซึ่งตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2000 (7) และสมาคมโรคข้อแห่งภาคพื้นยุโรป (The European League Against Rheumatism, EULAR) ตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2003 (8) สมาคมรูมาติสซุ่มแห่งประเทศไทยก็มีแนวทางการรักษาตีพิมพ์ออกมาในปี พ.ศ.2549 (39) เช่นกัน

แนวทางการรักษาโรคข้อเสื่อม จำแนกได้ 3 วิธี ได้แก่

- 2.1 การรักษาโดยไม่ใช้ยา
- 2.2 การรักษาโดยใช้ยา
- 2.3 การรักษาโดยการผ่าตัด

## 2.1 การรักษาโดยไม่ใช้ยา

การรักษาโดยไม่ใช้ยาเป็นการรักษาที่สำคัญในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมทุกราย วิธีนี้มักให้ประโยชน์กับผู้ป่วยอย่างมากและเป็นการรักษาที่ควรเลือกเป็นอันดับแรกก่อนการรักษาโดยใช้ยาและการผ่าตัด (3) ซึ่งประกอบด้วย

*การให้ความรู้* ควรให้ความรู้แก่ผู้ป่วยและญาติผู้ดูแลในด้านปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรค การดำเนินโรค การปฏิบัติตัวเพื่อหลีกเลี่ยงกิจกรรมที่ทำให้ข้อทำงานมากขึ้น เพื่อสร้างเจตคติที่ดีแก่ผู้ป่วยว่า ถึงแม้จะเป็นโรคที่รักษาไม่หายขาด แต่ก็รักษาให้สามารถใช้ข้อได้เป็นอย่างดีและมีคุณภาพชีวิตที่ดีหากมีการปฏิบัติตัวที่เหมาะสม (39, 45)

*การลดน้ำหนัก* ภาวะน้ำหนักเกินเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้การดำเนินของโรคข้อเข่าเสื่อมเป็นไปอย่างรวดเร็วขึ้น (46) ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักเกิน คือ ดัชนีมวลกายเกิน 23 กิโลกรัม/เมตร<sup>2</sup> ควรลดน้ำหนักลงให้อยู่ในระดับใกล้เคียงมาตรฐานหรือลดอย่างน้อยร้อยละ 5-10 ของน้ำหนักขณะที่มีอาการปวดข้อ (39)

*การออกกำลังกาย* รูปแบบการออกกำลังกายที่เหมาะสม คือ การบริหารเพื่อเพิ่มพิสัยการเคลื่อนไหวของข้อเข่า การบริหารเพื่อเพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อหน้าขาและกล้ามเนื้อท้องขา และการออกกำลังกายแอโรบิค เช่น การเดินช้าๆ การปั่นจักรยาน หรือการออกกำลังกายในน้ำ ซึ่งเป็นที่ยอมรับกันทั่วไปว่า วิธีการเหล่านี้ทำให้กล้ามเนื้อรอบข้อแข็งแรง ชะลอการดำเนินโรค และเมื่อข้อมีความมั่นคงขึ้น อาการของโรคจึงลดลงด้วย (3, 9)

*การใช้อุปกรณ์ช่วย* ช่วยลดการทำงานของข้อ ลดอาการปวดข้อและเพิ่มการทำงานของข้อได้ดี อุปกรณ์เหล่านี้ ได้แก่ ไม้เท้า อุปกรณ์พยุงเข่า เครื่องช่วยพยุงเดิน 4 ขา (walker) การเสริมพื้นรองเท้า (45)

*วิธีการอื่นๆ* ได้แก่ เลเซอร์ Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) การฝังเข็ม การใช้ความร้อนและการใช้สนามแม่เหล็ก (pulse electromagnetic field) ยังไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนในด้านประสิทธิภาพของการรักษาแต่อาจนำมาใช้เพื่อบรรเทาอาการปวดและเพิ่มประสิทธิภาพของการใช้ข้อเข่า (9)

## 2.2 การรักษาโดยใช้ยา ประกอบด้วย

**2.2.1 กลุ่มยาควบคุมอาการ (Symptomatic modifying agents)** คือ กลุ่มยาที่ออกฤทธิ์ลดปวดและทำให้ข้อทำงานดีขึ้น

2.2.1.1 กลุ่มยาควบคุมอาการที่ออกฤทธิ์ระยะสั้น ได้แก่ ยาระงับปวดที่ไม่ใช่สารสเตียรอยด์ ยาต้านอักเสบชนิดไม่ใช่สเตียรอยด์และยาต้านอักเสบชนิดไม่ใช่สเตียรอยด์ที่ยับยั้งเฉพาะคอกซ์ทู ยาทาเฉพาะที่ ยาระงับปวดกลุ่มสารสเตียรอยด์



2.2.1.2 กลุ่มยาควบคุมอาการที่ออกฤทธิ์ระยะยาว ได้แก่ ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ชนิดฉีดเข้าข้อ

2.2.2 กลุ่มยาปรับเปลี่ยนโครงสร้างข้อโดยออกฤทธิ์อย่างช้าๆ (Symptomatic Slow-Acting Drug for Osteoarthritis, SYSADOA) ยาในกลุ่มนี้มีคุณสมบัติในการป้องกันหรือชะลอการทำลายข้อ ทำให้ข้อแข็งแรงหรือกลับมาดีขึ้น ได้แก่ กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อ ไโดอะเซอรินและ กลูโคซามีนซัลเฟต

## 2.2.1 กลุ่มยาควบคุมอาการ

### 2.2.1.1 กลุ่มยาควบคุมอาการที่ออกฤทธิ์ระยะสั้น

#### 2.2.1.1.1 ยาระงับปวดที่ไม่ใช่สารเสพติด (Non-narcotic Analgesics)

พาราเซตามอล เป็นยาที่ ACR และ EULAR แนะนำให้เลือกใช้เป็นลำดับแรกในการรักษา (first line of therapy) เพื่อบรรเทาอาการปวดในระดับน้อยถึงปานกลาง (7, 8) เนื่องจากมีประสิทธิภาพในการบรรเทาปวดใกล้เคียงกับยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ แต่มีผลข้างเคียงต่อกระเพาะอาหารต่ำกว่า (33) ขนาดยาที่ใช้ในการรักษาคือ ไม่ควรเกิน 4 กรัม/วัน (7)

การใช้ยาติดต่อกันเป็นเวลานาน อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นพิษต่อตับ และไตได้ อย่างไรก็ตาม พาราเซตามอลยังคงเป็นยาที่ได้รับคำแนะนำจาก The National Kidney Foundation ของประเทศสหรัฐอเมริกา ให้ใช้รักษาอาการปวดในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติ (4) การศึกษาของ Temple และคณะ (47) พบว่า การรักษาด้วยพาราเซตามอล ขนาด 4 กรัม/วัน ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี ไม่พบว่ามีค่าเอนไซม์ตับสูงขึ้นแม้ว่าผู้ป่วยได้รับยาต่อเนื่องถึง 12 เดือน

ทรามาดอล (tramadol) เป็นยาระงับปวดที่มีฤทธิ์เป็น weak mu ( $\mu$ ) opioid agonist จึงไม่จัดยานี้เป็นกลุ่มสารเสพติด (11, 44) นอกจากนี้ยังออกฤทธิ์ยับยั้งการ reuptake ของ norepinephrine และ serotonin (44) เป็นยาที่ควรพิจารณาใช้กับผู้ป่วยที่อาการปวดระดับปานกลางถึงรุนแรง ผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs หรือ COX-2 inhibitor ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องและไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาระงับปวดอื่นที่ใช้มาก่อน (7) การศึกษาของ Dalglin และคณะ (48) พบว่า ทรามาดอลมีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับไอบูโพรเฟนในการรักษาโรคข้อเสื่อมของข้อเข่าและข้อสะโพก นอกจากนี้การศึกษาของ Roth (49) ยังพบว่า ทรามาดอลสามารถใช้เป็นยารักษา ร่วมกับ NSAIDs ในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมที่ไม่สามารถควบคุมอาการปวดด้วยการรักษาด้วยยาในกลุ่ม NSAIDs อย่างเดียว

ขนาดยาทรามาดอลที่ใช้ในการรักษา คือ วันละ 200 – 300 มิลลิกรัม แบ่งให้วันละ 4 ครั้ง ผลข้างเคียงจากการใช้ยาที่พบได้บ่อย คือ คลื่นไส้ ท้องผูก ง่วงนอน (7) ความถี่และความรุนแรงในการเกิดผลข้างเคียงสามารถป้องกันได้โดยการเริ่มต้นรักษาด้วยขนาดยาต่ำๆ (เช่น 25 มิลลิกรัม/วัน) แล้วค่อยๆ เพิ่มขนาดยาขึ้นในวันต่อๆมา

### 2.2.1.1.2 ยาต้านอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs, NSAIDs) และยาต้านอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ที่ยับยั้งเฉพาะคอซซูกซ์ (Cyclooxygenase-2 Inhibitor, COX-2 inhibitors)

ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถบรรเทาอาการปวดด้วย paracetamol หรือมีการอักเสบของข้อร่วมด้วย สามารถพิจารณาให้ยาในกลุ่ม NSAIDs ได้ (7, 8) NSAIDs เป็นยาที่มีการใช้บ่อยที่สุดในเวชปฏิบัติเพื่อรักษาอาการปวดและอักเสบในโรคข้อเสื่อม (50) การศึกษาแบบ meta-analysis ของ Bjordal และคณะ พบว่า เมื่อประเมินผลโดยใช้ visual analog scale (VAS) ในช่วงสัปดาห์ที่ 2-13 ภายหลังการรักษา NSAIDs มีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอกในการรักษาอาการปวดร้อยละ 15.6 (51) และโดยทั่วไปประสิทธิภาพของ NSAIDs แต่ละตัวไม่แตกต่างกันมากนัก (50)

สิ่งที่ต้องคำนึงเสมอในการเลือกใช้ NSAIDs คือ โอกาสเสี่ยงต่อผลข้างเคียงในทางเดินอาหารและปัสสาวะ ไต ควรระมัดระวังการใช้ยาโดยเฉพาะในผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงที่จะเกิดแผลหรือเลือดออกในทางเดินอาหาร

ยาในกลุ่ม COX-2 inhibitors เกิดผลข้างเคียงต่อกระเพาะอาหารน้อยกว่า NSAIDs ที่ใช้กันมาแต่เดิม (conventional NSAIDs) (33) อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย COX-2 inhibitors เป็นเวลานาน มีความเสี่ยงในการเกิดผลเสียต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้น (44) ดังนั้น ไม่ควรใช้ยาในกลุ่ม COX-2 inhibitors ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ถ้าจำเป็นให้ใช้ในขนาดต่ำที่สุดในช่วงเวลาสั้นที่สุด (9)

### 2.2.1.1.3 ยาทาเฉพาะที่

ยาทาเฉพาะที่ที่ใช้ในการรักษาโรคข้อเสื่อม ได้แก่ ยาทาเฉพาะที่ประเภท NSAIDs (diclofenac, ketoprofen, piroxicam) และ capsaicin (9) แต่ที่มีหลักฐานสนับสนุนที่ชัดเจนกว่าในด้านประสิทธิภาพ คือ capsaicin

การศึกษาแบบ meta-analysis ของ Zhang และ Li Wan Po (52) พบว่า capsaicin มีประสิทธิภาพในการบรรเทาปวดได้ดีกว่ายาหลอก ในการรักษาควรทายาวันละ 4 ครั้งเหมาะสำหรับการรักษาอาการปวดข้อที่อยู่ตื้นๆ เช่น ข้อมือและข้อเท้า (7, 53) ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยคืออาการแสบร้อนหรือระคายเคืองบริเวณที่ทา (7) สำหรับยาทาเฉพาะที่ประเภท NSAIDs มีข้อมูลจำกัดและไม่ชัดเจนในแง่ประสิทธิภาพของยาต่ออาการปวด อย่างไรก็ตามจากรายงานการศึกษาอย่างเป็นระบบ พบว่า มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคข้อเสื่อมเช่นกัน (7, 44)

โดยทั่วไป ควรเลือกใช้ยาทาเฉพาะที่ในผู้ป่วยที่มีอาการปวดระดับน้อยถึงปานกลางที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาพาราเซตามอล และไม่ต้องการรักษาด้วยยารับประทานอื่นและไม่ต้องการฉีดยา ซึ่งอาจพิจารณาให้เป็นการรักษาเสริมหรือให้เดี่ยวๆ (7, 9, 53)

#### 2.2.1.1.4 ยาระงับปวดกลุ่มสารเสพติด (Narcotics Analgesics)

ยาในกลุ่มนี้ที่ใช้ในการรักษาโรคข้อเสื่อม คือ codeine ยาจะออกฤทธิ์ที่ opioid receptor ที่สมองส่วนกลาง (45) ใช้สำหรับระงับอาการปวดรุนแรงในผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมได้ด้วย tramadol (7) การศึกษาของ Kjaersgaard-Andersen และคณะ(54) พบว่า การใช้ยา codeine ร่วมกับ paracetamol มีประสิทธิภาพในการระงับปวดที่ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับการรักษาด้วย paracetamol เพียงอย่างเดียว

ผลข้างเคียงที่สำคัญ คือ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องผูก ปัสสาวะไม่ออก สับสน ง่วงนอนและกดระบบการหายใจ (44) การใช้ยาติดต่อกันเป็นเวลานานจะทำให้เกิดภาวะดื้อยาและติดยาได้ จึงควรพิจารณาใช้เมื่อจำเป็น และเริ่มรักษาในขนาดยาดำก่อนเสมอซึ่งวิธีนี้จะพบผลข้างเคียงน้อยกว่าและเกิดภาวะดื้อยาได้ช้ากว่า เมื่ออาการปวดดีขึ้นควรรีบลดยาหรือหยุดยาโดยเร็ว (45)

#### 2.2.1.2 กลุ่มยาควบคุมอาการที่ออกฤทธิ์ระยะยาว ได้แก่

##### ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดฉีดเข้าข้อ (Intraarticular Corticosteroids)

การฉีดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เข้าข้อ ควรพิจารณาใช้ในกรณีที่มีการอักเสบของข้อ และตรวจพบของเหลวในข้อ (joint effusion) (7) ผลการรักษาด้วยวิธีนี้จะคงอยู่ได้เพียงระยะหนึ่ง การศึกษาแบบ meta-analysis ของ Bellamy และคณะ(35) ซึ่งได้วิเคราะห์ศึกษาแบบ randomized controlled trials จำนวน 28 การศึกษาที่ศึกษาในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม พบว่า ผลการรักษาด้วยการฉีดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เข้าข้อจะคงอยู่ได้ประมาณ 4 สัปดาห์ ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดฉีดเข้าข้อนี้สามารถใช้เป็นการรักษาเดี่ยวหรือใช้เสริมการรักษาของยาระงับปวดกลุ่ม NSAIDs และ COX-2 inhibitors (7)

ผลเคียงข้าง คือ อาจเกิดเยื่อข้ออักเสบ (synovitis) ได้ในช่วงสั้นๆ ซึ่งเป็นผลเนื่องจากปฏิกิริยาต่อยาแขวนตะกอนที่ฉีดเข้าไป มักเกิดขึ้นในไม่กี่ชั่วโมงหลังฉีดยาและอาการหายไปในเวลาอันสั้น การให้ยาระงับปวดและการประคบเย็นจะช่วยให้อาการดีขึ้นได้ (7) ภาวะแทรกซ้อนของการรักษาด้วยวิธีนี้คือ การติดเชื้อในข้อ ซึ่งหากมีการติดเชื้อเกิดขึ้นจะพบการอักเสบของข้อภายใน 24-72 ชั่วโมงหลังฉีด อย่างไรก็ตาม พบว่า อัตราการติดเชื้อในข้อต่ำมากถ้าฉีดยาโดยเทคนิคปราศจากเชื้อ (55) นอกจากนี้ข้อมูลการศึกษาในสัตว์ทดลอง ซึ่งให้เห็นว่าการฉีดคอร์ติโคสเตียรอยด์เข้าข้อมีผลทำลายข้อโดยเฉพาะกระดูกอ่อน (44) ดังนั้น การฉีดยาเข้าข้อไม่ควรฉีดเกิน 4 ครั้งต่อปี (55) Raynauld และคณะ(56) ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดฉีดเข้าข้อกับยาหลอกในโรคข้อเข่าเสื่อม โดยฉีดทุก 3 เดือนติดต่อกัน 2 ปี พบว่ากลุ่มที่ได้ยาฉีดคอร์ติโคสเตียรอยด์ได้ผลในการลดอาการปวดและลดอักเสบดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ โดยเฉพาะกลุ่มที่มีการอักเสบของข้อเข่าร่วมด้วยและไม่พบว่ามีอัตราการ

ทำลายข้อจากภาพรังสีแตกต่างกัน ในกรณีที่ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยาฉีดเข้าข้อเกิน 4 ครั้งต่อปีเพื่อลดอาการปวด ควรเปลี่ยนการรักษาเป็นวิธีการผ่าตัด (9)

## 2.2.2 กลุ่มยาปรับเปลี่ยนโครงสร้างในข้อโดยออกฤทธิ์อย่างช้าๆ (Symptomatic Slow-Acting Drug for Osteoarthritis, SYSADOA)

ก่อนหน้านี้มีการใช้คำว่า chondroprotective agents ซึ่งหมายถึง คุณสมบัติในการป้องกันหรือรักษากระดูกอ่อน แต่ในปัจจุบันเป็นที่ยอมรับแล้วว่า OA เป็นโรคข้อทั้งข้อ ไม่เฉพาะแต่กระดูกอ่อนผิวข้อเท่านั้น จึงมีคำใหม่มาแทนคือคำว่า structure หรือ disease-modifying agents ซึ่งมีคุณสมบัติในการป้องกันหรือชะลอการทำลายข้อ ทำให้ข้อแข็งแรงหรือกลับมาทำงานดีขึ้นล่าสุด International League of Association for Rheumatology (ILAR) ใช้คำว่า Symptomatic Slow-Acting Drug for Osteoarthritis (SYSADOA) สำหรับยาในกลุ่มนี้ (45)

ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ช้า ต้องใช้ติดต่อกันเวลานาน จึงมีค่าใช้จ่ายสูง ควรพิจารณาเลือกใช้เมื่อต้องการใช้แทนยาในกลุ่ม NSAIDs ในกรณีที่มิชอบห้ามต่อการใช้ NSAIDs และไม่ควรใช้ในโรคข้อเสื่อมที่มีอาการรุนแรง (9)

สำหรับในประเทศไทย ยาในกลุ่มนี้ที่มีใช้ในเวชปฏิบัติ ได้แก่ กรดไฮยาลูโรนิก (hyaluronic acid) กลูโคซามีนซัลเฟต (glucosamine sulphate) และไดอะเซอร์อิน (diacerin)

### 2.2.2.1 กลูโคซามีนซัลเฟต (Glucosamine sulfate)

เป็นสารกลุ่ม aminomonosaccharide เป็นส่วนประกอบใน glycosaminoglycan ในเมทริกซ์ของกระดูกอ่อน น้ำไขข้อและเป็นส่วนประกอบในเกือบทุกเนื้อเยื่อของร่างกาย (20, 50) ได้นำมาใช้ในโรคข้อเสื่อมเนื่องจากมีฤทธิ์กระตุ้นให้มีการสร้างกรดไฮยาลูโรนิกและสามารถเพิ่มการสร้างโปรทีโอไกลัยแคน ซึ่งมีความสำคัญต่อความยืดหยุ่นของกระดูกอ่อนและมีบทบาทต่อการยับยั้งเอนไซม์ที่ย่อยสลายกระดูกอ่อน (20)

Muller-Fabenden และคณะ (57) ศึกษาในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม โดยใช้ glucosamine sulfate รับประทาน 1,500 มิลลิกรัม/วัน เปรียบเทียบยา ibuprofen 1,200 มิลลิกรัม/วัน เป็นเวลาติดต่อกัน 4 สัปดาห์ พบว่า ibuprofen ออกฤทธิ์เร็วกว่าแต่เมื่อถึงสัปดาห์ที่ 4 ไม่มีความแตกต่างกัน

Pavelka และคณะ (58) เปรียบเทียบยา glucosamine sulfate 1,500 มิลลิกรัม/วัน กับยาหลอก ในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมจำนวน 202 คนเป็นเวลา 3 ปีและทำการประเมินความกว้างช่องข้อเข่าทุกปีจากภาพรังสีทำขึ้นเหยียดตรง พบว่า ในปีที่ 3 ช่องข้อใน กลุ่มยาหลอกแคบลง 0.19 มิลลิเมตร ในขณะที่ช่องข้อในกลุ่มยา glucosamine sulphate เพิ่มขึ้น 0.04 มิลลิเมตรซึ่งการศึกษานี้สนับสนุนว่า glucosamine sulphate มีคุณสมบัติเป็นยาปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค อย่างไรก็ตาม มีคนไม่เห็นด้วยกับผลการศึกษานี้เพราะว่าใช้การวัดความกว้างของช่องข้อจากภาพรังสีในท่าเหยียดตรง ซึ่งอาจเป็นการแปลผลความกว้างของกระดูกอ่อนได้ไม่ถูกต้อง (45)

การใช้ glucosamine sulphate ในการรักษา โดยทั่วไปผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี และผลข้างเคียงที่พบบ่อยคืออาการที่พบจากยาหลอก (20)

### 2.2.2.2 ไดอะเซอร์อิน (Diacerin)

การศึกษานอกกาย (in vitro) พบว่า มีคุณสมบัติในการยับยั้งการสังเคราะห์ IL-1 $\beta$  ในเยื่อข้อของมนุษย์และยับยั้ง expression ของ IL-1 receptor ในกระดูกอ่อนแต่ไม่มีผลต่อ TNF- $\alpha$  ข้อมูลการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่า มีผลทำให้การสังเคราะห์เอนไซม์ collagenase ลดลงและการทำลายกระดูกอ่อนผิวข้อลดลง (55)

ยา diacerin สามารถลดอาการปวดและทำให้ความสามารถในการประกอบกิจกรรมดีขึ้น จัดเป็นยาในกลุ่ม SYSADOA เพราะออกฤทธิ์ 4-6 สัปดาห์หลังเริ่มใช้ยาและฤทธิ์อยู่ยาวนาน 4-8 สัปดาห์หลังหยุดยา (11)

Nguyen และคณะ (59) เปรียบเทียบผลการใช้ยา diacerin 100 มิลลิกรัม/กรัม กับยา tenoxicam 20 มิลลิกรัม/วัน ในผู้ป่วยโรคข้อสะโพกเสื่อม 288 คน พบว่า มีประสิทธิผลพอกกันเมื่อประเมินการรักษาที่ 2 เดือน อย่างไรก็ตามในกลุ่มที่ได้รับยา diacerin มีความต้องการยาแก้ปวดมากกว่ากลุ่มที่ได้ยา tenoxicam การศึกษาของ Pelletier และคณะ (60) ในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม 484 คนเป็นเวลา 6 เดือนเปรียบเทียบระหว่างยา diacerin 25 มิลลิกรัม เข้า-เย็น, 50 มิลลิกรัม เข้า-เย็น, 75 มิลลิกรัม เข้า-เย็น และยาหลอก พบว่า diacerin ขนาด 100 มิลลิกรัม/วัน ลดอาการปวดข้อจากการเคลื่อนไหวได้ดีกว่าขนาดอื่นและยาหลอก เมื่อประเมินการทำงานของข้อโดยใช้ WOMAC และ disability score พบว่า diacerin 100 มิลลิกรัม/วัน ให้ผลดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่พบความแตกต่างระหว่าง diacerin 50 มิลลิกรัม/วัน และ 150 มิลลิกรัม/วันเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก

ผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ ท้องเสีย อุจจาระเหลว ปวดท้อง อาการจุกแน่นและไม่สบายท้อง อาการคลื่นไส้ อาเจียน ปัสสาวะสีแดงเรื่อๆ และผื่นแพ้ยา เป็นต้น

ควรพิจารณาเลือกใช้ยา diacerin ในผู้ที่ต้องการหลีกเลี่ยงยาในกลุ่ม NSAIDs ยา paracetamol และยา tramadol การใช้ยานี้ในผู้ที่มีอาการรุนแรงควรให้ยาระงับปวดร่วมด้วยเนื่องจากยาออกฤทธิ์ช้า (11)

นอกจากยาต่างๆ ที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้น ยา chondroitin sulphate ก็เป็นหนึ่งในสมาชิกของยาในกลุ่ม SYSADOA เช่นกันแต่ในประเทศไทย ยังไม่มีจำหน่ายในรูปแบบของยาเดี่ยว ยาหรือสารอื่นๆ ที่อาจมีคุณสมบัติในการรักษาโรคข้อเสื่อม ได้แก่ S-adenylsylmethionine (SAM), Avocado and soy unsaponifiables (ASU) กลุ่มยาที่อาจจะมียาปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค ได้แก่ tetracycline, doxycycline, Glycosaminoglycan polysulfuric acid (GAGPS) (45) โดยในปัจจุบันยาและสารต่างๆ เหล่านี้ยังคงอยู่ในระหว่างการศึกษาเพื่อหาข้อสรุปด้านประสิทธิภาพสำหรับการรักษาโรคข้อเสื่อม

### 2.3 การรักษาโดยการผ่าตัด (Surgical treatments)

การรักษาโดยการผ่าตัดพิจารณาเลือกใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการของโรคข้อเสื่อมในระยะรุนแรง มีอาการปวดมากและไม่ตอบสนองต่อวิธีการรักษาโดยใช้ยา รวมถึงมีข้อจำกัดในการเคลื่อนไหวข้อ (7)

### 3. การใช้กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อในโรคข้อเข่าเสื่อม

ในปัจจุบัน กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อ (Intra-articular Hyaluronic Acid: IA-HA) ได้รับความนิยมแพร่หลายมากขึ้นในการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อม (20) IA-HA จัดเป็นยาในกลุ่มยา SYSADOA มีคุณสมบัติปรับเปลี่ยนโครงสร้างของโรคข้อเสื่อม หมายถึง มีคุณสมบัติในการชะลอไม่ให้ข้อเสื่อมมากขึ้น โดยทำให้โครงสร้างที่เปลี่ยนไปทั้งหมดหรือบางส่วนของกระดูกและกระดูกอ่อนผิวข้อกลับมาสู่โครงสร้างปกติ (3)

ปี ค.ศ.1979 องค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา ได้รับรองการขึ้นทะเบียน IA-HA โดยมีข้อบ่งใช้เพื่อลดอาการปวดในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมที่ได้ผลไม่เป็นที่น่าพอใจหรือล้มเหลวจากการรักษาด้วยวิธีการไม่ใช้ยาและการรักษาด้วยยาบรรเทาปวด เช่น paracetamol หรือ NSAIDs (7) นอกจากนี้ IA-HA ยังเป็นทางเลือกในผู้ป่วยที่เกิดอาการข้างเคียงในระบบทางเดินอาหารและไตจากการได้รับยากลุ่ม NSIADs (61) และสามารถใช้ในการรักษาเสริมในกรณีผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง จำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดแต่ปฏิเสธการผ่าตัด (9) หรือไม่อาจเสี่ยงรับการผ่าตัดได้

กรดไฮยาลูโรนิก มีชื่อมาจากภาษากรีก คือ “hyalos” หมายถึง ใสเหมือนแก้ว (20) มีชื่อพ้องว่าไฮยาลูโรแนน (hyaluronan) และโซเดียมไฮยาลูโรเนต (sodium hyaluronate) (10) จัดเป็นสารในกลุ่ม glycosaminoglycan (62)

อนุพันธ์ของกรดไฮยาลูโรนิก ถูกนำมาใช้ครั้งแรกในปี ค.ศ. 1985 ในม้าแข่งที่เป็นข้ออักเสบจากการได้รับอุบัติเหตุและพบว่าได้ผลดีหลังจากนั้นก็เริ่มมีการใช้แพร่หลายขึ้น ต่อมาสารนี้ได้ถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคข้อเสื่อมในมนุษย์โดยการฉีดเข้าข้อ (20)

#### 3.1 จุดประสงค์ของการนำกรดไฮยาลูโรนิกมาใช้ในการรักษา

HA เป็นองค์ประกอบตามธรรมชาติในน้ำไขข้อ (12) ในน้ำไขข้อปกติ HA มีน้ำหนักโมเลกุล  $4-5 \times 10^6$  ดาลตันและมีความเข้มข้น 2.5-4 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร (63) HA ทำหน้าที่เป็นสารหล่อลื่นขณะที่ข้อมีการเคลื่อนไหวช้าๆ และทำหน้าที่ช่วยรับน้ำหนักขณะที่ข้อมีการเคลื่อนไหวเร็วๆ (13, 14) ในน้ำไขข้อผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม HA จะมีน้ำหนักโมเลกุลลดลงเหลือ  $0.2 \times 10^6$  ดาลตันและมีความเข้มข้นลดลง ทำให้น้ำไขข้อมีความยืดหยุ่นลดลง ดังนั้น คุณสมบัติการหล่อลื่นและการรับน้ำหนักจึงลดลงด้วย ส่งผลให้กระดูกอ่อนผิวข้อต้องรับน้ำหนักมากขึ้นและบาดเจ็บได้ง่าย (15)

ด้วยเหตุนี้จึงมีแนวคิดในการให้ HA ทดแทนจากภายนอกร่างกาย มาใช้ในการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อมโดยมีจุดประสงค์เพื่อคงการทำงานของน้ำไขข้อในด้านความยืดหยุ่นและความหนืด ทำให้ผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมมีอาการดีขึ้นในด้านอาการปวด และทำให้พิสัยการเคลื่อนไหวมากขึ้น (3, 16, 64) เรียกการรักษาวิธีนี้ว่า การทดแทนน้ำไขข้อ (viscosupplementation) (15)

### 3.2 ชนิดของกรดไฮยาลูโรนิกที่ใช้ในการรักษา

IA-HA ที่ใช้ในปัจจุบันเพื่อการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อม จำแนกได้เป็น 2 ชนิด คือ

1) ชนิดน้ำหนักโมเลกุลต่ำ (*Low Molecular Weight Intra-articular Hyaluronic Acid: LMW IA-HA*) คือ มีน้ำหนักโมเลกุล  $0.5-3.6 \times 10^6$  ดาลตัน มีชื่อสามัญว่า ไฮยาลูโรแนน (hyaluronan) หรือโซเดียมไฮยาลูโรเนต (sodium hyaluronate) (20, 33)

2) ชนิดน้ำหนักโมเลกุลสูง (*High Molecular Weight Intra-articular Hyaluronic Acid: HMW IA-HA*) คือ มีน้ำหนักโมเลกุล  $6.0 \times 10^6$  ดาลตันเกิดจากการผลิต HA ในรูปแบบไฮแลน (hylan) โดยการเชื่อมทางเคมี (chemical crosslink) ระหว่าง HA กับ formaldehyde และ vinylsulfone ทำให้มีน้ำหนักโมเลกุลเพิ่มมากขึ้น เรียกชื่อสามัญของ HA ชนิดนี้ว่า ไฮแลน จี-เอฟ 20 (hylan G-F 20) (15)

ความแตกต่างของ LMW IA-HA ในรูปของไฮยาลูโรแนน (กรดไฮยาลูโรนิก) หรือโซเดียมไฮยาลูโรเนต กับ HMW IA-HA ที่อยู่ในรูปของไฮแลน สรุปดังตารางที่ 2.1

ตารางที่ 2.1 คำจำกัดความและลักษณะของไฮยาลูโรแนนกับไฮแลน (64-66)

	ลักษณะ
ไฮยาลูโรแนน หรือ โซเดียมไฮยาลูโรเนต	<ul style="list-style-type: none"> <li>• เป็นสารประกอบพอลิเมอร์ ของน้ำตาลโมเลกุลคู่ ซึ่งประกอบด้วยglucuronic acid จับคู่กับ N-acetylglucosamine เรียงต่อกันเป็นสายยาว</li> <li>• ลักษณะของสาย (chains)ที่เกิดขึ้น ไม่มีหมู่ซัลเฟตเป็นองค์ประกอบ ความยาวของสายที่ได้จะหลากหลายจากนั้นมีการขดม้วนตัวใหม่ได้เป็นลักษณะทรงกลม</li> </ul>
ไฮแลน	<ul style="list-style-type: none"> <li>• เกิดจาก การเชื่อมทางเคมี (chemical crosslink) ของสายไฮยาลูโรแนนตรงตำแหน่ง carboxylic และ N-acetyl group</li> <li>• Hylan G-F 20 เป็นส่วนผสมของ hylan Polymer 2 ชนิด คือ               <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) hylan A : มีลักษณะของเหลว (fluid) คิดเป็นร้อยละ 80 ของปริมาตร น้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ยของ hylan A <math>6 \times 10^6</math> ดาลตัน</li> <li>(2) hylan B : มีลักษณะเป็นเจล (gel) คิดเป็นร้อยละ 20 ของปริมาตร ผลจากการเชื่อมทางเคมีส่งผลให้น้ำหนักโมเลกุลเพิ่มมากขึ้นและระยะเวลาในการคงอยู่ในน้ำไขข้อยาวนานกว่าไฮยาลูโรแนนดั้งเดิม</li> </ol> </li> </ul>

สำหรับในประเทศไทย IA-HA มีจำหน่ายทั้ง LMW และ HMW IA-HA รายละเอียดดัง  
ตารางที่ 2.2



ตารางที่ 2.2 กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อ (Intra-articular Hyaluronic acid IA-HA) ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย (67-73)

ลักษณะ	ชื่อการค้า					
	Hyalgan®	Suplasyn®	ADANT®	Hyruan III®	GO-ON®	Synvisc®
ชื่อสามัญ	Sodium Hyaluronate	Sodium Hyaluronate	Sodium Hyaluronate	Sodium hyaluronate	Sodium hyaluronate	Hylan G-F 20
แหล่ง/วิธีการผลิต HA	Rooster combs (naturally derived)	Bacterial fermentation	Bacterial fermentation	Bacterial fermentation	Bacterial fermentation	Rooster combs (chemical modified or cross-linked)
น้ำหนักโมเลกุล ( X 10 <sup>6</sup> Dalton)	0.5 – 0.73	0.5 – 0.73	0.9	1.1	1.4	6.0
ชนิดของ IA-HA (จำแนกตาม M.W)	LMW	LMW	LMW	LMW	LMW	HMW
ความเข้มข้น ของ HA (mg/mL)	10	10	10	10	10	8
ปริมาณการฉีด HA ในแต่ละครั้ง X จำนวนครั้งที่ฉีดใน 1 แผนการรักษา	2 mL X 3-5	2 mL X 3-6	2.5 mL X 5	2 mL X 3	2.5 mL X 5	2 mL X 3
บริษัทและประเทศผู้ผลิต	Fidia/TRBChemedica, Italy	Bioniche, Switzerland	Meiji, Japan	LG Life Sciences, Korea	Rottapharm, Ireland	Genzyme, USA

LMW = Low Molecular Weight, HMW = High Molecular Weight

### 3.3 กลไกการออกฤทธิ์

กลไกการออกฤทธิ์ของ HA ที่แท้จริงไม่ทราบแน่ชัด (69) แต่คาดว่าน่าจะเกี่ยวข้องกับกลไกต่างๆ ดังนี้

**3.3.1 การรักษาคูสมบัติการไหลของน้ำไขข้อ (rheological properties) ให้กลับเข้าสู่ปกติ** ในโรคข้อเสื่อม มีการลดลงทั้งความเข้มข้น น้ำหนักโมเลกุลและความยาวโมเลกุล ทำให้คุณสมบัติของน้ำไขข้อเปลี่ยนไป พบว่า ความหนืดและความยืดหยุ่นลดลง ดังนั้นคุณสมบัติทางสรีรวิทยาและการทำหน้าที่ในด้านป้องกันข้อจึงเปลี่ยนแปลงไปได้แก่ การดูดซับแรงกระแทก (shock absorption) การกระจายแรงที่เข้ามา การสะสมแรงที่เข้ามา การหล่อลื่นข้อ การฉาบผิวของกระดูกอ่อนเพื่อป้องกันผิวของกระดูกอ่อนและฉาบชั้นในของเยื่อข้อ

การฉีด HA เข้าข้อช่วยให้คุณสมบัติของน้ำไขข้อกลับเข้าสู่ปกติและป้องกันไม่ให้ข้อเสียหายเพิ่มขึ้น ทำให้อาการปวดลดลงและข้อเคลื่อนไหวได้ดีขึ้น ในภาวะที่แรงเฉื่อยมากกระทำต่อข้อสูง HA จะทำหน้าที่เป็นตัวยืดหยุ่นและตัวดูดซับแรงในภาวะที่แรงเฉื่อยมากกระทำต่อข้อต่ำ โดยทำหน้าที่เป็นตัวหนืดและหล่อลื่นข้อ (3)

**3.3.2 การลดการอักเสบและอาการปวดข้อ** HA จับกับตัวรับเฉพาะ (specific receptors) ที่อยู่บนผิวของเยื่อข้อคือ CD44 กับ receptor for hyaluronate-mediated motility (RHAMM) ซึ่งพบได้ในเซลล์ต่างๆ รวมทั้งที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคข้อเสื่อม ได้แก่ เซลล์ก่อการอักเสบ (inflammatory cells) เซลล์เยื่อข้อ (synoviocytes) และเซลล์กระดูกอ่อน (chondrocyte) การจับระหว่าง HA กับ CD44 และ RHAMM ทำให้เกิดการส่งสัญญาณต่างๆภายในเซลล์ (intracellular signal event) เช่น protein phosphorylation cascades, cytokine release และกระตุ้น cell cycle protein เมื่อ HA จับกับตัวรับดังกล่าวจะกระตุ้น transduction และ signaling pathways ซึ่งมีผลต่อการทำงานของเซลล์ การเคลื่อนย้ายเซลล์ การแบ่งตัวของเซลล์และ endocytosis (20)

ในการศึกษาแบบนอกร่าง HA มีผลต่อการทำงานของเซลล์ซึ่งมีผลต่อโรคข้อเสื่อม เช่น ยับยั้งการสร้าง prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) ที่เกิดจากการกระตุ้นของ interleukin-1 (IL-1)ต่อต้านการทำลาย proteoglycan ลดความเสียหายของเซลล์ที่เกิดจาก oxygen-derived free radicals, IL-1 และ mononuclear cell-conditioned medium มีผลต่อการยึดติดของเม็ดเลือดขาว การแบ่งตัว การย้ายที่ (migrate) และการกลืนกินของเซลล์ (phagocytosis)

นอกจากนี้ HA ยังมีผลยับยั้งการย่อย matrix ของกระดูกอ่อน ลด bradykinin ที่ทำให้เกิดอาการปวด โดย HA อาจจับสารที่ทำให้เกิดความเจ็บปวดและกำจัดออกจากน้ำไขข้อทางท่อน้ำเหลือง (3)

**3.3.3 การลดการรับรู้ความเจ็บปวด (Anti-nociceptive)** เชื่อว่า HA สามารถเข้าไปจับกับปลายประสาทรับรู้ความเจ็บปวด จึงขวางกั้นการส่งกระแสไฟฟ้าของเส้นประสาทนั้นๆ เป็นผลให้มีคุณสมบัติลดความเจ็บปวดได้ (15)

**3.3.4 การกระตุ้นการสร้างกรดไฮยาลูโรนิกจากเซลล์ภายในข้อให้ใกล้เคียงปกติ**  
จากการศึกษาแบบนอกร่างกายโดยการนำ HA จากภายนอกเติมลงไปในเซลล์กระดูกอ่อนที่เลี้ยงไว้ พบว่าสามารถกระตุ้นให้ chondrocyte และ proteoglycan และ HA เพิ่มขึ้นได้ (15, 42)

#### 4. ประสิทธิภาพของกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อ

##### 4.1 ความสำคัญของชนิดน้ำหนักรวมเลกุลกับประสิทธิภาพการรักษา

มีการศึกษาที่สำคัญ 2 การศึกษา ซึ่งเป็นที่มาของความเห็นที่แตกต่างในเรื่องชนิดน้ำหนักรวมเลกุลกับประสิทธิภาพในการรักษา คือ

4.1.1 การศึกษาของ Smith และ Ghosh

4.1.2 การศึกษาของ Balazs และ Denlinger

รายละเอียดของความเห็นที่แตกต่าง เป็นดังนี้

##### 4.1.1 การศึกษาของ Smith และ Ghosh (17)

ในปี ค.ศ. 1987 Smith และ Ghosh ทำการศึกษาแบบนอกร่างกาย โดยนำเซลล์ synovial fibroblast ของมนุษย์ที่ได้จากการตัดเนื้อเยื่อออกตรวจ (biopsy) หรือ การผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข้าเทียมมาเพาะเลี้ยง เพื่อศึกษาผลของการให้ HA จากภายนอกในช่วงน้ำหนักรวมเลกุลต่างๆ ต่อการกระตุ้นให้เกิดการสร้าง HA ในเซลล์ที่เพาะเลี้ยงโดยใช้การติดฉลาก  $^3\text{H}$  ( $^3\text{H}$ -labelled) ในการตรวจหา HA ที่เซลล์เพาะเลี้ยงสร้างขึ้น

จากการศึกษา พบว่า HA ช่วงน้ำหนักรวมเลกุลที่เหมาะสมจากภายนอก เมื่อจับตัวรับที่ผิวเซลล์จะส่งสัญญาณกระตุ้นการสร้าง HA ในเซลล์เพาะเลี้ยง ในการศึกษา HA ช่วงน้ำหนักรวมเลกุลน้อยกว่า  $0.5 \times 10^6$  ดาลตัน ไม่กระตุ้นให้เกิดการสร้าง HA ช่วงน้ำหนักรวมเลกุล  $0.5 \times 10^6$  ดาลตัน ถึง  $4.0 \times 10^6$  ดาลตัน เป็นช่วงน้ำหนักรวมเลกุลที่เหมาะสมในการกระตุ้นให้เกิดการสร้าง HA มากที่สุด และ HA ช่วงน้ำหนักรวมเลกุลมากกว่า  $4.0 \times 10^6$  ดาลตัน กระตุ้นให้เกิดการสร้าง HA ได้เช่นกันแต่เกิดขึ้นในปริมาณที่น้อยกว่าช่วงน้ำหนักรวมเลกุล  $0.5 \times 10^6$  ถึง  $4.0 \times 10^6$  ดาลตัน

ข้อคิดเห็นจากผลการศึกษา คือ การรักษาโดยใช้ HA จากภายนอกช่วงน้ำหนักรวมเลกุล  $0.5-4.0 \times 10^6$  ดาลตันซึ่งจัดอยู่ในช่วงน้ำหนักรวมเลกุลต่ำ เหมาะสมในการกระตุ้นให้เกิดการสร้าง HA ภายในเซลล์ (endogenous HA) ตามธรรมชาติ เนื่องจากขนาดโมเลกุลเล็กจึงสามารถแทรกซึมเข้าไปในกระดูกอ่อนข้อได้ง่ายและมี binding affinity สูงจึงสามารถกระตุ้นการสร้างได้มากกว่า HA ชนิดน้ำหนักรวมเลกุลสูง (15, 18)

#### 4.1.2 การศึกษาของ Balazs และ Denlinger (19)

Balazs และ Denlinger ได้เสนอแนวความคิดการใช้สารทดแทนน้ำไขข้อในงานสัมมนาของมหาวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทยแห่งประเทศไทยประจำปี ค.ศ.1992 ไว้ว่า ในน้ำไขข้อของผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม ความเข้มข้นและน้ำหนักโมเลกุลของกรดไฮยาลูโรนิกจะลดลง การฉีดสารทดแทนน้ำไขข้อ ซึ่งได้แก่ กรดไฮยาลูโรนิกจากภายนอกเข้าช่องข้อจะช่วยคงสภาพคุณสมบัติ น้ำไขข้อให้กลับมาสู่ปกติ และในการพัฒนาสารทดแทนน้ำไขข้อในอนาคตเพื่อการรักษา ควรมีคุณสมบัติดังนี้

- (1) สามารถเข้ากันได้กับเนื้อเยื่อและเลือด โดยไม่กระตุ้นให้เกิดการตอบสนองระบบภูมิคุ้มกัน และไม่มีปฏิกิริยาต่อเซลล์และองค์ประกอบโปรตีนในเลือด
- (2) เกิดการแพร่ผ่าน (diffusion) ของเมแทบอลิต์และโมเลกุลขนาดใหญ่ในเลือดได้
- (3) ความยืดหยุ่นและความหนืดใกล้เคียงหรือเหนือกว่าน้ำไขข้อในสภาวะปกติ
- (4) มีอัตราการขับออกจากร่างกายช้า หรือ มีค่าครึ่งชีวิตยาวเมื่อเทียบกับ hyaluronan ที่พบตามธรรมชาติในร่างกาย เพื่อคงคุณสมบัติในการปกป้องข้อได้ยาวนาน

Hylan G-F 20 เกิดจากการพัฒนาโครงสร้างทางเคมีโดยการเชื่อมพันธะเคมีของโมเลกุล hyaluronan (crosslinked hyaluronan) เป็นผลให้มีน้ำหนักโมเลกุลสูงขึ้น Hylan G-F 20 เป็นผลิตภัณฑ์เดียวที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์ทั้ง 4 ข้อข้างต้น ในขณะที่ LMW IA-HA มีคุณสมบัติเข้าเกณฑ์เพียง 2 ข้อแรก

นอกจากนี้ Balazs และ Denlinger ยังให้ความเห็นว่า ความสามารถในการคงสภาพน้ำไขข้อจะขึ้นกับน้ำหนักโมเลกุลของ HA ที่ฉีดเข้าไป โดยน้ำหนักโมเลกุลที่สูงกว่าจะมีความสามารถในการคงสภาพมากกว่า

ปัจจุบัน IA-HA เพื่อการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อม มีจำหน่ายทั้ง LMW IA-HA และ HMW IA-HA เนื่องจากข้อสรุปที่ยังไม่ชัดเจน จึงมีความพยายามในการหาคำตอบโดยใช้รูปแบบการศึกษาเปรียบเทียบแบบหัวต่อหัวในระยะหลัง

#### 4.2 การศึกษาทางคลินิกเปรียบเทียบแบบหัวต่อหัว (Head-to-Head comparison) ระหว่าง HA ช่วงน้ำหนักโมเลกุลต่างๆ

ปัจจุบัน การศึกษาทางคลินิกเปรียบเทียบแบบหัวต่อหัว มีทั้งสิ้น 16 การศึกษา และยังไม่พบการศึกษาใดที่เปรียบเทียบน้ำหนักโมเลกุลของ HA ในช่วงกว้างตั้งแต่  $0.5 \times 10^6$  ดาลตันถึง  $6.0 \times 10^6$  ดาลตันในทุกรูปแบบผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่ายในท้องตลาด (16, 45)

การศึกษาทางคลินิกที่เปรียบเทียบแบบหัวต่อหัว 16 การศึกษา จำแนกเป็น

(ก) เปรียบเทียบระหว่าง HA ชนิดน้ำหนักโมเลกุลต่ำ 2 น้ำหนักโมเลกุล

จำนวน 3 การศึกษา (18, 74, 75)

(ข) เปรียบเทียบระหว่าง HA ชนิดน้ำหนักโมเลกุลต่ำและสูง

จำนวน 12 การศึกษา (21-32)

(ค) เปรียบเทียบระหว่าง HA ชนิดน้ำหนักโมเลกุลรวม (Dual Molecular Weight) กับ ชนิดน้ำหนักโมเลกุลต่ำและชนิดน้ำหนักโมเลกุลสูง จำนวน 1 การศึกษา (76)

ข้อมูลการศึกษาทั้ง 16 การศึกษา สรุปได้ดังตารางที่ 2.3

จะเห็นได้ว่า การศึกษาทางคลินิกที่เปรียบเทียบแบบหัวต่อหัวดังกล่าวมาแล้วข้างต้น มีทั้งการศึกษาที่สนับสนุนว่า HMW IA-HA มีประสิทธิผลที่เหนือกว่า(21-24) และมีหลายการศึกษาแสดงความเห็นว่า ไม่มีความแตกต่างด้านประสิทธิผลในการรักษาระหว่าง HMW IA-HA หรือ LMW IA-HA (25-32)

แนวทางการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อมโดย American College of Rheumatology (ACR) ปี ค.ศ.2000 (7) ให้ข้อมูลว่า ยังไม่มีหลักฐานทางคลินิกที่ชัดเจนในการบ่งบอกถึงความแตกต่างด้านประสิทธิผลระหว่าง LMW IA-HA และ HMW IA-HA

ข้อมูลจาก Cochrane Collaboration systematic review ปี ค.ศ.2006 (35) กล่าวว่า เนื่องจากการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลแบบหัวต่อหัวของสารทดแทนน้ำไขข้อยังมีอยู่น้อย ผลการศึกษาในปัจจุบัน มีความแตกต่างกันไปในแต่ละผลิตภัณฑ์ขึ้นอยู่กับตัวชี้วัดและเวลาที่วัด จึงควรใช้วิจารณญาณในการอ่านผลสรุปจากแต่ละการศึกษา

ดังนั้น จึงยังไม่สามารถสรุปได้ว่า กรดไฮยาลูโรนิกชนิดน้ำหนักโมเลกุลสูงหรือชนิดน้ำหนักโมเลกุลต่ำให้ประสิทธิผลที่ดีกว่าในการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อม ต้องอาศัยการศึกษาต่อไปอีก

ตารางที่ 2.3 ผลการศึกษาทางคลินิกแบบหัวต่อหัวของการรักษาด้วยกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อ

ผู้วิจัย	ปีที่ตีพิมพ์	จำนวนผู้ป่วยในการศึกษา	ระยะเวลาติดตามผลศึกษา	รูปแบบการศึกษา	IA-HA ในการศึกษา		กลุ่มควบคุมหรือการรักษาอื่นที่ศึกษา	ตัวชี้วัดเกณฑ์การประเมิน	ผลการศึกษา
					HA ชนิดที่ 1	HA ชนิดที่ 2			
1.Wobig และคณะ (21)	1999	70	12 สัปดาห์	Prospective, randomized, double-masked, multicenter	Artzal <sup>®</sup> (Hyaluronan, MW 0.75X10 <sup>6</sup> Dalton)	Synvisc <sup>®</sup> (HylanG-F20, MW 6X10 <sup>6</sup> Dalton)	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>อาการปวดขณะลงน้ำหนัก<sup>a</sup> ประเมินผลด้วย VAS</li> <li>การประเมินอาการโดยรวม</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ที่สัปดาห์ที่ 12 กลุ่มที่รักษาด้วย hylan G-F 20 ค่าคะแนนอาการปวดขณะลงน้ำหนักลดลงมากกว่ากลุ่มที่รักษาด้วย hyaluronan อย่างมีนัยสำคัญ (<math>P &lt; 0.05</math>)</li> </ul>
2.Roman และคณะ (74)	2000	49	24 สัปดาห์	Blind randomized	Hyalgan <sup>®</sup> (Sodium hyaluronate, MW~0.8X10 <sup>6</sup> Dalton)	Adant <sup>®</sup> (Sodium hyaluronate, MW~0.9X10 <sup>6</sup> Dalton)	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>การตอบสนองทางคลินิก<sup>a</sup> ประเมินโดย subjective assessment</li> <li>อาการไม่พึงประสงค์จากการรักษา</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>สัปดาห์ที่ 5 พบการตอบสนองทางคลินิกสูงสุด (ร้อยละ 75.4 ของกลุ่มตัวอย่าง)</li> <li>ที่ 3 เดือนหลังรักษา กลุ่มที่ได้รับ Adant<sup>®</sup> มีการตอบสนองทางคลินิกสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ Hyalgan<sup>®</sup> (<math>p &lt; 0.05</math>)</li> <li>อาการปวดหลังฉีดพบมากกว่าในกลุ่มที่ได้รับ Adant<sup>®</sup> (ร้อยละ 16.3)</li> </ul>

<sup>a</sup>: ตัวชี้วัดหลัก (primary outcome), MW = Molecular Weight, VAS = Visual Analogue Scale

ตารางที่ 2.3 ผลการศึกษาทางคลินิกแบบห้วต่อห้วของการรักษาด้วยกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อ (ต่อ)

ผู้วิจัย	ปีที่ตีพิมพ์	จำนวนผู้ป่วยในการศึกษา	ระยะเวลาติดตามผลการศึกษา	รูปแบบการศึกษา	IA-HA ในศึกษา		กลุ่มควบคุมหรือการรักษาอื่นที่ศึกษา	ตัวชี้วัดเกณฑ์การประเมิน	ผลการศึกษา
					HA ชนิดที่ 1	HA ชนิดที่ 2			
3.Karlsson และคณะ (25)	2002	210	52 สัปดาห์	Prospective, randomized, double-blind, placebo, multicenter	Artzal <sup>®</sup> (Hyaluronan, MW~ 1 X 10 <sup>6</sup> Dalton)	Synvisc <sup>®</sup> (HylanG-F20, MW 7 X10 <sup>6</sup> Dalton)	ยาหลอก (phosphate – buffered saline solution)	<ul style="list-style-type: none"> <li>อาการปวดขณะลงน้ำหนักข้อในช่วงสัปดาห์ที่0-26 และระยะเวลา 52 สัปดาห์<sup>a</sup></li> <li>ตลอดประเมินด้วย VAS</li> <li>อาการปวดขณะพัก</li> <li>อาการปวดมากที่สุด</li> <li>ค่าคะแนน WOMAC และ Lequesne index</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ในช่วงสัปดาห์ที่ 0-52 การรักษาด้วย hyaluronan หรือ hylan G-F 20 ให้ผลไม่แตกต่างกันในการควบคุมอาการปวดเมื่อบีบข้อหลอก</li> <li>ไม่พบความแตกต่างในการบรรเทาอาการปวดข้อขณะลงน้ำหนักระหว่างยาทั้งสอง น้ำหนักโมเลกุล</li> </ul>
4.Pritchard และคณะ (22)	2002	99	-	Retrospective, Pilot study	Hyalgan <sup>®</sup> (Sodium hyaluronate, MW 0.5-0.73 X 10 <sup>6</sup> Dalton)	Synvisc <sup>®</sup> (HylanG-F20, M.W 6 X 10 <sup>6</sup> Dalton)	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>อาการก่อน-หลังรักษา:อาการปวด (ขณะพัก,ลงน้ำหนักเคลื่อนไหว) ประเมินด้วย 10-point Likert scale ,ความถี่ของการตื่นเวลากลางคืน<sup>a</sup></li> <li>ผลข้างเคียง</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hylan G-F 20 ให้ผลการรักษาที่ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญในด้านอาการปวดขณะเคลื่อนไหว (p=0.052), อาการปวดขณะลงน้ำหนัก (p=0.017), ความถี่การตื่นนอนเวลากลางคืน (p=0.052)</li> <li>อาการปวดหลังฉีดพบในความถี่ใกล้เคียงกัน(18% hylan G-F 20, 21% Na hyaluronate)</li> </ul>

<sup>a</sup>: ตัวชี้วัดหลัก (primary outcome), MW = Molecular Weight, VAS = Visual Analogue Scale, WOMAC = Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index

ตารางที่ 2.3 ผลการศึกษาทางคลินิกแบบห้วต่อห้วของการรักษาด้วยกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อ (ต่อ)

ผู้วิจัย	ปีที่ตีพิมพ์	จำนวนผู้ป่วยในการศึกษา	ระยะเวลาติดตามศึกษา	รูปแบบการศึกษา	IA-HA ในการศึกษา		กลุ่มควบคุมหรือการรักษาอื่นที่ศึกษา	ตัวชี้วัดเกณฑ์การประเมิน	ผลการศึกษา
					HA ชนิดที่ 1	HA ชนิดที่ 2			
5.Bayramoglu และคณะ(26)	2003	37	12 สัปดาห์	Randomized, controlled trial (pilot study)	Orthovisc® (hyaluroan, MW 1-2.9 X10 <sup>6</sup> Dalton) ร่วมกับ กายภาพบำบัด	Synvisc® (HylanG-F20, M.W 6X10 <sup>6</sup> Dalton) ร่วมกับ กายภาพบำบัด	กายภาพบำบัด	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ISK score<sup>a</sup></li> <li>▪ องศาการเคลื่อนไหวข้อเข่า</li> <li>▪ การตรวจหาความไม่มั่นคงของข้อเข่า</li> <li>▪ การเหยียด-งอของข้อเข่า</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ในสัปดาห์ที่ 3 และ 3 เดือนหลังรักษา ค่า ISK score ลดลงทั้งสามกลุ่มแต่ไม่แตกต่างกัน (p=0.80)</li> <li>▪ ไม่มีความแตกต่างในองศาการเหยียดหรืองอข้อเข่าระหว่างกลุ่มทั้งสาม</li> </ul>
6.Karatay และคณะ(27)	2004	40	3 สัปดาห์	Prospective, randomized, parallel group	Orthovisc® (hyaluroan, MW 1-3 X 10 <sup>6</sup> Dalton)	Synvisc® (HylanG-F20, M.W 6 X 10 <sup>6</sup> Dalton)	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ระดับ ICAM-1, VCAM-1 ในน้ำไขข้อ<sup>a</sup></li> <li>▪ WOMAC Index</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ระดับ ICAM-1,VCAM-1 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญที่สัปดาห์ที่ 1,2,3 ในทั้งสองกลุ่มศึกษา</li> <li>▪ ค่า WOMAC-pain และ WOMAC-Physical function เปลี่ยนแปลงดีขึ้นทั้งสองกลุ่ม</li> <li>▪ ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่าง 2 กลุ่มศึกษาสำหรับค่า ICAM-1,VCAM-1, WOMAC score ในสัปดาห์ที่ 3</li> </ul>

<sup>a</sup>: ตัวชี้วัดหลัก (primary outcome), MW = Molecular Weight, ISK score = Index of severity for knee osteoarthritis, ICAM-1 = intracellular adhesion molecule-1 , VCAM-1 = vascular cell adhesion molecule-1

WOMAC = Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index



ตารางที่ 2.3 ผลการศึกษาทางคลินิกแบบหัวต่อหัวของการรักษาด้วยกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อ (ต่อ)

ผู้วิจัย	ปีที่ตีพิมพ์	จำนวนผู้ป่วยในการศึกษา	ระยะเวลาติดตามศึกษา	รูปแบบการศึกษา	IA-HA ในการศึกษา		กลุ่มควบคุมหรือการรักษาอื่นที่ศึกษา	ตัวชี้วัดเกณฑ์การประเมิน	ผลการศึกษา
					HA ชนิดที่ 1	HA ชนิดที่ 2			
7.Karatay และคณะ (29)	2005	40	3 สัปดาห์	Prospective, randomized, parallel group	Orthovisc® (hyaluroan, MW 1-3 X 10 <sup>6</sup> Dalton)	Synvisc® (HylanG-F20, MW 6 X 10 <sup>6</sup> Dalton)	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>ระดับ NO และ GSHPx ในน้ำไขข้อ<sup>a</sup></li> <li>WOMAC Index</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>สัปดาห์ที่ 3 ระดับ NO ลดลงทั้งสองกลุ่ม (กลุ่ม hyaluronan p&lt;0.01, กลุ่ม hylan G-F 20 p = 0.001)</li> <li>ไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญของ GSHPx activity ในทั้งสองกลุ่มเมื่อสิ้นสุดการศึกษา</li> </ul>
8. Karatosun และคณะ (28)	2005	92	52 สัปดาห์	Prospective, randomized, double-blind, parallel group	Orthovisc® (hyaluroan, MW 1-2.9 X10 <sup>6</sup> Dalton)	Synvisc® (HylanG-F20, MW 6X10 <sup>6</sup> Dalton)	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>HSS knee score<sup>a</sup></li> <li>อาการแทรกซ้อนจากการรักษา</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>สัปดาห์ที่ 52 ในทั้งสองกลุ่ม ค่า HSS knee Score ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (p &lt; 0.01) แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มทั้งสอง</li> <li>ไม่ผลแทรกซ้อนของการรักษา ตลอด 52 สัปดาห์ที่ติดตามผล</li> </ul>

<sup>a</sup>: ตัวชี้วัดหลัก (primary outcome), MW. = Molecular Weight, HSS Knee score = The Hospital for Special Surgery Knee score, NO = Nitric Oxide, GSHPx = Glutathione peroxidase

ตารางที่ 2.3 ผลการศึกษาทางคลินิกแบบหัวต่อหัวของการรักษาด้วยกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อ (ต่อ)

ผู้วิจัย	ปีที่ตีพิมพ์	จำนวนผู้ป่วยในการศึกษา	ระยะเวลาติดตามศึกษา	รูปแบบการศึกษา	IA-HA ในการศึกษา		กลุ่มควบคุมหรือการรักษาอื่นที่ศึกษา	ตัวชี้วัดเกณฑ์การประเมิน	ผลการศึกษา
					HA ชนิดที่ 1	HA ชนิดที่ 2			
9.Arensi (18)	2006	40	12 สัปดาห์	Prospective, randomized, controlled, parallel group	Hyalgan <sup>®</sup> (Sodium hyaluronate, MW 0.5-0.73 X 10 <sup>6</sup> Dalton)	Go-On <sup>®</sup> (Sodium hyaluronate, MW ~1.4 X 10 <sup>6</sup> Dalton)	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>WOMAC Index และ Lequesne Index<sup>a</sup></li> <li>การประเมินผลการรักษาในภาพรวมโดยแพทย์และผู้ป่วย</li> <li>อาการไม่พึงประสงค์</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ที่เดือนที่ 3 ของการติดตามอาการ ค่า WOMAC Index และ Lequesne Index ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทั้ง 2 กลุ่มเมื่อเทียบกับ baseline</li> <li>เมื่อเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญของค่า WOMAC Index และ Lequesne Index</li> </ul>
10.Kotevoglou และคณะ(30)	2006	59	24 สัปดาห์	Prospective, controlled, double-blind, randomized, parallel group	Orthovisc <sup>®</sup> (hyaluroan, MW 1.55 X10 <sup>6</sup> Dalton)	Synvisc <sup>®</sup> (HylanG-F20, MW 6 X 10 <sup>6</sup> Dalton)	ยาหลอก (saline solution 2 mL)	<ul style="list-style-type: none"> <li>WOMAC Index<sup>a</sup></li> <li>การประเมินผลการรักษาในภาพรวมโดยแพทย์และผู้ป่วย</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>เดือนที่ 6 ทั้ง 2 กลุ่มที่ได้ HA มีค่าคะแนน WOMAC ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (p&lt;0.05)และดีกว่าเมื่อเทียบกับ baseline (p&lt;0.05)</li> <li>ไม่พบความแตกต่างระหว่าง HA ทั้ง 2 กลุ่มเมื่อประเมินจาก WOMAC Index</li> </ul>

<sup>a</sup>: ตัวชี้วัดหลัก (primary outcome), MW. = Molecular Weight, WOMAC = Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index

ตารางที่ 2.3 ผลการศึกษาทางคลินิกแบบหัวต่อหัวของการรักษาด้วยกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อ (ต่อ)

ผู้วิจัย	ปีที่ตีพิมพ์	จำนวนผู้ป่วยในการศึกษา	ระยะเวลาติดตามศึกษา	รูปแบบการศึกษา	IA-HA ในการศึกษา		กลุ่มควบคุมหรือการรักษาอื่นที่ศึกษา	ตัวชี้วัดเกณฑ์การประเมิน	ผลการศึกษา
					HA ชนิดที่ 1	HA ชนิดที่ 2			
11.Kirchner และคณะ (31)	2006	321	12 สัปดาห์	Prospective, randomized, controlled, double-blind, multicenter	EUFLEXXA™ (Sodium hyaluronate, MW 2.4-3.6 X 10 <sup>6</sup> Dalton)	Synvisc® (HylanG-F20, MW 6 X 10 <sup>6</sup> Dalton)	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>WOMAC Index-Pain sub scale<sup>a</sup></li> <li>Full WOMAC index</li> <li>ประเมินการรักษาในภาพรวมโดยผู้ป่วย</li> <li>ปริมาณการใช้ขาระงับปวด</li> <li>อาการไม่พึงประสงค์</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>คะแนน WOMAC Index-Pain ลดลงอย่างมีนัยสำคัญภายหลังรักษาครบ 15 วัน ในทั้ง 2 กลุ่ม</li> <li>Post-Hoc Analysis : กลุ่ม Na hyaluronate พบผู้ป่วยที่ไม่มีอาการของโรค สูงกว่ากลุ่ม hylan G-F 20 อย่างมีนัยสำคัญ (P = 0.038)</li> <li>ในกลุ่มที่ได้รับ hylan G-F 20 เกิด joint effusion มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (p=0.0015)</li> </ul>
12.Lee PB และคณะ (75)	2006	146	12 สัปดาห์	Open-label, randomized, multicenter clinical trial	Hyal® (Sodium hyaluronate, MW 0.75 X 10 <sup>6</sup> Dalton)	Hyruan Plus® (Sodium hyaluronate, MW 3 X 10 <sup>6</sup> Dalton)	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>อาการปวดขณะลงน้ำหนัก ประเมินด้วยVAS<sup>a</sup></li> <li>WOMAC Index</li> <li>ประเมินด้วย Likert-scale</li> <li>ประเมินการรักษาในภาพรวมโดยผู้ป่วย/แพทย์</li> <li>ปริมาณขาระงับปวดที่ใช้</li> <li>อาการไม่พึงประสงค์</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ค่า VAS ของอาการปวดขณะลงน้ำหนัก และค่าคะแนน WOMAC ลดลงทั้ง 2 กลุ่มเมื่อเทียบกับ baseline (p&lt;0.0001) แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่าง 2 กลุ่มที่ศึกษา</li> <li>ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่าง 2 กลุ่มในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์</li> </ul>

<sup>a</sup>: ตัวชี้วัดหลัก (primary outcome), MW = Molecular Weight, VAS = Visual Analogue Scale, WOMAC = Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index

ตารางที่ 2.3 ผลการศึกษาทางคลินิกแบบหัวต่อหัวของการรักษาด้วยกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อ (ต่อ)

ผู้วิจัย	ปีที่ตีพิมพ์	จำนวนผู้ป่วยในการศึกษา	ระยะเวลาติดตามศึกษา	รูปแบบการศึกษา	IA-HA ในการศึกษา		กลุ่มควบคุมหรือการรักษาอื่นที่ศึกษา	ตัวชี้วัดเกณฑ์การประเมิน	ผลการศึกษา
					HA ชนิดที่ 1	HA ชนิดที่ 2			
13.Atamaz และคณะ (23)	2006	82	12 เดือน	Prospective, randomized, single-blind	Orthovisc® (Sodium hyaluronate, MW 1.55 X10 <sup>6</sup> Dalton)	Synvisc® (HylanG-F20, MW 6 X 10 <sup>6</sup> Dalton)	วิธีทางกายภาพบำบัด (Short wave + Interferential therapy)	<ul style="list-style-type: none"> <li>อาการปวด ประเมินโดยผู้ป่วย<sup>a</sup></li> <li>เวลาการเดิน 15 เมตร</li> <li>พิสัยการเคลื่อนไหว (range of motion)</li> <li>WOMAC Index</li> <li>SF-36</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ตลอดการติดตามผล ทั้ง2กลุ่มมีอาการดีขึ้นทุกตัวชี้วัด ยกเว้น WOMAC-stiffness,ROM</li> <li>Subgroup Analysis: ไม่พบความแตกต่างระหว่างวิธีกายภาพบำบัด กับ hylan G-F 20</li> <li>การรักษาด้วย hylan G-F 20 มีการลดลงของค่าคะแนน WOMAC-functional มากกว่า Na hyaluronate</li> </ul>
14.Raman และคณะ (24)	2006	356	12 เดือน	Prospective, randomized, double-blind	Hyalgan® (Sodium hyaluronate, MW 0.5-0.73 X 10 <sup>6</sup> Dalton)	Synvisc® (HylanG-F20, MW 6 X 10 <sup>6</sup> Dalton)	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>อาการปวด :ประเมินจาก VAS<sup>a</sup></li> <li>การใช้งานข้อ: ประเมินจาก WOMAC, UCAL score, Tegner score, Oxford knee score</li> <li>EuroQol</li> <li>ความพึงพอใจ</li> <li>ความร่วมมือของผู้ป่วย</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ค่าคะแนน VAS มีการเปลี่ยนดีขึ้นทั้ง2 กลุ่มเมื่อเทียบกับ base line</li> <li>-hylan G-F 20: ในสัปดาห์ที่6 เปลี่ยนจาก 6.2 เป็น 3.2 (p=0.02) และดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญจนสิ้นการศึกษาในเดือนที่ 12 (3.7, p=0.04)</li> <li>-Na hyaluronate: เปลี่ยนแปลงดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญจนถึงแก่เดือนที่ 6 เท่านั้น(p&gt;0.05)</li> <li>Hylan G-F 20 ควบคุมอาการปวดได้นานกว่า Na hyaluronate</li> </ul>

<sup>a</sup>: ตัวชี้วัดหลัก (primary outcome), MW = Molecular Weight, VAS = Visual Analogue Scale, WOMAC = Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index, SF-36 = Short Form 36,

UCLA score = University of California at Los Angeles score, EuroQol = European Quality of Life

ตารางที่ 2.3 ผลการศึกษาทางคลินิกแบบห้วต่อห้วของการรักษาด้วยกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อ (ต่อ)

ผู้วิจัย	ปีที่ตีพิมพ์	จำนวนผู้ป่วยในการศึกษา	ระยะเวลาติดตามศึกษา	รูปแบบการศึกษา	IA-HA ในการศึกษา			กลุ่มควบคุมหรือการรักษาอื่นที่ศึกษา	ตัวชี้วัดเกณฑ์การประเมิน	ผลการศึกษา
					HA ชนิดที่ 1	HA ชนิดที่ 2	HA ชนิดที่ 3			
15.Juni และคณะ (32)	2007	660	<ul style="list-style-type: none"> <li>เดือน 0-6 (ประสิทธิผลและอาการไม่พึงประสงค์)</li> <li>เดือน 7-12 เฉพาะอาการไม่พึงประสงค์</li> </ul>	Prospective, randomized, controlled, single-blind, multicenter	Synvisc® (Hylan G-F20, M.W 6 X 10 <sup>6</sup> Dalton)	Orthovisc® (hyaluroan, MW 1.55 X10 <sup>6</sup> Dalton)	Ostenil® (hyaluroan, MW ~1.2 X10 <sup>6</sup> Dalton)	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>WOMAC -pain<sup>a</sup></li> <li>WOMAC-global, WOMAC-stiffness, WOMAC-disability</li> <li>EuroQol</li> <li>Health state index</li> <li>อาการไม่พึงประสงค์เฉพาะที่</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ความแตกต่างของค่าคะแนน WOMAC-pain ระหว่างกลุ่ม hylan กับ Na hyaluronate</li> <li>- เดือนที่ 3 มีค่าเป็น 0.1 (95% CI -0.3, 0.4)</li> <li>- เดือนที่ 6 มีค่าเป็น 0.0 (95% CI -0.3, 0.2) นั่นคือ ไม่มีความแตกต่างในการลดอาการปวดระหว่าง 2 กลุ่ม</li> <li>- ความถี่ในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์เฉพาะที่พบมากกว่าในกลุ่ม hylan โดยผลต่างระหว่างกลุ่มคิดเป็นร้อยละ 6.4 (9.5%CI 0.6, 12.2)</li> </ul>
16.Petrella และคณะ (76)	2008 (InPress)	200	16 สัปดาห์	Prospective, randomized, double-blind, placebo controlled trial	DMW*	LMW** (MW 0.5-0.73 X 10 <sup>6</sup> Dalton)	HMW*** (MW 6 X 10 <sup>6</sup> Dalton)	ยาหลอก (saline)	<ul style="list-style-type: none"> <li>อาการปวดเมื่อเดิน 40m ประเมินด้วย VAS<sup>a</sup></li> <li>อาการปวดขณะพัก</li> <li>ความพึงพอใจ</li> <li>อาการไม่พึงประสงค์</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ค่าคะแนนความปวดขณะเดิน 40 เมตร ในสัปดาห์ที่ 16 เทียบกับ baseline เป็นดังนี้</li> <li>- DMW ดีขึ้น 89.3% (p&lt;0.001)</li> <li>- HMW ดีขึ้น 79.1% (p&lt;0.001)</li> <li>- LMW ดีขึ้น 81.3% (p&lt;0.001)</li> <li>- DMW ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเหนือกลุ่มอื่นๆ ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 3 (p&lt;0.007) จนถึงสิ้นสุดการศึกษาในสัปดาห์ที่ 16</li> </ul>

<sup>a</sup>: ตัวชี้วัดหลัก (primary outcome), M.W. = Molecular Weight, VAS = Visual Analogue Scale, WOMAC = Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index, \*DMW = Dual Molecular Weight [0.7 mL ของ 2.2% Na Hyaluronate (M.W 0.58-0.78 X10<sup>6</sup>ดาลตัน) + 0.7 mL ของ 1% Na Hyaluronate (M.W 1.2-2.0 X10<sup>6</sup>ดาลตัน)], \*\*LMW=Low Molecular Weight, \*\*\*HMW=High Molecular Weigh, EuroQol = European Quality of Life

## 5. อาการไม่พึงประสงค์ของกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อ

การรักษาด้วย IA-HA ผู้ป่วยทนต่อการใช้ยาได้ดี (77) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ ปฏิกริยาเฉพาะที่บริเวณที่ฉีดยา มีรายงานอุบัติการณ์แตกต่างกันระหว่างแต่ละการศึกษา ตั้งแต่ร้อยละ 2-27 และอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นมีตั้งแต่อาการเล็กน้อย เกิดขึ้นชั่วคราวจนถึงรุนแรง (15)

ปฏิกริยาเฉพาะที่บริเวณที่ฉีดที่เกิดขึ้นชั่วคราว มักมีอาการเล็กน้อย โดยมีอาการปวด บวม แดงและตึงบริเวณที่ฉีดยา (77) เกิดขึ้นภายใน 24-48 ชั่วโมงหลังฉีดและหายไปเองภายใน 1-3 วัน (20, 64) การศึกษาของ Waddell (77) พบว่า การรักษาด้วย sodium hyaluronate พบอาการปวดและบวมหลังฉีดยาร้อยละ 0-2.8 ครั้งน้อยกว่า hylan G-F 20 ซึ่งพบเพียงร้อยละ 0-1 ครั้งเนื่องจากต้องฉีดหลายครั้งใน 1 แผนการรักษา (20) สาเหตุของอาการปวดและบวมหลังฉีดไม่ทราบแน่ชัด น่าจะเป็นผลมาจากเทคนิคการฉีด ตัวอย่างเช่น ขณะฉีดยาปลายเข็มอาจไม่อยู่ในตำแหน่งที่เหมาะสม จึงเพิ่มความเสียดต่อการเกิดอาการปวดและบวมหลังฉีด (77)

อุบัติการณ์ของปฏิกริยาอักเสบอย่างเฉียบพลันและรุนแรง (Severe Acute Inflammatory Reactions) เกิดขึ้นน้อยกว่า โดยเกิดขึ้นภายใน 24-72 ชั่วโมงหลังฉีด พบการอักเสบรุนแรง ปวด และมีน้ำซึมชานในข้อ (effusion) คล้ายกับอาการ โรคข้ออักเสบติดเชื้อเทียม (pseudosepsis) โดยทั่วไปปฏิกริยานี้จะเกิดขึ้นหลังได้รับ IA-HA อย่างน้อย 1 เข็ม (prior sensitization) การอักเสบและมีน้ำในข้อจะไม่หายไปเองภายใน 24 - 48 ชั่วโมง จำเป็นต้องได้รับการรักษา (78, 79) การพักใช้ข้อ การประคบเย็น การใช้ยาระงับปวดหรือยากกลุ่ม NSAIDS การเจาะข้อ (arthrocentesis) และการฉีดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ช่วยให้ปฏิกริยาที่เกิดขึ้นบริเวณฉีดดีขึ้นอย่างรวดเร็ว (64)

การศึกษาของ Gossec และคณะ (34) และ Nesic และคณะ (80) ให้ความเห็นตรงกันว่า hylan G-F ทำให้เกิดอาการ โรคข้ออักเสบติดเชื้อเทียมบ่อยกว่า HA รูปแบบอื่นซึ่งอาจเกี่ยวกับกลไกระบบภูมิคุ้มกัน

มีรายงานการเกิดเกาต์เทียมจากผลึกแคลเซียมไพโรฟอสเฟต (calcium pyrophosphate dehydrate) และหินปูนเกาะจับที่กระดูกอ่อน (chondrocalcinosis) ภายหลังการฉีดยาเข้าข้อ (20)

อาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง คือ ข้ออักเสบติดเชื้อหลังฉีดยา (septic arthritis) พบได้น้อยมากและขึ้นอยู่กับความถี่ของการฉีดยา (20, 64)

ข้อห้ามใช้ในการฉีด HA เข้าข้อ คือ มีการติดเชื้อบริเวณผิวหนังที่จะฉีดและเป็นผลิตภัณฑ์ที่เตรียมมาจากสัตว์ปีก สำหรับผลิตภัณฑ์ที่มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ผลิตภัณฑ์ที่มาจากสัตว์ปีกหรือไข่ (79) ได้แก่ Synvisc® และ Hyalgan®

ไม่พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่ทำให้เกิดความผิดปกติอื่นในร่างกาย ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของผลตรวจทางโลหิตวิทยาและปัสสาวะที่เกี่ยวข้องกับการใช้ sodium hyaluronate หรือ hylan G-F 20 (64) และไม่พบรายงานการเกิดอันตรกิริยากับยาอื่นที่ผู้ป่วยใช้ ยังไม่มีรายงานการเสียชีวิตจากการรักษาด้วยกรดไฮยาลูโรนิคชนิดฉีดเข้าข้อ (78)



ศูนย์วิทยุทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 3

### วิธีดำเนินการวิจัย

#### 1. รูปแบบการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงทดลอง (experimental design) โดยเก็บข้อมูลไปข้างหน้า แบบสุ่ม มีการปิดบังทางเดียว (prospective randomized single-blind clinical trial) เปรียบเทียบ ประสิทธิภาพของกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ (Low Molecular Weight Intra-articular Hyaluronic Acid: LMW IA-HA) กับกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูง (High Molecular Weight Intra-articular Hyaluronic Acid: HMW IA-HA) เมื่อฉีดเข้าข้อ เข้าแต่ละข้างของผู้ป่วยคนเดียวกัน (individual subject) และวัดผลซ้ำที่ระยะเวลาต่างๆ (repeated measure) โดยประเมินผลการรักษาซ้ำทั้งหมด 7 ครั้ง ทำการศึกษาในช่วงระหว่างเดือน ธันวาคม พ.ศ. 2550 ถึง มิถุนายน พ.ศ. 2551

#### 2. กลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยนอกโรคข้อเข่าเสื่อมที่เข้ารับการรักษาที่ห้องตรวจโรคข้อหรือโรคกระดูก (โรคกระดูก และข้อ) กองข้อหรือโรคข้อ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

##### เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย

- (1) ผู้ป่วยรับทราบและยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย
- (2) ผู้ป่วยเพศชายหรือหญิง ที่มีอายุระหว่าง 50-75 ปี
- (3) ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคข้อเข่าเสื่อมชนิดปฐมภูมิ ทั้งสองข้างตาม เกณฑ์การวินิจฉัยของ American College of Rheumatology (ACR) (81) ปี ค.ศ.1986
- (4) ผู้ป่วยมีผลการประเมินความรุนแรงของโรคโดย plain X-Ray ซึ่งเป็นผลตรวจที่ได้ในช่วงไม่เกิน 6 เดือนก่อนเข้าร่วมการวิจัย ตามเกณฑ์ของ Kellgren and Lawrence (82) ใน ระดับ 2-3 โดยความรุนแรงที่ประเมินได้ใน ข้อเข่าทั้งสองของผู้ป่วยต้องอยู่ในระดับเดียวกัน
- (5) ผลการประเมินอาการปวดขณะเคลื่อนไหว โดยแพทย์เมื่อใช้ Visual Analog Scale (VAS) ขนาด 100 มิลลิเมตร ต้องมีค่าคะแนนความปวดมากกว่าหรือ เท่ากับ 30 มิลลิเมตร



- (6) ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา ตามเกณฑ์ในแบบประเมินความเหมาะสมในการสั่งใช้ยา (DUE) กลุ่ม viscosupplementation ที่จัดทำขึ้นโดยคณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัด โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า (83)

#### เกณฑ์การคัดตัวอย่างออกจากการวิจัย

- (1) ผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมชนิดทุติยภูมิ ที่มีสาเหตุจากการบาดเจ็บ (trauma) ที่ข้อเข่า
- (2) ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ หรือ โรคข้ออักเสบอื่นๆ
- (3) ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในข้อเข่า
- (4) ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อที่ผิวหนังในบริเวณใกล้เคียงกับข้อเข่าที่ทำการศึกษา
- (5) ผู้ป่วยที่มีอาการแสดงของโรคข้อเสื่อมในตำแหน่งข้อสะโพกและข้อเท้า
- (6) ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้กรดไฮยาลูโรนิก ยาพาราเซตามอล และยาเมทิลซาลิซิลेट ที่ใช้ในการศึกษา
- (7) ผู้ป่วยที่มีอาการข้อไม่มั่นคง หรือ มีข้อเข่าผิดปกติที่รุนแรงซึ่งเมื่อประเมินด้วยภาพถ่ายรังสีตามเกณฑ์ของ Kellgren and Lawrence อยู่ในระดับ 4 หรือ อยู่ในระหว่างรอเข้ารับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าเทียม
- (8) ผู้ป่วยที่เคยได้รับยาสเตียรอยด์ชนิดฉีดเข้าข้อ ภายในระยะเวลา 6 เดือน ก่อนการวิจัย
- (9) ผู้ป่วยที่เคยได้รับกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อ ภายในระยะเวลา 12 เดือน ก่อนการวิจัย
- (10) ผู้ป่วยที่มีประวัติการรักษาด้วยการผ่าตัดที่ข้อเข่าข้างใดข้างหนึ่งหรือทั้งสองข้าง
- (11) ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงจากโรคเรื้อรังอื่นที่เป็นร่วมด้วย
- (12) ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากันเลือดเป็นลิ่ม (anticoagulants) หรือ ยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive)

#### การคำนวณขนาดตัวอย่าง

การวิจัยครั้งนี้ เป็นการเปรียบเทียบประสิทธิผลของกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำและสูงในข้อเข่าแต่ละข้างของผู้ป่วยคนเดียวกัน (individual subject) โดยหน่วยการวิเคราะห์ (unit of analysis) คือ ข้อเข่าแต่ละข้าง การประเมินประสิทธิผลและอาการไม่พึงประสงค์ แยกพิจารณาข้อเข่าแต่ละข้างเป็นอิสระต่อกัน ดังนั้น จึงคำนวณขนาดตัวอย่างโดยใช้สูตร การหาขนาดตัวอย่างของงานวิจัย 2 กลุ่มที่เป็นอิสระต่อกัน (Two independent samples) และวัดผลเป็นค่าเฉลี่ย (84) ดังนี้

$$\text{สูตร ขนาดตัวอย่าง (n)} = \frac{2[(Z_\alpha + Z_\beta)\sigma]^2}{\Delta^2} \text{----- (1)}$$

จากการทบทวนวรรณกรรม พบว่า ยังไม่มีการศึกษาใดก่อนหน้าที่เปรียบเทียบประสิทธิผลของ IA-HA ในผู้ป่วยคนเดียวกันดังเช่นในการวิจัยนี้ ดังนั้น จึงอาศัยข้อมูลจากการศึกษาของ Kirchner และคณะ(31) ในปี ค.ศ.2006 ซึ่งเป็นการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่าง EUFLEXXA™ (Sodium hyaluronate, น้ำหนักโมเลกุล  $2.4-3.6 \times 10^6$  ดาลตัน) กับ Synvisc® (Hylan G-F 20 น้ำหนักโมเลกุล  $6 \times 10^6$  ดาลตัน) ในผู้ป่วย 2 กลุ่ม (Two independent samples) พบว่า ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย Sodium hyaluronate (N=160 คน) มีค่าเฉลี่ยของคะแนนจากการประเมินสภาวะสุขภาพ WOMAC ลดลงจากค่า baseline ในมิติอาการปวดซึ่งประเมินผลด้วย VAS ขนาด 100 มิลลิเมตร เท่ากับ  $29.9 \pm 21.50$  มิลลิเมตร (mean  $\pm$  SD) แต่ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย Hylan G-F 20 (N=161 คน) มีค่าเป็น  $28.4 \pm 21.57$  มิลลิเมตร เนื่องจากไม่ทราบค่าความแปรปรวน ( $\sigma^2$ ) ของแต่ละกลุ่ม จึงคำนวณค่าความแปรปรวนของทั้งสองกลุ่มรวมกัน (pooled variance:  $S_p^2$ ) ดังสมการ (2)

$$S_p^2 = \frac{(n_1 - 1)S_1^2 + (n_2 - 1)S_2^2}{(n_1 - 1) + (n_2 - 1)} \text{----- (2)}$$

$$S_p^2 = \frac{(160 - 1)(21.50)^2 + (161 - 1)(21.57)^2}{(160 - 1) + (161 - 1)}$$

$$= 463.7 \text{ มิลลิเมตร}$$

$$\text{ดังนั้น จะได้ ค่า } \sigma = S_p = 21.54 \text{ มิลลิเมตร}$$

จากการศึกษานำร่อง (pilot study) ของกมลวรรณ บงกชเพชร (ภาคผนวก ข) เพื่อศึกษาความแตกต่างของค่าเฉลี่ย (mean difference,  $\Delta$ ) คะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพโรคข้อเข่าเสื่อม (WOMAC) ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย LMW IA-HA และ HMW IA-HA จำนวน 30 คน ผลการศึกษา พบว่า ค่าเฉลี่ย (mean) ของคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพโรคข้อเข่าเสื่อม (WOMAC) ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม เป็นดังนี้

กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย LMW IA-HA (N = 15) 56.35 มิลลิเมตร

กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย HMW IA-HA (N = 15) 39.90 มิลลิเมตร

$$\text{จะได้ } \Delta = 56.35 - 39.90 = 16.45 \text{ มิลลิเมตร}$$

ดังนั้น ในการวิจัยครั้งนี้ จึงเลือกใช้ค่า  $\Delta = 16.45$  มิลลิเมตร ในการคำนวณขนาดตัวอย่าง

กำหนดให้  $\alpha = 0.05$  (two-sided test),  $Z_\alpha = 1.96$

$\beta = 0.2$  (one-sided test),  $Z_\beta = 0.84$

แทนค่า  $\sigma = 21.54$  มิลลิเมตร และ  $\Delta = 16.45$  มิลลิเมตรใน (1);

$$n = \frac{2 [(1.96 + 0.84)21.54]^2}{16.45^2}$$

$$= 26.88 \text{ คน} \sim 27 \text{ คน}$$

คำนวณ 10 % drop out

$$n = \frac{27}{(1-0.1)} = 30 \text{ คน}$$

ดังนั้น ต้องใช้จำนวนผู้ป่วยในการวิจัยอย่างน้อย 30 คน

### 3. เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

#### 3.1 ยาที่ใช้ในการวิจัย ประกอบด้วย

- (1) กรดไฮยาลูโรนิกชนิดน้ำหนักโมเลกุลต่ำ คือ โซเดียมไฮยาลูโรเนต (sodium hyaluronate) ความเข้มข้น 10 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ในปริมาตร 2.5 มิลลิลิตร น้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ย  $1.4 \times 10^6$  ดาลตัน (37) ชื่อการค้าของบริษัท ROTTAPHARM
- (2) กรดไฮยาลูโรนิกชนิดน้ำหนักโมเลกุลสูง คือ ไฮแลน จี-เอฟ 20 (hylan G-F 20) ความเข้มข้น 8 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ในปริมาตร 2 มิลลิลิตร น้ำหนักโมเลกุล  $6.0 \times 10^6$  ดาลตัน (37) ชื่อการค้าของบริษัท Genzyme
- (3) ยาพาราเซตามอลชนิดเม็ด ขนาด 500 มิลลิกรัม ของบริษัท Janssen-Cilag
- (4) ยาพาราเซตามอลชนิดครีม (methyl salicylate) ขนาดหลอดละ 25 กรัม ของโรงงานเภสัชกรรมทหาร
- (5) ยาหลอก (placebo) คือ 0.9% sodium chloride ขนาด 2 มิลลิลิตร ของบริษัท Pharma Innova ใช้ฉีดเข้าข้อแทน HMW IA-HA ในสัปดาห์ที่ 4 และ 5 เพื่อปิดบัง (blind) ผู้ป่วยไม่ให้ทราบว่าได้รับยาชนิดใดในข้อเข้าแต่ละข้าง เนื่องจาก LMW IA-HA ต้องฉีดสัปดาห์ละ 1 เข็มติดต่อกัน 5 สัปดาห์แต่ HMW IA-HA ฉีดสัปดาห์ละ 1 เข็มติดต่อกัน 3 สัปดาห์

#### 3.2 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

- (1) แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (patient profile) (ภาคผนวก ก)
- (2) แบบประเมินสภาวะสุขภาพโรคข้อเข่าเสื่อม Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis (WOMAC) index (ภาคผนวก ง)

- (3) แบบประเมินสภาพทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย (patient global assessment) (ภาคผนวก จ)
- (4) แบบประเมินผลการรักษาในภาพรวมโดยแพทย์ผู้ตรวจ (physician global assessment) (ภาคผนวก ฉ)
- (5) สมุดบันทึกการใช้ยาระงับปวดของผู้ป่วย (ภาคผนวก ช)
- (6) แบบบันทึกอาการไม่พึงประสงค์โดยเภสัชกรผู้วิจัย (ภาคผนวก ซ)
- (7) แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากยา ตามเกณฑ์ Naranjo's algorithm (ภาคผนวก ฌ)
- (8) เอกสารเผยแพร่ความรู้แก่ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย (ภาคผนวก ญ)
- (9) เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมการวิจัยและหนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย (ภาคผนวก ฎ)

#### 4. ขั้นตอนการวิจัย

(1) ทบทวนเอกสารและวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง เพื่อศึกษาข้อมูลด้านระเบียบวิธีวิจัย วางแผนการดำเนินงานและสถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ผล เสนอโครงการวิจัยต่อคณะกรรมการบริหารหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และคณะอนุกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทย์ทหารบก

(2) ประสานงานกับหน่วยงานต่างๆ ที่เกี่ยวข้องในวิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้าและโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ได้แก่ สำนักงานพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทย์ทหารบก สำนักงานพัฒนางานวิจัย วพม./รพ.ร.6 กองออร์โธปิดิกส์ กองการพยาบาล กองเภสัชกรรม และแผนกเวชระเบียนและสถิติ

(3) จัดทำเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย และทดลองใช้เครื่องมือในผู้ป่วยที่มีลักษณะใกล้เคียงกับกลุ่มตัวอย่างจำนวน 30 คนเพื่อหาค่าความเชื่อมั่น (Reliability) ของเครื่องมือ

(4) คัดเลือกผู้ป่วยนอกโรคข้อเข่าเสื่อมที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย โดยผู้ป่วยทุกรายได้รับทราบรายละเอียดของโครงการวิจัย ข้อดีและข้อเสียที่อาจเกิดขึ้น การปฏิบัติตัวในช่วงเตรียมตัวก่อนเข้าร่วมการวิจัยและในระหว่างที่ทำการวิจัย พร้อมทั้งลงนามในเอกสารยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย (ภาคผนวก ฎ)

(5) หลังจากลงนามเพื่อเข้าร่วมการศึกษา ผู้วิจัยให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยเกี่ยวกับการใช้กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อเพื่อการรักษาโรคข้อเสื่อม ทั้งในด้านประสิทธิภาพและอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นได้ระหว่างการรักษา พร้อมกับมอบสมุดบันทึกการใช้ยาระงับปวดแก่ผู้ป่วยเพื่อบันทึกปริมาณการใช้ยาในระหว่างการวิจัยและแจ้งต่อผู้วิจัยเมื่อกลับมาพบแพทย์ตามนัด

(6) เตรียมผู้ป่วยก่อนเข้าร่วมการวิจัย โดยให้ผู้ป่วยหยุดการใช้ยาในกลุ่มระงับปวด (analgesic) กลุ่มยาต้านอักเสบ (anti-inflammatory) ยาระงับปวดกลุ่มไม่ใช้สารเสพติด (non-narcotic analgesic) รวมถึงกลุ่มยาปรับเปลี่ยนโครงสร้างข้อที่ออกฤทธิ์ช้า (Symptomatic Slow Acting Drugs in Osteoarthritis: SYSADOA) เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ เพื่อให้หมดฤทธิ์ของยาที่ใช้รักษามาก่อนเข้าร่วมการวิจัย (washout period) ซึ่งในระหว่างการเตรียมผู้ป่วยก่อนเข้าสู่การวิจัย และในระหว่างการวิจัย ยาระงับปวดที่อนุญาตให้ใช้ได้ (rescue analgesic) คือ ยาพาราเซตามอล ขนาด 500-1,000 มิลลิกรัม ทุก 4-6 ชั่วโมง แต่ต้องไม่เกิน 4 กรัมต่อวันและยาทาเมทิลซาลิซิลเลต ทาบริเวณข้อเข่าที่มีอาการปวด วันละ 2-4 ครั้ง โดยผู้ป่วยสามารถปรับขนาดการใช้ยาได้เองตามอาการปวด

(7) ผู้ป่วยแต่ละราย ได้รับการรักษาด้วย IA-HA ทั้งชนิดน้ำหนักโมเลกุลต่ำและสูง ในข้อเข่าซ้ายและขวาแยกกัน โดยใช้วิธีการสุ่มอย่างง่าย (simple random sampling) ด้วยวิธีการจับสลาก เพื่อเลือกชนิดของ IA-HA ที่ใช้ฉีดข้อเข่าแต่ละข้าง ผู้ป่วยจะไม่ทราบว่าได้รับยาชนิดใด ในข้อเข่าแต่ละข้างของตน

(8) การฉีด HA เข้าข้อเข่าแก่ผู้ป่วย กระทำโดยศัลยแพทย์ออร์โธปิดิกส์โดยแพทย์ผู้ฉีดยาทราบชนิดของยาที่ฉีดเข้าข้อของผู้ป่วย ข้อเข่าที่ถูกสุ่มให้ได้รับ LMW IA-HA ได้รับการฉีดยาเข้าข้อเข่า สัปดาห์ละ 1 ครั้งต่อเนื่องกัน 5 สัปดาห์ ส่วนข้อเข่าที่ถูกสุ่มให้ได้รับการรักษาด้วย HMW IA-HA ได้รับการฉีดยาเข้าข้อเข่า สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ในสัปดาห์ที่ 1-3 แต่ในสัปดาห์ที่ 4-5 ได้รับการฉีด 0.9% sodium chloride ปริมาตร 2 มิลลิลิตรเท่ากับปริมาตรของยาที่ใช้เพื่อปิดบังไม่ให้ผู้ป่วยทราบชนิดของยาที่ได้รับ

(9) ประสิทธิภาพการรักษา ประเมินแยกกันในข้อเข่าแต่ละข้าง (รายละเอียดดังตารางที่ 3.1) โดยบันทึกข้อมูลก่อนฉีดยาเข้าข้อเข่าในสัปดาห์ที่ 1 เป็นข้อมูลพื้นฐานและติดตามข้อมูลทั้งหมดอีก 7 ครั้ง เป็นเวลาทั้งสิ้น 17 สัปดาห์ โดยผู้ป่วยต้องมาพบแพทย์อีกในสัปดาห์ที่ 2, 3, 4, 5, 6, 9 และ 17 ตามลำดับ (รูปที่ 3.1) ทุกครั้งที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์นอกจากประเมินประสิทธิภาพการรักษาแล้ว เกสซกรผู้วิจัยจะสอบถามถึงอาการไม่พึงประสงค์ภายหลังจากได้รับยาฉีดเข้าข้อเข่า และให้คำปรึกษาเกี่ยวกับการรักษาด้วย IA-HA ความรู้เรื่องโรคและวิธีการปฏิบัติตัวของผู้ป่วย (ภาคผนวก ก) ในระหว่างการรักษาด้วยยาฉีด IA-HA หากผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการได้รับยา สามารถติดต่อเกสซกรผู้วิจัยเพื่อประสานงานนัดหมายแพทย์เพื่อเข้าตรวจในกรณีฉุกเฉินได้

(10) ในกรณีที่ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่รุนแรง หรือเกิดภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดอันตรายต่อผู้ป่วยได้ เช่น อาการปวดบวมบริเวณที่ฉีดยาจนผู้ป่วยไม่สามารถทนได้หรือการติดเชื้อที่ข้อเข่า ผู้ป่วยจะได้รับการหยุดยาทั้งหมดและคัดออกจากการวิจัยทันที กรณีผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการรักษาเพิ่มเติมด้วยยาระงับปวดอื่นๆ นอกเหนือจากยา

พาราเซตามอลและยาทาเมทิลซาลิไซเลตตามที่กำหนดไว้ หรือกรณีผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการวิจัย หรือไม่สามารถติดตามผู้ป่วยได้จนครบตลอด 17 สัปดาห์ของระยะเวลาการวิจัย ผู้ป่วยจะถูกคัดออกจากการวิจัยเช่นกัน

(11) รวบรวมข้อมูล วิเคราะห์ข้อมูลและสรุปผลการวิจัย

ขั้นตอนการดำเนินการวิจัยในภาพรวม สรุปได้ดัง รูปที่ 3.2



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 3.1 ขั้นตอนดำเนินการวิจัยและการติดตามผลการวิจัย

แผนการดำเนินงาน	Visit1	Washout period 2 สัปดาห์	Visit2	Visit3	Visit4	Visit5	Visit6	Visit7	Visit8	Visit9
	สัปดาห์ 0		สัปดาห์ 1	สัปดาห์ 2	สัปดาห์ 3	สัปดาห์ 4	สัปดาห์ 5	สัปดาห์ 6	สัปดาห์ 9	สัปดาห์ 17
<b>I.การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าสู่การวิจัย</b>										
1.ซักประวัติ/ตรวจร่างกาย/บันทึกข้อมูลพื้นฐาน	✓									
2.ประเมินระดับความรุนแรงจากภาพถ่ายรังสี	✓									
3.คัดเลือกผู้ป่วยที่คุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้า	✓									
4.ผู้ป่วยลงนามยินยอมเข้าร่วมการวิจัย	✓									
5.ช่วงรอเวลาให้ผลตกค้างของยาหายไป		✓	✓							
<b>II.การประเมินประสิทธิผลการรักษา</b>										
1.การประเมินสภาวะสุขภาพโรคข้อเสื่อม (WOMAC) 24 ข้อ			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
2. การประเมินสภาพโดยทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
3.การประเมินผลการรักษาในภาพรวมโดยแพทย์ผู้ตรวจ								✓	✓	✓
4. บันทึกปริมาณการใช้ Rescue Analgesic จำแนกตามข้อเข่าที่มีอาการปวดจนต้องรับประทานยาหรือทายา			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

ตาราง 3.1 ขั้นตอนดำเนินการวิจัยและการติดตามผลการวิจัย (ต่อ)

แผนการดำเนินงาน	Visit 1	Washout period 2 สัปดาห์	Visit2	Visit3	Visit4	Visit5	Visit6	Visit7	Visit8	Visit9	
	สัปดาห์ 0		สัปดาห์ 1	สัปดาห์ 2	สัปดาห์ 3	สัปดาห์ 4	สัปดาห์ 5	สัปดาห์ 6	สัปดาห์ 9	สัปดาห์ 17	
<b>III. ความปลอดภัยจากการใช้ยา</b>											
1. การตรวจข้อเข่า	✓								✓	✓	✓
2. การตรวจองค์ประกอบของเลือด <sup>1</sup>	✓								✓		
3. การตรวจการทำงานของไต <sup>2</sup>	✓								✓		
4. การตรวจการทำงานของตับ <sup>3</sup>	✓								✓		
5. เกสซ์กรซักถามอาการไม่พึงประสงค์				✓	✓	✓	✓	✓			
<b>IV. การให้ความรู้และคำแนะนำปรึกษาแก่ผู้ป่วย</b>											
1. การฉีดน้ำไขข้อเทียม			✓								
2. โรคข้อเข่าเสื่อม				✓							
3. การรักษาโรคข้อเข่าเสื่อมด้วยวิธีไม่ใช้ยา					✓						
4. การรักษาโรคข้อเข่าเสื่อมด้วยวิธีใช้ยา						✓					
5. การบริหารข้อเข่าสำหรับผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม							✓				
6. กินอย่างไร ไม่ให้ข้อเสื่อม								✓			
7. เป็นโรคข้อเข่าเสื่อม ทำไม่ต้องลดความอ้วน									✓		
8. ทบทวนความรู้เรื่องโรค ยาและการปฏิบัติตัว											✓

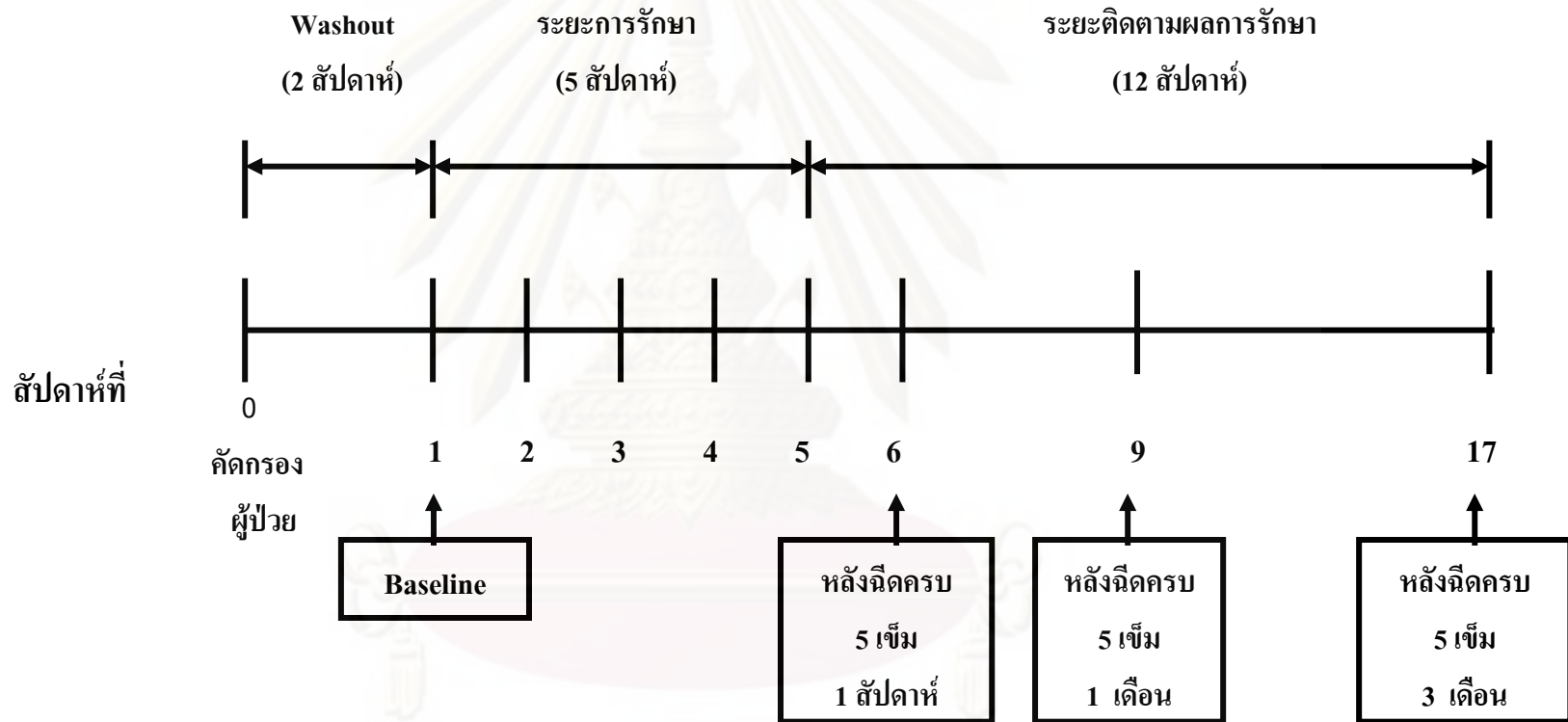
<sup>1</sup> การตรวจองค์ประกอบของเลือด (Complete Blood Count): White Blood Cell, Hemoglobin, Hematocrit, Neutrophil, Lymphocyte, Monocyte, Eosinophil, Basophil, Mean Corpuscular Volume, Mean Corpuscular Hemoglobin, Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration, Red blood cell Distribution Width, Platelet count, Mean Platelet Volume, Red Blood Cell

<sup>2</sup> การตรวจการทำงานของไต (Renal Function Test, RFT): Blood Urea Nitrogen, Creatinine

<sup>3</sup> การตรวจการทำงานของตับ (Liver Function Test, LFT): Aspartate aminotransferase, Alanine aminotransferase, Alkaline phosphatase

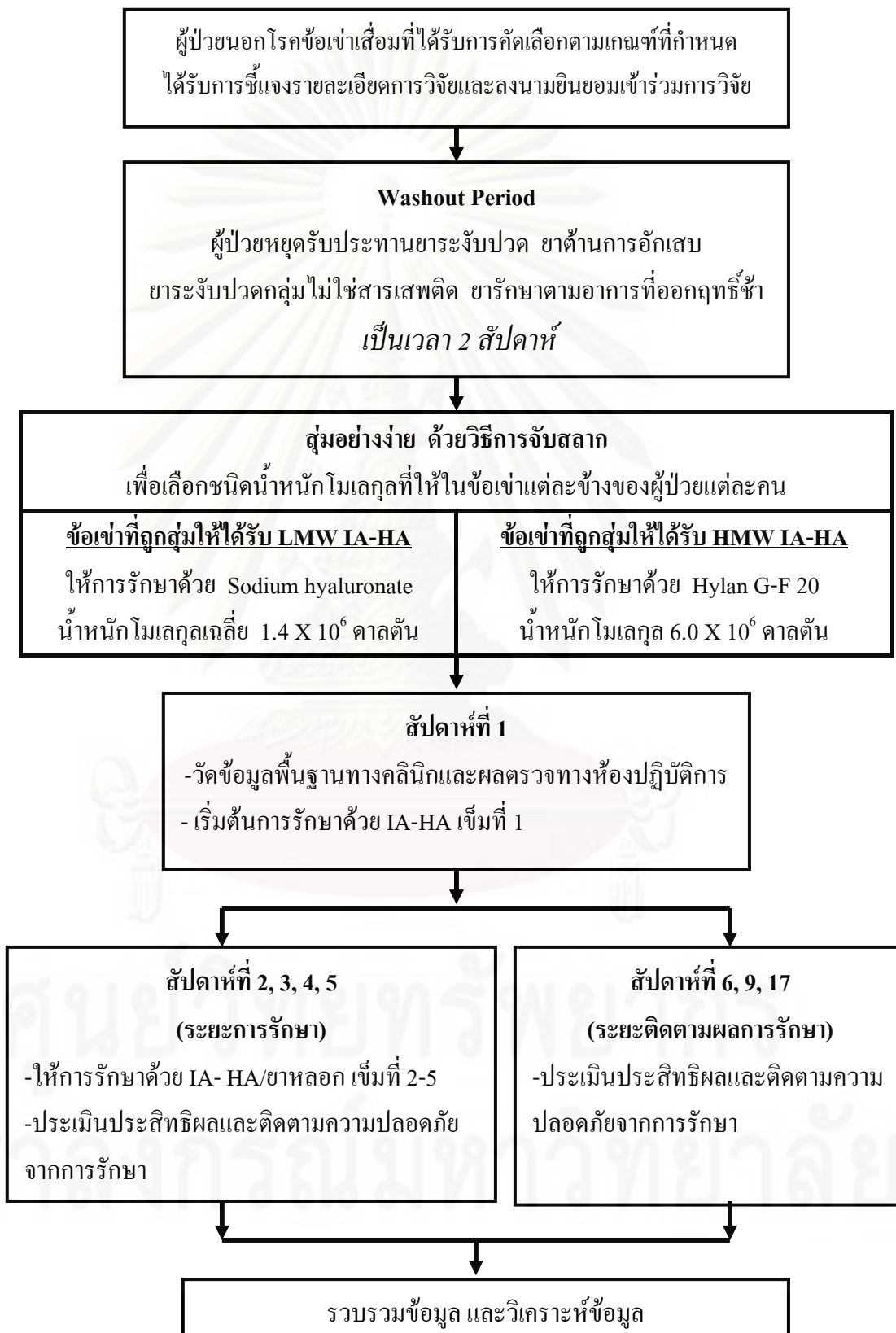


รูปที่ 3.1 สรุประยะเวลาที่ใช้ในการศึกษา



รวมใช้ระยะเวลาในการศึกษาทั้งสิ้น 19 สัปดาห์ ต่อ ผู้ป่วย 1 ราย

### รูปที่ 3.2 แผนภูมิขั้นตอนการวิจัย



## 5. การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิจัยนี้ข้อเข้าแต่ละข้าง ถือเป็น 1 หน่วยการวิเคราะห์ (unit of analysis) ที่เป็นอิสระต่อกัน การเปรียบเทียบประสิทธิผลการรักษา ใช้การวิเคราะห์แบบ intention-to-treat analysis (ITT) ส่วนการเปรียบเทียบอาการอันไม่พึงประสงค์ วิเคราะห์แบบ Per Protocol analysis (PP)

รวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมทางสถิติ Statistical Package for the Social (SPSS) for window version 14.0 การทดสอบสมมุติฐานกำหนดระดับนัยสำคัญที่ 0.05 (two-sided) การวิเคราะห์ข้อมูลมีรายละเอียด ดังนี้

5.1 ทดสอบการกระจายของข้อมูลว่ามีการแจกแจงปกติหรือไม่ โดยใช้ Kolmogorov-Smirnov Test (K.S. test)

5.2 ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

5.2.1 ข้อมูลอายุ เพศ ระดับการศึกษา อาชีพ น้ำหนัก ส่วนสูง คชนิมวลกาย ระดับความรุนแรงของโรคตามเกณฑ์ของ Kellgren & Lawrence โรคร่วม ประวัติการรักษาก่อนเข้าร่วมการวิจัย ใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ยเลขคณิต ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

5.3 การเปรียบเทียบประสิทธิผลจากการรักษา ทำการวิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา และสถิติเชิงอนุมานเพื่อเปรียบเทียบความแตกต่าง

5.3.1 One-way Repeated Measure ANOVA สำหรับการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างข้อมูล ณ สัปดาห์ที่ 1 (ข้อมูลพื้นฐาน) กับสัปดาห์ที่ 2, 3, 4, 5, 6, 9, 17 ภายในกลุ่มการรักษาเดียวกัน ในหัวข้อการประเมินสถานะสุขภาพโรคข้อเสื่อม การประเมินสภาพโดยทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย ปริมาณการใช้ยาระงับปวด และเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างข้อมูล ณ สัปดาห์ที่ 6 กับสัปดาห์ที่ 9, 17 ภายในกลุ่มการรักษาเดียวกันในหัวข้อการประเมินผลการรักษาในภาพรวมโดยแพทย์ผู้ตรวจ

5.3.2 Independent Sample t-test เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มการรักษาในแต่ละสัปดาห์ ได้แก่ สัปดาห์ที่ 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 17 ในหัวข้อการประเมินสถานะสุขภาพโรคข้อเสื่อม การประเมินสภาพโดยทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย ปริมาณการใช้ยาระงับปวด และเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มการรักษาในแต่ละสัปดาห์ ได้แก่ สัปดาห์ที่ 6, 9, 17 สำหรับหัวข้อการประเมินผลการรักษาในภาพรวมโดยแพทย์ผู้ตรวจ

5.3.3 Two-way Repeated measure ANOVA เพื่อทดสอบหา main effect คือ ชนิดของน้ำหนักโมเลกุล IA-HA (Group) และเวลาที่ผ่านไป (Time) และ ปฏิสัมพันธ์ (interaction) ระหว่าง Group X Time ต่อคะแนนการประเมินใน หัวข้อการประเมินสภาวะสุขภาพ โรคข้อเสื่อม การประเมินสภาพโดยทั่วไปของ โรคโดยผู้ป่วย ปริมาณการใช้ยาระงับปวดและการประเมินผลการรักษาใน ภาพรวมโดยแพทย์ผู้ตรวจ

5.4 อการไม่พึงประสงค์จากการรักษา ทำการวิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนาและสถิติ เิงอนุมานเพื่อเปรียบเทียบความแตกต่าง

5.4.1 Chi square หรือ Fisher's exact test เพื่อเปรียบเทียบสัดส่วนการเกิด อการไม่พึงประสงค์ระหว่างกลุ่มการรักษา

5.4.2 Paired Sample t-test เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของแต่ละตัวชี้วัดในการตรวจ ทางห้องปฏิบัติการระหว่างสัปดาห์ที่ 1 และสัปดาห์ที่ 6

#### ระยะเวลาดำเนินการวิจัย

ตั้งแต่เดือน สิงหาคม พ.ศ. 2550 ถึงเดือน กันยายน พ.ศ. 2551 โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วย ตั้งแต่วันที่ 1 ธันวาคม พ.ศ. 2550 ถึง 30 มิถุนายน พ.ศ. 2551 รวมระยะเวลาทั้งสิ้น 14 เดือน

#### สถานที่ทำการวิจัย

ห้องตรวจโรคออร์โธปิดิกส์ (โรคข้อและกระดูก) ชั้น 1 อาคารมหาวชิราลงกรณ (มวก.) กองออร์โธปิดิกส์ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ศูนย์วิทยทรัพยากร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 4

### ผลการวิจัยและการอภิปรายผล

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ (Low Molecular Weight Intra-articular Hyaluronic Acid: LMW IA-HA) กับกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูง (High Molecular Weight Intra-articular Hyaluronic Acid: HMW IA-HA) โดยการฉีดเข้าข้อเข้าในผู้ป่วยคนเดียวกัน (individual patient) เพื่อลดปัญหาความแตกต่างระหว่างบุคคล เช่น อายุ เพศ หรือความเจ็บป่วยร่วมซึ่งอาจเป็นปัจจัยกวนที่ส่งผลต่อผลการศึกษา

ในการวิจัยนี้ ข้อเข้าแต่ละข้างของผู้ป่วย ถือเป็น 1 หน่วยการวิเคราะห์ (unit of analysis) ผู้ป่วยแต่ละคนได้รับการรักษาด้วย IA-HA ทั้งสองชนิดคือ LMW IA-HA และ HMW IA-HA โดยข้อเข้าข้างหนึ่งได้ LMW IA-HA และอีกข้างหนึ่งได้ HMW IA-HA การประเมินประสิทธิผลและอาการไม่พึงประสงค์ในการวิจัย แยกประเมินข้อเข้าแต่ละข้างของผู้ป่วยเป็นอิสระต่อกัน

ผลการวิจัยและการอภิปรายผลแบ่งเป็น 3 ส่วน ดังต่อไปนี้

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ส่วนที่ 2 การเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างการรักษาด้วยกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำและสูง

ส่วนที่ 3 การเปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการรักษาด้วยกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำและสูง

#### ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลพื้นฐานการรักษของผู้ป่วย

##### 1.1 จำนวนผู้ป่วยในการวิจัยและจำนวนข้อเข้าในแต่ละกลุ่มการรักษา

จากการคัดกรองผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมโดยแพทย์ มีผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติผ่านเกณฑ์การคัดเลือก 38 คน ผู้ป่วย 4 คนไม่ให้ความยินยอมในการเข้าร่วมการวิจัย ผู้ป่วย 2 คนถอนตัวออกจากการศึกษาหลังครบ washout period จึงมีผู้ป่วยที่ยินยอมเข้าร่วมการวิจัยและได้รับการรักษาด้วย IA-HA อย่างน้อย 1 เข็มจำนวน 32 คน มีผู้ป่วย 2 คนที่แพทย์ตัดสินใจให้ออกจากการวิจัยก่อนครบกำหนดเนื่องจากอาการของโรคเลวลงและไม่สามารถควบคุมอาการปวดได้ด้วยยาระงับปวดที่อนุญาตให้ใช้ได้ (rescue analgesic) ดังนั้นเมื่อครบระยะเวลาติดตามผลการรักษาในสัปดาห์ที่ 17 มีผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยครบทั้งสิ้น 30 คน ดังตารางที่ 4.1

#### ตารางที่ 4.1 จำนวนผู้ป่วยในการวิจัย

		จำนวน (คน)
▪ มีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเข้า		38
▪ มีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเข้าและลงนามยินยอมเข้าร่วมการวิจัย		34
▪ สัมผัสใจถอนตัวออกจากการศึกษาหลังครบ washout period		2
▪ ออกจากการวิจัยก่อนสิ้นสุดการวิจัย (dropout)		2
	- สัปดาห์ที่ 5	1
	- สัปดาห์ที่ 9	1
สรุป	ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย IA-HA อย่างน้อย 1 เข็ม	32
	ผู้ป่วยที่อยู่ในการศึกษาจนสิ้นสุดระยะติดตามผล	30

การวิจัยนี้ ใช้การวิเคราะห์ข้อมูล 2 วิธี คือ

(1) การวิเคราะห์แบบ intention-to-treat analysis (ITT) คือ การวิเคราะห์โดยใช้ข้อมูลของผู้เข้าร่วมการวิจัยที่ได้รับการรักษาด้วย IA-HA อย่างน้อย 1 เข็ม สำหรับผู้ป่วยที่ออกจากการศึกษาก่อนสิ้นสุดระยะติดตามผล (dropout) จะใช้ค่าตัวแปรที่วัดได้ครั้งสุดท้ายก่อนออกจากการศึกษา มาเป็นค่าที่ใช้คำนวณในการพบแพทย์ครั้งที่ขาดไปจนสิ้นสุดการวิจัย (Last Observation Carried Forward, LOCF) (85) ในการศึกษาจะใช้วิธีการวิเคราะห์นี้กับการเปรียบเทียบประสิทธิผลของยา

(2) การวิเคราะห์แบบ Per Protocol analysis (PP) คือ การวิเคราะห์โดยใช้ข้อมูลของผู้เข้าร่วมการวิจัยที่อยู่ในการศึกษาจนสิ้นสุดการวิจัย ในการศึกษาจะใช้การวิเคราะห์นี้กับการเปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์ของยา

ดังนั้น การเปรียบเทียบประสิทธิผลของ LMW IA-HA และ HMW IA-HA จึงวิเคราะห์ข้อมูลจากผู้ป่วย 32 คน หรือ 64 ซ่อเช่า โดย 32 ซ่อเช่า (ร้อยละ 50.00) ได้รับการรักษาด้วย LMW IA-HA และอีก 32 ซ่อเช่า (ร้อยละ 50.00) ได้รับการรักษาด้วย HMW IA-HA

การเปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์ LMW IA-HA และ HMW IA-HA วิเคราะห์ข้อมูลจากผู้ป่วย 30 คนหรือ 60 ซ่อเช่า ซึ่ง 30 ซ่อเช่า (ร้อยละ 50.00) ได้รับการรักษาด้วย LMW IA-HA และ 30 ซ่อเช่า (ร้อยละ 50.00) ได้รับการรักษาด้วย HMW IA-HA

สรุปได้ดังตารางที่ 4.2

ตารางที่ 4.2 จำนวนข้อเข้าในแต่ละกลุ่มการรักษาจำแนกตามวิธีวิเคราะห์ข้อมูล

การเปรียบเทียบ		ประสิทธิผล	อาการไม่พึงประสงค์
วิธีวิเคราะห์ข้อมูล		intension-to-treat analysis	Per Protocol analysis
จำนวนผู้ป่วย		32 คน	30 คน
จำนวนข้อเข้ารวมในการวิจัย (ร้อยละ)		64 (100.00)	60 (100.00)
จำนวนข้อเข้า (ร้อยละ) จำแนกตาม กลุ่มการ รักษา	LMW IA-HA	32 (50.00)	30 (50.00)
	HMW IA-HA	32 (50.00)	30(50.00)

### 1.2 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยจำนวน 32 คน แสดงในตารางที่ 4.3

ตารางที่ 4.3 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (N=32 คน)

ข้อมูลทั่วไป	N = 32 คน
1. อายุ, ปี ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	64.78 $\pm$ 7.93
ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	50 – 75
2. เพศ, คน (ร้อยละ)	
หญิง	22 (68.75)
ชาย	10 (31.25)
อัตราส่วน เพศหญิง ต่อ เพศชาย	2.20 ต่อ 1
3. ระดับการศึกษา, คน (ร้อยละ)	
ไม่ได้เรียน/ประถมศึกษา	10 (31.25)
มัธยมศึกษา/อนุปริญญา	11 (34.37)
ปริญญาตรีหรือเทียบเท่า	8 (25.00)
ปริญญาโท/เอก	3 (9.38)
4. อาชีพ, คน (ร้อยละ)	
รับจ้าง	1 (3.13)
ค้าขาย/ธุรกิจส่วนตัว	5 (15.62)
รับราชการ	6 (18.75)
ไม่ได้ประกอบอาชีพ/เกษียณ	20 (62.50)

ตารางที่ 4.3 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (N=32 คน) (ต่อ)

ข้อมูลทั่วไป	N = 32 คน
<b>5. น้ำหนัก, กิโลกรัม</b>	
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	66.11 $\pm$ 10.40
ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	54 – 97
<b>6. ส่วนสูง, เมตร</b>	
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	1.59 $\pm$ 0.10
ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	1.34 – 1.75
<b>7. ดัชนีมวลกาย (Body Mass Index, BMI), กิโลกรัม/เมตร<sup>2</sup></b>	
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	26.12 $\pm$ 3.70
ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	20.42 – 37.89
BMI > 25 กิโลกรัม/เมตร <sup>2</sup> , คน (ร้อยละ)	17 (53.12)
BMI < 25 กิโลกรัม/เมตร <sup>2</sup> , คน (ร้อยละ)	15 (46.88)
<b>8. ระดับความรุนแรงของโรคตามเกณฑ์ของ Kellgren &amp; Lawrence, คน (ร้อยละ)</b>	
เกรด II ทั้งสองข้อเข้า	16 (50.00)
เกรด III ทั้งสองข้อเข้า	16 (50.00)
<b>9. โรคร่วมที่พบร่วมกับโรคข้อเข่าเสื่อม, คน (ร้อยละ)</b>	
ไม่มีโรคที่พบร่วมกับโรคข้อเข่าเสื่อม	7 (21.88)
มีโรคที่พบร่วมกับโรคข้อเข่าเสื่อม <sup>1</sup>	25 (78.12)
▪ ความดันโลหิตสูง	4 (16.00)
▪ เบาหวาน	3 (12.00)
▪ ระดับไขมันผิดปกติในเลือด	5 (20.00)
▪ ความดันโลหิตสูง + ระดับไขมันผิดปกติในเลือด	8 (32.00)
▪ ความดันโลหิตสูง + เบาหวาน	2 (8.00)
▪ ระดับไขมันผิดปกติในเลือด + โรคหัวใจและหลอดเลือด	2 (8.00)
▪ ต่อมไทรอยด์ทำงานมากเกินไป (hyperthyroidism)	4 (16.00)
▪ กระดูกพรุน	7 (28.00)
▪ ต่อมลูกหมากโต	4 (16.00)
▪ ต้อกระจก	6 (24.00)
▪ กระดูกสันหลังเสื่อม (spondylosis)/กระดูกสันหลังเคลื่อน (spondylolisthesis)	5 (20.00)
▪ ดับอักเสบจากโรคไขมันในตับที่ไม่ได้เกิดมาจากการดื่มแอลกอฮอล์ (Non-Alcoholic Steatohepatitis, NASH)	2 (8.00)



### ตารางที่ 4.3 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (N=32 คน) (ต่อ)

ข้อมูลทั่วไป	N = 32 คน
<b>10. แผนการรักษาสุดท้ายก่อนพิจารณาให้การรักษาด้วย IA-HA<sup>2</sup>, คน (ร้อยละ)</b>	
▪ COX-Inhibitors + Topical NSAIDs	4 (12.50)
▪ COX-Inhibitors + Topical NSAIDs + Non-narcotic Analgesic	1 (3.12)
▪ COX-Inhibitors + SYSADOA	11 (34.38)
▪ COX-Inhibitors + SYSADOA + Topical NSAIDs/Skeletal Muscle Relaxant	11 (34.38)
▪ Conventional NSAIDs + Topical NSAIDs/Skeletal Muscle Relaxant	5 (15.62)
<b>11. ประวัติการรักษาด้วยยาฉีดเข้าข้อในอดีต, คน (ร้อยละ)</b>	
▪ ยาสเตียรอยด์ชนิดฉีดเข้าข้อ (Intra-articular-Steroids) <sup>3</sup>	4 (12.50)
▪ กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อ (Intra-articular Hyaluronic acid) <sup>4</sup>	4 (12.50)

<sup>1</sup>จำนวนผู้ป่วยที่มีโรคร่วมรวมกันแล้วมากกว่า 25 คนเพราะแต่ละคนอาจมีโรคร่วมมากกว่า 1 โรค

<sup>2</sup>COX-Inhibitors = cyclo-oxygenase inhibitors ได้แก่ celecoxib, etoricoxib, meloxicam

Topical NSAIDs = Topical Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs ได้แก่ diclofenac gel, piroxicam gel, methylsalicylate cream

Non-narcotic Analgesic ได้แก่ tramadol, tramadol+paracetamol

SYSADOA = Symptomatic Slow-Acting Drug for Osteoarthritis ได้แก่ diacerin, glucosamine sulfate

Skeletal Muscle Relaxant ได้แก่ tolperisone, orphenadrine citrate, eperisone

Conventional NSAIDs = Conventional Non-Steroidal Anti-inflammatory ได้แก่ diclofenac, ibuprofen, floctafenine, piroxicam

<sup>3</sup>Intra-articular-Steroids ได้แก่ triamcinolone acetonide

<sup>4</sup>Intra-articular Hyaluronic acid ได้แก่ Hyaluronic acid (Hyaluronan), Hylan G-F 20

กลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยจำนวน 32 คน มีอายุเฉลี่ย  $64.78 \pm 7.93$  ปี จำแนกเป็น เพศหญิง 22 คน (ร้อยละ 68.75) และเพศชาย 10 คน (ร้อยละ 31.25) อัตราส่วนเพศหญิงต่อเพศชายเป็น 2.20 ต่อ 1 สอดคล้องกับ Framingham Osteoarthritis Study (86) ซึ่งรายงานไว้ว่า ความชุกของโรคข้อเข่าเสื่อมในกลุ่มประชากรอายุมากกว่า 55 ปี จะพบการเกิดโรคในเพศหญิงมากกว่าเพศชายอย่างชัดเจน นอกจากนี้การศึกษาของ Hooper และคณะ(87) ได้รายงานผลการศึกษาในลักษณะเดียวกันว่า อาการของโรคข้อเข่าเสื่อมพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชายประมาณ 1.2 – 1.5 เท่า

กลุ่มผู้ป่วยมีการศึกษาในระดับมัธยมศึกษาหรืออนุปริญญามากที่สุด จำนวน 11 คน (ร้อยละ 34.37) ใกล้เคียงกับกลุ่มที่ไม่ได้เรียนหรือศึกษาในระดับประถมศึกษา จำนวน 10 คน (ร้อยละ 31.25) ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่ไม่ได้ทำงานหรือข้าราชการที่เกษียณอายุแล้วร้อยละ 62.50

เกณฑ์ขององค์การอนามัยโลกได้กำหนดไว้ว่า BMI 25.00-29.90 กิโลกรัม/เมตร<sup>2</sup> ถือว่า มีภาวะน้ำหนักเกินมาตรฐาน (overweight)(88) และการศึกษาของ Sturmur และคณะ(89) ในปี ค.ศ. 2000 พบว่า อัตราการทำลายข้อในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมที่มีภาวะน้ำหนักเกินหรืออ้วนมีมากกว่ากลุ่มที่มีน้ำหนักปกติ จากตารางที่ 4.3 ในกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษา ผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ยน้ำหนัก  $66.11 \pm 10.40$  กิโลกรัม ดัชนีมวลกายเฉลี่ย  $26.12 \pm 3.70$  กิโลกรัม/เมตร<sup>2</sup> และผู้ป่วยที่ BMI > 25 กิโลกรัม/เมตร<sup>2</sup> มีจำนวน 17 คน (ร้อยละ 53.12) แสดงว่า ประมาณครึ่งหนึ่งของกลุ่มตัวอย่างมีภาวะน้ำหนักเกิน ซึ่งล้วนเป็นปัจจัยเสี่ยงของโรคข้อเข่าเสื่อม

ระดับความรุนแรงของโรคข้อเข่าเสื่อมตามเกณฑ์ของ Kellgren & Lawrence ในกลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษา มีผู้ป่วย 16 คน (ร้อยละ 50.00) มีความรุนแรงของโรคระดับเกรด II ทั้งสองข้อเข่า และอีก 16 คนที่เหลือ (ร้อยละ 50.00) มีความรุนแรงของโรคอยู่ในระดับเกรด III ทั้งสองเข่า นั่นหมายถึง กลุ่มตัวอย่างที่ศึกษามีระดับความรุนแรงโรคในระดับน้อยถึงปานกลาง (mild to moderate)(33)

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษา พบผู้ป่วยที่มีโรคอื่นร่วมกับโรคข้อเข่าเสื่อมจำนวน 25 คน (ร้อยละ 78.12) อีก 7 คน (ร้อยละ 21.88) ปฏิเสธโรคอื่น เมื่อพิจารณาเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคอื่นร่วมกับโรคข้อเข่าเสื่อม พบโรคความดันโลหิตสูงร่วมกับระดับไขมันผิดปกติในเลือดมากที่สุดจำนวน 8 คน (ร้อยละ 32.00) รองลงมาคือ โรคกระดูกพรุน จำนวน 7 คน (ร้อยละ 28.00) และโรคต่อกระจก จำนวน 6 คน (ร้อยละ 24.00) ซึ่งโรคเหล่านี้ล้วนเป็นโรคที่มีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นตามอายุ เช่นเดียวกับโรคข้อเสื่อม

ผู้ป่วยทั้ง 32 คนที่ศึกษาล้วนเคยได้รับการรักษาด้วยยารับประทานอื่นๆ มาก่อนที่แพทย์จะพิจารณาให้เข้าสู่การวิจัยและเริ่มการรักษาด้วย IA-HA ยารับประทานที่ผู้ป่วยได้รับแผนการรักษาสุดท้ายก่อนที่แพทย์จะปรับการรักษาเป็น IA-HA ที่พบมากที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยนี้ ได้แก่ COX-Inhibitors + SYSADOA ในผู้ป่วย 11 คน (ร้อยละ 34.38) และแผนการรักษาที่ใช้ COX-Inhibitors + SYSADOA + Topical NSAIDs/Skeletal Muscle Relaxant จำนวน 11 คน (ร้อยละ 34.38) เท่ากัน นอกจากนี้ผู้ป่วยบางรายเคยรักษาด้วยการฉีดยาเข้าข้อเข่ามาก่อนแล้ว ผู้ป่วย 4 คน (ร้อยละ 12.50) เคยรักษาด้วยการฉีดยาสเตียรอยด์เข้าข้อเข่า และอีก 4 คน (ร้อยละ 12.50) เคยได้รับการฉีด IA-HA ครบแผนการรักษามาแล้ว แต่ได้รับยาก่อนเข้าสู่การวิจัยเกิน 12 เดือนโดยผู้ป่วยที่เคยได้รับการฉีดยาเข้าข้อเข่ามาแล้วล้วนเป็นผู้ป่วยที่ระดับความรุนแรงของโรคตามเกณฑ์ของ Kellgren & Lawrence ในเกรด III ทั้งสิ้น ดังนั้น ประวัติการรักษาด้วยยาในอดีตจึงเป็นเสมือนตัวบ่งชี้หนึ่งที่แสดงถึงระดับความรุนแรงของโรคในผู้ป่วยได้ทางอ้อม

### 1.3 ข้อมูลพื้นฐานการรักษา

ข้อมูลพื้นฐานการรักษา จำแนกตามชนิดของน้ำหนักโมเลกุล IA-HA ที่ให้การรักษาในข้อเข่าของผู้ป่วยดังตารางที่ 4.4 เป็นตัวชี้วัดในการประเมินประสิทธิผลของ IA-HA โดยผู้ป่วยทำการประเมิน ณ สัปดาห์ที่ 1 ก่อนที่จะได้รับการรักษาด้วย IA-HA ตัวชี้วัดในการวิจัยอิงตามตัวชี้วัดสำหรับโรคข้อเข่าเสื่อมที่ The Osteoarthritis Research Society International (OARSI) ได้แนะนำไว้ในปี ค.ศ.1996 (38) ดังนี้

(1) การประเมินสภาวะสุขภาพโรคข้อเข่าเสื่อม Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis (WOMAC) Index 24 ข้อ ประกอบด้วย แบบคำถามใน 3 มิติ (dimension) ดังนี้

- มิติอาการปวดข้อ 5 ข้อ
- มิติอาการข้อฝืด 2 ข้อ
- มิติความสามารถในการใช้งานของข้อ 17 ข้อ

(2) การประเมินสภาพทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย (Patient Global Assessment, PGA)

(3) ปริมาณการใช้ยาระงับปวด ในการวิจัยนี้ติดตามข้อมูลจากปริมาณการใช้ยาระงับปวดต่อสัปดาห์ ได้แก่ ยาพาราเซตามอล และยาทาเมทิลซาลิซิลेट

(4) การประเมินการรักษาในภาพรวมโดยแพทย์ (Physician Global Assessment, PhGA)

สำหรับการประเมินการรักษาในภาพรวมโดยแพทย์ เก็บข้อมูลเฉพาะในระยะติดตามผลการรักษา (สัปดาห์ที่ 6-17) จึงเป็นตัวชี้วัดเดียวในการวิจัยนี้ที่ใช้ข้อมูลในสัปดาห์ที่ 6 เป็นข้อมูลพื้นฐาน วิธีการเก็บข้อมูลของแต่ละตัวชี้วัดกล่าวโดยละเอียดไว้ในหัวข้อการเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างการรักษาด้วยกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำและสูง

จากข้อมูลพื้นฐานการรักษา ดังตารางที่ 4.4 เมื่อพิจารณาค่าเฉลี่ยของตัวชี้วัด จากการประเมินสภาวะสุขภาพโรคข้อเข่าเสื่อม (มิติอาการปวดข้อ อาการข้อฝืด ความสามารถในการใช้งานของข้อและโดยรวม) การประเมินสภาพทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย การรักษาในภาพรวมโดยแพทย์และปริมาณการใช้ยาระงับปวด (พาราเซตามอลและยาทาเมทิลซาลิซิลेट) พบว่า ทั้งกลุ่ม ข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA และกลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย HMW IA-HA มีค่าเฉลี่ยไม่แตกต่างกันในทุกตัวชี้วัดเมื่อวิเคราะห์ด้วย Independent Sample t-test ( $p > 0.05$ )

ตารางที่ 4.4 ข้อมูลพื้นฐานการรักษา

หัวข้อการประเมิน	ข้อเข่าที่รักษาด้วย		p-value <sup>a</sup>
	LMW IA-HA N = 32 ข้อเข่า	HMW IA-HA N = 32 ข้อเข่า	
<b>1. การประเมินสภาวะสุขภาพโรคข้อเสื่อม<sup>b</sup></b>			
<b>1.1 มิติอาการปวดข้อ (WOMAC-Pain)</b>			
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	39.48 $\pm$ 18.77	36.77 $\pm$ 12.47	0.498
<b>1.2 มิติอาการข้อฝืด (WOMAC-Stiffness)</b>			
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	32.09 $\pm$ 24.04	31.53 $\pm$ 17.59	0.915
<b>1.3 มิติความสามารถในการใช้งานของข้อ (WOMAC-Physical function)</b>			
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	43.71 $\pm$ 20.04	42.46 $\pm$ 15.21	0.778
<b>1.4 โดยรวม (WOMAC-Total)</b>			
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	41.86 $\pm$ 18.98	40.38 $\pm$ 13.06	0.716
<b>2. การประเมินสภาพทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย<sup>b</sup></b>			
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	44.87 $\pm$ 6.93	42.59 $\pm$ 5.21	0.142
<b>3. การประเมินการรักษาในภาพรวมโดยแพทย์<sup>c</sup></b>			
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	20.75 $\pm$ 3.22	21.00 $\pm$ 3.13	0.754
<b>4. ปริมาณการใช้ยาระงับปวด<sup>b</sup></b>			
<b>4.1 ยาพาราเซตามอล, เม็ด/สัปดาห์</b>			
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	7.56 $\pm$ 5.82	5.62 $\pm$ 4.72	0.149
<b>4.2 ยาทามทิลซาลิซิเลต, ครั้ง/สัปดาห์</b>			
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	8.03 $\pm$ 3.60	7.47 $\pm$ 2.94	0.495

<sup>a</sup> คำนวณจาก Independent Sample t-test

<sup>b</sup> ข้อมูลพื้นฐาน คือ ข้อมูลสัปดาห์ที่ 1

<sup>c</sup> ข้อมูลพื้นฐาน คือ ข้อมูลสัปดาห์ที่ 6

## ส่วนที่ 2 การเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างการรักษาด้วยกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อที่มี น้ำหนักโมเลกุลต่ำและสูง

หลังจากผู้ป่วยลงนามยินยอมเข้าร่วมการวิจัยแล้ว ต้องเตรียมผู้ป่วยก่อนเข้าสู่การวิจัย คือ ให้หยุดการใช้กลุ่มยาต้านอักเสบ กลุ่มยาระงับปวดไม่ใช้สารสเตียรอยด์ รวมถึงกลุ่มยารักษาตามอาการที่ออกฤทธิ์ช้า (Symptomatic Slow Acting Drugs in Osteoarthritis: SYSDOA) ที่เคยได้รับ ก่อนเข้าสู่การวิจัยเป็นเวลา 2 สัปดาห์เพื่อให้หมดฤทธิ์ของยาที่ใช้มาก่อนและไม่ให้มีผลรบกวนต่อการประเมินประสิทธิผลของ IA-HA ในการวิจัย

ในขั้นตอนการเตรียมผู้ป่วยก่อนเข้าสู่การวิจัยและตลอดระยะเวลาเข้าร่วมการวิจัย 17 สัปดาห์ ยาระงับปวดที่อนุญาตให้ใช้ได้ คือ ยาพาราเซตามอล ขนาด 500 – 1,000 มิลลิกรัม ทุก 4-6 ชั่วโมงแต่ต้องไม่เกิน 4 กรัมต่อวันร่วมกับยาทาเมทิลซาลิซิลेट โดยผู้ป่วยสามารถปรับขนาดการใช้ยาได้เองตามอาการปวด

ในขั้นตอนการคัดกรองผู้ป่วยเข้าการวิจัย หากแพทย์ซักประวัติได้ว่า ผู้ป่วยใช้เพียงยาระงับปวดสามัญธรรมดา เช่น ยาพาราเซตามอล หรือยาระงับปวดชนิดทาภายนอกเพื่อบรรเทาอาการปวดที่มีอยู่ แพทย์จะเป็นผู้พิจารณาจัดขั้นตอนการเตรียมก่อนเข้าสู่การวิจัย

การประเมินประสิทธิผล ให้ผู้ป่วยประเมินอาการด้วยตนเอง โดยการตอบแบบประเมิน (ภาคผนวก ง, จ, ข) กรณีที่เป็นผู้ป่วยสูงอายุที่ไม่ได้เรียนหนังสือหรือมีปัญหาด้านสายตา ผู้วิจัยจะสัมภาษณ์และอ่านคำถามให้ผู้ป่วยฟังทีละข้อแล้วให้ผู้ป่วยประเมินอาการของตนเอง กรณีที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ในนัดครั้งต่อไป ผู้วิจัยจะให้ข้อมูลผลการประเมินอาการในสัปดาห์ที่ผ่านมา เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถเปรียบเทียบอาการเดิมกับอาการในสัปดาห์ที่มาพบแพทย์ว่ามีการเปลี่ยนแปลงอย่างไร

การประเมินประสิทธิผลระหว่างการรักษาด้วยกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ และสูง จำแนกตามผู้ที่ทำการประเมิน

- (1) การประเมินโดยตัวผู้ป่วยเอง: ผู้ป่วยทำการประเมินทั้งระยะการรักษา (สัปดาห์ที่ 1, 2, 3, 4, 5) และระยะติดตามผลการรักษา (สัปดาห์ที่ 6, 9, 17) รวมทั้งสิ้น 8 ครั้ง

ตัวชี้วัดที่ประเมินโดยผู้ป่วย ได้แก่

- การประเมินสภาวะสุขภาพโรคข้อเสื่อม The Western Ontario and McMaster

Universities Osteoarthritis (WOMAC) Index 24 ข้อ

- การประเมินสภาพโดยทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย (Patient Global Assessment, PGA)



- มิตีความสามารถในการใช้งานข้อ 17 ข้อ คะแนนเต็ม 1700 คะแนน
  - มิตีการประเมินสภาวะสุขภาพโดยรวม 24 ข้อ คะแนนเต็ม 2400 คะแนน
- จากนั้นนำคะแนนในแต่ละมิติที่ผู้ป่วยประเมินมาคำนวณให้เป็นคะแนน 0-100 คะแนน เพื่อความสะดวกในการวิเคราะห์และแปลผล โดยใช้สมการ

$$\text{ค่าคะแนน VAS (0-100 คะแนน)} = \frac{\text{คะแนนรวมที่ผู้ป่วยประเมินในหัวข้อที่สนใจ} \times 100}{\text{คะแนนเต็มในหัวข้อนั้น}}$$

ค่าคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพ โดยทั่วไปได้จากการตอบแบบประเมินด้วยตัวผู้ป่วยเอง ยกเว้น ผู้ที่ไม่ได้เรียนหนังสือหรือมีปัญหาด้านสายตา ผู้วิจัยจะใช้การสัมภาษณ์ การประเมินนี้กระทำทุกครั้งที่มีผู้ป่วยมาพบแพทย์ทั้งในระหว่างการรักษา ได้แก่ สัปดาห์ที่ 1, 2, 3, 4, 5 และระยะติดตามผลการรักษา ได้แก่ สัปดาห์ที่ 6, 9, 17

### 1.1 คะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพมิตีอาการปวดข้อ

#### ตารางที่ 4.6 ค่าสถิติเชิงพรรณนาของคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพมิตีอาการปวดข้อ

	กลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA (N=32ข้อเข่า)		กลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย HMW IA-HA (N=32ข้อเข่า)		p-value <sup>a</sup> (เปรียบเทียบ ระหว่างกลุ่ม ในแต่ละสัปดาห์)
	คะแนน (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD.)	p-value	คะแนน (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD.)	p-value	
สัปดาห์ที่ 1	39.48 $\pm$ 18.77	-	36.77 $\pm$ 12.47	-	0.498
สัปดาห์ที่ 2	33.05 $\pm$ 16.29	0.085	30.97 $\pm$ 20.35	0.090	0.652
สัปดาห์ที่ 3	27.91 $\pm$ 18.45	0.011*	28.92 $\pm$ 19.60	0.034*	0.832
สัปดาห์ที่ 4	27.86 $\pm$ 14.54	0.005*	27.36 $\pm$ 18.55	0.018*	0.905
สัปดาห์ที่ 5	25.99 $\pm$ 13.76	0.001*	25.69 $\pm$ 19.08	0.001*	0.944
สัปดาห์ที่ 6	24.55 $\pm$ 14.79	0.001*	20.40 $\pm$ 17.58	0.000*	0.310
สัปดาห์ที่ 9	18.67 $\pm$ 9.97	0.000*	18.21 $\pm$ 17.07	0.000*	0.896
สัปดาห์ที่ 17	18.18 $\pm$ 9.92	0.000*	15.22 $\pm$ 9.13	0.000*	0.219

<sup>a</sup> เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มด้วย Independent Sample t-test

\*คะแนนเฉลี่ยลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 1 (baseline) ภายในกลุ่มเดียวกัน (p<0.05), One-way Repeated Measure Analysis of Variance, Adjustment for multiple comparisons: LSD

จากตารางที่ 4.6 คะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพ มิตีอาการปวดข้อ ในสัปดาห์ที่ 1 กลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA มีค่าเฉลี่ยเป็น 39.48  $\pm$  18.77 คะแนน ซึ่งใกล้เคียงกับกลุ่ม

ข้อเข่าที่รักษาด้วย HMW IA-HA ซึ่งมีค่าเฉลี่ยเป็น  $36.77 \pm 12.47$  คะแนน แสดงให้เห็นว่าเมื่อเริ่มต้นรักษา ข้อเข่าทั้งสองกลุ่มมีอาการปวดข้อในระดับน้อยถึงปานกลาง (90) เมื่อเปรียบเทียบภายในกลุ่มเดียวกันด้วยสถิติ One-way Repeated Measure ANOVA พบว่า ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 3 เป็นต้นไป คะแนนอาการปวดข้อของทั้งสองกลุ่มการรักษาเริ่มลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.05$ ) เมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 1

การศึกษาของ Arensi และคณะ(18) เปรียบเทียบประสิทธิผลของการรักษาระหว่าง IA-HA น้ำหนักโมเลกุล  $0.5-0.73 \times 10^6$  คาลตัน กับ  $1.4 \times 10^6$  คาลตัน พบว่า ผู้ป่วยที่รักษาด้วย IA-HA ทั้งสองช่วงน้ำหนักโมเลกุลดังกล่าว เริ่มมีการลดลงของคะแนนการประเมินสถานะสุขภาพมิต้อการปวดข้อตั้งแต่สัปดาห์ที่ 3 และลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 4 ในทั้งสองกลุ่มการรักษา ซึ่งการศึกษานี้ได้ผลใกล้เคียงกับผลการศึกษาดังกล่าวข้างต้น

เมื่อวิเคราะห์คะแนนการประเมินสถานะสุขภาพ มิต้อการปวดข้อ ด้วยสถิติ Two-way ANOVA with repeated measure on one factor และใช้วิธี Greenhouse-Geisser ในการปรับแก้องศาแห่งความอิสระ (degree of freedom, df) ผลการวิเคราะห์ดังตารางที่ 4.7

ตารางที่ 4.7 การวิเคราะห์ความแปรปรวนเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยคะแนนการประเมินสถานะสุขภาพมิต้อการปวดข้อระหว่างกลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA และ HMW IA-HA

Dependent variable: WOMAC-Pain Score

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-ratio	p-value
<b>Between subjects</b>					
Group	295.822	1	295.822	0.294	0.589
Residual between	62284.568	62	1004.590		
<b>Within subjects</b>					
Time	22230.481	4.852 <sup>a</sup>	4581.935	21.045	0.000*
Group X Time interaction	333.624	4.852 <sup>a</sup>	68.763	0.316	0.899
Residual within	65492.400	300.810 <sup>a</sup>	217.720		

N=64 knees, <sup>a</sup> Corrected df with Greenhouse-Geisser method

\*significant  $p < 0.05$ , Repeated Measure Analysis of Variance

จากตารางที่ 4.7 พบว่า ไม่มีปฏิสัมพันธ์ระหว่างชนิดของน้ำหนักโมเลกุล IA-HA และระยะเวลา 17 สัปดาห์ต่อคะแนนการประเมินสถานะสุขภาพมิต้อการปวดข้อ โดย



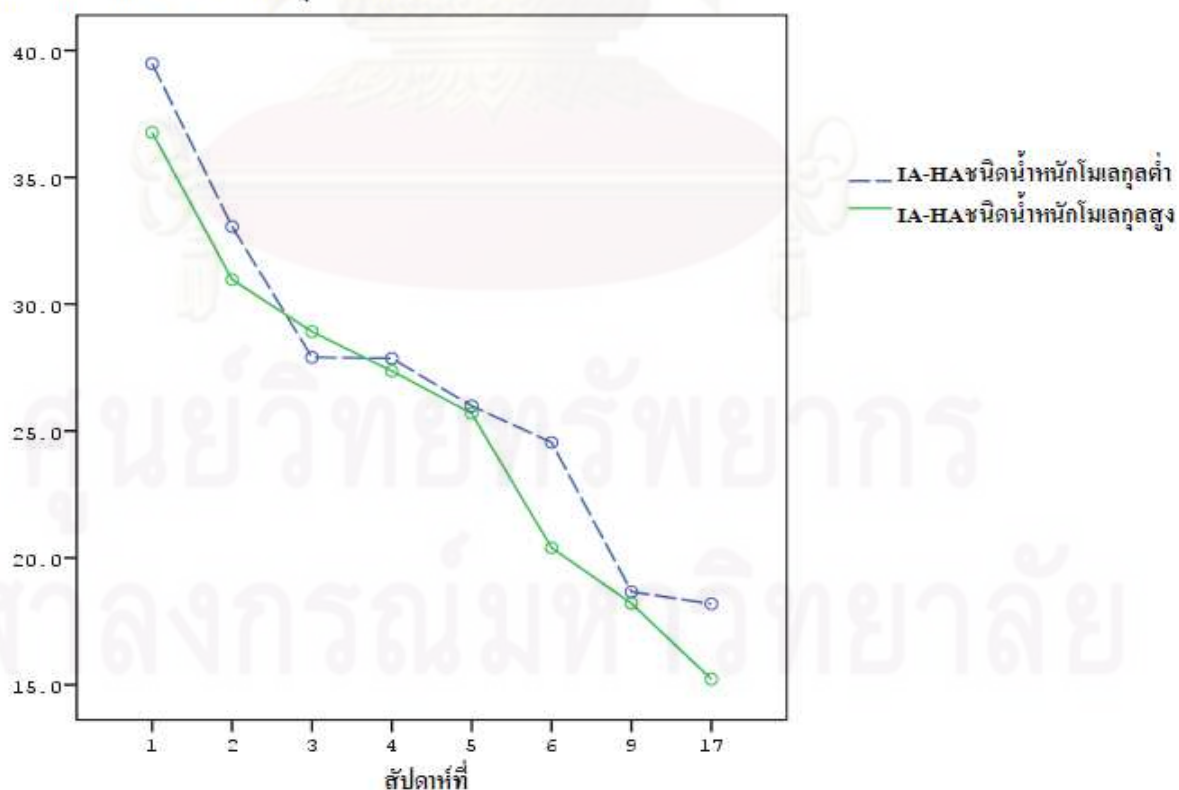
มีค่า  $F(4.852, 300.810) = 0.316$  ที่ค่า  $p = 0.899$  และพบว่าชนิดของน้ำหนักโมเลกุล IA-HA ไม่มีผลต่อคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพมิต้อการปวดข้อที่แตกต่างกันซึ่งมีค่า  $F(1, 62) = 0.294$  ที่ค่า  $p = 0.589$  และระยะเวลา 17 สัปดาห์ มีผลต่อคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพมิต้อการปวดข้ออย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งมีค่า  $F(4.852, 300.810) = 21.045$  ที่ค่า  $p < 0.001$

การรักษาด้วย LMW IA-HA หรือ HMW IA-HA ไม่มีผลต่อคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพมิต้อการปวดข้อที่แตกต่างกัน แต่มีแนวโน้มว่า ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 เป็นต้นไป กลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย HMW IA-HA มีค่าเฉลี่ยคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพมิต้อการปวดข้อที่ต่ำกว่าดังรูปที่ 4.1

เมื่อสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 17 ไม่มีความแตกต่างของค่าเฉลี่ยคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพมิต้อการปวดข้อระหว่างสองกลุ่มการรักษา ( $p=0.219$ ) อย่างไรก็ตาม สภาวะโรคโดยรวมดีขึ้น และทั้งสองกลุ่มการรักษามีค่าเฉลี่ยคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพมิต้อการปวดข้อในสัปดาห์ที่ 17 ต่ำลงเมื่อเทียบกับขณะเริ่มให้การรักษาในสัปดาห์ที่ 1

รูปที่ 4.1 เปรียบเทียบคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพมิต้อการปวด

คะแนนเฉลี่ยการประเมินสภาวะสุขภาพมิต้อการปวดข้อ



## 2.1.2 คะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพมิต้อการข้อผิด

ตารางที่ 4.8 ค่าสถิติเชิงพรรณนาของคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพมิต้อการข้อผิด

	กลุ่มข้อเช่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA (N=32ข้อเช่า)		กลุ่มข้อเช่าที่รักษาด้วย HMW IA-HA (N=32ข้อเช่า)		p-value <sup>a</sup> (เปรียบเทียบ ระหว่างกลุ่ม ในแต่ละสัปดาห์)
	คะแนน (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD.)	p-value	คะแนน (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD.)	p-value	
สัปดาห์ที่ 1	32.09 $\pm$ 24.04	-	31.53 $\pm$ 17.59	-	0.915
สัปดาห์ที่ 2	31.77 $\pm$ 17.89	0.950	30.88 $\pm$ 20.85	0.890	0.854
สัปดาห์ที่ 3	28.12 $\pm$ 21.16	0.416	28.13 $\pm$ 24.43	0.504	0.999
สัปดาห์ที่ 4	25.46 $\pm$ 14.55	0.193	24.50 $\pm$ 15.55	0.113	0.800
สัปดาห์ที่ 5	24.52 $\pm$ 16.99	0.060	23.80 $\pm$ 17.20	0.024*	0.866
สัปดาห์ที่ 6	22.93 $\pm$ 14.87	0.047*	21.10 $\pm$ 18.81	0.004*	0.668
สัปดาห์ที่ 9	15.72 $\pm$ 10.35	0.002*	16.20 $\pm$ 14.72	0.000*	0.878
สัปดาห์ที่ 17	15.89 $\pm$ 10.38	0.001*	15.44 $\pm$ 10.94	0.000*	0.868

<sup>a</sup> เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มด้วย Independent Sample t-test

\*คะแนนเฉลี่ยลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 1 (baseline) ภายในกลุ่มเดียวกัน ( $p < 0.05$ ), One-way Repeated Measure Analysis of Variance, Adjustment for multiple comparisons: LSD

จากตารางที่ 4.8 ที่สัปดาห์ที่ 1 คะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพ มิต้อการข้อผิด ทั้งกลุ่มข้อเช่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA และ HMW IA-HA มีค่าเฉลี่ยใกล้เคียงกันและไม่แตกต่างกัน ( $p=0.915$ )

การเปลี่ยนแปลงคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพมิต้อการข้อผิดที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 1 ในกลุ่มข้อเช่าที่รักษาด้วย HMW IA-HA พบในสัปดาห์ที่ 5 แต่กลุ่มข้อเช่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA พบช้ากว่าคือที่สัปดาห์ที่ 6 แต่ไม่พบความแตกต่างกันทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) ระหว่างทั้งสองกลุ่มการรักษาในทุกสัปดาห์ที่ประเมินเมื่อวิเคราะห์โดยใช้สถิติ Independent Sample t-test

เมื่อวิเคราะห์คะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพมิต้อการข้อผิด ด้วยสถิติ Two-way ANOVA with repeated measure on one factor และใช้วิธี Greenhouse-Geisser เพื่อปรับแก้องศาแห่งความอิสระ ได้ผลดังตารางที่ 4.9

ตารางที่ 4.9 การวิเคราะห์ความแปรปรวนเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพ  
 มิติอาการข้อฝืดระหว่างกลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA และ HMW IA-HA

Dependent variable: WOMAC-Stiffness Score

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-ratio	p-value
<b>Between subjects</b>					
Group	48.357	1	48.357	0.047	0.828
Residual between	63303.072	62	1021.017		
<b>Within subjects</b>					
Time	17287.883	4.375 <sup>a</sup>	3951.486	12.308	0.000*
Group X Time interaction	53.117	4.375 <sup>a</sup>	12.141	0.038	0.998
Residual within	87083.164	271.252 <sup>a</sup>	321.041		

N=64 knees, <sup>a</sup>Corrected df with Greenhouse-Geisser method

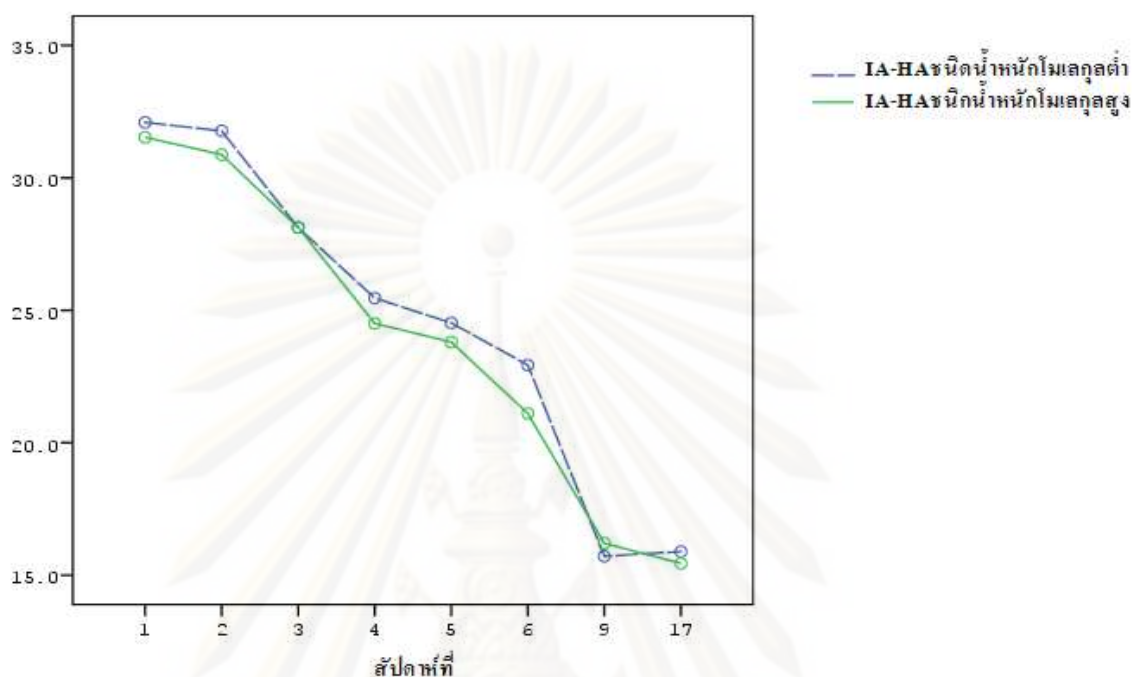
\*significant  $p < 0.05$ , Repeated Measure Analysis of Variance

จากตารางที่ 4.9 พบว่า ไม่มีปฏิสัมพันธ์ระหว่างชนิดของน้ำหนักรวม IA-HA และระยะเวลา 17 สัปดาห์ต่อคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพมิติอาการข้อฝืด โดยมีค่า  $F(4.375, 271.252) = 0.038$  ที่ค่า  $p = 0.998$  และพบว่าชนิดของน้ำหนักรวม IA-HA ไม่มีผลต่อคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพมิติอาการข้อฝืด โดยมีค่า  $F(1, 62) = 0.047$  ที่ค่า  $p = 0.828$  แต่ระยะเวลา 17 สัปดาห์ มีผลต่อคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพมิติอาการข้อฝืดอย่างมีนัยสำคัญ โดยมีค่า  $F(4.375, 271.252) = 12.308$  ที่ค่า  $p < 0.001$

ผลจากการศึกษาครั้งนี้ พบว่า การรักษาด้วย LMW IA-HA หรือ HMW IA-HA ไม่มีผลต่อคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพมิติอาการข้อฝืด แต่มีแนวโน้มว่าตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 เป็นต้นไป กลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย HMW IA-HA มีค่าเฉลี่ยคะแนนอาการข้อฝืดที่ต่ำกว่า ดังรูปที่ 4.2 และที่สัปดาห์ที่ 17 ค่าเฉลี่ยคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพมิติอาการข้อฝืดระหว่างสองกลุ่มการรักษาไม่แตกต่างกัน ( $p=0.868$ ) ในภาพรวม เมื่อสิ้นสุดการติดตามผลในสัปดาห์ที่ 17 อาการข้อฝืดในทั้งสองกลุ่มดีขึ้น พิจารณาได้จากค่าเฉลี่ยของคะแนนการประเมินที่ลดลงในสัปดาห์ที่ 17 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 1

## รูปที่ 4.2 เปรียบเทียบคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพมิติอาการข้อฝืด

คะแนนเฉลี่ยการประเมินสภาวะสุขภาพ มิติอาการข้อฝืด



### 2.1.3 คะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพมิติความสามารถในการทำงานของข้อ

ตารางที่ 4.10 ค่าสถิติเชิงพรรณนาของคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพมิติความสามารถในการทำงานของข้อ

	กลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA (N=32ข้อเข่า)		กลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย HMW IA-HA (N=32ข้อเข่า)		p-value <sup>a</sup> (เปรียบเทียบ ระหว่างกลุ่ม ในแต่ละสัปดาห์)
	คะแนน (ค่าเฉลี่ย ± SD.)	p-value	คะแนน (ค่าเฉลี่ย ± SD.)	p-value	
สัปดาห์ที่ 1	43.71 ± 20.04	-	42.46 ± 15.21	-	0.778
สัปดาห์ที่ 2	37.52 ± 18.92	0.139	35.54 ± 23.03	0.066	0.708
สัปดาห์ที่ 3	30.68 ± 19.36	0.003*	31.03 ± 22.76*	0.003*	0.949
สัปดาห์ที่ 4	29.72 ± 16.26	0.003*	28.75 ± 19.20*	0.001*	0.828
สัปดาห์ที่ 5	27.53 ± 17.12	0.000*	26.07 ± 19.42**	0.000*	0.752
สัปดาห์ที่ 6	25.42 ± 16.94	0.000*	22.28 ± 19.14**	0.000*	0.489
สัปดาห์ที่ 9	17.06 ± 11.41	0.000*	17.62 ± 15.75**	0.000*	0.873
สัปดาห์ที่ 17	17.50 ± 10.53	0.000*	15.74 ± 10.35**	0.000*	0.502

<sup>a</sup> เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มด้วย Independent Sample t-test\*

คะแนนเฉลี่ยลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 1 (baseline) ภายในกลุ่มเดียวกัน (p<0.05),

One-way Repeated Measure Analysis of Variance, Adjustment for multiple comparisons: LSD

จากตารางที่ 4.10 ที่สัปดาห์ที่ 1 กลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA มีค่าเฉลี่ยคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพมิตិความสามารถในการทำงานของข้อ ไม่แตกต่างกับกลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย HMW IA-HA ( $p=0.778$ ) และทั้งสองกลุ่มการรักษาเริ่มมีการลดลงของคะแนนเฉลี่ยอย่างมีนัยสำคัญในสัปดาห์ที่ 3 ( $p<0.05$ ) การลดลงของคะแนนมีต่อเนื่องไปจนถึงสิ้นสุดการวิจัยในสัปดาห์ที่ 17

เมื่อวิเคราะห์คะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพมิติความสามารถในการทำงานของข้อ ด้วยสถิติ Two-way ANOVA with repeated measure on one factor และใช้วิธี Greenhouse-Geisser เพื่อการปรับแก้องศาแห่งความอิสระ ผลการวิเคราะห์ดังตารางที่ 4.11

ตารางที่ 4.11 การวิเคราะห์ความแปรปรวนเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพมิติความสามารถในการทำงานของข้อระหว่างกลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA และ HMW IA-HA

Dependent variable: WOMAC-Physical Function Score

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-ratio	p-value
<b>Between subjects</b>					
Group	187.393	1	187.393	0.144	0.706
Residual between	80618.374	62	1300.296		
<b>Within subjects</b>					
Time	36594.693	4.648 <sup>a</sup>	7873.882	30.932	0.000*
Group X Time interaction	164.620	4.648 <sup>a</sup>	35.420	0.139	0.979
Residual within	73350.905	288.152 <sup>a</sup>	254.557		

N=64 knees, <sup>a</sup>Corrected df with Greenhouse-Geisser method

\*significant  $p<0.05$ , Repeated Measure Analysis of Variance

จากตารางที่ 4.11 พบว่า ไม่มีปฏิสัมพันธ์ระหว่างชนิดของน้ำหนักรโมเลกุล IA-HA และระยะเวลา 17 สัปดาห์ต่อคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพมิติความสามารถในการทำงานของข้อ โดยมีค่า  $F(4.648, 288.152) = 0.139$  ที่ค่า  $p = 0.979$  และพบว่าชนิดของน้ำหนักรโมเลกุล IA-HA ไม่มีผลต่อคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพมิติความสามารถในการทำงานของข้อ โดยมีค่า  $F(1, 62) = 0.144$  ที่ค่า  $p = 0.706$  แต่ระยะเวลา 17 สัปดาห์ มีผลต่อคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพมิติ

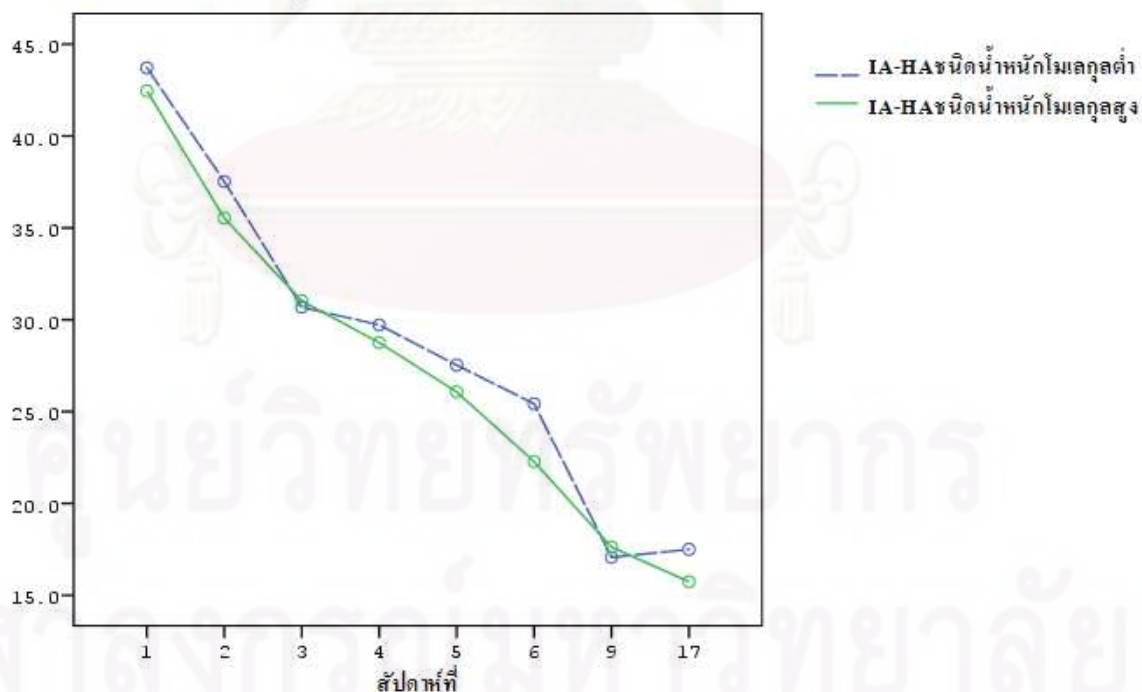
ความสามารถการใช้งานของข้ออย่างมีนัยสำคัญ โดยมีค่า  $F(4.648, 288.152) = 30.932$  ที่ค่า  $p < 0.001$

การรักษาด้วย LMW IA-HA หรือ HMW IA-HA ไม่มีผลต่อคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพมิตินความสามารถการใช้งานของข้อที่แตกต่างกัน แต่มีแนวโน้มว่าตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 เป็นต้นไป กลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย HMW IA-HA มีค่าเฉลี่ยคะแนนการประเมินที่ต่ำกว่า ดังรูปที่ 4.3 เมื่อสิ้นสุดระยะติดตามผลในสัปดาห์ที่ 17 ไม่ว่าจะเป็นการรักษาด้วย LMW IA-HA หรือ HMW IA-HA ทำให้แต่ละข้อเข่าของผู้ป่วยใช้งานได้ดีขึ้น พิจารณาได้จากคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพมิตินความสามารถการใช้งานของข้อลดลงในสัปดาห์ที่ 17 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์แรก

ผลการศึกษาที่ได้นี้ สอดคล้องกับการศึกษาของ Atamaz และคณะ (23) ที่พบว่า คะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพมิตินความสามารถการใช้งานของข้อ มีการลดลงอย่างชัดเจนในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย hylan G-F 20 (HMW IA-HA) ( $p < 0.05$ )

#### รูปที่ 4.3 เปรียบเทียบคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพมิตินความสามารถการใช้งานของข้อ

คะแนนเฉลี่ยการประเมินสภาวะสุขภาพ มิตินความสามารถการใช้งานของข้อ



## 2.1.4 คะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพโดยรวม

ตารางที่ 4.12 ค่าสถิติเชิงพรรณนาของคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพโดยรวม

	กลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA (N=32ข้อเข่า)		กลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย HMW IA-HA (N=32ข้อเข่า)		p-value <sup>a</sup> (เปรียบเทียบ ระหว่างกลุ่ม ในแต่ละสัปดาห์)
	คะแนน (ค่าเฉลี่ย ± SD.)	p-value	คะแนน (ค่าเฉลี่ย ± SD.)	p-value	
สัปดาห์ที่ 1	41.86 ± 18.98	-	40.38 ± 13.06	-	0.716
สัปดาห์ที่ 2	36.12 ± 16.96	0.135	34.19 ± 21.45	0.068	0.691
สัปดาห์ที่ 3	29.89 ± 18.68	0.004*	30.35 ± 21.85	0.006*	0.929
สัปดาห์ที่ 4	28.98 ± 15.16	0.003*	28.10 ± 18.55	0.001*	0.838
สัปดาห์ที่ 5	26.96 ± 15.98	0.000*	25.80 ± 19.02	0.000*	0.794
สัปดาห์ที่ 6	25.03 ± 16.05	0.000*	21.79 ± 18.64	0.000*	0.458
สัปดาห์ที่ 9	17.28 ± 10.78	0.000*	17.62 ± 15.73	0.000*	0.920
สัปดาห์ที่ 17	17.51 ± 9.71	0.000*	15.60 ± 9.35	0.000*	0.427

<sup>a</sup> เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มด้วย Independent Sample t-test

\*คะแนนเฉลี่ยลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 1 (baseline) ภายในกลุ่มเดียวกัน (p<0.05), One-way Repeated Measure Analysis of Variance, Adjustment for multiple comparisons: LSD

จากตารางที่ 4.12 ทั้งกลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA และ HMW IA-HA มีค่าเฉลี่ยคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพโดยรวมไม่แตกต่างกันในสัปดาห์ที่ 1 (p=0.716) การเปลี่ยนแปลงคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพโดยรวม เริ่มลดลงอย่างมีนัยสำคัญในสัปดาห์ที่ 3 ทั้งสองกลุ่มการรักษา (p<0.05) การลดลงของคะแนนเฉลี่ยมีแนวโน้มลดลงต่อเนื่องจนถึงสัปดาห์ที่ 17 แต่ไม่มีความแตกต่างเมื่อเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่มการรักษาในแต่ละสัปดาห์ที่ติดตามประเมินผล (p>0.05)

เมื่อวิเคราะห์คะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพโดยรวม โดยใช้สถิติ Two-way ANOVA with repeated measure on one factor และใช้วิธี Greenhouse-Geisser เพื่อการปรับแก้ องศาแห่งความอิสระ ดังตารางที่ 4.13 พบว่า ไม่มีปฏิสัมพันธ์ระหว่างชนิดของน้ำหนักรโมเลกุล IA-HA และระยะเวลา 17 สัปดาห์ต่อคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพโดยรวม โดยมีค่า  $F(4.479, 277.717) = 0.162$  ที่ค่า  $p = 0.968$  และพบว่าชนิดของน้ำหนักรโมเลกุล IA-HA ไม่มีผลต่อคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพโดยรวมซึ่งมีค่า  $F(1, 62) = 0.162$  ที่ค่า  $p = 0.689$  แต่ระยะเวลา 17 สัปดาห์มีผลต่อคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพโดยรวมอย่างมีนัยสำคัญซึ่งมีค่า  $F(4.479, 277.717) = 30.262$  ที่ค่า  $p < 0.001$

ตารางที่ 4.13 การวิเคราะห์ความแปรปรวน เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยคะแนนการประเมินสภาวะ  
สุขภาพโดยรวมระหว่างกลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA และ HMW IA-HA

Dependent variable: Total WOMAC Score

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-ratio	p-value
<b>Between subjects</b>					
Group	192.190	1	192.190	0.162	0.689
Residual between	73496.687	62	1185.430		
<b>Within subjects</b>					
Time	31398.820	4.479 <sup>a</sup>	7009.755	30.262	0.000*
Group X Time interaction	168.098	4.479 <sup>a</sup>	37.528	0.162	0.968
Residual within	64329.524	277.717 <sup>a</sup>	231.637		

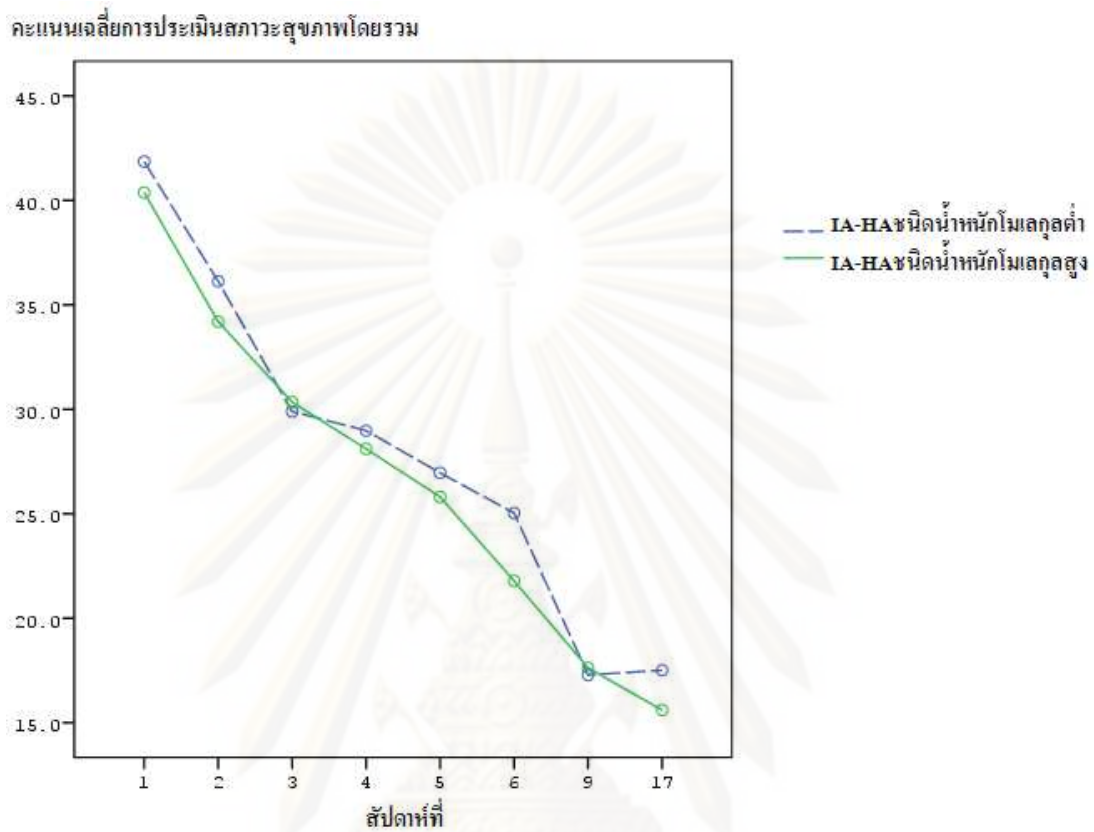
N=64 knees, <sup>a</sup>Corrected df with Greenhouse-Geisser method

\*significant  $p < 0.05$ , Repeated Measure Analysis of Variance

จากผลการวิเคราะห์ พบว่า คะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพโดยรวมไม่แตกต่างกันจากการรักษาด้วย LMW IA-HA หรือ HMW IA-HA แต่มีแนวโน้มที่ว่าสัปดาห์ที่ 4 เป็นต้นไป กลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย HMW IA-HA มีค่าเฉลี่ยคะแนนการประเมินต่ำกว่า ดังรูปที่ 4.4 อย่างไรก็ตาม การรักษา IA-HA ทั้งสองชนิดน้ำหนักโมเลกุล มีผลให้สภาวะโรคข้อเข่าเสื่อมโดยรวมดีขึ้น ดังจะเห็นได้จากค่าเฉลี่ยคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพโดยรวมลดลงในสัปดาห์ที่ 17 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์แรกอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.001$ )



รูปที่ 4.4 เปรียบเทียบคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพโดยรวม



## 2.2 การประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยตัวผู้ป่วย (Patient Global Assessment, PGA)

การประเมินสภาวะทั่วไปของโรค เป็นความเห็นของผู้ป่วยต่ออาการของโรคข้อเข่าเสื่อม ในช่วง 48 ชั่วโมงก่อนหน้าที่จะมาพบแพทย์ในแต่ละครั้ง โดยผู้ป่วยประเมินอาการในข้อเข่าแต่ละข้างแยกกัน

แบบสอบถามที่ใช้ในการประเมินสภาวะทั่วไปของโรค ประกอบด้วยคำถามเพียง 1 ข้อ (ภาคผนวก จ) ประเมินอาการโดยใช้ Visual Analogue Scale (VAS) ขนาด 100 มิลลิเมตร โดย 0 มิลลิเมตร หมายถึง สภาพอาการโดยทั่วไปดีมากที่สุด และ 100 มิลลิเมตร หมายถึง สภาพอาการโดยทั่วไปแย่มาก โดยทั่วไปจะให้ผู้ป่วยอ่านแบบสอบถามและตอบแบบประเมินด้วยตนเอง ยกเว้นผู้ป่วยที่อ่านหนังสือไม่ได้หรือมีปัญหาเรื่องสายตา ผู้วิจัยจะทำการสัมภาษณ์ร่วมกับการแจ้งคะแนนประเมินที่ผู้ป่วยได้เคยให้ข้อมูลในสัปดาห์ที่ผ่านมา เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถเปรียบเทียบและประเมินอาการ ณ ปัจจุบันได้อย่างต่อเนื่อง การประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยตัวผู้ป่วยนี้กระทำควบคู่ไปกับการประเมินสภาวะสุขภาพโรคข้อเสื่อมในทุกครั้งที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ ได้แก่ สัปดาห์ที่ 1 (ข้อมูลพื้นฐาน), 2, 3, 4, 5, 6, 9 และ 17 สรุปได้ดังตารางที่ 4.14

ตารางที่ 4.14 ค่าสถิติเชิงพรรณนาของคะแนนการประเมินสถานะทั่วไปของโรคของผู้ป่วย

	กลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA (N=32ข้อเข่า)		กลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย HMW IA-HA (N=32ข้อเข่า)		p-value <sup>a</sup> (เปรียบเทียบ ระหว่างกลุ่ม ในแต่ละสัปดาห์)
	คะแนน (ค่าเฉลี่ย ± SD.)	p-value	คะแนน (ค่าเฉลี่ย ± SD.)	p-value	
สัปดาห์ที่ 1	44.88 ± 6.93	-	42.59 ± 5.21	-	0.142
สัปดาห์ที่ 2	36.55 ± 7.13	0.000*	37.92 ± 7.80	0.009*	0.465
สัปดาห์ที่ 3	33.67 ± 7.84	0.000*	30.75 ± 5.69	0.000*	0.093
สัปดาห์ที่ 4	30.59 ± 5.52	0.000*	27.19 ± 4.89	0.000*	0.011†
สัปดาห์ที่ 5	28.20 ± 5.15	0.000*	25.45 ± 4.18	0.000*	0.022†
สัปดาห์ที่ 6	25.48 ± 4.75	0.000*	20.30 ± 3.31	0.000*	0.001†
สัปดาห์ที่ 9	19.86 ± 3.10	0.000*	17.70 ± 3.57	0.000*	0.012†
สัปดาห์ที่ 17	21.77 ± 3.56	0.000*	16.70 ± 3.31	0.000*	0.000†

<sup>a</sup> เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มด้วย Independent Sample t-test

†มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มการรักษาที่สัปดาห์เดียวกัน (p<0.05)

\*คะแนนเฉลี่ยลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 1 (baseline) ภายในกลุ่มเดียวกัน (p<0.05), One-way Repeated Measure Analysis of Variance, Adjustment for multiple comparisons: LSD

จากตารางที่ 4.14 เมื่อเริ่มการรักษาในสัปดาห์ที่ 1 กลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA มีค่าเฉลี่ยคะแนนการประเมินสถานะทั่วไปของโรคไม่แตกต่างไปจากกลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย HMW IA-HA (p=0.142)

เมื่อพิจารณาในแต่ละกลุ่ม หลังได้รับการรักษาด้วย IA-HA เพียง 1 เข็ม คะแนนการประเมินสถานะทั่วไปของโรคในทั้งสองกลุ่มการรักษาเริ่มลดลงชัดเจนในสัปดาห์ที่ 2 อย่างมีนัยสำคัญ (กลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA มีค่า p< 0.001 และกลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย HMW IA-HA มีค่า p=0.009) ซึ่งค่าคะแนนที่ลดลง หมายถึง ผู้ป่วยรู้สึกว่าการโดยรวมในข้อเข่าของตนดีขึ้น

ผลการศึกษาที่ได้ในครั้งนี้นี้คล้ายกับผลการศึกษาของ Kotevoglu และคณะ (30) ที่เปรียบเทียบประสิทธิผลของ IA-HA ช่วงน้ำหนักโมเลกุล 1.55 X 10<sup>6</sup> ดาลตัน กับ 6.0 X 10<sup>6</sup> ดาลตัน และพบว่า ภายหลังการฉีด IA-HA เข็มที่ 1 คะแนนการประเมินสถานะทั่วไปของโรคมีการเปลี่ยนแปลงดีขึ้น อย่างไรก็ตาม การศึกษาของ Kotevoglu และคณะพบการลดลงของคะแนนการประเมินสถานะทั่วไปของโรคอย่างมีนัยสำคัญในสัปดาห์ที่ 3 ซึ่งช้ากว่าผลการศึกษาในครั้งนี้ที่เริ่มเห็นผลในสัปดาห์ที่ 2

เมื่อวิเคราะห์คะแนนการประเมินสภาวะโดยทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย ด้วยสถิติ Two-way ANOVA with repeated measure on one factor และใช้วิธี Greenhouse-Geisser เพื่อการปรับแก้ องศาแห่งความอิสระ ผลการวิเคราะห์ดังตารางที่ 4.15

ตารางที่ 4.15 การวิเคราะห์ความแปรปรวนเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยคะแนนการประเมินสภาพ โดยทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วยระหว่างกลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA และ HMW IA-HA

Dependent variable: Patient Global Assessment score

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-ratio	p-value
<b>Between subjects</b>					
Group	1003.240	1	1003.240	14.234	0.000*
Residual between	4370.022	62	70.484		
<b>Within subjects</b>					
Time	34337.121	5.138 <sup>a</sup>	6683.343	216.375	0.000*
Group X Time interaction	469.543	5.138 <sup>a</sup>	91.391	2.959	0.012*
Residual within	9838.950	318.538 <sup>a</sup>	30.888		

N=64 knees, <sup>a</sup>Corrected df with Greenhouse-Geisser method

\*significant  $p < 0.05$ , Repeated Measure Analysis of Variance

จากตารางที่ 4.15 พบว่า มีปฏิสัมพันธ์ระหว่างชนิดของน้ำหนักรักษา IA-HA และระยะเวลา 17 สัปดาห์ต่อคะแนนการประเมินสภาวะโดยทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งมีค่า  $F(5.138, 318.538) = 2.959$  ที่ค่า  $p = 0.012$  และพบว่าชนิดของน้ำหนักรักษา IA-HA มีผลต่อคะแนนการประเมินสภาวะโดยทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญด้วย โดยมีค่า  $F(1, 62) = 14.234$  ที่ค่า  $p < 0.001$  นอกจากนี้ระยะเวลา 17 สัปดาห์ ยังมีผลต่อการลดลงของคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพโดยทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญ โดยมีค่า  $F(5.138, 318.538) = 216.375$  ที่ค่า  $p < 0.001$

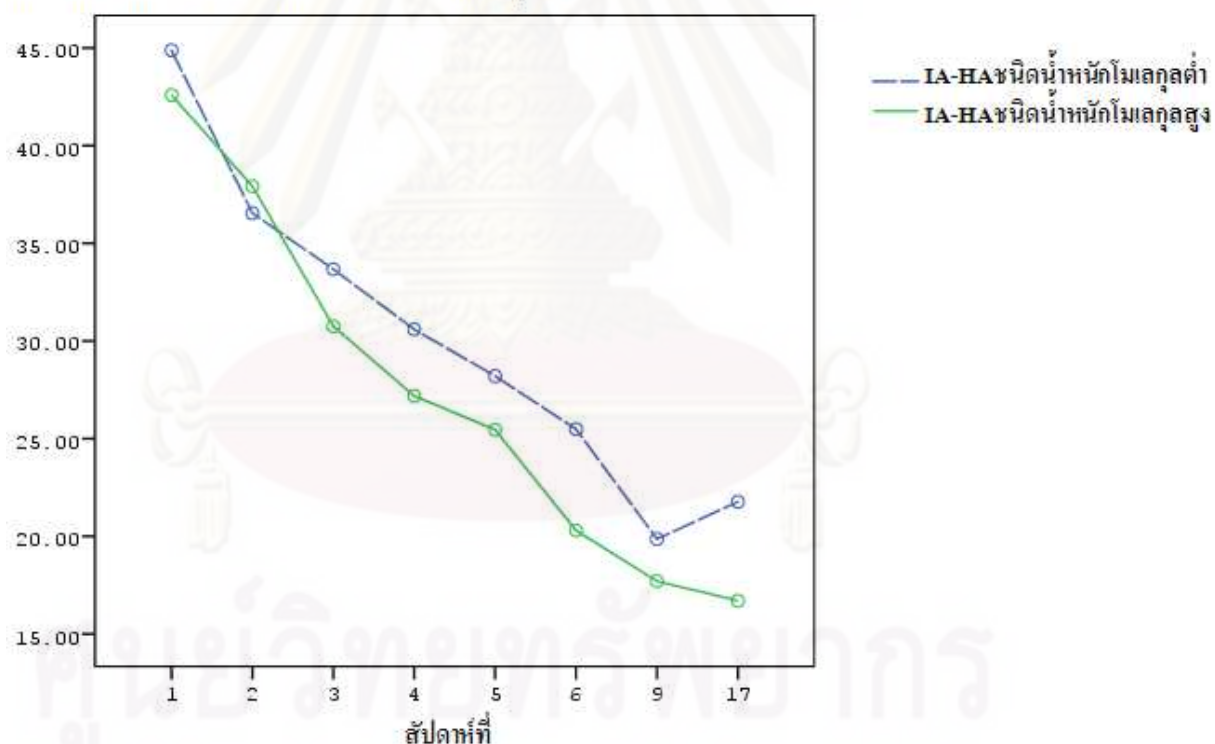
ชนิดของน้ำหนักรักษา IA-HA มีผลต่อคะแนนการประเมินสภาวะโดยทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วยที่แตกต่างกัน เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติ Independent Sample t-test พบว่า ที่สัปดาห์ที่ 4 พบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยคะแนนการประเมินระหว่างสองกลุ่มการรักษาอย่างมีนัยสำคัญ ( $p=0.011$ ) และต่อเนื่องไปจนถึงสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 17 ซึ่งยังคงพบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยคะแนนการประเมินระหว่างสองกลุ่มการรักษาอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.001$ ) ดังรูปที่ 4.5

นั่นคือ ผู้ป่วยมีความเห็นว่า อาการของข้อเข่าที่รักษาด้วย HMW IA-HA ดีกว่าข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA เมื่อพิจารณาจากเกณฑ์วิทยาของ HMW IA-HA น้ำหนักโมเลกุลของ HA ที่สูงขึ้น จะมีฤทธิ์รักษาคุณสมบัติการไหลของน้ำไขข้อได้มากขึ้น (78) ส่งผลให้ผู้ป่วยเคลื่อนไหวข้อได้สะดวกหรือรู้สึกว่ามีอาการดีขึ้น ซึ่งอาจเป็นที่มาของการลงความเห็นว่าการรักษาด้วย HMW IA-HA ทำให้สภาพอาการโดยทั่วไปของโรคดีขึ้นมากกว่า

อย่างไรก็ตาม ณ สัปดาห์ที่ 17 ไม่ว่าจะเป็นการรักษาด้วย LMW IA-HA หรือ HMW IA-HA ล้วนทำให้ความเห็นของผู้ป่วยต่อสภาพอาการที่ข้อเข่าเปลี่ยนแปลงไปในทางที่ดีขึ้นสังเกตได้จากคะแนนการประเมินสภาพโดยทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วยลดลงในสัปดาห์ที่ 17 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์แรก

#### รูปที่ 4.5 เปรียบเทียบคะแนนการประเมินสภาพโดยทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย

คะแนนเฉลี่ยการประเมินสภาพโดยทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย



## 2.3 การประเมินการรักษาในภาพรวมโดยแพทย์ (Physician Global Assessment, PhGA)

การประเมินรักษาในภาพรวมโดยแพทย์ เป็นความเห็นของแพทย์ต่อผลการรักษา แพทย์ผู้ทำหน้าที่ในการประเมินคือ แพทย์เจ้าของไข้ในผู้ป่วยแต่ละรายซึ่งได้ติดตามและเห็นการเปลี่ยนแปลงของอาการผู้ป่วยมาโดยตลอดตั้งแต่สัปดาห์ที่ 1 แพทย์จะประเมินอาการของผู้ป่วยที่สัปดาห์ที่ 6, 9 และ 17 โดยประเมินอาการในข้อเข้าแต่ละข้างแยกกัน

การประเมินรักษาในภาพรวมโดยแพทย์ ใช้แบบสอบถามดังภาคผนวก จ ซึ่งมีลักษณะเช่นเดียวกับการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย คือ ประกอบด้วยคำถามเพียง 1 ข้อ ประเมินอาการด้วยสเกลการวัดแบบ Visual Analogue Scale (VAS) ขนาด 100 มิลลิเมตร โดย 0 มิลลิเมตร หมายถึง สภาพอาการโดยทั่วไปดีมาก และ 100 มิลลิเมตร หมายถึง สภาพอาการโดยทั่วไปแย่มาก ผลการประเมินสรุปได้ดังตารางที่ 4.16

ตารางที่ 4.16 ค่าสถิติเชิงพรรณนาของคะแนนการประเมินการรักษาในภาพรวมโดยแพทย์

	กลุ่มข้อเข้าที่รักษาด้วย LMW IA-HA (N=32ข้อเข้า)		กลุ่มข้อเข้าที่รักษาด้วย HMW IA-HA (N=32ข้อเข้า)		p-value <sup>a</sup> (เปรียบเทียบ ระหว่างกลุ่ม ในแต่ละสัปดาห์)
	คะแนน (ค่าเฉลี่ย ± SD.)	p-value	คะแนน (ค่าเฉลี่ย ± SD.)	p-value	
สัปดาห์ที่ 6	20.75 ± 3.22	-	21.00 ± 3.13	-	0.754
สัปดาห์ที่ 9	23.29 ± 2.24	0.000	19.25 ± 2.62	0.005*	0.000†
สัปดาห์ที่ 17	19.04 ± 1.65*	0.016*	11.78 ± 1.53	0.000*	0.000†

<sup>a</sup> เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มด้วย Independent Sample t-test

† มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มการรักษาที่สัปดาห์เดียวกัน (p<0.05)

\* คะแนนเฉลี่ยลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 6 ภายในกลุ่มเดียวกัน (p<0.05), One-way Repeated Measure Analysis of Variance, Adjustment for multiple comparisons: LSD

จากตารางที่ 4.16 ในสัปดาห์ที่ 6 (หลังฉีด IA-HA ครบแผนการรักษา 1 สัปดาห์) คะแนนการประเมินรักษาในภาพรวมโดยแพทย์ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มข้อเข้าที่รักษาด้วย LMW IA-HA กับกลุ่มข้อเข้าที่รักษาด้วย HMW IA-HA (p=0.754)

ในสัปดาห์ที่ 9 (หลังฉีด IA-HA ครบแผนการรักษา 1 เดือน) แพทย์ประเมินว่า สภาพอาการโดยทั่วไปของกลุ่มข้อเข้าที่รักษาด้วย LMW IA-HA แย่ลง ผลการประเมินมีคะแนนเฉลี่ยสูงขึ้นเมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 6 อย่างมีนัยสำคัญ (p<0.001) สำหรับกลุ่มข้อเข้าที่รักษาด้วย HMW IA-HA มีความเห็นในทางตรงกันข้าม กล่าวคือ สภาพโดยทั่วไปดีขึ้น เริ่มมีการลดลงของคะแนนการประเมินเฉลี่ยที่แตกต่างกับสัปดาห์ที่ 6 อย่างมีนัยสำคัญ (p=0.005)

สัปดาห์ที่ 17 (หลังฉีด IA-HA ครบแผนการรักษา 3 เดือน) แพทย์ให้ความเห็นว่า สภาพอาการโดยทั่วไปของทั้งสองกลุ่มการรักษาดีขึ้น ทั้งสองกลุ่มการรักษามีคะแนนการประเมินการรักษาในภาพรวมโดยแพทย์ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 6 (กลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA มีค่า  $p=0.016$ , กลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย HMW IA-HA มีค่า  $p<0.001$ )

เมื่อวิเคราะห์คะแนนการประเมินการรักษาในภาพรวมโดยแพทย์ ด้วยสถิติ Two-way ANOVA with repeated measure on one factor และใช้วิธี Greenhouse-Geisser เพื่อการปรับแก้ องศาแห่งความอิสระ ผลการวิเคราะห์ดังตารางที่ 4.17

ตารางที่ 4.17 การวิเคราะห์ความแปรปรวนเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยคะแนนการประเมินการรักษาในภาพรวมโดยแพทย์ระหว่างกลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA และ HMW IA-HA

Dependent variable: Physician Global Assessment score

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-ratio	p-value
<b>Between subjects</b>					
Group	651.729	1	651.729	73.856	0.000*
Residual between	547.106	62	8.824		
<b>Within subjects</b>					
Time	1370.924	1.720 <sup>a</sup>	797.187	140.927	0.000*
Group X Time interaction	454.884	1.720 <sup>a</sup>	264.513	46.761	0.000*
Residual within	603.129	106.622 <sup>a</sup>	5.657		

N=64 knees, <sup>a</sup>Corrected df with Greenhouse-Geisser method

\*significant  $p<0.05$ , Repeated Measure Analysis of Variance

จากตารางที่ 4.17 พบว่า มีปฏิสัมพันธ์ระหว่างชนิดของน้ำหนักรักษาและระยะเวลา 12 สัปดาห์ต่อคะแนนการประเมินการรักษาในภาพรวมโดยแพทย์อย่างมีนัยสำคัญ โดยมีค่า  $F(1.720, 106.622) = 46.761$  ที่ค่า  $p < 0.001$  และพบว่าชนิดของน้ำหนักรักษาที่มีผลต่อคะแนนการประเมินการรักษาในภาพรวมโดยแพทย์อย่างมีนัยสำคัญ โดยมีค่า  $F(1, 62) = 73.856$  ที่ค่า  $p < 0.001$  รวมถึงระยะเวลา 12 สัปดาห์มีผลต่อคะแนนการประเมินการรักษาในภาพรวมโดยแพทย์อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งมีค่า  $F(1.720, 106.622) = 140.927$  ที่ค่า  $p < 0.001$

การรักษาด้วย IA-HA น้ำหนักรักษาต่างกัน มีผลต่อคะแนนการประเมินการรักษาในภาพรวมโดยแพทย์ที่แตกต่างกัน เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติ Independent Sample t-test พบว่า

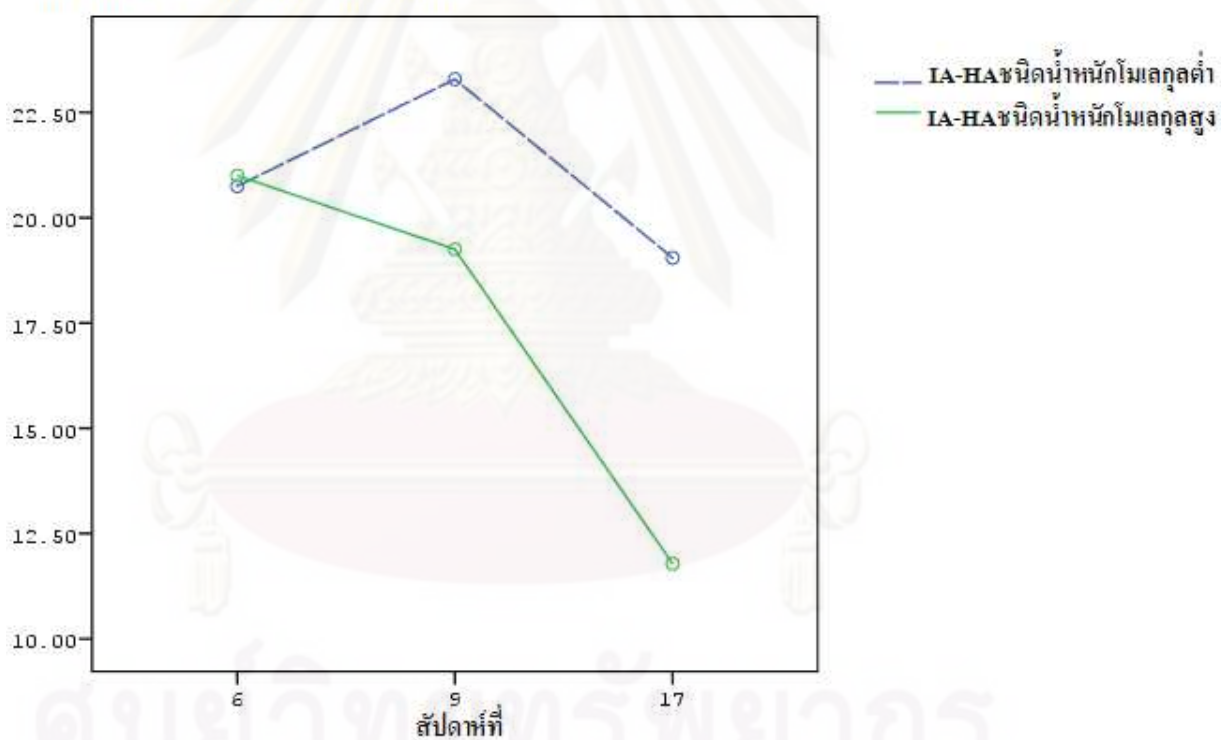
ณ สัปดาห์ที่ 9 เริ่มพบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยคะแนนการประเมินระหว่างสองกลุ่มการรักษา อย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.001$ ) ดังรูปที่ 4.6

นอกจากนี้ จะเห็นได้ว่ากลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย HMW IA-HA มีคะแนนการประเมินต่ำกว่ากลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA ซึ่งหมายความว่า แพทย์มีความเห็นว่า สภาพอาการโดยทั่วไปของข้อเข่าที่รักษาด้วย HMW IA-HA นั้นดีกว่า

อย่างไรก็ตามตลอดระยะเวลาการติดตามผลทั้ง 12 สัปดาห์ การรักษาด้วย IA-HA ทั้งชนิด LMW หรือ HMW ล้วนทำให้ผู้ป่วยมีสภาพอาการโดยรวมดีขึ้น จะเห็นได้จากค่าคะแนนการประเมินการรักษาในภาพรวมโดยแพทย์ลดลงในสัปดาห์ที่ 17 เมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 6

รูปที่ 4.6 เปรียบเทียบคะแนนการประเมินการรักษาในภาพรวมโดยแพทย์

คะแนนเฉลี่ยการประเมินในภาพรวมโดยแพทย์



## 2.4 ปริมาณการใช้ยาระงับปวด

ปริมาณการใช้ยาระงับปวด เป็นตัวบ่งชี้วัดโดยอ้อมที่แสดงถึงประสิทธิผลของการรักษา หากผู้ป่วยอาการดีขึ้น ปริมาณการใช้ยาควรจะลดลง ตลอด 17 สัปดาห์ของการวิจัยครั้งนี้ ยาระงับปวดที่อนุญาตให้ใช้มีเพียง 2 ชนิด โดยผู้ป่วยสามารถปรับขนาดการใช้ยาได้เองตามอาการปวด ได้แก่

- ยาพาราเซตามอล ขนาด 500-1,000 มิลลิกรัม ทุก 4-6 ชั่วโมงแต่ต้องไม่เกิน 4 กรัมต่อวัน
- ยาทาเมทิลซาลิซิเลต

ผู้ป่วยต้องบันทึกปริมาณยาระงับปวดที่ใช้ (ภาคผนวก ข) โดยยาพาราเซตามอล บันทึกเป็นจำนวนเม็ดที่รับประทาน ยาทาเมทิลซาลิซิเลต บันทึกเป็นจำนวนครั้งที่ทายา

เนื่องด้วยจุดประสงค์การวิจัย คือ เปรียบเทียบประสิทธิผลการรักษาด้วย IA-HA ที่น้ำหนักโมเลกุลต่างกัน ในข้อเข่าคนละข้างของผู้ป่วย ดังนั้น เมื่อผู้ป่วยบันทึกข้อมูลจะต้องระบุว่า ข้อเข่าข้างใดที่มีอาการปวดพร้อมกับระบุปริมาณยาที่ใช้ เมื่อผู้วิจัยรวบรวมข้อมูลปริมาณยาระงับปวดที่ใช้ จะรายงานข้อมูลจำแนกเป็น

- ปริมาณการใช้ยาระงับปวดในข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA และ
- ปริมาณการใช้ยาระงับปวดในข้อเข่าที่รักษาด้วย HMW IA-HA

กรณีที่ผู้ป่วยระบุว่า มีอาการปวดทั้งสองข้อเข่า จะบันทึกปริมาณยาที่ใช้เป็นข้อมูลของทั้งสองกลุ่มการรักษาด้วยปริมาณที่เท่ากัน ยกตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยให้ข้อมูลว่า มีอาการปวดข้อเข่าทั้งสองข้าง จึงรับประทานยาพาราเซตามอล 2 เม็ด จะบันทึกข้อมูลเป็น

- ข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA ใช้ยาระงับปวด 2 เม็ด และ
- ข้อเข่าที่รักษาด้วย HMW IA-HA ใช้ยาระงับปวด 2 เม็ด เป็นต้น

เพื่อความสะดวกในวิเคราะห์และแปลผล จึงรายงานปริมาณการใช้ยาระงับปวดในหน่วยจำนวนเม็ดต่อสัปดาห์สำหรับพาราเซตามอล และจำนวนครั้งต่อสัปดาห์สำหรับยาทาเมทิลซาลิซิเลต



### 2.4.1 ยาพาราเซตามอล

ตารางที่ 4.18 ค่าสถิติเชิงพรรณนาของปริมาณการใช้ยาพาราเซตามอล (เม็ด/สัปดาห์)

	กลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA (N=32ข้อเข่า)		กลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย HMW IA-HA (N=32ข้อเข่า)		p-value <sup>a</sup> เปรียบเทียบ ระหว่างกลุ่ม ในแต่ละสัปดาห์
	ปริมาณการใช้ (ค่าเฉลี่ย ± SD.)	p-value	ปริมาณการใช้ (ค่าเฉลี่ย ± SD.)	p-value	
สัปดาห์ที่ 1	7.56 ± 5.82	-	5.62 ± 4.72	-	0.149
สัปดาห์ที่ 2	6.66 ± 5.23	0.428	3.93 ± 2.71	0.077	0.012†
สัปดาห์ที่ 3	6.75 ± 4.52	0.528	4.47 ± 3.18	0.181	0.023†
สัปดาห์ที่ 4	7.25 ± 4.35	0.761	4.56 ± 3.09	0.227	0.006†
สัปดาห์ที่ 5	4.97 ± 3.83	0.042*	3.94 ± 2.84	0.056	0.226
สัปดาห์ที่ 6	4.17 ± 3.71	0.006*	3.65 ± 2.80	0.047*	0.529
สัปดาห์ที่ 9	4.41 ± 3.56	0.011*	4.06 ± 2.83	0.102	0.671
สัปดาห์ที่ 17	4.62 ± 3.88	0.015*	4.40 ± 2.97	0.098	0.801

<sup>a</sup> เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มด้วย Independent Sample t-test

† มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มการรักษาที่สัปดาห์เดียวกัน ( $p < 0.05$ )

\* ปริมาณการใช้เฉลี่ยลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 1 (baseline) ภายในกลุ่มเดียวกัน ( $p < 0.05$ ), One-way Repeated Measure Analysis of Variance, Adjustment for multiple comparisons: LSD

ในสัปดาห์ที่ 1 ปริมาณการใช้ยาพาราเซตามอลในกลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย HMW IA-HA ไม่แตกต่างกับกลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA ( $p = 0.149$ )

เมื่อพิจารณากลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA พบว่า ปริมาณการใช้ยาใกล้เคียงกันในช่วงสัปดาห์ที่ 1-4 ณ สัปดาห์ที่ 5 ปริมาณการใช้ยาจึงเริ่มลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.05$ ) และค่อนข้างคงที่ประมาณ 4 เม็ด/สัปดาห์จนถึงสัปดาห์ที่ 17

สำหรับกลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย HMW IA-HA ปริมาณการใช้ยาใกล้เคียงกันตลอดทั้ง 17 สัปดาห์ เมื่อวิเคราะห์ค่าเฉลี่ยปริมาณการใช้ของแต่ละสัปดาห์ พบว่า ปริมาณการใช้ยาไม่แตกต่างจากสัปดาห์ที่ 1 ( $p > 0.05$ ) ยกเว้น สัปดาห์ที่ 6 ปริมาณการใช้ยาเฉลี่ย  $3.65 \pm 2.80$  เม็ด/สัปดาห์ ซึ่งลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 1 ( $p = 0.047$ )

เมื่อวิเคราะห์ปริมาณการใช้ยาพาราเซตามอลต่อสัปดาห์ ด้วยสถิติ Two-way ANOVA with repeated measure on one factor และใช้วิธี Greenhouse-Geisser เพื่อการปรับแก้องศาแห่งความอิสระ ผลการวิเคราะห์ดังตารางที่ 4.19

ตารางที่ 4.19 การวิเคราะห์ความแปรปรวนเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยปริมาณการใช้ยาพาราเซตามอลต่อสัปดาห์ระหว่างกลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA และ HMW IA-HA

Dependent variable: Amount of Paracetamol use per week

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-ratio	p-value
<b>Between subjects</b>					
Group	275.641	1	275.641	8.106	0.006*
Residual between	2108.369	62	34.006		
<b>Within subjects</b>					
Time	389.830	5.743 <sup>a</sup>	67.881	4.561	0.000*
Group X Time interaction	125.530	5.743 <sup>a</sup>	21.858	1.469	0.191
Residual within	5298.651	356.057 <sup>a</sup>	14.881		

N=64 knees, <sup>a</sup>Corrected df with Greenhouse-Geisser method

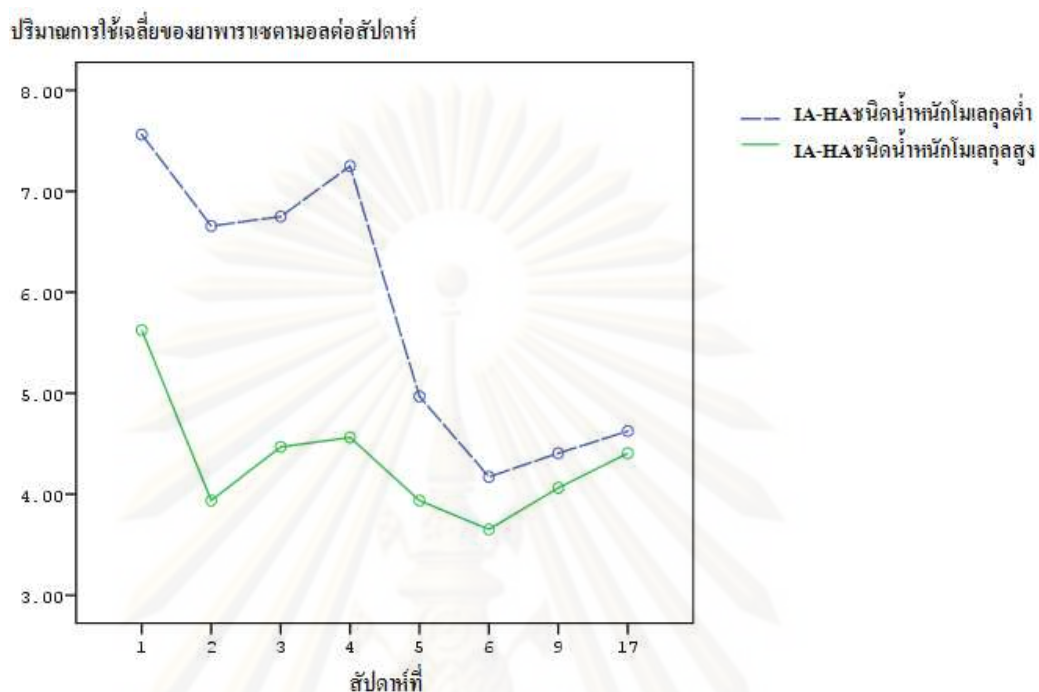
\*significant  $p < 0.05$ , Repeated Measure Analysis of Variance

จากตารางที่ 4.19 พบว่า ไม่มีปฏิสัมพันธ์ระหว่างชนิดของน้ำหนักรักษา IA-HA และระยะเวลา 17 สัปดาห์ต่อปริมาณการใช้ยาพาราเซตามอลต่อสัปดาห์ โดยมีค่า F (5.743, 356.057) = 1.469 ที่ค่า  $p = 0.191$  และพบว่าชนิดของน้ำหนักรักษา IA-HA มีผลต่อปริมาณการใช้ยาพาราเซตามอลต่อสัปดาห์อย่างมีนัยสำคัญ ที่ค่า F (1, 62) = 8.106 ที่ค่า  $p = 0.006$  และระยะเวลา 17 สัปดาห์ มีผลต่อปริมาณการใช้ยาพาราเซตามอลต่อสัปดาห์อย่างมีนัยสำคัญ โดยมีค่าเป็น F(5.743, 356.057) = 4.561 ที่ค่า  $p < 0.001$

การรักษาด้วย IA-HA น้ำหนักโมเลกุลต่างกัน มีผลต่อปริมาณการใช้ยาพาราเซตามอลต่อสัปดาห์ที่แตกต่างกัน จากรูปที่ 4.7 ตลอดระยะเวลาการศึกษา กลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย HMW IA-HA มีปริมาณการใช้ยาพาราเซตามอลต่อสัปดาห์ต่ำกว่ากลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA แต่ความแตกต่างของปริมาณการใช้ยาพาราเซตามอลระหว่างกลุ่มมีนัยสำคัญเฉพาะสัปดาห์ที่ 2, 3, และ 4 เท่านั้น (สัปดาห์ที่ 2  $p=0.012$ , สัปดาห์ที่ 3  $p=0.023$ , สัปดาห์ที่ 4  $p=0.006$ )

นอกจากนี้ จะเห็นว่าช่วงหลังสัปดาห์ที่ 6 จนถึงสิ้นสุดการวิจัยในสัปดาห์ที่ 17 ปริมาณการใช้ยาพาราเซตามอลต่อสัปดาห์เริ่มกลับมามีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอีกครั้ง เมื่อสอบถามผู้ป่วยได้ข้อมูลว่า หากเริ่มรู้สึกปวดข้อเข่าเพียงเล็กน้อยจะรับประทานยาเพื่อป้องกันอาการไว้ก่อน จึงเป็นเหตุให้ปริมาณการใช้ยาเพิ่มขึ้นในระยะดังกล่าว

รูปที่ 4.7 เปรียบเทียบปริมาณการใช้ยาพาราเซตามอลต่อสัปดาห์



#### 2.4.2 ยาพาราเซตามอลชนิด

ตารางที่ 4.20 ค่าสถิติเชิงพรรณนาของความถี่การใช้ยาพาราเซตามอลชนิด (ครั้ง/สัปดาห์)

	กลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA (N=32 ข้อเข่า)		กลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย HMW IA-HA (N=32 ข้อเข่า)		p-value <sup>a</sup> เปรียบเทียบ ระหว่างกลุ่ม ในแต่ละสัปดาห์
	ความถี่การใช้ยา (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD.)	p-value	ความถี่การใช้ยา (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD.)	p-value	
สัปดาห์ที่ 1	8.03 $\pm$ 3.60	-	7.47 $\pm$ 2.94	-	0.495
สัปดาห์ที่ 2	9.31 $\pm$ 4.22	0.122	8.31 $\pm$ 3.44	0.238	0.302
สัปดาห์ที่ 3	10.42 $\pm$ 4.03	0.004	9.29 $\pm$ 3.51	0.010	0.238
สัปดาห์ที่ 4	7.52 $\pm$ 3.46	0.487	6.28 $\pm$ 3.64	0.094	0.167
สัปดาห์ที่ 5	8.12 $\pm$ 3.08	0.903	6.52 $\pm$ 2.19	0.146	0.020†
สัปดาห์ที่ 6	7.65 $\pm$ 3.21	0.648	6.05 $\pm$ 2.52	0.032*	0.031†
สัปดาห์ที่ 9	6.76 $\pm$ 1.54	0.078	5.17 $\pm$ 1.30	0.000*	0.000†
สัปดาห์ที่ 17	6.91 $\pm$ 1.61	0.090	6.25 $\pm$ 1.68	0.041*	0.117

<sup>a</sup> เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มด้วย Independent Sample t-test

† มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มการรักษาที่สัปดาห์เดียวกัน ( $p < 0.05$ )

\* ความถี่การใช้ยาเฉลี่ยลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 1 (baseline) ภายในกลุ่มเดียวกัน ( $p < 0.05$ ), One-way Repeated Measure Analysis of Variance, Adjustment for multiple comparisons: LSD

ในสัปดาห์ที่ 1 กลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA มีค่าเฉลี่ยความถี่การใช้ยาทาเมทิลซาลิซิลเลตไม่แตกต่างกันจากกลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย HMW IA-HA ( $p=0.495$ )

ความถี่การใช้ยาทาเมทิลซาลิซิลเลตมีแนวโน้มไม่คงที่ ค่าเฉลี่ยมีการเปลี่ยนแปลงขึ้นลงตลอดระยะเวลาที่ศึกษา พบว่า ในกลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA ในสัปดาห์ที่ 2-3 มีความถี่การใช้ยาเฉลี่ยเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะสัปดาห์ที่ 3 มีความถี่เฉลี่ยการใช้ยาสูงสุดเป็น  $10.42 \pm 4.03$  ครั้ง/สัปดาห์เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 1 ( $p=0.004$ ) สัปดาห์ที่ 4-17 ความถี่เฉลี่ยการใช้ยาใกล้เคียงกันและลดลงจากสัปดาห์ที่ 3 โดยความถี่การใช้ยาอยู่ในช่วงประมาณ 6-8 ครั้ง/สัปดาห์และไม่แตกต่างจากสัปดาห์ที่ 1 ( $p>0.05$ )

กลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย HMW IA-HA พบว่า การเปลี่ยนแปลงความถี่การใช้ยามีทิศทางสอดคล้องกับกลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA คือ ในสัปดาห์ที่ 2-3 มีความถี่การใช้ยาเพิ่มขึ้น แต่เฉพาะสัปดาห์ที่ 3 ที่ค่าเฉลี่ยความถี่การใช้ยาเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ( $p=0.010$ ) ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 เป็นต้นมา ค่าเฉลี่ยความถี่การใช้ยาเริ่มปรับลดลงอีกครั้ง และเฉพาะสัปดาห์ที่ 6, 9 และ 17 ที่มีค่าเฉลี่ยการใช้ยาลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 1 (สัปดาห์ที่ 6 มีค่า  $p=0.032$  สัปดาห์ที่ 9 มีค่า  $p<0.001$  และสัปดาห์ที่ 17 มีค่า  $p=0.041$ )

#### ตารางที่ 4.21 การวิเคราะห์ความแปรปรวน เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความถี่การใช้ยาทาเมทิลซาลิซิลเลตต่อสัปดาห์ระหว่างกลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA และ HMW IA-HA

Dependent variable: Number of times to use methyl salicylate cream per week

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-ratio	p-value
<b>Between subjects</b>					
Group	299.620	1	299.620	8.974	0.004*
Residual between	2069.974	62	33.387		
<b>Within subjects</b>					
Time	344.414	5.964 <sup>a</sup>	57.754	4.219	0.000*
Group X Time interaction	136.550	5.964 <sup>a</sup>	22.898	1.673	0.127
Residual within	5061.046	369.737 <sup>a</sup>	13.688		

N=64 knees, <sup>a</sup>Corrected df with Greenhouse-Geisser method

\*significant  $p<0.05$ , Repeated Measure Analysis of Variance

เมื่อวิเคราะห์ความถี่การใช้ยาทาเมทิลซาลิซิลิตต่อสัปดาห์ ด้วยสถิติ Two-way ANOVA with repeated measure on one factor และใช้วิธี Greenhouse-Geisser เพื่อการปรับแก้องศาแห่งความอิสระ ผลการวิเคราะห์ดังตารางที่ 4.21 พบว่า ไม่มีปฏิสัมพันธ์ระหว่างชนิดของน้ำหนักรโมเลกุล IA-HA และระยะเวลา 17 สัปดาห์ต่อความถี่การใช้ยาทาเมทิลซาลิซิลิตต่อสัปดาห์ โดยมีค่า  $F(5.964, 369.737) = 1.673$  ที่ค่า  $p = 0.127$  และพบว่าชนิดของน้ำหนักรโมเลกุล IA-HA มีผลต่อความถี่การใช้ยาทาเมทิลซาลิซิลิตต่อสัปดาห์อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งค่า  $F(1, 62) = 8.974$  ที่ค่า  $p = 0.004$  และระยะเวลา 17 สัปดาห์มีผลต่อความถี่การใช้ยาทาเมทิลซาลิซิลิตต่อสัปดาห์อย่างมีนัยสำคัญ โดยมีค่า  $F(5.964, 369.737) = 4.219$  ที่ค่า  $p < 0.001$

การรักษาด้วย IA-HA น้ำหนักรโมเลกุลต่างกัน มีผลต่อความถี่การใช้ยาทาภายนอกเมทิลซาลิซิลิตต่อสัปดาห์ที่แตกต่างกัน จากรูปที่ 4.8 กลุ่มข้อเท้าที่รักษาด้วย HMW IA-HA มีความถี่การใช้ยาทาเมทิลซาลิซิลิตต่อสัปดาห์ต่ำกว่ากลุ่มข้อเท้าที่รักษาด้วย LMW IA-HA ตลอดระยะเวลาของการวิจัย เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติ Independent Sample t-test พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของค่าเฉลี่ยความถี่การใช้ระหว่างสองกลุ่มการรักษา เฉพาะสัปดาห์ที่ 5, 6 และ 9 (สัปดาห์ที่ 5  $p=0.020$ , สัปดาห์ที่ 6  $p=0.031$ , สัปดาห์ที่ 9  $p<0.001$ )

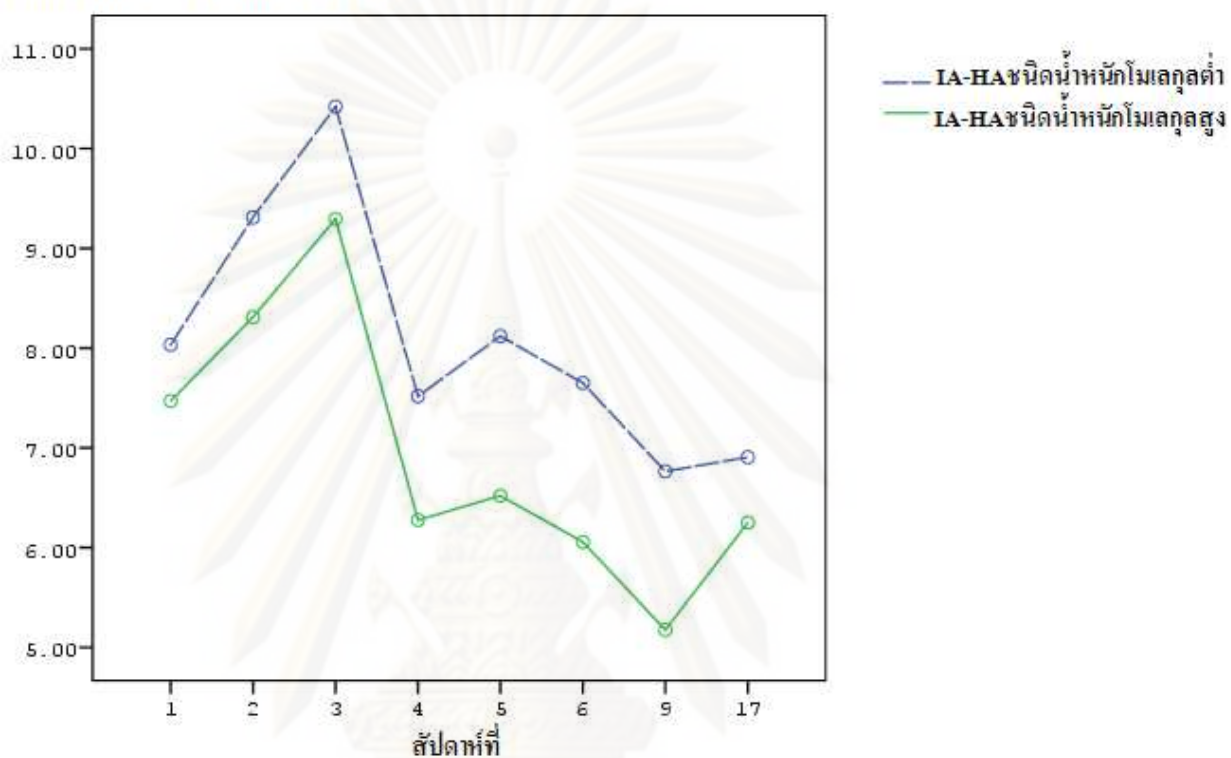
ช่วงสัปดาห์ที่ 9-17 เริ่มมีแนวโน้มการใช้ยาเพิ่มขึ้น เนื่องด้วยในช่วงระหว่างการวิจัยผู้ป่วยไม่ได้รับอนุญาตให้ใช้ยาระงับปวดอื่นร่วมในการรักษา ดังนั้น เมื่อเริ่มมีอาการปวดข้อแม้ว่าจะเล็กน้อย ผู้ป่วยจึงใช้ยาทาไว้ก่อนเพื่อป้องกันอาการของโรคกำเริบ

เมื่อพิจารณาในภาพรวม การรักษาด้วย IA-HA ทั้งสองชนิดน้ำหนักรโมเลกุล ต่างมีผลให้สภาวะโรคโดยทั่วไปดีขึ้น เห็นได้จากความถี่การใช้ยาทาเมทิลซาลิซิลิตต่อสัปดาห์ลดลงในสัปดาห์ที่ 17 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์แรก

อย่างไรก็ตาม ข้อมูลปริมาณการใช้ยาระงับปวดในงานวิจัยนี้ ต่ำกว่าความเป็นจริง เนื่องจากมีผู้ป่วยบางรายไม่ให้ความร่วมมือในการบันทึกข้อมูล หรือผู้ป่วยบางรายลืมบันทึกข้อมูลในทุกครั้งที่ใช้ยา ข้อมูลที่ขาดหายจึงได้จากการประมาณค่าการใช้ยาต่อสัปดาห์โดยผู้ป่วย ดังนั้น ผลการศึกษาจากตัวชี้วัดนี้ แสดงให้เห็นเพียงแนวโน้มของข้อมูลในภาพรวมเท่านั้น

รูปที่ 4.8 เปรียบเทียบความถี่การใช้ยาทาเมทิลซาลิซิลิตต่อสัปดาห์

ความถี่การใช้เฉลี่ยของยาทาเมทิลซาลิซิลิต



ศูนย์วิทยทรัพยากร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### ส่วนที่ 3 การเปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการรักษาด้วยกรดไฮยาลูโรนิก

#### ชนิดฉีดเข้าข้อที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำและสูง

ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ในการวิจัยนี้ ใช้การวิเคราะห์แบบ Per Protocol analysis

แบ่งได้ 3 ส่วน คือ

3.1 อาการไม่พึงประสงค์เฉพาะที่ (Local Adverse Drug Reaction)

3.2 อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบร่างกาย (Systemic Adverse Drug Reaction)

3.3 การติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

รายละเอียดในแต่ละส่วน เป็นดังนี้

#### 3.1 อาการไม่พึงประสงค์เฉพาะที่ (Local Adverse Drug Reaction)

อาการไม่พึงประสงค์เฉพาะที่ หมายถึง อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดเฉพาะบริเวณข้อเข้า เป็นข้อมูลที่ได้จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยหรือผู้ดูแลถึงอาการผิดปกติที่สังเกตได้หลังการฉีด IA-HA แต่ละครั้งเฉพาะในระยะรักษา (สัปดาห์ที่ 1-5) จากนั้นผู้วิจัยนำข้อมูลมาประเมินด้วยเกณฑ์ Naranjo's algorithm (ภาคผนวก ฉ)

เนื่องจากต้องการเปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์เฉพาะที่ของการรักษาด้วย IA-HA น้ำหนักโมเลกุลที่ต่างกัน การวิเคราะห์ข้อมูลแยกตามชนิดของน้ำหนักโมเลกุล IA-HA ในแต่ละกลุ่มข้อเข้า ในกลุ่มข้อเข้าที่ได้รับการรักษาด้วย HMW IA-HA บันทึกข้อมูลเฉพาะที่ผู้ป่วยรายงาน ในช่วงสัปดาห์ที่ 1-3 ส่วนในสัปดาห์ที่ 4-5 ซึ่งผู้ป่วยได้รับการฉีด 0.9% Normal Saline เพื่อปิดบังการรักษาที่ได้รับ จะไม่นำข้อมูลมาวิเคราะห์เพื่อป้องกันอคติของอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สูงกว่าความเป็นจริง

จากตารางที่ 4.22 อาการไม่พึงประสงค์เฉพาะที่ที่พบในการวิจัยนี้ บางข้อเข้าเกิดอาการไม่พึงประสงค์มากกว่า 1 ประเภท โดยทุกอาการพบในลักษณะไม่รุนแรง สามารถทุเลาได้เองภายใน 1-2 วันหรือโดยการรับประทานยาพาราเซตามอล 1-2 เม็ด และ/หรือ การประคบเย็นเพื่อบรรเทาอาการ เมื่อประเมินอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นด้วย Naranjo's algorithm ทุกอาการอยู่ในระดับ Probable (ใช่, 5-8 คะแนน)

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุดทั้งสองกลุ่มการรักษา คือ อาการปวดชั่วคราวบริเวณที่ฉีดประมาณ 0.5-1 ชั่วโมง โดยกลุ่มข้อเข้าที่รักษาด้วย LMW IA-HA พบร้อยละ 27.33 (41/150 ครั้ง) ของจำนวนการฉีดหรือร้อยละ 73.33 (22/30 ข้อเข้า) ของจำนวนข้อเข้า กลุ่มข้อเข้าที่รักษาด้วย HMW IA-HA พบน้อยกว่า คือ ร้อยละ 24.44 (22/90 ครั้ง) ของจำนวนการฉีดหรือร้อยละ 46.67 (14/30 ข้อเข้า) ของจำนวนข้อเข้า เมื่อเปรียบเทียบสัดส่วนของจำนวนข้อเข้าที่เกิด

อาการปวดชั่วคราวระหว่างสองกลุ่มการรักษาด้วยสถิติ Chi-square พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มการรักษาทั้งสอง ( $p=0.065$ )

การศึกษาแบบย้อนหลังของ Pritchard และคณะ(22) พบว่า อุบัติการณ์อาการปวดบริเวณที่ฉีดในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย LMW IA-HA (น้ำหนักโมเลกุล  $0.5-0.73 \times 10^6$  ดาลตัน) และ HMW IA-HA (น้ำหนักโมเลกุล  $6.0 \times 10^6$  ดาลตัน) มีค่าเป็นร้อยละ 21 และร้อยละ 18 ตามลำดับ ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับผลการรักษาในการวิจัยครั้งนี้ พบว่า อุบัติการณ์ที่พบทั้งในกลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA และ HMW IA-HA ล้วนสูงกว่าอุบัติการณ์ที่พบในการศึกษาของ Pritchard และคณะ

อาการบวมหรือตึง พบอุบัติการณ์ในกลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA มากกว่า โดยพบร้อยละ 7.33 (11/150 ครั้ง) ของจำนวนการฉีดหรือร้อยละ 26.67 (8/30 ข้อเข่า) ของจำนวนข้อเข่า ในขณะที่กลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย HMW IA-HA พบน้อยกว่าเพียงร้อยละ 4.44 (4/90 ครั้ง) ของจำนวนการฉีดหรือร้อยละ 13.33 (4/30 ข้อเข่า) ของจำนวนข้อเข่า เปรียบเทียบสัดส่วนของจำนวนข้อเข่าที่เกิดอาการบวมหรือตึงด้วยสถิติ Chi-square พบว่า ไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มการรักษาทั้งสอง ( $p=0.333$ )

ทั้งอาการปวดชั่วคราวบริเวณที่ฉีดและอาการบวมหรือตึง เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่มีอุบัติการณ์มากกว่าในกลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA ซึ่งมีจำนวนครั้งของการฉีดต่อ 1 แผนการรักษาที่มากกว่า (5 เข็มสำหรับ LMW IA-HA และ 3 เข็มสำหรับ HMW IA-HA) ดังนั้น จำนวนครั้งการฉีดต่อแผนการรักษาที่มากกว่า น่าจะมีโอกาสการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่มากกว่าด้วย สอดคล้องกับข้อคิดเห็นในการศึกษาของ Waddell (77) ซึ่งกล่าวไว้ว่า การรักษาด้วย sodium hyaluronate (LMW IA-HA) พบอาการปวดและบวมหลังฉีดร้อยละ 0-2.8 ครั้งน้อยกว่า hylan G-F 20 (HMW IA-HA) ซึ่งพบเพียงร้อยละ 0-1 ครั้งเนื่องจากต้องฉีดหลายครั้งใน 1 แผนการรักษา

อาการปวดร่วมกับบวมหรือตึงบริเวณที่ฉีด เป็นเวลา 24-48 ชั่วโมง กลับพบอุบัติการณ์มากกว่าในกลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย HMW IA-HA คิดเป็นร้อยละ 17.78 (16/90 ครั้ง) ของจำนวนการฉีดหรือร้อยละ 36.67 (11/30 ข้อเข่า) ของจำนวนข้อเข่า ในขณะที่กลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA พบเพียงร้อยละ 8.00 (12/150 ครั้ง) ของจำนวนการฉีดหรือร้อยละ 30.00 (9/30 ข้อเข่า) ของจำนวนข้อเข่า เปรียบเทียบสัดส่วนจำนวนข้อเข่าที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ด้วยสถิติ Chi-square พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มการรักษาทั้งสอง ( $p=0.784$ )

นอกจากนี้ อาการข้อฝืดร่วมกับความรู้สึกหนักบริเวณที่ฉีดและความสามารถในการใช้งานของข้อเข่าลดลงพบเฉพาะในกลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย HMW IA-HA โดยไม่พบเลยในกลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA อุบัติการณ์ที่เกิดขึ้นคิดเป็นร้อยละ 6.67(6/90 ครั้ง) ของจำนวน



การฉีดหรือร้อยละ 16.67 (5/30 ข้อเช่า) ของจำนวนข้อเช่า เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติ Fisher's exact test เพื่อเปรียบเทียบสัดส่วนของจำนวนข้อเช่าที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ พบว่า ไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มการรักษาทั้งสอง ( $p=0.052$ )

รอยช้ำบริเวณที่ฉีด พบเพียง 1 ข้อเช่าในกลุ่มข้อเช่าที่ได้รับการรักษาด้วย HMW IA-HA เนื่องจากผู้ป่วยกลัวการฉีดยาจึงเกร็งข้อเช่า ทำให้แพทย์ต้องแทงเข็มเพื่อหาตำแหน่งที่เหมาะสมหลายครั้งและเกิดเป็นรอยช้ำในเวลาต่อมา อุบัติการณ์เกิดขึ้นเพียงร้อยละ 1.11 (1/90 ครั้ง) ของจำนวนการฉีดหรือร้อยละ 3.33 (1/30 ข้อเช่า) ของจำนวนข้อเช่า และไม่พบเลยในกลุ่มข้อเช่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA อย่างไรก็ตาม ไม่มีความแตกต่างของสัดส่วนจำนวนข้อเช่าที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างกลุ่มการรักษาทั้งสองเมื่อใช้สถิติ Fisher's exact test ในการวิเคราะห์ข้อมูล ( $p=1.000$ )

มีผู้ป่วย 1 คนให้ข้อมูลว่า รู้สึกคันที่หัวเข่าทั้งสองข้าง คือ ทั้งในข้อเช่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA และข้อเช่าที่รักษาด้วย HMW IA-HA เมื่อใช้สถิติ Fisher's exact test เปรียบเทียบสัดส่วนของจำนวนข้อเช่าที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ พบว่า ไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มการรักษาทั้งสอง ( $p=1.000$ )

จากการติดตามข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์เฉพาะที่ในกลุ่มตัวอย่าง พบประเด็นที่น่าสังเกตคือ อาการไม่พึงประสงค์เฉพาะที่ที่พบมักเกิดซ้ำในข้อเช่าเดิมและในผู้ป่วยคนเดิม ผู้วิจัยจึงสันนิษฐานว่า การรายงานข้อมูลการเกิดอาการไม่พึงประสงค์เฉพาะที่ของผู้ป่วย น่าจะเกี่ยวข้องกับระดับความทนต่ออาการปวดของผู้ป่วยแต่ละคน นอกจากนี้ ประเด็นในเรื่องความแตกต่างของชนิดน้ำหนักรวมของอุปกรณ์อาการไม่พึงประสงค์ยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนจากการวิจัยครั้งนี้ เนื่องจากมีแพทย์ผู้รักษาถึง 4 ท่าน เทคนิคการฉีดที่ต่างกันน่าจะเป็นปัจจัยหนึ่งที่ส่งผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์เฉพาะที่ด้วย

ศูนย์วิทยุทรัพยากร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.22 อาการไม่พึงประสงค์เฉพาะที่<sup>1</sup>

ประเภทของ อาการไม่พึงประสงค์เฉพาะที่	LMW IA-HA				HMW IA-HA				p-value <sup>a</sup>
	จำนวนการฉีด (N รวม = 150 ครั้ง)		จำนวนข้อเข้า (N รวม = 30 ข้อเข้า)		จำนวนการฉีด (N รวม = 90 ครั้ง)		จำนวนข้อเข้า (N รวม = 30 ข้อเข้า)		
	จำนวน อาการ ที่เกิด	ร้อยละ	จำนวน อาการ ที่เกิด	ร้อยละ	จำนวน อาการ ที่เกิด	ร้อยละ	จำนวน อาการ ที่เกิด	ร้อยละ	
1.อาการปวดชั่วคราวบริเวณที่ฉีด ประมาณ 0.5-1 ชั่วโมง	41	27.33	22	73.33	22	24.44	14	46.67	0.065 <sup>2</sup>
2.อาการบวมหรือตึง	11	7.33	8	26.67	4	4.44	4	13.33	0.333 <sup>2</sup>
3.อาการปวดร่วมกับบวมหรือตึงบริเวณที่ ฉีด เป็นเวลา 24-48 ชั่วโมงหลังฉีด	12	8.00	9	30.00	16	17.78	11	36.67	0.784 <sup>2</sup>
4.ข้อฝืดร่วมกับความรู้สึกหนักบริเวณที่ ฉีดและความสามารถในการใช้ข้อเข้า ลดลง	0	0	0	0	6	6.67	5	16.67	0.052 <sup>3</sup>
5.รอยช้ำบริเวณที่ฉีด	0	0	0	0	1	1.11	1	3.33	1.000 <sup>3</sup>
6.คันบริเวณที่ฉีด	1	0.67	1	3.33	1	1.11	1	3.33	1.000 <sup>3</sup>

<sup>1</sup>วิเคราะห์ข้อมูลแบบ Per-Protocol <sup>2</sup> = วิเคราะห์ด้วยสถิติ Chi-square <sup>3</sup> = วิเคราะห์ด้วยสถิติ Fisher's exact test

<sup>a</sup> เปรียบเทียบจากจำนวนข้อเข้าที่เกิดเหตุการณ์ระหว่างการรักษาด้วย LMW IA-HA กับ HMW IA-HA

### 3.2 อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบร่างกาย (Systemic Adverse Drug Reaction)

อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบร่างกาย หมายถึง อาการไม่พึงประสงค์ที่พบในตำแหน่งอื่น นอกเหนือไปจากข้อเข่าที่ศึกษา เป็นข้อมูลที่ได้จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยหรือผู้ดูแล ว่าเกิดอาการผิดปกติอย่างไรบ้างหลังฉีดยาในระหว่างการรักษา (สัปดาห์ที่ 1-5) จากนั้นประเมินตามเกณฑ์ Naranjo's algorithm

ในการวิจัยนี้ มีวัตถุประสงค์หนึ่งเพื่อเปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์จากการรักษาด้วย LMW IA-HA และ HMW IA-HA ถึงแม้ว่าการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบร่างกายจะไม่สามารถแยกได้ว่าเป็นผลเนื่องมาจากการรักษาด้วย LMW IA-HA หรือ HMW IA-HA อย่างไรก็ตาม ในการวิจัยนี้ยังคงติดตามเพื่อเฝ้าระวังความปลอดภัยในผู้ป่วย เนื่องจากข้อมูลการศึกษาความปลอดภัยเมื่อใช้ IA-HA ชนิดน้ำหนักโมเลกุลต่ำและสูงในผู้ป่วยคนเดียวกันมีจำกัด

ตลอดระยะเวลาการรักษา (สัปดาห์ที่ 1-5) มีผู้ป่วยรายงานว่าเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบร่างกาย จำนวน 9 อาการ โดยพบในผู้ป่วยจำนวน 9 คนจากจำนวนทั้งหมด 30 คน คิดเป็นร้อยละ 30.00 เมื่อประเมินตามเกณฑ์ของ Naranjo's algorithm พบว่า ทุกเหตุการณ์มีผลการประเมินอยู่ในระดับ Possible (อาจจะใช่) สรุปได้ดังตารางที่ 4.23

ตารางที่ 4.23 อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบร่างกายในผู้ป่วยทั้งหมด 30 คน

อาการไม่พึงประสงค์	จำนวนอาการไม่พึงประสงค์ (ร้อยละ)
	N = 9 อาการ
1. หน้าแดง	1 (3.33)
2. วิงเวียนหลังฉีดยา	2 (6.67)
3. รู้สึกรู้อุ่นตามตัว	2 (6.67)
4. ไข้ / รู้สึกเหมือนจะเป็นไข้	2 (6.67)
5. ตะคริว	1 (3.33)

อาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยแต่ละราย สรุปรายละเอียดไว้ดังตารางที่ 4.24 จากการติดตามข้อมูลในผู้ป่วย พบว่า ทุกอาการที่เกิดขึ้นสามารถบรรเทาได้เองหรือดีขึ้นหลังจากหยุดพักก่อนหรือรับประทานยาพาราเซตามอล ไม่พบรายงานข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบร่างกายที่รุนแรงจากการรักษาด้วย IA-HA ทั้งสองชนิดน้ำหนักโมเลกุล

ตารางที่ 4.24 อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบร่างกาย (จำแนกรายละเอียดเฉพาะราย)

ผู้ป่วยลำดับที่	สัปดาห์ที่เกิดเหตุการณ์	อาการไม่พึงประสงค์ที่พบ	ระยะเวลาที่เริ่มมีอาการ (onset)	ระยะเวลาที่เกิดอาการ (duration)	ผลการประเมิน Naranjo's algorithm (คะแนน)
1	5	รู้สึกหน้าแดง หลังฉีดยา (11.00 น.) จนถึงเย็น	10-15 นาที	6-7 ชั่วโมง	3 คะแนน, Possible
7	1	วิงเวียน หลังลุกจากเตียงฉีดยา	หลังลุกจากเตียง	30 นาที	1 คะแนน, Possible
10	2	รู้สึกชู้ซ่าตามตัว	5-10 นาที	1-2 ชั่วโมง	4 คะแนน, Possible
11	3	วิงเวียน หลังลุกจากเตียงฉีดยา	หลังลุกจากเตียง	5-10 นาที	1 คะแนน, Possible
15	2	ตัวรุ่มๆ รู้สึกเหมือนเป็นไข้ จึงรับประทานยาพาราเซตามอล ช่วงเย็นหายเป็นปกติ	30 นาที	6 ชั่วโมง	4 คะแนน, Possible
16	4	รู้สึกชู้ซ่าทั่วตัว หลังฉีดยา (9.00 น.) ช่วงบ่ายก็หายเป็นปกติ	5-10 นาที	3-4 ชั่วโมง	4 คะแนน, Possible
17	4	รู้สึกร้อนๆหนาวๆ ไม่ได้รับประทานยาใดๆ หายเป็นปกติเอง	10 นาที	0.5-1 ชั่วโมง	2 คะแนน, Possible
19	3	รู้สึกร้อนตามตัว เหมือนเป็นไข้ รับประทานยาพาราเซตามอลดีขึ้น	15 นาที	1-2 ชั่วโมง	3 คะแนน, Possible
23	3	เป็นตะคริว ดึงที่น่องทั้งสองข้าง	5 นาที	15-20 นาที	2 คะแนน, Possible

### 3.3 อาการไม่พึงประสงค์จากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

เนื่องจากผลที่เกิดขึ้นเป็นผลต่อระบบร่างกาย ไม่ใช่ผลเฉพาะที่ แต่การติดตามผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการยังคงกระทำเพื่อเฝ้าระวังความปลอดภัยในผู้ป่วย

การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ตรวจวัดในการวิจัย ได้แก่ (1) การตรวจนับเม็ดเลือดอย่างสมบูรณ์ [Complete Blood Count (CBC) with Platelet Count] (2) การตรวจการทำงานของไต (Renal Function Tests, RFT) และ (3) การตรวจการทำงานของตับ (Liver Function Test, LFT) โดยตรวจวัดในสัปดาห์ที่ 1 (ข้อมูลพื้นฐาน) และสัปดาห์ที่ 6 (หลังรักษาครบแผนการรักษา 1 สัปดาห์) และนำมาวิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างค่าเฉลี่ยที่ตรวจวัด 2 ครั้งด้วยสถิติ Pair Sample t-test

จากตารางที่ 4.25 ผลการติดตามค่า SCr และ BUN ซึ่งเป็นตัวชี้วัดที่แสดงถึงการทำงานของไต พบว่า ผู้ป่วยมีค่าอยู่ในระดับปกติตั้งแต่สัปดาห์แรกและค่ายังคงอยู่ในช่วงปกติเมื่อตรวจวัดซ้ำที่สัปดาห์ที่ 6 เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของตัวชี้วัดแต่ละตัวในกลุ่ม LFT ที่ได้จากการตรวจวัดก่อนและหลังการรักษาด้วย IA-HA พบว่า ไม่มีความแตกต่างกัน ( $p > 0.05$ )

โดยรวมแล้ว LFT ของผู้ป่วยส่วนใหญ่มีค่าอยู่ในเกณฑ์ปกติทั้งก่อนและหลังการรักษาด้วย IA-HA และไม่มีความแตกต่างระหว่างค่าเฉลี่ยของตัวชี้วัดแต่ละตัวในกลุ่ม LFT ณ สัปดาห์ที่ 1 และ 6 ( $p > 0.05$ ) อย่างไรก็ตาม มีผู้ป่วย 2 คนที่ระดับเอนไซม์ตับ ได้แก่ AST, ALT สูงกว่าเกณฑ์ปกติตั้งแต่ก่อนได้รับการรักษาและยังสูงเพิ่มขึ้นเล็กน้อยเมื่อตรวจวัดซ้ำในสัปดาห์ที่ 6 ซึ่งสาเหตุของระดับเอนไซม์ตับที่เพิ่มขึ้นน่าจะเป็นผลมาจากโรคร่วม เนื่องจากผู้ป่วยทั้งสองคนได้รับการวินิจฉัยเป็นตับอักเสบจากโรคไขมันในตับที่ไม่ได้เกิดมาจากการดื่มแอลกอฮอล์ (Non-Alcoholic Steatohepatitis)

ผลการตรวจนับเม็ดเลือดอย่างสมบูรณ์ มีผู้ป่วย 1 คนได้รับการวินิจฉัยเป็นภาวะโลหิตจาง (anemia) มาก่อนเข้าสู่การวิจัย จึงมีผลการตรวจวัด Hct, Hgb, MCV, MCH, MCHC ต่ำกว่าเกณฑ์ปกติทั้งในสัปดาห์ที่ 1 และ 6 ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เหลือมีผลตรวจอยู่ในระดับปกติเมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของตัวชี้วัดแต่ละตัวในกลุ่ม CBC ระหว่างสัปดาห์ที่ 1 และ 6 พบว่า ค่าเฉลี่ย MCV, MCH และ MPV ของกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยที่สัปดาห์ที่ 6 แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญกับค่าเฉลี่ยที่ตรวจวัด ณ สัปดาห์ที่ 1 (MCV  $p=0.028$ , MCH  $p=0.012$ , MPV  $p=0.021$ ) และถึงแม้ว่าในสัปดาห์ที่ 6 ค่าเฉลี่ยจากตัวชี้วัดทั้งสามจะสูงกว่าในสัปดาห์ที่ 1 แต่ยังคงไม่เกินค่าสูงสุดของค่าปกติ (Upper Limit of Normal) จึงถือว่ามีค่าปกติ ตัวชี้วัดอื่นๆ ในกลุ่ม CBC พบว่า ไม่มีความแตกต่างระหว่างค่าเฉลี่ยที่ตรวจวัดที่ก่อนการรักษา(สัปดาห์ที่ 1) และหลังการรักษา(สัปดาห์ที่ 6) ( $p > 0.05$ )

โดยสรุปแล้วในการวิจัยนี้ ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ใดๆ จากการติดตามผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเมื่อให้การรักษาด้วย IA-HA ทั้งสองชนิด

ตารางที่ 4.25 การติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ผลทางห้องปฏิบัติการ	สัปดาห์ที่ 1	สัปดาห์ที่ 6	p-value
<b>Hematology</b>			
<b>1. WBC</b> (3.8 - 9.4 x 10 <sup>3</sup> /μl)			
ค่าเฉลี่ย ± SD	6.58 ± 1.83	6.65 ± 1.85	0.747
ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	4.20 – 12.10	3.50 – 11.50	
<b>2. Hemoglobin</b> (11.6 - 14.6 g/dl)			
ค่าเฉลี่ย ± SD	13.30 ± 1.43	13.20 ± 1.31	0.353
ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	10.20 – 16.20	9.90 – 16.10	
<b>3. Hematocrit</b> (34.9 - 44.1 %)			
ค่าเฉลี่ย ± SD	39.22 ± 3.97	38.99 ± 3.75	0.456
ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	32.00 – 46.90	30.70 – 46.60	
<b>4. Neutrophil</b> (35.6 - 70.5 %)			
ค่าเฉลี่ย ± SD	54.27 ± 10.27	55.51 ± 8.50	0.358
ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	35.10 – 74.00	39.40 – 74.40	
<b>5. Lymphocyte</b> (21.1 - 50.4 %)			
ค่าเฉลี่ย ± SD	33.75 ± 8.55	33.12 ± 7.73	0.568
ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	17.40 – 55.20	13.90 – 48.30	
<b>6. Monocyte</b> (2.3 - 11.1 %)			
ค่าเฉลี่ย ± SD	7.63 ± 1.61	7.80 ± 1.76	0.566
ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	5.20 – 10.60	4.80 – 10.90	
<b>7. Eosinophil</b> (1 – 11.8 %)			
ค่าเฉลี่ย ± SD	3.75 ± 4.18	2.92 ± 1.95	0.190
ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	0.70 – 22.10	0.80 – 9.80	
<b>8. Basophil</b> (0.8 – 1.6 %)			
ค่าเฉลี่ย ± SD	0.58 ± 0.31	0.48 ± 0.16	0.101
ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	0.30 – 1.90	0.10 – 0.80	
<b>9. MCV</b> (78.8 – 97.6 fl)			
ค่าเฉลี่ย ± SD	88.09 ± 6.93	87.55 ± 7.10	0.028
ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	67.10 – 97.30	65.20 – 98.30	

WBC=White Blood Cell

MCV=Mean Corpuscular Volume

ตารางที่ 4.25 การติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (ต่อ)

ผลทางห้องปฏิบัติการ	สัปดาห์ที่ 1	สัปดาห์ที่ 6	p-value
<b>10. MCH</b> (25.9 - 32.7 pg) ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	29.89 $\pm$ 2.78 21.40 – 33.40	29.60 $\pm$ 2.80 21.00 – 33.20	0.012
<b>11. MCHC</b> (31.9 - 34.5 g/dl) ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	33.90 $\pm$ 0.74 31.90 – 34.80	33.87 $\pm$ 0.71 32.30 – 35.60	0.774
<b>12. RDW</b> (10.8 – 14 %) ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	13.84 $\pm$ 0.80 12.50 – 16.30	13.81 $\pm$ 0.76 12.40 – 16.30	0.618
<b>13. Platelet count</b> (156 – 393x10 <sup>3</sup> / $\mu$ l) ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	244.80 $\pm$ 56.00 134.00 – 379.00	249.60 $\pm$ 57.17 157.00 – 400.00	0.296
<b>14. MPV</b> (6.5 - 9.5 fl) ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	8.14 $\pm$ 0.72 7.10 – 10.50	7.98 $\pm$ 0.64 7.00 -10.00	0.021
<b>15. RBC</b> (3.5 - 4.86 x 10 <sup>6</sup> / $\mu$ l) ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	4.48 $\pm$ 0.54 3.70 – 5.83	4.47 $\pm$ 0.47 3.73 – 5.60	0.835
<b>Renal Function Test</b>			
<b>16. Creatinine</b> (0.51 - 0.95 mg/dl) ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	0.80 $\pm$ 0.22 0.60 – 1.40	0.82 $\pm$ 0.20 0.60 – 1.20	0.420
<b>17. BUN</b> (6 – 20 mg/dl) ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	14.15 $\pm$ 3.80 7.50 – 22.50	13.48 $\pm$ 3.48 8.10 – 20.80	0.306
<b>Liver Function Test</b>			
<b>18. AST</b> (0 – 31 U/L) ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	24.57 $\pm$ 8.36 15.00 - 48.00	24.27 $\pm$ 9.73 14.00 – 66.00	0.812

MCH=Mean Corpuscular Hemoglobin

MCHC=Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration

RDW= Red cell distribution width

MPV= Mean platelet volume

RBC=Red Blood Cell

BUN=Blood Urea Nitrogen

AST=Aspartate aminotransferase

ตารางที่ 4.25 การติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (ต่อ)

ผลทางห้องปฏิบัติการ	สัปดาห์ที่ 1	สัปดาห์ที่ 6	p-value
<b>19. ALT (0 – 31 U/L)</b>			
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	22.03 $\pm$ 10.26	21.97 $\pm$ 12.72	0.963
ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	9.00 – 45.00	7.00 – 69.00	
<b>20. AP (35 – 104 U/L)</b>			
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	70.67 $\pm$ 24.20	71.13 $\pm$ 23.24	0.792
ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	36.00 – 137.00	42.00 – 138.00	

ALT=Alanine aminotransferase

AP=Alkaline phosphatase

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## บทที่ 5

### สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

#### 1. สรุปผลการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยแบบเชิงทดลอง (experimental design) โดยเก็บข้อมูลไปข้างหน้า แบบสุ่ม ปิดบังทางเดียว (prospective randomized single-blind clinical trial) มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ (Low Molecular Weight Intra-articular Hyaluronic Acid: LMW IA-HA) กับ กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูง (High Molecular Weight Intra-articular Hyaluronic Acid: HMW IA-HA) เมื่อให้การรักษาในข้อเข่าแต่ละข้างของผู้ป่วยคนเดียวกัน (individual subject) และวัดผลซ้ำที่ระยะเวลาต่างๆ (repeated measure) อีก 7 ครั้ง ทำการศึกษา ในช่วงระหว่างเดือน ธันวาคม พ.ศ. 2550 ถึง มิถุนายน พ.ศ. 2551 ณ ห้องตรวจโรคออร์โธปิดิกส์ (โรคกระดูกและข้อ) กองออร์โธปิดิกส์ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ข้อตกลงเบื้องต้นสำหรับการวิจัยนี้คือ ในการวิเคราะห์ข้อมูล ข้อเข่าแต่ละข้างของผู้ป่วย ถือเป็น 1 หน่วยการวิเคราะห์ (unit of analysis) ผู้ป่วย 1 คนจะได้รับการรักษาด้วย IA-HA ทั้งสอง ชนิดน้ำหนักโมเลกุลโดยข้อเข่าแต่ละข้างได้รับยาเพียง 1 ชนิดน้ำหนักโมเลกุล การประเมิน ประสิทธิภาพและอาการไม่พึงประสงค์ จะแยกพิจารณาข้อเข่าแต่ละข้างของผู้ป่วยเป็นอิสระต่อกัน

ผลการวิจัยเปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่มข้อเข่าที่ได้รับการรักษาด้วย LMW IA-HA กับ กลุ่มข้อเข่าที่ได้รับการรักษาด้วย HMW IA-HA สรุปได้ดังนี้

#### 1. การเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างการรักษาด้วยกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อที่มี น้ำหนักโมเลกุลต่ำและสูง

พิจารณาตามเกณฑ์การประเมินอาการทางคลินิกในโรคข้อเข่าเสื่อมตามคำแนะนำของ The Osteoarthritis Research Society International (OARSI) ปี ค.ศ. 1996 (38) ผลการตอบสนอง ต่อการรักษาในการวิจัย เป็นดังนี้

#### 1.1 การประเมินสถานะสุขภาพโรคข้อเสื่อม Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis (WOMAC) Index

##### 1.1.1 การประเมินสถานะสุขภาพโรคข้อเสื่อม มิติอาการปวดข้อ ชนิดของน้ำหนัก

โมเลกุล IA-HA ไม่มีผลต่อคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพมิติอาการปวดที่ต่างกัน ( $p=0.589$ ) พบการลดลงของคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพมิติอาการปวดในสัปดาห์ที่ 3 อย่างมีนัยสำคัญ ทั้งในกลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA ( $p=0.011$ ) และกลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย HMW IA-HA ( $p=0.034$ )

**1.1.2 การประเมินสภาวะสุขภาพโรคข้อเสื่อม มิติอาการข้อฝืด** ชนิดของน้ำหนักรวม โมเลกุล IA-HA ไม่มีผลต่อคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพมิติอาการข้อฝืดที่ต่างกัน ( $p=0.828$ ) คะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพมิติอาการข้อฝืดในกลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย HMW IA-HA ในสัปดาห์ที่ 5 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 1 ( $p=0.024$ ) แต่กลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA เริ่มพบช้ากว่า คือที่สัปดาห์ที่ 6 ( $p=0.047$ )

**1.1.3 การประเมินสภาวะสุขภาพโรคข้อเสื่อม มิติความสามารถในการทำงานของข้อ** ชนิดของน้ำหนักรวม โมเลกุล IA-HA ไม่มีผลต่อคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพมิติความสามารถในการทำงานของข้อที่ต่างกัน ( $p=0.706$ ) เริ่มมีการลดลงของคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพมิติความสามารถในการทำงานของข้อในสัปดาห์ที่ 3 อย่างมีนัยสำคัญทั้งในกลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA ( $p=0.003$ ) และกลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย HMW IA-HA ( $p=0.003$ )

**1.1.4 การประเมินสภาวะสุขภาพโรคข้อเสื่อมโดยรวม** ชนิดของน้ำหนักรวม โมเลกุล IA-HA ไม่มีผลต่อคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพโดยรวมที่ต่างกัน ( $p=0.689$ ) ในสัปดาห์ที่ 3 เริ่มพบการลดลงของคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพโดยรวมอย่างมีนัยสำคัญ ทั้งกลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA ( $p=0.004$ ) และกลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย HMW IA-HA ( $p=0.006$ )

**1.2 การประเมินสภาพทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย** ชนิดของน้ำหนักรวม โมเลกุล IA-HA มีผลต่อคะแนนการประเมินสภาวะโดยทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วยที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ( $p<0.001$ ) ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 เป็นต้นไปเริ่มพบความแตกต่างของคะแนนการประเมินสภาวะโดยทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วยระหว่างกลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA กับ HMW IA-HA อย่างมีนัยสำคัญ ( $p=0.011$ ) โดยกลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย HMW IA-HA มีคะแนนเฉลี่ยที่ต่ำกว่า นั่นคือ ผู้ป่วยมีความเห็นว่าสภาพอาการโดยทั่วไปในข้อเข่าที่รักษาด้วย HMW IA-HA นั้นดีกว่า เมื่อพิจารณาภายในกลุ่มการรักษาเดียวกัน คะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคในทั้งสองกลุ่มเริ่มลดลงชัดเจนในสัปดาห์ที่ 2 อย่างมีนัยสำคัญ ( $p<0.001$ )

**1.3 การประเมินสภาพทั่วไปของโรคโดยแพทย์** ชนิดของน้ำหนักรวม โมเลกุล IA-HA มีผลต่อคะแนนการประเมินการรักษาในภาพรวมโดยแพทย์ที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ( $p<0.001$ )

ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 9 เป็นต้นไป เริ่มพบความแตกต่างของคะแนนการประเมินการรักษาในภาพรวม โดยแพทย์ระหว่างกลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA กับ HMW IA-HA อย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.001$ ) ซึ่งกลุ่มข้อเข่าที่ได้รับ HMW IA-HA ในการรักษามีคะแนนการประเมินต่ำกว่า นั่นหมายความว่า แพทย์เห็นว่าสภาพอาการโดยทั่วไปในข้อเข่าที่รักษาด้วย HMW IA-HA นั้นดีกว่า หากพิจารณาภายในกลุ่มการรักษาเดียวกัน ที่สัปดาห์ที่ 17 มีการลดลงของคะแนนการประเมินการรักษาในภาพรวมโดยแพทย์อย่างมีนัยสำคัญทั้งสองกลุ่มการรักษาเมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 6 (กลุ่ม LMW IA-HA มีค่า  $p = 0.016$ , กลุ่ม HMW IA-HA มีค่า  $p < 0.001$ )

#### 1.4 ปริมาณการใช้ยาระงับปวด

**1.4.1 ยาพาราเซตามอล** การรักษาด้วย IA-HA น้ำหนักโมเลกุลต่างกัน มีผลต่อปริมาณการใช้ยาพาราเซตามอลต่อสัปดาห์ที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ( $p = 0.006$ ) โดยรวมตลอดระยะเวลาวิจัย กลุ่มข้อเข่าที่ได้รับ HMW IA-HA ในการรักษามีค่าเฉลี่ยปริมาณการใช้ยาที่ต่ำกว่า แต่ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของปริมาณการใช้ยาระหว่างกลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW และ HMW IA-HA พบเฉพาะในช่วงสัปดาห์ที่ 2-4 (สัปดาห์ที่ 2  $p = 0.012$ , สัปดาห์ที่ 3  $p = 0.023$ , สัปดาห์ที่ 4  $p = 0.006$ ) เมื่อพิจารณาภายในกลุ่มการรักษาเดียวกัน กลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA มีปริมาณการใช้ยาต่อสัปดาห์ลดลงอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่สัปดาห์ที่ 5 จนถึงสัปดาห์ที่ 17 ( $p = 0.042$ ) แต่ในกลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย HMW IA-HA พบปริมาณการใช้ยาต่อสัปดาห์ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเฉพาะในสัปดาห์ที่ 6 ( $p = 0.047$ )

**1.4.2 ยาทามेतอลซาลิซิลेट** การรักษาด้วย IA-HA น้ำหนักโมเลกุลต่างกัน มีผลต่อความถี่การใช้ยาทามेतอลซาลิซิลेटต่อสัปดาห์ที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ( $p = 0.004$ ) โดยรวมตลอดทั้ง 17 สัปดาห์ของการวิจัย กลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย HMW IA-HA มีความถี่ในการใช้ยาดังกล่าว แต่เฉพาะสัปดาห์ที่ 5-9 มีความแตกต่างของความถี่การใช้ยาระหว่างกลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA กับ HMW IA-HA อย่างมีนัยสำคัญ (สัปดาห์ที่ 5  $p = 0.020$ , สัปดาห์ที่ 6  $p = 0.031$ , สัปดาห์ที่ 9  $p < 0.001$ ) เมื่อพิจารณาภายในกลุ่มการรักษาเดียวกัน กลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA ความถี่ในการใช้ยาก่อนข้างใกล้เคียงกันตลอดทั้งการวิจัย จึงไม่มีสัปดาห์ใดเลยที่ความถี่ในการใช้ยาลดลงแตกต่างกับสัปดาห์ที่ 1 ( $p > 0.05$ ) แต่กลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย HMW IA-HA มีความถี่ในการใช้ยาลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 1 อย่างมีนัยสำคัญเฉพาะช่วงสัปดาห์ที่ 6-17 (สัปดาห์ที่ 6  $p = 0.032$ , สัปดาห์ที่ 9  $p < 0.001$ , สัปดาห์ที่ 17  $p = 0.041$ )

การประเมินประสิทธิผลในแต่ละตัวชี้วัดและระยะเวลาที่เริ่มพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ สรุปได้ดังตารางที่ 5.1 – 5.2

ตารางที่ 5.1 การประเมินประสิทธิผลในแต่ละตัวชี้วัดและระยะเวลาที่เริ่มพบความแตกต่างเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มการรักษา

หัวข้อ	ระยะเวลาที่เริ่มพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มการรักษา <sup>a</sup>	ประสิทธิผล	p-value <sup>b</sup>
<b>การประเมินสถานะสุขภาพโรคข้อเสื่อม</b>			
▪ มิติอาการปวดข้อ	ไม่พบความแตกต่างที่เวลาใดๆ	ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มการรักษา	p=0.589
▪ มิติอาการข้อฝืด	ไม่พบความแตกต่างที่เวลาใดๆ	ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มการรักษา	p=0.828
▪ มิติความสามารถการใช้งานของข้อ	ไม่พบความแตกต่างที่เวลาใดๆ	ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มการรักษา	p=0.706
▪ โดยรวม	ไม่พบความแตกต่างที่เวลาใดๆ	ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มการรักษา	p=0.689
<b>การประเมินการรักษาในภาพรวม</b>			
▪ โดยผู้ป่วย	สัปดาห์ที่ 4	HMW IA-HA มีคะแนนการประเมินต่ำกว่า (สภาพอาการโดยทั่วไปดีกว่า)	p<0.001
▪ โดยแพทย์	สัปดาห์ที่ 9	HMW IA-HA มีคะแนนการประเมินต่ำกว่า (สภาพอาการโดยทั่วไปดีกว่า)	p<0.001
<b>ปริมาณการใช้ยาระงับปวด</b>			
▪ ยาพาราเซตามอล	เฉพาะสัปดาห์ที่ 2,3,4 เท่านั้น	HMW IA-HA มีปริมาณการใช้ยาดังกล่าว	p=0.006
▪ ยามทิลซาลิไซเลต	เฉพาะสัปดาห์ที่ 5,6,9 เท่านั้น	HMW IA-HA มีความถี่การใช้ยาดังกล่าว	p=0.004

<sup>a</sup>คำนวณจาก Independent Sample t-test

<sup>b</sup>คำนวณจาก Two-way ANOVA with repeated measure on one factor (Corrected df with Greenhouse-Geisser method)

LMW IA-HA =Low molecular weight intra-articular hyaluronic acid

HMW IA-HA =High molecular weight intra-articular hyaluronic acid

ตารางที่ 5.2 การประเมินประสิทธิผลในแต่ละตัวชี้วัดและระยะเวลาที่เริ่มพบความแตกต่างเมื่อเปรียบเทียบภายในกลุ่มการรักษาเดียวกัน

หัวข้อ	ระยะเวลาที่เริ่มพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 1 (baseline)			
	กลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA		กลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย HMW IA-HA	
	สัปดาห์ที่	p-value <sup>a</sup>	สัปดาห์ที่	p-value <sup>a</sup>
<b>การประเมินสถานะสุขภาพโรคข้อเสื่อม</b>				
▪ มีติอาการปวดข้อ	3	p=0.051	3	p=0.034
▪ มีติอาการข้อฝืด	6	p=0.047	5	p=0.024
▪ มีติความสามารถการใช้งานของข้อ	3	p=0.003	3	p=0.003
▪ โดยรวม	3	p=0.004	3	p=0.006
<b>การประเมินการรักษาในภาพรวม</b>				
▪ โดยผู้ป่วย	2	p<0.001	2	p=0.009
▪ โดยแพทย์	17	p=0.016	9	p=0.005
<b>ปริมาณการใช้ยาระงับปวด</b>				
▪ ยาพาราเซตามอล	5	p=0.042	เฉพาะสัปดาห์ที่ 6 เท่านั้น	p=0.047
▪ ยาตามetilซาลิซิลेट	ไม่พบความ แตกต่าง ที่เวลาใดๆ	p>0.05	เฉพาะสัปดาห์ที่ 6,9,17 เท่านั้น	- สัปดาห์ที่ 6 p=0.032 - สัปดาห์ที่ 9 p<0.001 - สัปดาห์ที่ 17 p=0.041

<sup>a</sup>คำนวณจาก One-way Repeated Measure Analysis of Variance, Adjustment for multiple comparisons: LSD

LMW IA-HA =Low molecular weight intra-articular hyaluronic acid

HMW IA-HA =High molecular weight intra-articular hyaluronic acid

## 2. การเปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างการรักษาด้วยกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำและสูง

2.1 การเปรียบเทียบจำนวนข้อเข่าที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์เฉพาะที่ระหว่างกลุ่มการรักษา อาการไม่พึงประสงค์เฉพาะที่ที่พบมากที่สุด คือ อาการปวดชั่วคราวบริเวณที่ฉีดนานประมาณ 0.5-1 ชั่วโมงหลังฉีด โดยพบทั้งในกลุ่มข้อเข่าที่รักษาด้วย LMW IA-HA และ HMW IA-HA ร้อยละ 73.33 และ 46.67 ตามลำดับ

โดยรวมแล้ว ไม่พบความแตกต่างของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์เฉพาะที่เมื่อเปรียบเทียบระหว่างการรักษาด้วย IA-HA ทั้งสองชนิด ( $p>0.05$ )

2.2 อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบร่างกาย มีผู้ป่วย 9 คนจากทั้งหมด 30 คน (ร้อยละ 30.00) ที่รายงานว่าเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบร่างกาย เมื่อประเมินตามเกณฑ์ของ Naranjo's algorithm อยู่ในระดับ Possible (อาจจะใช่) และไม่พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบร่างกายที่รุนแรงจากการรักษาด้วย IA-HA ทั้งสองชนิด

2.3 อาการไม่พึงประสงค์จากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีผลการตรวจอยู่ในเกณฑ์ปกติ ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ใดๆ จากการติดตามผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

โดยสรุปแล้ว เมื่อสิ้นสุดการวิจัยในสัปดาห์ที่ 17 ข้อเข่าที่ได้รับการรักษาด้วย LMW IA-HA และ HMW IA-HA ต่างมีอาการทางคลินิกโดยรวมของโรคเข่าเสื่อมดีขึ้น อย่างไรก็ตาม ไม่พบความแตกต่างของตัวชี้วัดการตอบสนองทางคลินิกระหว่างการรักษาด้วย LMW IA-HA และ HMW IA-HA เมื่อเปรียบเทียบผลการรักษาในข้อเข่าแต่ละข้างของผู้ป่วยคนเดียวกัน

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุด เป็นอาการไม่พึงประสงค์เฉพาะที่ ได้แก่ อาการปวดชั่วคราวบริเวณที่ฉีด ไม่พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบร่างกายที่รุนแรงหรืออาการไม่พึงประสงค์จากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอันเนื่องมาจากการรักษาด้วย LMW IA-HA และ HMW IA-HA ในผู้ป่วยคนเดียวกัน

## 2. ข้อเสนอแนะของการวิจัย

การวิจัยนี้มีข้อจำกัดอยู่หลายประการ ผู้วิจัยมีข้อคิดเห็นเสนอแนะ ดังนี้

1. กลุ่มตัวอย่างในการวิจัย เป็นผู้ป่วยที่มีอาการปวดข้อในระดับน้อยถึงปานกลาง (mild to moderate) ดังนั้น ข้อเสนอจากการวิจัยนี้ จึงนำไปใช้ได้เฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับอาการปวดข้อดังกล่าวเท่านั้น ไม่สามารถลงความเห็นด้านประสิทธิผลครอบคลุมไปถึงการนำไปใช้ในผู้ป่วยที่มีระดับอาการปวดข้อรุนแรง (severe) ได้ ควรเพิ่มจำนวนตัวอย่างในการวิจัยให้มากขึ้นเพื่อให้มีโอกาสคัดเลือกผู้ป่วยที่มีความหลากหลายของระดับอาการปวด และสามารถสรุปผลได้ครอบคลุม และนำไปประยุกต์ใช้ในทางเวชปฏิบัติได้มากที่สุด กรณีผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้าหาได้ยากและต้องใช้เวลาในการคัดเลือก อาจเปลี่ยนรูปแบบเป็นการวิจัยระหว่างสถาบัน (multicenter clinical trial)

2. ควรขยายระยะเวลาในการติดตามผลการวิจัย เนื่องจากในช่วงเวลา 17 สัปดาห์ของการวิจัย มีระยะเวลาติดตามผลการรักษาเพียง 12 สัปดาห์ซึ่งเป็นขั้นต่ำของระยะเวลาการติดตามผลตามเกณฑ์การประเมินอาการทางคลินิกในโรคข้อเข่าเสื่อมตามคำแนะนำของ OARSI ปี ค.ศ. 1996 (38) ประกอบกับข้อมูลจากงานวิจัยอื่นรายงานว่า ประสิทธิภาพจากการรักษาด้วย IA-HA จะคงอยู่ได้นานอย่างน้อย 6 เดือน ดังนั้น จึงควรขยายระยะเวลาการติดตามผลการรักษาให้อยู่ในช่วง 6-12 เดือนเพื่อให้เปรียบเทียบได้ว่าการรักษาด้วย IA-HA นำหนักโมเลกุลชนิดใดจะควบคุมอาการของโรค (symptom free) ในผู้ป่วยได้นานที่สุด

3. การประเมินการตอบสนองทางคลินิกในการวิจัยครั้งนี้ ยึดตามเฉพาะตัววัดผลหลัก (core outcome) ตามเกณฑ์การประเมินอาการทางคลินิกในโรคข้อเข่าเสื่อมตามคำแนะนำของ OARSI ปี ค.ศ. 1996 (38) เท่านั้น เพื่อให้สามารถเปรียบเทียบการตอบสนองระหว่างข้อเข่าแต่ละข้างได้ชัดเจนมากขึ้น อาจประเมินการตอบสนองเพิ่มเติมจากตัวชี้วัด ดังนี้

(1) การวัดมุมหรือช่วงการเคลื่อนไหวของข้อเข่า (range of motion)

ประเมินโดยเครื่องวัดมุม (goniometer)

(2) อาการอักเสบของข้อเข่า (sign of inflammation) ซึ่งพิจารณาได้จากการพบ

- ข้ออุ่น (joint warmth) ประเมินโดยใช้ดิจิตอลเทอร์โมมิเตอร์

(digital thermometer)

- ข้อเข่าบวม ประเมินโดยใช้การวัดเส้นรอบวงข้อเข่า (tape measurement)

4. เนื่องจากผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติเข้าเกณฑ์ในการวิจัยนี้หาได้ยาก ต้องอาศัยความร่วมมือจากแพทย์ในการคัดเลือกและดูแลผู้ป่วยในการวิจัยถึง 4 ท่าน นั้นหมายความว่า มีแพทย์ผู้ทำหน้าที่ฉีด IA-HA ถึง 4 ท่านด้วยเช่นกัน ดังนั้น การเปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์เฉพาะที่จากการรักษาด้วย IA-HA น้ำหนักโมเลกุลที่ต่างกันในการวิจัยยังสรุปได้ไม่ชัดเจน เนื่องจากมีปัจจัยกวนอันเนื่องมาจากเทคนิคการฉีดยาที่ต่างกันของแพทย์เข้ามาเกี่ยวข้อง ดังนั้น หากมีการศึกษาต่อเนื่องในอนาคต ควรมีแพทย์เพียง 1 ท่านที่ทำหน้าที่ในการฉีด IA-HA เพื่อให้สามารถสรุปผลได้ชัดเจนมากขึ้น

อย่างไรก็ตาม อาการปวดเฉพาะที่ที่เกิดขึ้นล้วนเป็นอาการเพียงชั่วคราว สามารถหายได้เองหรือโดยการรับประทานยาบรรเทาปวดหรือประคบเย็น

5. อาจทำการเปรียบเทียบด้วยการวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) ตามปัจจัยที่มีผลต่อระดับความรุนแรงโรค เช่น ระยะเวลาของการเป็นโรค หรือผลการประเมินความรุนแรงของโรคจากภาพถ่ายรังสี เพื่อให้สามารถพิจารณาในเชิงลึกได้ว่า การรักษาด้วย IA-HA ได้ผลดีกับความรุนแรงของโรคในระดับใด

### 3. ข้อเสนอแนะสำหรับการศึกษาในอนาคต

เนื่องจากการรักษาด้วย LMW IA-HA หรือ HMW IA-HA มีความแตกต่างกันในเรื่องจำนวนเข็มที่ฉีด/แผนการรักษาและราคาต่อแผนการรักษาเข้ามาเกี่ยวข้อง ดังนั้น ประเด็นในเรื่องการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผลในการรักษา (Cost-Effectiveness Analysis) จึงเป็นอีกเรื่องหนึ่งที่น่าสนใจในการศึกษาเพิ่มเติม เพื่อเป็นข้อมูลการตัดสินใจการเลือกใช้ในผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสม

ศูนย์วิทยุทรัพยากร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## รายการอ้างอิง

- (1) วรวิทย์ เลาห์เรณู. 2546. ระบาดวิทยา (Epidemiology). ใน วรวิทย์ เลาห์เรณู (บรรณาธิการ), โรคข้อเสื่อม, หน้า 25-31. เชียงใหม่: ชนบรรณการพิมพ์.
- (2) สถาบันเวชศาสตร์ผู้สูงอายุ ศูนย์สมเด็จพระสังฆราชญาณสังวรเพื่อผู้สูงอายุ จังหวัดชลบุรี กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. 2549. รายงานเรื่อง รูปแบบการออกกำลังกายในน้ำ สำหรับผู้สูงอายุข้อเข่าเสื่อม. กรุงเทพมหานคร: ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย.
- (3) สุรศักดิ์ นิลกานูวงศ์. 2548. โรคข้อเสื่อม (Degenerative Joint Diseases). ใน สุรศักดิ์ นิลกานูวงศ์และสุรวุฒิ ปรีชานนท์ (บรรณาธิการ), ตำราโรคข้อ, หน้า 697-755. กรุงเทพมหานคร: เอส.พี.เอ็น.การพิมพ์.
- (4) Hansen, K.E., and Elliott, M.E. 2005. Osteoarthritis. In DiPiro, J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C., Matzke, G.R., Well, B.G., and Posey, L.M., (eds), Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach. 6<sup>th</sup> ed. pp. 2036-2045. New York: Mc Graw-Hill.
- (5) มนาธิป โอศิริ. 2546. การประเมินโรค (Outcome assessment). ใน วรวิทย์ เลาห์เรณู (บรรณาธิการ), โรคข้อเสื่อม, หน้า 213-7. เชียงใหม่: ชนบรรณการพิมพ์.
- (6) นันทนา กสิตานนท์. 2546. พยาธิกำเนิดและสาเหตุการเกิดโรค (Pathogenesis and etiology). ใน วรวิทย์ เลาห์เรณู (บรรณาธิการ), โรคข้อเสื่อม, หน้า 1-24. เชียงใหม่: ชนบรรณการพิมพ์.
- (7) American College of Rheumatology subcommittee on osteoarthritis guidelines. 2000. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. Arthritis Rheum 43: 1905-15.
- (8) Jordan, K.M., et al. 2003. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis 62: 1145-55.
- (9) สำนักพัฒนาวิชาการแพทย์ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. 2548. แนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัยและรักษาโรคข้อเข่าเสื่อม. กรุงเทพมหานคร: ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย.
- (10) สุรศักดิ์ นิลกานูวงศ์. 2546. โรค Osteoarthritis. ใน ไพจิตต์ อัสวชนบดี, สมชาย อรรถมศิลป์ และอัจฉรา กุลวิสุทธิ (บรรณาธิการ), Rheumatology for the Non-Rheumatologist, หน้า 1-30. กรุงเทพมหานคร: เรือนแก้วการพิมพ์.

- (11) กัลยกร เขาวัดวิชัยฐ์. 2548. ยาที่ใช้ในการรักษาโรคข้อเสื่อม (Drugs for Osteoarthritis). ใน ศุภศักดิ์ นิลกานวงศ์และศุภวุฒิ ปริษานนท์ (บรรณาธิการ), ตำราโรคข้อ, หน้า 1235-48. กรุงเทพมหานคร: เอส.พี.เอ็น.การพิมพ์.
- (12) Lo, G.H., Valley, M.L., McAlindon, T., and Felson, D.T. 2003. Intra-articular Hyaluronic Acid in Treatment of Knee Osteoarthritis. JAMA 290: 115-30.
- (13) Kirwan, J. 2001. Is there a place for intra-articular hyaluronate in osteoarthritis of the knee?: Review. Knee 8: 93-101.
- (14) พรทิศา ชัยอำนาจ. 2544. Practice Guideline: Osteoarthritis. ใน รัตนวดี ณ นคร, กิตติ โตเต็มโชคชัยการและสมชาย อรรถศิศิลป์ (บรรณาธิการ), พื้นฟูวิชาการ โรคข้อและรูมาติสซั่ม ประจำปี 2544, หน้า 201-18. กรุงเทพมหานคร: เรือนแก้วการพิมพ์.
- (15) นันทนา กสิตานนท์. 2546. การรักษาโดยการฉีดยาเข้าช่องข้อ (Intra-articular therapy). ใน วรวิทย์ เล่าห์เรณู (บรรณาธิการ), โรคข้อเสื่อม, หน้า 171-82. เชียงใหม่: ชนบรรณการพิมพ์.
- (16) Vtanzo, P.C., and Sennett, B.J. 2006. Hyaluronans: Is Clinical Effectiveness Dependent on Molecular Weight? Am J Orthop 35: 421-8.
- (17) Smith, M.M., and Ghosh, P. 1987. The synthesis of hyaluronic acid by human synovial fibroblasts is influenced by the nature of the hyaluronate in the extracellular environment. Rheumatol Int 7: 113-22.
- (18) Arensi, F. 2006. Comparison of efficacy and therapeutic safety of two treatments based on hyaluronic acid (Go-On and Hyalgan) in knee osteoarthritis. Minerva Ortop Traumatol 57: 105-11.
- (19) Balazs, E.A., and Denlinger, J.L. 1993. Viscosupplementation for osteoarthritis: A new concept in the treatment of osteoarthritis. J Rheum 20 (Suppl 39): 3-9.
- (20) ศุภศักดิ์ นิลกานวงศ์. 2546. ยาระงับอาการปวดที่ออกฤทธิ์ช้าและยาปรับเปลี่ยนโครงสร้างข้อหรือการดำเนินโรค (Symptomatic slow-acting and structure or disease modifying drugs). ใน วรวิทย์ เล่าห์เรณู (บรรณาธิการ), โรคข้อเสื่อม, หน้า 143-70. เชียงใหม่: ชนบรรณการพิมพ์.
- (21) Wobig, M., et al. 1999. The Role of Elastoviscosity in the Efficacy of Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Comparison of Hylan G-F 20 and a Lower-Molecular-Weight Hyaluronan. Clin Ther 21: 1549-62.

- (22) Pritchard, C.H., Sripada, P., Bankes, P.F., Smith, D.G., and Schneider, D. 2002. A retrospective comparison of the efficacy and tolerability of Sodium Hyaluronate and Hylan G-F 20 in the treatment of osteoarthritis of the knee J Musculoskel Res 6: 197-205.
- (23) Atamaz, F., Kirazli, Y., and Akkoc, Y. A comparison of two different intra-articular hyaluronan drugs and physical therapy in the management of knee osteoarthritis. Rheumatol Int 26 (2006): 873-8.
- (24) Raman, R., Dutta, A., Day, N., Shaw, C., and Johnson, G. 2006. The Efficacy of Hylan G-F 20 and Sodium hyaluronate in The Treatment of Osteoarthritis of the Knee - A Prospective Randomized Double-Blinded Clinical Trial [abstract]. Osteoarthritis Cartilage 14:S162.
- (25) Karlsson, J., Sjogren, L.S., and Lohmander, L.S. 2002. Comparison of two hyaluronan drugs and placebo in patients with knee osteoarthritis. A controlled, randomized, double-blind, parallel-design multicentre study. Rheumatology (Oxford) 41: 1240-48.
- (26) Bayramoglu, M., et al. 2003. Comparison of two different viscosupplements in knee osteoarthritis - a pilot study. Clin Rheumatol 22: 118-22.
- (27) Karatay, S., Kiziltunc, A., Yildirim, K., Karanfil, R.C., and Senel, K. 2004. Effects of Different Hyaluronic Acid Products on Synovial Fluid Levels of Intercellular Adhesion Molecule-1 and Vascular Cell Adhesion Molecule-1 in Knee Osteoarthritis Ann Clin Lab Sci 34: 330-5.
- (28) Karatosun, V., Unver, B., Gocen, Z., and Sen, A. 2005. Comparison of two hyaluronan drugs in patients with advanced osteoarthritis of the knee. A prospective, randomized, double-blind study with long term follow-up [abstract]. Clin Exp Rheumatol 23: 213-8.
- (29) Karatay, S., Kiziltunc, A., Yildirim, K., Karanfil, R.C., and Senel, K. 2005. Effects of different hyaluronic acid products on synovial fluid NO levels in knee osteoarthritis. Clin Rheumatol 24: 497-501.
- (30) Kotevoglu, N., Iybozkurt, P.C., Hiz, O., Toktas, H., and Kuran, B. 2006. A prospective randomised controlled clinical trial comparing the efficacy of different molecular weight hyaluronan solutions in the treatment of knee osteoarthritis. Rheumatol Int 26: 325-30.

- (31) Kirchner, M., and Marshall, D. 2006. A double-blind randomized controlled trial comparing alternate form of high molecular weight hyaluronan for the treatment of osteoarthritis of the knee. Osteoarthritis Cartilage 14: 154-62.
- (32) Juni, P., et al. 2007. Efficacy and Safety of Intraarticular Hylan or Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee - A Randomized Controlled Trial. Arthritis Rheum 56: 3610-9.
- (33) Arnold, W., Fullerton, D.S., Holder, S., and May, C.S. 2007. Viscosupplementation: Managed Care Issue for Osteoarthritis of the Knee. J Manag Care Pharm 13: S3-19.
- (34) Gossec, L., and Dougados, M. 2007. Do intra-articular therapies work and who will benefit most? Best Pract Res Clin Rheumatol 20: 131-44.
- (35) Bellamy, N., Campbell, J., Robinson, V., Gee, T., Bourne, R., and Wells, G. 2006. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee (Review). Cochrane Database Syst Rev 2: CD005328.
- (36) กองเกิ้ลัษกรรม. 2550. บัญชีรายการยารพ.ร.ร.6 ปี 2550. กรุงเทพมหานคร: โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า. (เอกสารไม่ตีพิมพ์).
- (37) Sunthornsaj, N., et al., eds. 2006. MIMS annual Thailand. Bangkok: TIMS(Thailand).
- (38) Altman, R., Brandt, K., Hochberg, M., and Moskowitz, R. 1996. Design and conduct of clinical trials in patients with osteoarthritis: recommendations from a task force of the Osteoarthritis Research Society. Osteoarthritis Cartilage 4: 217-43.
- (39) สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย. 2550. แนวทางเวชปฏิบัติการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อม (Guideline for the Treatment of Osteoarthritis of Knee) พ.ศ.2549. วารสารโรคข้อและรูมาติสซั่ม 68: 83-109.
- (40) Acheson, R.M., and Collart, A.B. 1975. New Haven survey of joint diseases. XVII. Relationship between some systemic characteristics and osteoarthrosis in a general population Ann Rheum Dis 34: 379-87.
- (41) ทศนีย์ กิตอำนาจพงษ์. 2549. โรคข้อเสื่อม (Osteoarthritis). ใน ไพจิตต์ อัสวชนบดีและ อัจฉรา กุลวิสุทธิ (บรรณาธิการ), โรคข้อสำหรับบุคลากรทางการแพทย์และประชาชน, หน้า 53-72. กรุงเทพมหานคร: ชีตี่พรีนัท.
- (42) ทวี ทรงพัฒนาศิลป์. 2548. Osteoarthritis. ใน คุษฎี ทัตตานนท์, ธไนรัชย์ โชนนฤติและ ศักดิ์สัสม กุ้เกียรตินันท์ (บรรณาธิการ), Orthopaedics For Medical Students, หน้า 282-98. กรุงเทพมหานคร: นำอักษรการพิมพ์.

- (43) สมชาย เอื้อรัตนวงศ์. 2546. แนวทางการดูแลผู้ป่วยโรคข้อ (Approach to joint disease patient). กรุงเทพมหานคร: เรือนแก้วการพิมพ์.
- (44) Brandt, K.D. 2005. Osteoarthritis. In Kasper, D.L., Braunwald, E., Fauci, A.S., Hauser, S.T., Longo, D.L., Jameson, J.L., (eds), Harrison's Principles of Internal medicine. 16<sup>th</sup> ed. pp.2036-45. New York: McGraw-Hill.
- (45) สูงชัย อังธารารักษ์. 2549. Osteoarthritis (OA) 2006 ข้อเสื่อม. ใน อัจฉรา กุลวิสุทธิและไพจิตร อัครชนปดี (บรรณาธิการ), Rheumatology for the Non-Rheumatologist ประจำปี 2549, หน้า 8-47. กรุงเทพมหานคร: ชีตี่พรีนท.
- (46) Cooper, C., et al. 2000. Risk factors for the incidence and progression of radiographic knee osteoarthritis Arthritis Rheum 43: 995-1000.
- (47) Temple, A.R., Benson, G.D., Zinsenheim, J.R., and Schweinle, J.E. 2006. Multicenter, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group trial of the long-term (6-12 months) safety of acetaminophen in adult patients with osteoarthritis. Clin Ther 28: 222-35.
- (48) Dalgin, P., and the TPS-OA study group. 1997. Comparison of tramadol and ibuprofen for the chronic pain of osteoarthritis [abstract]. Arthritis Rheum 40: S86.
- (49) Roth, S.H. 1998. Efficacy and Safety of Tramadol HCl in Breakthrough Musculoskeletal Pain Attributed to OA. J Rheumatol 25: 1358-63.
- (50) Goldberg, S.H., Von Feldt, J.M., and Lonner, J.H. 2002. Pharmacologic Therapy for Osteoarthritis. Am J Orthop 31: 673-80.
- (51) Bjordal, J.M., Ljunggren, A.E., Klovning, A., and Slordal, L. 2004. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials. BMJ 329: 1317-24.
- (52) Zhang, W.Y., and Li Wan Po, A. 1994. The effectiveness of topically applied capsaicin: a meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol 46: 517-22.
- (53) Sarzi-Puttini, P., et al. 2005. Osteoarthritis: an overview of the disease and its treatment strategies. Semin Arthritis Rheum 35: 1-10.
- (54) Kjaersgaard-Andersen, P., et al. 1990. Codeine plus paracetamol versus paracetamol in longer-term treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the hip. A randomised, double-blind, multi-centre study. Pain 43: 309-18.

- (55) Lozada, C.J. 2005. Management of Osteoarthritis. In Harris Jr, E.D., (eds), Kelley's textbook of rheumatology. 6<sup>th</sup> ed. pp.1528-40. Philadelphia: Elsevier Saunders.
- (56) Raynauld, J.P., et al. 2003. Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 48: 370-7.
- (57) Muller-Fabender, H., Bach, G.L., Haase, W., Rovati, L.C., and Setnikar, I. 1994. Glucosamine sulfate compared to ibuprofen in osteoarthritis of the knee. Osteoarthritis Cartilage 2: 61-9
- (58) Pavelka, K., Gatterova, J., Olejarova, M., Machacek, S., Giacovelli, G., and Rovati, L.C. 2002. Glucosamine Sulfate Use and Delay of Progression of Knee Osteoarthritis: A 3-Year, Randomized, Placebo-Controlled, Double-blind Study. Arch Intern Med 162: 2113-23.
- (59) Nguyen, M., Dougados, M., Berdah, L., and Amor, B. 1994. Diacerhein in the treatment of osteoarthritis of the hip. Arthritis Rheum 37: 529-36.
- (60) Pelletier, J.P., et al. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: A double-blind, placebo-controlled trial Arthritis Rheum 43 (2000): 2339-48.
- (61) Divine, J.G., Zazulak, B.T., and Hewett, T.E. 2007. Viscosupplementation for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. Clin Orthop Relat Res 455: 113-22.
- (62) Gerwin, N., Hops, C., and Lucke, A. 2006. Intraarticular drug delivery in osteoarthritis. Adv Drug Deliv Rev 58: 226-42.
- (63) Marshall, K.W. 2000. Intra-articular hyaluronan therapy. Curr Opin Rheumatol 12: 468-74.
- (64) Adam, M.E., Lussier, A.J., and Peyron, J.G. 2000. A Risk-Benefit Assessment of Injections of Hyaluronan and its Derivatives in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee. Drugs Saf 23: 115-30.
- (65) Moreland, L.W. 2003. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action. Arthritis Res Ther 5: 54-67
- (66) ทศนีย์ จินตกานนท์. 2543. Viscosupplementation. วารสารศูนย์การศึกษาแพทยศาสตร์ คลินิก โรงพยาบาลพระปกเกล้า 17: 80-92.
- (67) Sunthornsaj, N., et al., eds. 2008. MIMS Online Thailand (Beta) [Online]. Bangkok: CMPMedica. Available from: <http://www.mims.com/index.aspx#> [2008, June, 15].

- (68) Evans, C.H. 2005. Novel Biological Approaches to the Intra-Articular Treatment of Osteoarthritis. BioDrugs 19: 355-62.
- (69) Stitik, T.P., and Levy, J.A. 2006. Viscosupplementation (Biosupplementation) for Osteoarthritis. Am J Phys Med Rehabil 85 (Suppl): S32-S50.
- (70) Rastogi, S., Sharma, V.K., Chandra, R., and Sivaraman, S.T. 2005. Open Label Multicentre Trial on Safety and Efficacy of Intra-articular Hyaluronic acid in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A prospective study. JACM 6: 232-5.
- (71) Meiji Seika Kaisha. 2008. ADANT DISPO (Sodium hyaluronate intra-articular injection). Bangkok: Meiji Seika Kaisha. (package insert).
- (72) ROTTAPHARM. 2008. GO-ON: Product Information. Bangkok: ROTTAPHARM. (package insert).
- (73) Lee, D.C., Beak, S.H., Sohn, W.J., Shin, K.S., and Han, J.H. 2002. Effect of the Hyaluronic Acid on Osteoarthritis of the Knee [abstract]. J Korean Knee Soc 14: 213-21.
- (74) Roman, J.A., Chismol, J., Morales, M., and Donderis, J.L. 2000. Intra-articular Treatment with Hyaluronic Acid. Comparative Study of Hyalgan and Adant. Clin Rheumatol 19: 204-6.
- (75) Lee, P.B., et al. 2006. Comparison between high and low molecular weight hyaluronates in knee osteoarthritis patients: open-label, randomized, multicentre clinical trial. J Int Med Res 34: 77-87.
- (76) Petrella, R.J, Cogliano, A., and Decaria, J. 2008. Combining two hyaluronic acids in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin Rheumatol Jan 17 [InPress].
- (77) Waddell, D.D. 2007. Viscosupplementation with Hyaluroans for Osteoarthritis of the Knee. Drugs Aging 24: 629-42.
- (78) Kelly, M.A., Kurzweil, P.R., and Moskowitz, R.W. 2004. Intra-articular Hyaluronans in Knee Osteoarthritis: Rationale and Practical Considerations. Am J Orthop 33: 15-22.
- (79) Campbell, J., and Ruddock, B. 2007. Hyaluronic acid products for osteoarthritis of the knee. CPJ/RPC 140: 194-6.
- (80) Nestic, M., Harrison, B., and Haziza, P. 2005. Hylan G-F 20 (Synvisc): reported incidents of joint inflammation and pain. Cannadian Adverse Reaction Newsletter 15: 1.

- (81) Altman, R, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. Arthritis Rheum 29 (1986): 1039-49.
- (82) Takahashi, M., Naito, K., Abe, M., Sawada, T., and Nagano, A. 2004. Relationship between radiographic grading of osteoarthritis and the biochemical markers for arthritis in knee osteoarthritis. Arthritis Res Ther 6: R208-12.
- (83) คณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัด. 2550. แบบประเมินความเหมาะสมในการตั้งใช้ยา (DUE) ระบบ musculoskeletal และอื่นๆ. กรุงเทพมหานคร: โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า. (เอกสารไม่ตีพิมพ์).
- (84) กิตติกา กาญจนารัตนากร. 2542. การพิจารณาตัวอย่างและกำลังทดสอบ. ใน ชีระพร วุฒิยวนิช, นิมิตร มรกต, กิตติกา กาญจนารัตนากร (บรรณาธิการ), วิจัยทางการแพทย์ (Medical Research), หน้า 185-204. เชียงใหม่: กลางเวียงการพิมพ์.
- (85) นพดล พิมพ์จันทร์ และ อรุณ จิรวัดน์กุล. 2548. การวิเคราะห์โดยใช้หลักการ Principle of intention-to-treat analysis (ITT) ในการทดลองทางคลินิก. DMBNJ 1: 69-74.
- (86) Felson, D.T., et al. 1987. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. Arthritis Rheum. 30: 914-8.
- (87) Hooper, M.M., Holderbaum, D., and Moskowitz, R.W. 2005. Clinical and laboratory findings in osteoarthritis. In Koopman, W.J., Moreland, L.W, (eds), Arthritis and Allied Conditions: A textbook of Rheumatology. 15<sup>th</sup> ed. pp.2227-55. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- (88) World Health Organization. 2000. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 894: 1-253.
- (89) Sturmer, T., Gunther, K.P., and Brenner, H. 2000. Obesity, overweight and patterns of osteoarthritis: the Ulm Osteoarthritis Study. J Clin Epidemiol 53: 307-13.
- (90) Evans, R.M. 2003. Pain Management: Part 3 Management of Persistent Nonmalignant Pain. Chicago: Bodell Communication.
- (91) Altman, R., Brandt, K., Hochberg, M., and Moskowitz, R. 1996. Design and conduct of clinical trial in patients with osteoarthritis: recommendations from a task force of the Osteoarthritis Research Society. Osteoarthritis Cartilage 4: 217-43.
- (92) เสก อักษรานุเคราะห์. 2543. Modified WOMAC Scale for Knee Pain. เวชศาสตร์ฟื้นฟูสาร 9 : 82-5.



- (93) วิไล คูปต์น์รัตติชัยกุล. 2547. การศึกษาประสิทธิภาพของความร้อนสีในการรักษาผู้ป่วยโรค  
ข้อเข่าเสื่อม. วิทยานิพนธ์ปริญญาโทบริหารธุรกิจ. สาขาวิชาการพัฒนาสุขภาพ คณะ  
แพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.
- (94) บุญชม ศรีสะอาด. 2545. การวิจัยเบื้องต้น. กรุงเทพมหานคร: สุวีริยาสาส์น.
- (95) Nunnally, J.C. 1978. Psychometric theory. 2<sup>nd</sup> ed. New York: McGraw-Hill.



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาคผนวก

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ภาคผนวก ก

### ความหมายของนิยามคำศัพท์เพิ่มเติม

1. โรคข้อเสื่อมปฐมภูมิ (primary osteoarthritis) หมายถึง ข้อเสื่อมที่เกิดขึ้นเองโดยไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด (42)
2. โรคข้อเสื่อมทุติยภูมิ (secondary osteoarthritis) หมายถึง ข้อเสื่อมที่เกิดขึ้นจากสาเหตุต่างๆ ที่พบได้ชัดเจน เช่น การบาดเจ็บ (trauma) ความพิการแต่กำเนิด (congenital deformities) โรคข้ออักเสบ (inflammation joint disease) โรคเมแทบอลิก (systemic metabolic disease) หรือ ความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ (endocrine disorder) (3, 42)
3. เกณฑ์การวินิจฉัยโรคข้อเข่าเสื่อมตามเกณฑ์ American College of Rheumatology (ACR) (3, 81) หมายถึง ผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดง ดังนี้

- (1) มีอาการปวดข้อเข่า
- (2) ภาพถ่ายรังสีแสดง กระดูกงอก (osteophyte)
- (3) ร่วมกับ มีลักษณะดังต่อไปนี้สนับสนุน 1 ใน 3 ข้อ
  - อายุเกิน 50 ปี
  - อาการข้อฝืดในตอนเช้า ประมาณ 30 นาที
  - มีเสียงกรอบแกรบ (crepitus) ขณะเคลื่อนไหวเข่า

โดยเกณฑ์การวินิจฉัยนี้ มีความไว (Sensitivity) ร้อยละ 91 และความจำเพาะ (Specific) ร้อยละ 86

4. ระดับความรุนแรงของโรคข้อเสื่อมตามเกณฑ์ของ Kellgren & Lawrence (82) หมายถึง การจัดระดับความรุนแรงของโรคข้อเสื่อม โดยพิจารณาจากภาพถ่ายรังสี แบ่งได้เป็น 5 ระดับ (ระดับ 0-4) ตามขนาดของกระดูกงอก ดังนี้

**ระดับ 0**      ตรวจไม่พบกระดูกงอก (No features of osteoarthritis)

**ระดับ 1**      ตรวจพบกระดูกงอกแต่ยังไม่ชัดเจน (Minute osteophyte; doubtful significance)

**ระดับ 2**      ตรวจพบกระดูกงอกเกิดขึ้นเพียงเล็กน้อย อาจพบช่องข้อแคบลง (Minimal osteophyte, possible with narrow joint space)

**ระดับ 3**      ตรวจพบกระดูกงอกที่มีขนาดปานกลาง เห็นได้ชัด และพบช่องข้อแคบลง (Moderate or definite osteophyte with moderate joint space narrowing)

**ระดับ 4**      ตรวจพบกระดูกงอกที่มีขนาดใหญ่ และพบช่องข้อแคบลงอย่างเห็นได้ชัดเจน (Severe with large osteophyte and definite joint space narrowing)

5. แบบประเมินความเหมาะสมในการสั่งใช้ยา (DUE) กลุ่ม viscosupplementation หมายถึง แบบประเมินที่จัดทำขึ้นโดยคณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัด โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า เพื่อประเมินข้อบ่งใช้ในการสั่งใช้สารทดแทนน้ำไขข้อ (viscosupplementation) โดยแพทย์ผู้สั่งใช้จะเป็นผู้ประเมินข้อบ่งใช้เมื่อสั่งใช้แก่ผู้ป่วยในครั้งแรก (83)

6. ไม่ตอบสนองจากการรักษาด้วยยาตามเกณฑ์ในแบบประเมินความเหมาะสมในการสั่งใช้ยา (DUE) กลุ่ม viscosupplementation โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า หมายถึง

(1) อาการปวดข้อเข้าไม่ดีขึ้นภายหลังการรักษาอย่างต่อเนื่องด้วยยากลุ่มต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs: NSAIDs) หรือ ยากลุ่ม NSAIDs ที่เจาะจงยับยั้ง COX-2 (Specific COX-2 inhibitors) ในขนาดมาตรฐานเป็นเวลา 2 เดือน

(2) อาการปวดข้อเข้าไม่ดีขึ้นภายหลังการรักษาอย่างต่อเนื่องด้วยยากลุ่มรักษาตามอาการที่ออกฤทธิ์ช้า (Symptomatic Slow Acting Drugs in Osteoarthritis: SYSADOA) ได้แก่ ยากลูโคซามีนซัลเฟต (glucosamine sulfate) หรือ ไดอะเซอรีน (diacerein) ในขนาดมาตรฐานเป็นเวลา 3 เดือน (83)

ศูนย์วิทยุทรัพยากร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ภาคผนวก ข

### การทดสอบคุณภาพเครื่องมือในงานวิจัย

การวิจัยครั้งนี้เลือกใช้การประเมินสภาวะสุขภาพโรคข้อเข่าเสื่อม WOMAC เป็นตัววัดผลหลัก (primary outcome) ตามคำแนะนำของ OARSI ปี ค.ศ. 1996 (91) WOMAC ได้รับการแปลเป็นภาษาไทยโดย เสก อักษรานุเคราะห์ ในปี พ.ศ.2543 (92) ในลักษณะของ Likert Scale แต่อย่างไรก็ตาม ไม่สามารถนำมาปรับใช้ในการวิจัยนี้ได้ เนื่องจากการประเมินสภาวะโรค ในลักษณะ Likert Scale ไม่สามารถแยกแยะความแตกต่างได้ชัดเจนเมื่อเปรียบเทียบระหว่างข้อเข่าซ้ายและขวาของผู้ป่วยคนเดียวกัน จึงปรับไปใช้ WOMAC ในลักษณะของ Visual Analogue Scale (VAS) แทน ดังที่เคยใช้ในการศึกษาของ วิไล คุปต์นิริติศัยกุลในปี พ.ศ. 2547 (93) แต่เนื่องจากการศึกษาของวิไล คุปต์นิริติศัยกุล เป็น WOMAC ที่ประกอบด้วยเพียง 22 ข้อคำถาม (มีการตัดออก 2 ข้อคำถามตามค่าความความเชื่อมั่นที่ทดสอบได้ในกลุ่มตัวอย่างในการวิจัยนำร่อง)

WOMAC Index ที่จะใช้เป็นเครื่องมือในการเก็บข้อมูลวิจัยครั้งนี้ (ภาคผนวก ง) ได้มาจากการดัดแปลงโดยใช้ค่าแปลภาษาไทยทั้ง 24 ข้อคำถามของ Modified WOMAC Scale for Knee Pain ดังที่เสก อักษรานุเคราะห์ได้เสนอไว้ แต่เปลี่ยน Scale ในการวัดเป็น VAS ขนาด 100 มิลลิเมตรตามการศึกษาของวิไล คุปต์นิริติศัยกุล

ดังนั้น จึงจำเป็นต้องทดสอบหาความเชื่อมั่น (Reliability) ของเครื่องมือนี้ โดยแสดงผลในรูปของค่า “สัมประสิทธิ์แอลฟา” ( $\alpha$ -Coefficient) ตามวิธีของ Cronbach (94) นอกจากนี้ได้คำนวณหาค่าความแตกต่าง ( $\Delta$ ) ของค่าเฉลี่ยค่าคะแนนตามแบบประเมินสภาวะสุขภาพโรคข้อเสื่อม WOMAC ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยกรดไฮยาลูโรนิกชนิดน้ำหนักโมเลกุลต่ำและสูงเพื่อใช้เป็นตัวแปร (parameter) ในการคำนวณขนาดตัวอย่างต่อไป

#### ผลการศึกษา

##### 1. ค่าสัมประสิทธิ์แอลฟา (coefficient alpha หรือ cronbach coefficient)

ค่าสัมประสิทธิ์แอลฟาที่คำนวณได้จากกลุ่มตัวอย่างขนาด 30 คน มีค่าดังนี้

Reliability Statistics

Cronbach's Alpha	Cronbach's Alpha Based on Standardized Items	N of Items
.981	.981	24

Item-Total Statistics

	Scale Mean if Item Deleted	Scale Variance if Item Deleted	Corrected Item-Total Correlation	Squared Multiple Correlation	Cronbach's Alpha if Item Deleted
(1)pain1	1111.21	246035.000	.753	.981	.981
(2)pain2	1102.28	243412.889	.826	.987	.981
(3)pain3	1112.08	242249.661	.823	.970	.981
(4)pain4	1120.63	245046.296	.754	.915	.981
(5)pain5	1107.68	241306.659	.827	.977	.981
(6)stiff1	1109.95	241201.351	.821	.968	.981
(7)stiff2	1109.17	248289.790	.729	.972	.981
(8)func1	1101.34	242287.243	.807	.983	.981
(9)func2	1097.94	244434.253	.795	.978	.981
(10)func3	1099.85	240808.283	.857	.985	.980
(11)func4	1103.17	243575.993	.817	.972	.981
(12)func5	1105.45	244070.390	.810	.990	.981
(13)func6	1110.88	248150.697	.731	.975	.981
(14)func7	1099.56	243215.175	.815	.956	.981
(15)func8	1104.88	242177.990	.847	.959	.980
(16)func9	1106.48	242256.032	.866	.977	.980
(17)func10	1102.59	242090.881	.861	.975	.980
(18)func11	1108.37	242620.176	.886	.984	.980
(19)func12	1114.83	245210.605	.800	.980	.981
(20)func13	1108.53	239615.977	.935	.994	.980
(21)func14	1103.97	242363.788	.814	.966	.981
(22)func15	1106.52	240690.676	.908	.994	.980
(23)func16	1101.95	244305.295	.792	.990	.981
(24)func17	1114.56	242345.779	.841	.993	.981

Nunnally (95) ได้กล่าวถึงเกณฑ์ในการวิเคราะห์ข้อคำถามเพื่อตรวจสอบคุณภาพของเครื่องมือวิจัยทั่วไปว่า ควรพิจารณาจากค่าดังต่อไปนี้

1. ค่าความเชื่อมั่นของเครื่องมือ (Cronbach's Alpha หรือ  $\alpha$ -Coefficient) ควรจะมีค่า  $> 0.7$

2. ค่าความสัมพันธ์ระหว่างคะแนนของข้อคำถามแต่ละข้อกับคะแนนรวมในสเกลที่คำนวณจากข้อคำถามอื่นๆ ในชุดนั้น (Corrected Item-Total Correlation) ควรมีค่า  $\geq 0.3$

3. ค่าระดับความเชื่อมั่นของเครื่องมือที่เหลือหลังจากมีการตัดข้อคำถามในบรรทัดนี้ออกไป (Cronbach's Alpha if item deleted) ไม่ควรมีค่าสูงกว่าค่า Cronbach's Alpha รวมโดยข้อคำถามใด มีคุณสมบัติไม่ครบเกณฑ์ทั้ง 3 ข้อ จะคัดเลือกรออกจากเครื่องมือวัด

เมื่อพิจารณาจากค่าที่คำนวณได้ พบว่า การทดสอบเครื่องมือในงานวิจัยครั้งนี้ มีค่าความเชื่อมั่นของเครื่องมือ (Cronbach's Alpha) มีเท่ากับ 0.981 และทุกข้อคำถามมีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์ในการตรวจสอบคุณภาพของเครื่องมือวัดดังที่ได้กล่าวไว้ข้างต้น

ดังนั้น จึงสามารถใช้ข้อคำถามทั้ง 24 ข้อเป็นเครื่องมือในการเก็บข้อมูลวิจัยได้

## 2. ความแตกต่าง ( $\Delta$ ) ของค่าเฉลี่ยค่าคะแนนตามแบบประเมินสภาวะสุขภาพโรคข้อเข่าเสื่อม WOMAC ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย LMW IA-HA และ HMW IA-HA

แบบประเมินสภาวะสุขภาพโรคข้อเข่าเสื่อม (WOMAC) ประกอบด้วย คำถาม 24 ข้อ โดย 1 ข้อ มีคะแนนเต็ม 100 คะแนน (มิลลิเมตร)

การวิเคราะห์ข้อมูลครั้งนี้ ค่าคะแนนที่ได้จากกลุ่มตัวอย่าง จะถูกแปลงค่ากลับให้มีคะแนนเต็มเป็น 100 คะแนน (หรือ 100 มิลลิเมตรของ VAS) เพื่อความสะดวกในการนำข้อมูลไปเปรียบเทียบกับงานวิจัยอื่น

- ค่าคะแนนตามแบบประเมินสภาวะสุขภาพโรคข้อเข่าเสื่อม WOMAC ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย LMW IA-HA จำนวน 15 คน

### Statistics

TotalScore_2400		
N	Valid	15
	Missing	0
Mean		1352.40
Median		1383.00
Mode		940
Std. Deviation		468.747
Minimum		446
Maximum		2091

- ค่าคะแนนตามแบบประเมินสภาวะสุขภาพโรคข้อเข่าเสื่อม WOMAC ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย HMW IA-HA จำนวน 15 คน

### Statistics

TotalScore_2400		
N	Valid	15
	Missing	0
Mean		957.50
Median		975.00
Mode		247 <sup>a</sup>
Std. Deviation		494.886
Minimum		247
Maximum		1870

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown

จะเห็นได้ว่า

▪ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย LMW IA-HA (N = 15)  
 คะแนนเต็ม 2400 คะแนน กลุ่มตัวอย่างมีค่าเฉลี่ยคะแนนการประเมิน 1352.40 คะแนน  
 คะแนนเต็ม 100 คะแนน กลุ่มตัวอย่างมีค่าเฉลี่ยคะแนนการประเมิน  $(1352.40 \times 100)/2400$   
 = 56.35 คะแนน

▪ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย HMW IA-HA (N = 15)  
 คะแนนเต็ม 2400 คะแนน กลุ่มตัวอย่างมีค่าเฉลี่ยคะแนนการประเมิน 957.50 คะแนน  
 คะแนนเต็ม 100 คะแนน กลุ่มตัวอย่างมีค่าเฉลี่ยคะแนนการประเมิน  $(957.50 \times 100)/2400$   
 = 39.90 คะแนน

จะได้  $\Delta = 56.35 - 39.90 = 16.45$  มิลลิเมตร

ดังนั้น ในการวิจัยครั้งนี้ เลือกใช้ค่า  $\Delta = 16.45$  มิลลิเมตร ในการคำนวณขนาดตัวอย่าง

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## ภาคผนวก ก

## แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (Patient Profile)

รหัสผู้ป่วย □□

วันที่เข้าร่วมการวิจัย ..... แพทย์..... Ortho สาย A B C D

เมื่อแรกรับ น้ำหนัก ..... กก. ส่วนสูง ..... ซม. BMI ..... กก./เมตร<sup>2</sup>

การรักษา ที่ได้รับ	ติด code การรักษาที่ให้แก่ข้อเข่าซ้าย
	ติด code การรักษาที่ให้แก่ข้อเข่าขวา

## ส่วนที่ 1 : ข้อมูลทั่วไป

- 1.เพศ (1) ชาย (2) หญิง
- 2.อายุ ..... ปี
- 3.สถานภาพ (1) โสด (2) สมรส  
(3) หม้าย (4) แยกกันอยู่ หรือ หย่าร้าง
- 4.การศึกษาสูงสุด  
(1) ไม่ได้เรียน อ่านไม่ออก (2) ไม่ได้เรียน แต่อ่านออก  
(3) ประถมศึกษา (4) มัธยมศึกษาตอนต้น  
(5) มัธยมศึกษาตอนปลาย (6) อนุปริญญา  
(7) ปริญญาตรี หรือ เทียบเท่า (8) ปริญญาโท/เอก หรือเทียบเท่า  
(9) อื่นๆ .....
- 5.อาชีพปัจจุบัน  
(1) ไม่ได้ทำงาน (2) รัฐวิสาหกิจ  
(3) รับจ้าง (4) ค้าขาย  
(5) รับราชการ (6) อื่นๆ .....
- 6.รายได้ต่อเดือน  
(1) ไม่มีรายได้ (2) ต่ำกว่า 5,000 บาท  
(3) 5,001 – 10,000 บาท (4) 10,001 – 15,000 บาท  
(5) 15,001 – 20,000 บาท (6) 20,001-30,000 บาท  
(7) มากกว่า 30,000 บาท

## 7.สิทธิในการรักษา

- (1) จ่ายเอง (2) เบิกได้  
 (3) ฟรี .....  
 (4) อื่นๆ .....

## 8.ระยะเวลาในการเป็นโรคข้อเข่าเสื่อม

ข้อเข่า ข้างซ้าย ..... ปี ข้อเข่า ข้างขวา ..... ปี

## 9.ระดับความรุนแรงของโรคเมื่อประเมินจากภาพถ่ายรังสีตามเกณฑ์ของ Kellgren &amp; Lawrence

## Criteria

ข้อเข่า ข้างซ้าย	Grade	2	3
ข้อเข่า ข้างขวา	Grade	2	3

วันที่ประเมินผลภาพถ่ายรังสี

...../...../.....

## 11. โรคอื่นที่เป็นร่วม

- (1) ความดันโลหิตสูง (2) โรคไต  
 (3) เบาหวาน (4) กระดูกพรุน  
 (5) ระบบหลอดเลือดและหัวใจ (6) ระดับไขมันผิดปกติในเลือด  
 (7) ระบบทางเดินอาหาร (8) อื่นๆ ระบุ .....

## ส่วนที่ 2 ประวัติการรักษาด้วยยาก่อนหน้าที่จะเข้าร่วมการวิจัย

วันเดือนปี ที่สั่งใช้ยา	ชื่อยา (Generic Name)	ขนาดและวิธีใช้ยา (Dosage Regimen)	วัน เดือน ปี ที่เริ่มต้นหยุดยา	วัน เดือน ปีที่ครบ กำหนด washout

โดยสรุป ผู้ป่วย สามารถเข้าสู่ สัปดาห์ที่ 1 ของการรักษา ได้ วันที่ ...../...../.....

ส่วนที่ 3 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

	Normal Range	Week 0	Week 6
Date			
<b>Renal Function Test</b>			
Creatinine	0.51 - 0.95 mg/dl		
BUN	6 - 20 mg/dl		
<b>Hematology</b>			
WBC	3.8 - 9.4 x 10 <sup>3</sup> /μl		
Hemoglobin	11.6 - 14.6 g/dl		
Hematocrit	34.9 - 44.1 %		
Neutrophil	35.6 - 70.5 %		
Lymphocyte	21.1 - 50.4 %		
Monocyte	2.3 - 11.1 %		
Eosinophil	1 - 11.8 %		
Basophil	0.8 - 1.6 %		
MCV	78.8 - 97.6 fl		
MCH	25.9 - 32.7 pg		
MCHC	31.9 - 34.5 g/dl		
RDW	10.8 - 14 %		
Platelet count	156 - 393 x 10 <sup>3</sup> /μl		
MPV	6.5 - 9.5 fl		
RBC	3.5 - 4.86 x 10 <sup>6</sup> /μl		
<b>Liver Function Test</b>			
AST	0 - 31 U/L		
AST	0 - 31 U/L		
Alkaline phosphatase	35 - 104 U/L		

ที่มา: แผนกชีวเคมี กองพยาธิวิทยา โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า



ภาคผนวก ง  
แบบประเมินสภาวะสุขภาพโรคข้อเข่าเสื่อม

โปรดกาเครื่องหมาย X บนเส้นให้ตรงกับอาการของท่าน ภายใน 48 ชั่วโมงที่ผ่านมา โดยประเมินอาการในข้อเข่าซ้ายและขวาแยกกัน


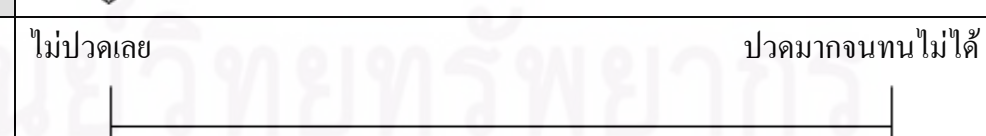
<b>ส่วนที่ 1 อาการปวดข้อ</b>	
ระดับอาการปวดข้อของท่าน เมื่อทำกิจกรรมเหล่านี้ มีมาก-น้อย เพียงใด ?	

**คำชี้แจง:** ระดับความปวด (0-100 มิลลิเมตร) โดย 0 หมายถึง ไม่ปวดเลย และ 100 หมายถึง ปวดมากจนทนไม่ได้

**1.ปวดขณะเดินบนพื้นราบ**

<b>ข้อเข่า ซ้าย</b>	ไม่ปวดเลย		100	ปวดมากจนทนไม่ได้
<b>ข้อเข่า ขวา</b>	ไม่ปวดเลย		100	ปวดมากจนทนไม่ได้

**2.ปวดขณะขึ้นลงบันได**

<b>ข้อเข่า ซ้าย</b>	ไม่ปวดเลย		100	ปวดมากจนทนไม่ได้
<b>ข้อเข่า ขวา</b>	ไม่ปวดเลย		100	ปวดมากจนทนไม่ได้

## 3.ปวดข้อขณะนอนบนเตียงในตอนกลางคืน

ข้อเท้า ซ้าย	ไม่ปวดเลย	ปวดมากจนทนไม่ได้
	0	100
ข้อเท้า ขวา	ไม่ปวดเลย	ปวดมากจนทนไม่ได้
	0	100

## 4. ปวดข้อขณะพัก

ข้อเท้า ซ้าย	ไม่ปวดเลย	ปวดมากจนทนไม่ได้
	0	100
ข้อเท้า ขวา	ไม่ปวดเลย	ปวดมากจนทนไม่ได้
	0	100

## 5.ปวดข้อขณะยืนลงน้ำหนัก

ข้อเท้า ซ้าย	ไม่ปวดเลย	ปวดมากจนทนไม่ได้
	0	100
ข้อเท้า ขวา	ไม่ปวดเลย	ปวดมากจนทนไม่ได้
	0	100

## ส่วนที่ 2 อาการข้อฝืด

ระดับความรุนแรงของอาการข้อฝืด มีมาก-น้อยเพียงใด ?

คำชี้แจง: ระดับอาการข้อฝืด (0-100 มิลลิเมตร) โดย 0 หมายถึง ไม่มีอาการฝืดเลย และ 100 หมายถึง ฝืดมากที่สุด

## 6. ข้อผิดพลาดเมื่อตื่นนอนตอนเช้า

ข้อเข้า ชาย	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span>ไม่ผิดพลาด</span> <span>ผิดพลาดที่สุด</span> </div> <div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; width: 100%; height: 10px;"></div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"> <span>0</span> <span>100</span> </div>
ข้อเข้า ขวา	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span>ไม่ผิดพลาด</span> <span>ผิดพลาดที่สุด</span> </div> <div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; width: 100%; height: 10px;"></div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"> <span>0</span> <span>100</span> </div>

## 7. ข้อผิดพลาดขณะเปลี่ยนอิริยาบถระหว่างวัน เช่น นั่ง นอน พักผ่อน

ข้อเข้า ชาย	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span>ไม่ผิดพลาด</span> <span>ผิดพลาดที่สุด</span> </div> <div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; width: 100%; height: 10px;"></div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"> <span>0</span> <span>100</span> </div>
ข้อเข้า ขวา	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span>ไม่ผิดพลาด</span> <span>ผิดพลาดที่สุด</span> </div> <div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; width: 100%; height: 10px;"></div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"> <span>0</span> <span>100</span> </div>

## ส่วนที่ 3 ความสามารถในการใช้งานของข้อ

ความสามารถในการใช้งานของข้อ เมื่อกระทำการกิจกรรมต่างๆ เป็นอย่างไรบ้าง ?

คำชี้แจง: ความสามารถในการใช้งานของข้อ (0-100 มิลลิเมตร) โดย 0 หมายถึง ทำได้ดีมาก และ 100 หมายถึง ไม่สามารถทำการกิจกรรมนั้นๆ ได้

## 8. เดินลงบันได

ข้อเข้า ชาย	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span>ทำได้ดีมาก</span> <span>ไม่สามารถทำได้</span> </div> <div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; width: 100%; height: 10px;"></div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"> <span>0</span> <span>100</span> </div>
ข้อเข้า ขวา	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span>ทำได้ดีมาก</span> <span>ไม่สามารถทำได้</span> </div> <div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; width: 100%; height: 10px;"></div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"> <span>0</span> <span>100</span> </div>

## 9. เดินขึ้นบันได

ข้อเข้า ชาย	ทำได้ดีมาก	ไม่สามารถทำได้
	0	100
ข้อเข้า ขวา	ทำได้ดีมาก	ไม่สามารถทำได้
	0	100

## 10. ลูกยืนจากท่านั่ง

ข้อเข้า ชาย	ทำได้ดีมาก	ไม่สามารถทำได้
	0	100
ข้อเข้า ขวา	ทำได้ดีมาก	ไม่สามารถทำได้
	0	100

## 11. ขณะยืน

ข้อเข้า ชาย	ทำได้ดีมาก	ไม่สามารถทำได้
	0	100
ข้อเข้า ขวา	ทำได้ดีมาก	ไม่สามารถทำได้
	0	100

## 12. ก้มตัว

ข้อเข้า ชาย	ทำได้ดีมาก	ไม่สามารถทำได้
	0	100
ข้อเข้า ขวา	ทำได้ดีมาก	ไม่สามารถทำได้
	0	100

## 13. เดินบนพื้นราบ

ข้อเข้า ชาย	ทำได้ดีมาก	ไม่สามารถทำได้
	0	100
ข้อเข้า ขวา	ทำได้ดีมาก	ไม่สามารถทำได้
	0	100

## 14. ขึ้น-ลงรถ

ข้อเข้า ชาย	ทำได้ดีมาก	ไม่สามารถทำได้
	0	100
ข้อเข้า ขวา	ทำได้ดีมาก	ไม่สามารถทำได้
	0	100

## 15. ไปซื้อของ

ข้อเข้า ชาย	ทำได้ดีมาก	ไม่สามารถทำได้
	0	100
ข้อเข้า ขวา	ทำได้ดีมาก	ไม่สามารถทำได้
	0	100

## 16. ใส่กางเกง

ข้อเข้า ชาย	ทำได้ดีมาก	ไม่สามารถทำได้
	0	100
ข้อเข้า ขวา	ทำได้ดีมาก	ไม่สามารถทำได้
	0	100



## 17. ลูกจากเตียง

ข้อเข้า ชาย	ทำได้ดีมาก	ไม่สามารถทำได้
	0	100
ข้อเข้า ขวา	ทำได้ดีมาก	ไม่สามารถทำได้
	0	100

## 18. ถอดกางเกง

ข้อเข้า ชาย	ทำได้ดีมาก	ไม่สามารถทำได้
	0	100
ข้อเข้า ขวา	ทำได้ดีมาก	ไม่สามารถทำได้
	0	100

## 19. นอนบนเตียง

ข้อเข้า ชาย	ทำได้ดีมาก	ไม่สามารถทำได้
	0	100
ข้อเข้า ขวา	ทำได้ดีมาก	ไม่สามารถทำได้
	0	100

## 20. ลูกเข้า-ออกจากเตียง

ข้อเข้า ชาย	ทำได้ดีมาก	ไม่สามารถทำได้
	0	100
ข้อเข้า ขวา	ทำได้ดีมาก	ไม่สามารถทำได้
	0	100

## 21. นั่ง

ข้อเข้า ชาย	ทำได้ดีมาก	ไม่สามารถทำได้
	0	100
ข้อเข้า ขวา	ทำได้ดีมาก	ไม่สามารถทำได้
	0	100

## 22. ลูกเข่าออกส้วม

ข้อเข้า ชาย	ทำได้ดีมาก	ไม่สามารถทำได้
	0	100
ข้อเข้า ขวา	ทำได้ดีมาก	ไม่สามารถทำได้
	0	100

## 23. ทำงานบ้านหนัก ๆ

ข้อเข้า ชาย	ทำได้ดีมาก	ไม่สามารถทำได้
	0	100
ข้อเข้า ขวา	ทำได้ดีมาก	ไม่สามารถทำได้
	0	100

## 24. ทำงานบ้านเบา ๆ

ข้อเข้า ชาย	ทำได้ดีมาก	ไม่สามารถทำได้
	0	100
ข้อเข้า ขวา	ทำได้ดีมาก	ไม่สามารถทำได้
	0	100

ดัดแปลงจาก (1) เสก อักษรานุเคราะห์. 2543. Modified WOMAC Scale for Knee Pain. เวชศาสตร์ฟื้นฟูสาร 9 : 82-5.

(2) วิไล คุณัตน์นริศดิษฐ์กุล. 2547. การศึกษาประสิทธิภาพของความร้อนลึกในการรักษาผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม. วิทยานิพนธ์ปริญญาโทมหาบัณฑิต. สาขาวิชาการพัฒนาลูกสุขภาพ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.

ภาคผนวก จ

แบบประเมินสภาพทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย (Patient Global Assessment)

ท่านมีความคิดเห็นอย่างไรต่อสภาพโดยทั่วไปของอาการที่ข้อเข้าของท่าน  
 ภายใน 48 ชั่วโมงที่ผ่านมา  
 โปรดตอบคำถาม เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการประเมินผลการรักษา

**คำชี้แจง:** โปรดกาเครื่องหมาย X บนเส้นเพื่อแสดงถึงอาการที่ปรากฏในตัวท่าน

เมื่อ 0 หมายถึง สภาพโดยทั่วไป ดีมาก  
 100 หมายถึง สภาพโดยทั่วไป แย่มาก

<b>ข้อเข้า ซ้าย</b>	ดีมาก   _____   0 <span style="float: right;">100</span>   แย่มาก
<b>ข้อเข้า ขวา</b>	ดีมาก   _____   0 <span style="float: right;">100</span>   แย่มาก

ศูนย์วิทยุทรัพยากร  
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

😊😊 ขอขอบพระคุณที่ท่านกรุณาเสียสละเวลาตอบแบบสอบถาม 😊😊

ภาคผนวก ฉ

การประเมินผลการรักษาในภาพรวมโดยแพทย์ผู้ตรวจ (Physician Global Assessment)

ท่านมีความเห็นอย่างไรต่อสภาพอาการโดยทั่วไปที่ปรากฏในข้อเข้าของผู้ป่วย  
โปรดประเมินอาการในข้อเข้าซ้ายและขวาแยกกัน

คำชี้แจง: โปรดกาเครื่องหมาย X ลงบนเส้นข้างล่างนี้ เพื่อแสดงถึงอาการที่ปรากฏในผู้ป่วยจาก  
การประเมินด้วยความเห็นของท่าน

เมื่อ 0 คือ สภาพอาการโดยทั่วไป ดีมาก  
100 คือ สภาพอาการโดยทั่วไป แย่มาก

<b>ข้อเข้า ซ้าย</b>	ดีมาก	-----	แย่มาก
	0		100
<b>ข้อเข้า ขวา</b>	ดีมาก	-----	แย่มาก
	0		100

ลงชื่อ .....แพทย์ผู้ประเมิน

ศูนย์วิทยุทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

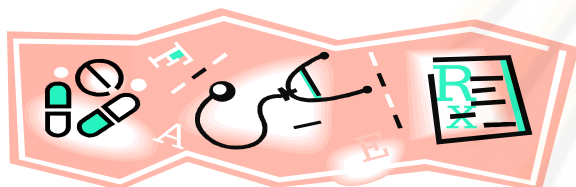
☺☺ ขอขอบพระคุณที่ท่านกรุณาเสียสละเวลาตอบแบบสอบถาม ☺☺

ภาคผนวก ช  
สมุดบันทึกการใช้ยาระงับปวด

คำแนะนำ

รหัสผู้ป่วย

แพทย์ผู้รักษา .....



โครงการวิจัยเรื่อง

การเปรียบเทียบประสิทธิผลของกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อ  
ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำและสูงในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม

- 1 เมื่อมีอาการปวดข้อเข่า ท่านสามารถ
  - รับประทานยาพาราเซตามอล ขนาด 500 มิลลิกรัม เพื่อบรรเทาอาการปวดได้ ครั้งละ 1-2 เม็ด ทุก 4-6 ชั่วโมง แต่ไม่เกิน 8 เม็ดต่อวัน หรือ
  - ทายา PMK balm บริเวณข้อเข่าที่มีอาการปวดได้ วันละ 2-4 ครั้ง
- 2 กรุณานำบันทึก จำนวนเม็ดยาพาราเซตามอล ที่ท่านรับประทาน และเวลาที่ทายา PMK balm ในแต่ละวัน เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการประเมินผลการรักษาของแพทย์
- 3 กาเครื่องหมาย ✓ ในช่อง “ข้อเข่าที่มีอาการปวด” ซึ่งเป็นสาเหตุให้ท่านต้องรับประทานยา หรือ ทายา เพื่อบรรเทาอาการ
- 4 ในระหว่างการรักษาด้วยยาฉีดเข้าข้อเข่า ขอให้ท่าน หยุดการรับประทานยา หรือ หยุดการใช้ยาทา แก้ปวดข้อเข่าชนิดอื่นๆ ที่นอกเหนือไปจากยาที่แพทย์สั่งใช้ เพื่อป้องกันผลรบกวนต่อยาฉีดเข้าข้อที่ใช้รักษา
- 5 โปรดนำสมุดบันทึกนี้ ติดตัวมาด้วยทุกครั้งเมื่อมาพบแพทย์ เพื่อใช้เป็นข้อมูลประกอบการประเมินผลการรักษา

😊 ขอขอบคุณที่ท่านให้ความร่วมมือ 😊

ในการบันทึกข้อมูลเพื่อใช้ประกอบการประเมินผลการรักษา



**ภาคผนวก ข**  
**แบบบันทึกข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์โดยเภสัชกรผู้วิจัย**

Left Knee		Right Knee	
<input type="checkbox"/> LMW	<input type="checkbox"/> HMW	<input type="checkbox"/> LMW	<input type="checkbox"/> HMW
<p>● <b>Local Effect</b></p> <p><input type="checkbox"/> อาการปวดชั่วคราว หลังฉีดยา แล้วหายไป</p> <p><input type="checkbox"/> อาการบวม แดง ร้อน และตึงบริเวณที่ฉีดยา โดยมีอาการคงอยู่ ..... วันภายหลังการฉีดยา</p> <p><input type="checkbox"/> อาการบวม เนื่องจากการติดเชื้อบริเวณที่ฉีด</p> <p><input type="checkbox"/> น้ำซึมซ่าน (effusion) ภายหลังการฉีด</p> <p><input type="checkbox"/> อื่นๆ</p>		<p>● <b>Local Effect</b></p> <p><input type="checkbox"/> อาการปวดชั่วคราว หลังฉีดยา แล้วหายไป</p> <p><input type="checkbox"/> อาการบวม แดง ร้อน และตึงบริเวณที่ฉีดยา โดยมีอาการคงอยู่ ..... วันภายหลังการฉีดยา</p> <p><input type="checkbox"/> อาการบวม เนื่องจากการติดเชื้อบริเวณที่ฉีด</p> <p><input type="checkbox"/> น้ำซึมซ่าน (effusion) ภายหลังการฉีด</p> <p><input type="checkbox"/> อื่นๆ</p>	
<p>● <b>Systemic Effect</b></p>			<p><input type="checkbox"/> อื่นๆ</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>
<input type="checkbox"/> ผื่น บริเวณ .....	<input type="checkbox"/> ลมพิษ บริเวณ .....	<input type="checkbox"/> คัน บริเวณ .....	
<input type="checkbox"/> ไข้	<input type="checkbox"/> คลื่นไส้	<input type="checkbox"/> ปวดศีรษะ	
<input type="checkbox"/> วิงเวียน	<input type="checkbox"/> สั่น	<input type="checkbox"/> ตะคริว	
<input type="checkbox"/> ชูซ่าตามตัว	<input type="checkbox"/> แขนขาบวม	<input type="checkbox"/> อ่อนเปลี้ย	
<input type="checkbox"/> หายใจขัด	<input type="checkbox"/> ร้อนวูบวาบ	<input type="checkbox"/> หน้าบวมเห่อ	

บันทึกเพิ่มเติม:

.....

.....

.....

.....

**ภาคผนวก ๓**  
**แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากยา**  
**ตามเกณฑ์ Naranjo's algorithm**

รหัสผู้ป่วย  อายุ ..... ปี

แพทย์ผู้รักษา ..... Ortho สาย A B C D

ยาที่สงสัย  LMW  HMW

อาการ .....

ระยะเวลาที่เกิดหลังได้รับยา .....

คำถาม	ใช่	ไม่ใช่	ไม่ทราบ
1. เคยมีสรุปหรือรายงานการปฏิกริยานี้มาแล้วหรือไม่	+1	0	0
2. อาการไม่พึงประสงค์นี้เกิดขึ้นภายหลังจากได้รับยาที่คิดว่า เป็นสาเหตุหรือไม่	+2	-1	0
3. อาการไม่พึงประสงค์นี้ดีขึ้นเมื่อหยุดยาดังกล่าว หรือเมื่อให้ ยาต้านที่จำเพาะเจาะจง (specific antagonist) หรือไม่	+1	0	0
4. อาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเกิดขึ้นอีกเมื่อเริ่มให้ยาใหม่ หรือไม่	+2	-1	0
5. ปฏิกริยาที่เกิดขึ้นสามารถเกิดจากสาเหตุอื่น (นอกเหนือจาก ยา) ของผู้ป่วยได้หรือไม่	-1	+2	0
6. ปฏิกริยาดังกล่าวเกิดขึ้นอีก เมื่อให้ยาหลอกหรือไม่	-1	+1	0
7. สามารถตรวจวัดปริมาณยาได้ในเลือด (หรือของเหลวอื่น) ในปริมาณความเข้มข้นที่เป็นพิษหรือไม่	+1	0	0
8. ปฏิกริยารุนแรงขึ้น เมื่อเพิ่มขนาดยาหรือลดความรุนแรงลง เมื่อลดขนาดยาหรือไม่	+1	0	0
9. ผู้ป่วยเคยมีปฏิกริยาที่เหมือนหรือคล้ายคลึงกันนี้มาก่อน ใน การได้รับยารั้งก่อน ๆ หรือไม่	+1	0	0
10. อาการไม่พึงประสงค์นี้ ได้รับการยืนยันโดยหลักฐานที่ เป็นรูปธรรม (objective evidence)หรือไม่	+1	0	0
รวม			

ระดับคะแนน

คะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 9

Definite (ใช่แน่)

คะแนนเท่ากับ 5-8

Probable (ใช่)

คะแนนเท่ากับ 1-4

Possible (อาจจะใช่)

คะแนนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 0

Doubtful (น่าสงสัย)

**ที่มา:** ภาคผนวก 5 Naranjo's algorithm: สำหรับประเมินความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์กับยาที่สงสัย.[homepage on the Internet]. กรุงเทพฯ: ศูนย์ติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา.[updated unknown; cited 2007 Oct 1]. Available from: <http://www.fda.moph.go.th/fda-net/HTML/PRODUCT/APR/arv/appen5.html>





ภาคผนวก ญ  
เอกสารเผยแพร่ความรู้แก่ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# การฉีดน้ำไขข้อเทียม



เอกสารเผยแพร่ความรู้แก่ผู้ป่วย  
สัปดาห์ที่ 1  
โครงการวิจัยเรื่อง  
การเปรียบเทียบประสิทธิผลของกรดไฮยาลูโรนิก  
ชนิดฉีดเข้าข้อที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำและสูง

## น้ำไขข้อ คืออะไร

น้ำไขข้อ จะพบได้ทั่วไปในทุกข้อโดยเฉพาะข้อใหญ่  
ในตำแหน่งต่างๆของร่างกาย **ซึ่งส่วนประกอบสำคัญคือ**

### กรดไฮยาลูโรนิก (Hyaluronic acid)

กรดไฮยาลูโรนิก เป็นสารที่มี  
ลักษณะเหนียวและมีความยืดหยุ่นสูง  
ทำให้ข้อต่างๆโดยเฉพาะผิวกระดูกข้อเข้า



ไม่ได้รับแรงกดหรือแรงกระแทกมากเวลาคนเราเดินหรือวิ่ง

นอกจากนั้น กรดไฮยาลูโรนิกยังช่วยหล่อลื่นที่ผิว  
กระดูกอ่อนเวลาวิ่งหรือเหยียดหัวเข่า การเสียดสีที่ผิว  
กระดูกจะน้อยลง ทำให้กระดูกอ่อนผุกร่อนลดน้อยลงตามไป  
ด้วย ส่งผลให้ข้อเข้าอักเสบ ปวด บวม แดง ร้อนน้อยลง  
เช่นกัน

## เมื่อเป็นโรคข้อเข่าเสื่อม

### สภาพของน้ำไขข้อเป็นอย่างไร?

ในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม องค์ประกอบที่สำคัญของ  
น้ำไขข้อ ได้แก่ **กรดไฮยาลูโรนิก จะมีปริมาณความเข้มข้นและ  
น้ำหนักโมเลกุลน้อยกว่าคนปกติ** ทำให้คุณสมบัติในการ  
ปกป้องข้อและคุณสมบัติในด้านความยืดหยุ่นและการหล่อลื่น  
ข้อเสียไป

ผลจากการเสียดสีของน้ำไขข้อ จะทำให้เพิ่มการ  
ทำลายของข้อ เป็นสาเหตุของอาการปวดและข้อไม่สามารถ  
เคลื่อนไหวได้ตามปกติ

## น้ำไขข้อเทียม

### วิวัฒนาการการรักษาใหม่ของโรคข้อเข่าเสื่อม

นักวิทยาศาสตร์พยายามค้นหาวิธีที่จะชะลอการ  
ลดลงของน้ำไขข้อ เนื่องจากหากในข้อเข่ายังมีน้ำไขข้ออยู่จะ  
เป็นประโยชน์อย่างมากในการป้องกันและช่วยชะลอความเสื่อม  
ของข้อเข้าได้

ความพยายามของนักวิทยาศาสตร์ได้เริ่มต้นเมื่อ  
ประมาณ 30 ปีมาแล้ว ในที่สุดความพยายามก็ประสบ  
ผลสำเร็จโดยในช่วงปี ค.ศ.1997-2004 มีการพัฒนาคุณภาพ  
ของน้ำไขข้อเทียมได้ใกล้เคียงธรรมชาติมากขึ้น โดยผลิตจาก  
สารธรรมชาติ เช่น หงอนไก่ (Rooster Combs) หรือ หมัก  
มาจากแบคทีเรีย (Fermentation from Bacteria) และเริ่ม  
ใช้กันอย่างแพร่หลายในอเมริกาเหนือ แคนาดาและยุโรป



ศูนย์เวชศาสตร์รักษาโรค  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



# ข้อเข่าเสื่อม



เอกสารเผยแพร่ความรู้แก่ผู้ป่วย  
สัปดาห์ที่ 2

โครงการวิจัยเรื่องการเปรียบเทียบประสิทธิผลของ  
กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำและสูง

## ข้อเข่าเสื่อม

โรคข้อเข่าเสื่อม เป็นโรคที่มีกพบในวัยกลางคน  
จนถึงวัยสูงอายุ พบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย



เป็นโรคของข้อเข่าที่เกิดจากการเสื่อมของกระดูก  
อ่อนข้อต่อ การเปลี่ยนแปลงที่เกิดจากกระบวนการเสื่อม  
จะไม่สามารถกลับสู่สภาพเดิมและจะทวีความรุนแรงขึ้น  
ตามลำดับ มีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่ส่วนอื่นๆของ  
ข้อเข่าและทำให้เกิดอาการปวดเข่า

## ประเภทของข้อเข่าเสื่อม

อาจแบ่งได้เป็น 2 ประเภทใหญ่ๆ คือ

1. ข้อเข่าเสื่อมปฐมภูมิ คือ ไม่ทราบสาเหตุแน่นอน
2. ข้อเข่าเสื่อมทุติยภูมิ คือ มีสาเหตุมาจากการบาดเจ็บ การ  
ติดเชื้ การอักเสบของข้อ ความผิดปกติของต่อมไร้ท่อและ  
โรคทางระบบเมตาบอลิก เช่น โรคเก๊าท์ เป็นต้น

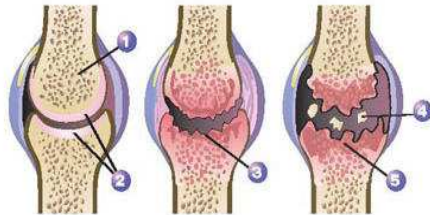
## ปัจจัยเสี่ยงที่ก่อให้เกิดโรคข้อเข่าเสื่อม

1. อายุที่เพิ่มขึ้น การเสื่อมของกระดูกอ่อนเกิดขึ้น  
แบบค่อยเป็นค่อยไป โดยอาการจะเด่นชัดเมื่ออายุมากขึ้น
2. โรคอ้วน น้ำหนักตัวที่มากขึ้นทำให้ข้อต้องรับ  
น้ำหนักมากกว่าธรรมดา ข้อจึงเสื่อมเร็วกว่าปกติ
3. ความหนาแน่นของกระดูกลดลง เมื่ออายุมาก  
ขึ้นจึงเป็นสาเหตุให้ความแข็งแรงของกระดูกลดลง ทำให้  
เกิดภาวะเสื่อมได้ง่ายโดยเฉพาะในเพศหญิงที่อายุ 45 ปีขึ้นไป  
หรือหลังหมดประจำเดือน
4. อาชีพที่ต้องยืนเดินเป็นประจำเป็นเวลานาน  
มีผลเพิ่มแรงกดในข้อเข่า เป็นเหตุให้กระดูกอ่อนแตกหรือ  
เสื่อมสภาพ
5. การบาดเจ็บ ผู้ที่เป็นนักกีฬาหรือได้รับอุบัติเหตุ  
บางอย่าง เช่น นักฟุตบอล จะมีข้อเข่าเสื่อมเร็วกว่าปกติ
6. กรรมพันธุ์ บางรายมีกระดูกอ่อนที่ผิดปกติมา  
แต่กำเนิด ทำให้มีการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติและเกิดอาการ  
ข้อเสื่อมชัดเจนเมื่ออายุมากขึ้น



## การเปลี่ยนแปลงในข้อเข่าเมื่อเป็นโรคข้อเข่าเสื่อม

ความหนาของกระดูกอ่อนบางลง และสึกกร่อน ขอบกระดูกหนาตัวขึ้น เชื้อหุ้มข้อหนาตัว มีของเหลวเพิ่มขึ้นทำให้เข่าบวม ในระยะท้ายๆเข่าโก่งงอ ผิดรูป ข้อยึดติดงอเหยียดไม่ได้เต็มที่ กล้ามเนื้อรอบเข่าลีบลง



1.กระดูก  
2.กระดูกอ่อน  
3.ผิวกระดูกอ่อนบางลง  
4.เศษกระดูกอ่อนที่แตกหัก  
5.ผิวกระดูกอ่อนถูกทำลาย



จากปกติ      ขาโก่ง      ขาแคบ

## ข้อแนะนำในการดูแลรักษาด้วยตนเอง

(1) ลดน้ำหนัก ถ้าวัดน้ำหนักตัวได้ เข่าจะรับแรงกดน้อยลง ทำให้เข่าเสื่อมช้าลง อาการปวดลดลง

(2) ลดปัจจัยเสี่ยงที่จะทำให้ข้อเสื่อมมากขึ้น

-ไม่ควรเดินมาก หรือเดินขึ้นลงบันได

มาก ให้เดินเท่าที่จำเป็น



นั่งพับเพียบ

-หลีกเลี่ยงการคุกเข่า นั่งยองๆ นั่งพับเพียบ นั่งขัดสมาธิ ควรนั่งบนเก้าอี้สูงระดับเข่าซึ่งเมื่อนั่งห้อยขาแล้วฝ่าเท้าจะวางราบกับพื้นพอดี

-เวลาเข้าห้องน้ำ ควรนั่งถ่ายบนโถนั่งชักโครก หรือ นั่งบนเก้าอี้สามขาที่มีรูตรงกลาง วางไว้เหนือคอห่าน ควรทำที่จับยึดบริเวณด้านข้างโถ เพื่อใช้จับพยุงตัว

(3) การประคบ ใช้ความเย็นประคบเมื่อเริ่มมีอาการอักเสบ และเปลี่ยนมาใช้ความร้อนประคบเมื่อมีอาการอักเสบหรือปวดมากขึ้น

(4) บริหารกล้ามเนื้อรอบข้อให้แข็งแรงขึ้น

เพื่อให้ช่วยรับน้ำหนักที่จะกระทำไปที่ข้อโดยตรง

กล้ามเนื้อเหนือเข่าที่แข็งแรงจะช่วยลดอาการปวดเวลาเดินได้



(5) ใช้เครื่องพยุง เพื่อช่วยลดแรงกระทำต่อข้อที่เกิดโรค เช่น ไม้เท้า เครื่องช่วยเดิน จะช่วยลดอาการปวดขณะเดินได้ เนื่องจากช่วยลดแรงน้ำหนักที่ลงกระทำ โดยให้ถือด้านตรงข้ามกับเข่าที่ปวด กรณีที่มีข้อเข่าโค้งงอผิดรูปร่าง การปรับเปลี่ยนรองเท้าอาจช่วยบรรเทาอาการปวดได้เช่นกัน

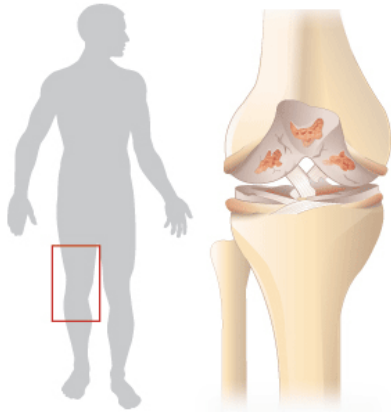
(6) การออกกำลังกายในน้ำ เช่น การเดินในน้ำ น้ำจะช่วยพยุงน้ำหนักทำให้การเคลื่อนไหวดีขึ้น ช่วยลดน้ำหนักตัวทำให้อาการปวดข้อทุเลาดีขึ้น



## เอกสารอ้างอิง

- [1] สถาบันเวชศาสตร์ผู้สูงอายุ. ข้อเข่าเสื่อม. กรุงเทพฯ; กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข; 2550.
- [2] นพ.ธวัช ประสาทฤทธา. ข้อเข่าเสื่อม. ใน: นพ.พงษ์ศักดิ์ วัฒนา. โรคข้อ ความรู้สำหรับประชาชน เฉลิมพระเกียรติ 72 พรรษามหาราชาฯ. กรุงเทพฯ; มูลนิธิโรคข้อในพระราชูปถัมภ์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯสยามบรมราชกุมารี; 2547. หน้า 88-91.
- [3] พันเอกหญิง รองศาสตราจารย์ พรจิตา ชัยอำนาจ. สุขได้แม้ข้อเสื่อม. กรุงเทพฯ; คอมพิวเตอร์; 2545

## การรักษาริดบัวเข่าเสื่อมด้วยวิธีไม่ใช้ยา



เอกสารเผยแพร่ความรู้แก่ผู้ป่วย

สัปดาห์ที่ 3

โครงการวิจัยเรื่อง

การเปรียบเทียบประสิทธิผลของกรดไฮยาลูโรนิก

ชนิดฉีดเข้าข้อที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำและสูง

### การรักษาริดบัวเข่าเสื่อมด้วยวิธีไม่ใช้ยา

**การรักษาด้วยวิธีไม่ใช้ยา** เป็นการรักษาที่สำคัญในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมทุกราย เป็นแนวทางการรักษาที่แพทย์มักเลือกใช้ก่อนวิธีการรักษาด้วยยาและการผ่าตัด ให้ประโยชน์อย่างมาก หากให้ความร่วมมือกับแพทย์ในการปฏิบัติตามคำแนะนำ เป็นวิธีที่ง่ายไม่ซับซ้อน ดังนี้

#### 1. ลดปัจจัยที่จะทำให้ข้อเสื่อมเพิ่มมากขึ้น เช่น

- หลีกเลี่ยงการอยู่ในท่าใดท่าหนึ่งนานๆ
- ถ้าเริ่มมีอาการข้อเข่าเสื่อมก็ไม่ควรเดินมาก หรือเดินขึ้น-ลงบันไดมาก
- หลีกเลี่ยงการนั่งคุกเข่า การนั่งยองๆ นั่งพับเพียบ การนั่งขัดสมาธิบนพื้น เนื่องจากเป็นท่าทางที่ทำให้ความดันในเข่าสูง



#### 2. ลดและควบคุมน้ำหนักตัว

เนื่องจากน้ำหนักตัวที่มากทำให้ข้อต้องรองรับที่กดทับลงข้อมากเกือบตลอดเวลา ทำให้ข้อเสื่อมเร็ว



**การตรวจสอบน้ำหนัก** ว่าเกินเกณฑ์หรืออ้วนเกินไป โดยใช้สูตร ดรรชนีมวลกาย คือ ใช้น้ำหนัก (กิโลกรัม) เป็นตัวตั้งหารด้วย ส่วนสูง (เมตร ยกกำลังสอง)

เกณฑ์ของคนที่ปกติมีค่าอยู่ระหว่าง 18.5 - 24.9 กก./ม.<sup>2</sup>

**ค่าดรรชนีมวลกายตั้งแต่ 25 กก./ม.<sup>2</sup> ขึ้นไปถือว่า "น้ำหนักเกิน" วิธีการลดน้ำหนัก**

- (1) ตั้งวัตถุประสงค์ในการลดน้ำหนัก ให้เราถามตัวเองว่า "เราจะลดน้ำหนักเพื่ออะไร" เพื่อสร้างแรงจูงใจให้ตนเอง"
- (2) ตั้งเป้าหมายเป็นน้ำหนักตัวที่ต้องการลด
- (3) คิดถึงอนาคตของคนอ้วน โรคที่โรคคนอ้วนอยู่ในอนาคต ได้แก่ ความดันโลหิตสูง เบาหวาน ไชมันในเลือดสูง ข้อเสื่อม อัมพฤกษ์ อัมพาต ฯลฯ คนอ้วนมักจะต้องเผชิญกับความทุกข์ทรมานมากกว่าคนที่น้ำหนักปกติ
- (4) ดื่มน้ำต้มสุกก่อนรับประทานอาหารทุกมื้อ ถ้าท้องผูกให้เพิ่มการดื่มน้ำตอนเช้าประมาณ 3-4 แก้วทุกเช้า
- (5) ลดอาหารรสหวาน ของหวาน น้ำหวาน ผลไม้หวาน นมข้นหวาน
- (6) งดของมันทุกชนิด ได้แก่ ข้าวผัด ก๋วยเตี๋ยวผัด ก๋วยเตี๋ยวแห้ง ข้าวมันไก่ ข้าวขาหมู แกงกะทิ ฯลฯ
- (7) รับประทานอาหารให้พออิ่มทุกมื้อ ห้ามเกินอิ่ม ห้ามรับประทานจุบจิบ

3.การใช้อุปกรณ์ช่วยพยุงข้อ อุปกรณ์ช่วยพยุงมีส่วนช่วยลดการทำงานของข้อและช่วยให้อาการน้อยลง

- ไม้เท้าหรือร่ม จะช่วยแบ่งเบาแรงกระทำต่อข้อเข้าได้ประมาณร้อยละ 25 ของน้ำหนักตัว



- การเสริมรองเท้าเป็นลิ่มทางด้านนอก (heel wedging) ในผู้ที่เริ่มมีขาโก่งน้อยๆ



- การใช้ปลอกข้อเข่า (knee support) ช่วยลดอาการปวด ช่วยกระชับข้อ ทำให้มีแนวแรงผ่านข้อที่เหมาะสมและทำให้มีการเคลื่อนไหวของข้อได้ดีขึ้น



4.การประคบ ใช้ความเย็นประคบเมื่อเริ่มมีอาการอักเสบ และเปลี่ยนมาใช้ความร้อนประคบเมื่อมีอาการอักเสบหรือปวดมากขึ้น

5.การออกกำลังกายและการบริหารกล้ามเนื้อรอบเข่า

ช่วยลดอาการปวดและทำให้การทำงานรอบข้อดีขึ้น กล้ามเนื้อรอบข้อแข็งแรงขึ้นและป้องกันกล้ามเนื้อลีบ กล้ามเนื้อที่แข็งแรงจะช่วยพยุงข้อให้คงรูปร่างที่ถูกต้อง ช่วยทำให้ข้อกระชับขึ้น ช่วยกระจายแรงที่ผ่านข้อ

มีหลักฐานที่เชื่อถือได้สนับสนุนประสิทธิภาพของการออกกำลังกายว่าให้ผลดีในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม

## ท่าการบริหารกล้ามเนื้อรอบเข่าที่แข็งแรงเพื่อลด خطرกระดูกอ่อนข้อต่อที่เสื่อม

### 1.การบริหารกล้ามเนื้อในท่านั่ง



ท่าที่ 1  
งอเข่า



ท่าที่ 2  
เหยียดเข่า



ท่าที่ 3  
สลับเข่าซ้าย

### 2.การบริหารกล้ามเนื้อในท่านอน

ท่าที่ 1 งอเข่า



ท่าที่ 2 เหยียดเข่า



### 3.การบริหารกล้ามเนื้อรอบเข่าโดยการปั่นจักรยานอยู่กับที่



### เอกสารอ้างอิง

[1] สถาบันเวชศาสตร์ผู้สูงอายุ. ข้อเข่าเสื่อม. กรุงเทพฯ; กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข: 2550.

[2] รศ.นพ.สุรศักดิ์ นิลกานุงค์. การดูแลรักษาโรคข้อเสื่อม. ใน: นพ.พงษ์ศักดิ์ วัฒนา. โรคข้อ ความรู้สำหรับประชาชน เฉลิมพระเกียรติ 72 พรรษา มหาราชินี. กรุงเทพฯ; มูลนิธิโรคข้อ ในพระราชูปถัมภ์ สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี: 2547. หน้า 92-109.

## การรักษาโรคข้อเข่าเสื่อมด้วยวิธีใช้ยา



เอกสารเผยแพร่ความรู้แก่ผู้ป่วย

สัปดาห์ที่ 4

โครงการวิจัยเรื่อง

การเปรียบเทียบประสิทธิผลของกรดไฮยาลูโรนิก  
ชนิดฉีดเข้าข้อที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำและสูง

## การรักษาโรคข้อเข่าเสื่อมด้วยวิธีใช้ยา

ภายหลังจากที่พยายามปรับเปลี่ยนพฤติกรรมในชีวิตประจำวันแล้วอาการข้อเข่ายังไม่ดีขึ้น แพทย์จะพิจารณาเลือกการรักษาด้วยวิธีใช้ยาในลำดับต่อมา

**จุดประสงค์หลักของการรักษาด้วยวิธีใช้ยา** คือ ลดปวด ลดอักเสบ ทำให้มีการใช้ข้อได้ดีขึ้นและมีคุณภาพชีวิตที่ดี

ยาที่แพทย์สั่งใช้เพื่อการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อมนั้น มีอยู่ด้วยกันหลายกลุ่ม จำแนกได้เป็น

1. ยาแก้ปวด
2. ยาต้านอักเสบชนิดไม่สเตียรอยด์
3. ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์
4. ยาปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคข้อเข่าเสื่อม
5. ยาทาเฉพาะที่



### 1. ยาแก้ปวด

การใช้ยาแก้ปวด ควรใช้เฉพาะระยะที่มีอาการปวดเมื่ออาการดีขึ้นสามารถหยุดยาได้ ยาแก้ปวดที่นิยมใช้ในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม ได้แก่

**1.1 ยาพาราเซตามอล** เป็นยาที่แพทย์เลือกใช้เป็นลำดับแรก



ในการรักษา ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับและไตปกติ ขนาดเม็ดยา 500 มิลลิกรัม ให้ใช้ได้วันละ 4-8 เม็ด (2-4 กรัม/วัน) เป็นขนาดยาที่ปลอดภัย สามารถใช้ได้เป็นเวลานานหลายเดือน ในรายที่มีการทำงานของไตเสียไปบางส่วน แพทย์ผู้รักษาจะพิจารณาปรับลดขนาดยา หรืองดการใช้

**1.2 ยาแก้ปวดที่มีฤทธิ์เสพติด** เช่น ทรามาดอล โคเดอีน โรคข้อเข่าเสื่อมที่มีอาการเรื้อรัง การให้ยาแก้ปวดชนิดเสพติดที่มีฤทธิ์แรง อาจทำให้ติดยาได้ ดังนั้น จึงไม่ควรใช้ยาแก้ปวดชนิดเสพติดติดต่อกันเป็นเวลานาน

### 2. ยาต้านอักเสบชนิดไม่สเตียรอยด์

**เรียกสั้นๆว่ายาเอ็นเซด (N-SAIDs)** เลือกใช้ยาในกลุ่มนี้ในผู้ป่วยที่ได้ยาแก้ปวดแล้วไม่สามารถควบคุมอาการปวดได้ แบ่งย่อยได้เป็น 2 กลุ่ม ดังนี้

**2.1 ยาเอ็นเซดกลุ่มดั้งเดิม** ได้แก่ ไดโครฟีแนค ไพร็อกซิแคม อินโดเมทาซิน ฯลฯ มีผลช่วยลดปวดและลดการอักเสบ การรับประทานยาในกลุ่มนี้ติดต่อกันเป็นเวลานาน สามารถทำให้เกิดผลข้างเคียงได้ ที่พบบ่อยคือ การเกิดแผลในกระเพาะอาหาร

**2.2 ยาเอ็นเซดกลุ่มใหม่** หรือ ยากลุ่มคอกซิบส์ (Coxibs) ได้แก่ ซีรีค็อคซิด พาริค็อคซิบ อีโตริค็อคซิบ ยากลุ่มนี้มีผลระคายเคืองกระเพาะอาหารต่ำ ทานยาสะดวกเพียงวันละครั้ง แต่ราคาขายยังค่อนข้างแพง





### 3. ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์

มีทั้งยากินและยาฉีดเข้าข้อซึ่งในอดีตเป็นที่นิยมใช้รักษากันมาก เนื่องจากได้ผลเร็วและมีราคาถูก แต่ปัจจุบันพบว่าการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์นั้นมีผลข้างเคียงมากโดยเฉพาะการฉีดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เข้าในข้อ จากรายงานการวิจัยพบว่า จะช่วยลดอาการปวดได้ดีในช่วงสัปดาห์แรก แต่เมื่อผ่านไป 4 สัปดาห์ ผลจะไม่ต่างจากพวกไม่ได้ฉีด



#### ข้อบ่งชี้ของการฉีดยาคอร์ติ

โคสเตียรอยด์เข้าข้อเข้า คืออาการปวดที่รุนแรง หรือข้อที่มีอาการอักเสบที่รุนแรง

โดยเฉพาะถ้ามีของเหลวในข้อเข้า

ไม่ควรฉีดยาในกลุ่มนี้เข้าข้อเข้าเกิน 3 ครั้งต่อปี เนื่องจากผลของยาจะทำลายกระดูกอ่อนข้อต่อและภายหลังการฉีดต้องพักข้อข้างที่ฉีดให้เต็มที่ ไม่ให้รับน้ำหนักหรือใช้งานเป็นเวลา 1-2 สัปดาห์

### 4. ยาปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคข้อเข่าเสื่อม

ปัจจุบันแพทย์พยายามหายาที่มีบทบาทต่อกลไกการเกิดโรคโดยพยายามหาสารที่มีผลกระตุ้นร่างกายให้ซ่อมแซมกระดูกอ่อนผิวข้อให้กลับ



สู่ปกติ ซึ่งเป็นเรื่องที่ได้รับการสนใจอย่างมาก

ยาในกลุ่มนี้มีหลายชนิด ได้แก่ กลูโคซามีนซัลเฟต, คอนรอยตินซัลเฟต, ไดอาเซรินและกรดไฮยาลูโรนิก (น้ำเลี้ยงข้อเทียม) สามารถลดอาการปวดและอาจเปลี่ยนแปลงโครงสร้างกระดูกอ่อนข้อต่อ

ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์ช้า มีราคาแพง ใช้แทนยาด้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ ในกรณีที่มีข้อห้ามต่อการใช้ยา และไม่ควรรักษาในผู้ป่วยที่มีข้อเข่าเสื่อมรุนแรง

### 5. ยาทาเฉพาะที่

การใช้เจลพริก (แคปไซซิน เจล) เป็นยาทาเฉพาะที่มีประโยชน์ในการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อม บริหารยาวันละ 2-4 ครั้ง

ในระยะแรกของการใช้จะมีความรู้สึกร้อน หรือแสบร้อนบริเวณผิวหนังที่ใช้ เมื่อใช้ยาต่อไปการแสบร้อนจะลดลง

เมื่อหยุดใช้ยาไประยะหนึ่งปลายประสาทก็จะกลับไปไวต่อยาและทำให้เกิดความรู้สึกร้อนหรือแสบร้อนอีกเมื่อใช้ยาใหม่



นอกจากนี้ยังมียาทาเฉพาะที่กลุ่มยาด้านอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ ได้แก่ ยาทา

ไดโครฟีแนค ยาทาดีโตรีโพรเฟน

ยาทาไฟร็อกซิแคม



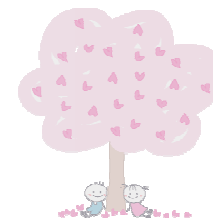
มีความนิยมในการใช้ กันมากแต่

ก็มีข้อมูลจำกัดในประสิทธิภาพของยาต่ออาการปวด พบว่าสามารถช่วยลดอาการปวดได้ในระดับหนึ่งและเป็นยาที่มีความปลอดภัย

### เอกสารอ้างอิง

[1] สถาบันเวชศาสตร์ผู้สูงอายุ. ข้อเข่าเสื่อม. กรุงเทพฯ; กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข: 2550.

[2] รศ.นพ.สุรศักดิ์ นิลกานนวงศ์. การดูแลรักษาโรคข้อเสื่อม. ใน: นพ.พงษ์ศักดิ์ วัฒนา. โรคข้อ ความรู้สำหรับประชาชน เฉลิมพระเกียรติ 72 พรรษา มหาราชินี. กรุงเทพฯ; มูลนิธิโรคข้อ ในพระราชูปถัมภ์ สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี: 2547. หน้า 92-109.



## การบริหารข้อเข่า สำหรับผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม



เอกสารเผยแพร่ความรู้แก่ผู้ป่วย

สัปดาห์ที่ 5

โครงการวิจัยเรื่อง

การเปรียบเทียบประสิทธิผลของกรดไฮยาลูโรนิก  
ชนิดฉีดเข้าข้อที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำและสูง

## ความสำคัญของการบริหารข้อเข่า

**ข้อเข่าเสื่อม** ยังไม่มียารักษาให้หายขาดได้ ทำได้เพียงใช้ยาเพื่อบรรเทาปวด ลดอักเสบหรือชะลอการดำเนินไปของโรค ในรายที่มีอาการรุนแรง อาจใช้วิธีผ่าตัดให้ข้อเข่าเรียบขึ้น ผ่าตัดจัดข้อเข่าให้ตรงขึ้นในรายที่มีข้อเข่าโก่ง จนท้ายที่สุดหากผู้ป่วยเกิดภาวะทุพพลภาพ ไม่สามารถประกอบกิจกรรมในชีวิตประจำวันได้ แพทย์จะพิจารณาให้การรักษาด้วยการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าเทียม

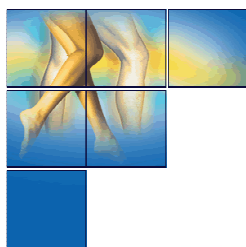
การบริหารข้อเข่าเป็นหนึ่งในแนวทางการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อมด้วยวิธีไม่ใช้ยาหากมีการบริหารข้อเข่าอย่างเหมาะสมถูกต้องกับลักษณะอาการและระดับความรุนแรงของโรค จะช่วยลดอาการและป้องกันการปวดเข่าในระยะที่มีอาการน้อยและปานกลางได้

แม้จะไม่สามารถแก้ไขพยาธิสภาพของผิวกระดูกอ่อนภายในข้อให้กลับคืนสู่สภาพเดิมได้ แต่การบริหารข้อเข่าจะทำให้เกิดผลดีได้โดยการเพิ่มความแข็งแรงและอดทนของกล้ามเนื้อขา ตลอดจนช่วยให้ผิวกระดูกอ่อนภายในข้อสามารถซึมซับเอาสารอาหารต่างๆ จากน้ำไขข้อเข้าไปให้ อย่างเต็มที่ได้ดีกว่าในสภาพขาดการบริหารข้อเข่า



## ข้อเสนอแนะในการบริหารข้อเข่า

- (1) ควรบริหารข้อเข่าหลังจากอาการปวดทุเลาลงแล้ว
- (2) เลือกท่าบริหารที่เหมาะสม โดยเริ่มจากท่าที่ง่ายๆ ก่อน แล้วจึงค่อยพัฒนาไปสู่ท่าที่ยากขึ้น
- (3) หากมีอาการปวดขณะบริหาร ควรหยุดพักการบริหารทำนั้นไว้ก่อนหรือลดจำนวนครั้งลงจนกว่าอาการปวดจะดีขึ้น จึงค่อยเริ่มบริหารทำนั้นใหม่
- (4) การบริหารให้เริ่มจากน้อยไปมาก โดยทำประมาณ 10-20 ครั้ง/ชุด วันละ 2-3 ชุดเป็นนอยๆแล้วค่อยๆ เพิ่มขึ้นตามความสามารถของกล้ามเนื้อรอบเข่า
- (5) ควรบริหารข้อเข่าทั้งสองข้างสลับกันเสมอ สำหรับผู้ที่ปวดเข่าข้างเดียวข้อเข่าข้างที่ไม่ปวดต้องทำงานเพิ่มขึ้นเพื่อช่วยข้างที่ปวด ดังนั้น ผู้ที่ปวดเข่าข้างเดียวก็ต้องออกกำลังกายข้างที่ไม่ปวดด้วย



## การบริหารข้อเข่า

### การบริหารกล้ามเนื้อในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม

มีวัตถุประสงค์เพื่อ

1. เพิ่มความแข็งแรง ความทนทานและความยืดหยุ่นของกล้ามเนื้อรอบเข่า
2. เพิ่มพิสัยการเคลื่อนไหวของข้อ และป้องกันการติดของข้อ
3. เพิ่มความมั่นคงของข้อ
4. เพิ่มสมรรถภาพทางร่างกาย

### ประเภทของการออกกำลังกาย

1. การบริหารเพื่อพิสัยของข้อ
2. การบริหารเพื่อความแข็งแรงและทนทานของกล้ามเนื้อรอบข้อ
3. การบริหารเพื่อความมั่นคงและความคล่องตัวของข้อเข่า
4. การบริหารเพื่อเพิ่มสมรรถภาพทางร่างกาย



## 1. การบริหารเพื่อเพิ่มพิสัยของข้อ

### วัตถุประสงค์

- 1.1 ป้องกันข้อยึดติด
- 1.2 เพิ่มพิสัยของข้อ

### วิธีการ

- ท่าที่ 1 นอนหงาย งอเข่าเข้าหาลำตัวเท่าที่ไม่ปวด แล้วเหยียดขาออกไปจนสุด ทำซ้ำ 5-10 ครั้ง แล้วสลับไปทำอีกข้างหนึ่ง ทำวันละ 2-4 รอบ



ท่าที่ 2 นอนคว่ำ งอเข่าเข้าหาลำตัว เท้าที่ไม่ปวด แล้วเหยียดออกไปจนสุด ทำซ้ำ 5-10 ครั้ง แล้วสลับไปทำอีกข้างหนึ่ง ทำวันละ 2-4 รอบ



ท่าที่ 3 นั่งเหยียดขา วางเท้าข้างหนึ่งบนหมอนหรือสมุดโทรศัพท์ เหยียดขาให้ตึง เข่าตรง ค้างไว้ 5-10 วินาที แล้วสลับไปทำอีกข้างหนึ่ง 5-10 ครั้งทำวันละ 2-4 รอบ



## 2. การบริหารเพื่อความแข็งแรงและทนทานของกล้ามเนื้อรอบข้อ

### วัตถุประสงค์

- 2.1 เพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อรอบเข่า
- 2.2 เพิ่มความทนทานของกล้ามเนื้อ

**ท่าที่ 4** นอนหงาย ใช้หมอนใบเล็กหนุนใต้เข่าให้ออเล็กน้อย ค่อยๆเกร็งให้เข่าเหยียดตรง ค้างไว้ 3-5 วินาที แล้วพัก ทำซ้ำ 5-10 ครั้งและสลับไปทำอีกข้างหนึ่ง ทำวันละ 2-4 รอบ ถ้าต้องการเพิ่มความทนทานของกล้ามเนื้อ ทำซ้ำเพิ่มได้ถึง 20 ครั้ง โดยไม่ทำให้ข้อเจ็บปวด



**ท่าที่ 5** นอนหงาย ชันเข่าข้างหนึ่ง ขาอีกข้างหนึ่งเหยียดตรง ค่อยๆ เกร็งกล้ามเนื้อหน้าขา แล้วยกขาขึ้นจากพื้น 6-8 นิ้ว ค้างไว้ 3-5 วินาทีแล้วพัก ทำซ้ำ 5-10 ครั้ง แล้วสลับไปทำอีกข้างหนึ่ง ทำวันละ 2-4 รอบ



**ท่าที่ 6** นอนคว่ำ งอขาข้างหนึ่ง สูงจากพื้น 6-8 นิ้ว ค้างไว้ 3-5 วินาที แล้วพัก ทำซ้ำ 5-10 ครั้ง แล้วสลับไปทำอีกข้างหนึ่ง ทำวันละ 2-4 รอบ



**ท่าที่ 7** นั่งเก้าอี้ และพิงพนักเก้าอี้ เหยียดขาข้างหนึ่งออกให้ตรง พร้อมทั้งกระดกข้อเท้าขึ้น เกร็งค้างไว้ 3-5 วินาที แล้วพัก ทำซ้ำ 5-10 ครั้ง แล้วสลับไปทำอีกข้างหนึ่ง ทำวันละ 2-4 รอบ



**หมายเหตุ** (1) ท่าที่ 4-7 ถ้าต้องการเพิ่มความทนทานของกล้ามเนื้อ ทำซ้ำ เพิ่มได้ท่าละ 20 ครั้ง โดยไม่ทำให้ข้อเข่าเจ็บปวด

(2) ถ้าต้องการเพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้น ให้ใช้น้ำหนัก 0.5-1 กิโลกรัม พันรอบข้อเท้าแล้วทำตามวิธีการท่าต่างๆ เช่นเดิมทั้งนี้จะต้องไม่ทำให้เกิดความเจ็บปวดในข้อเข่า

### 3. การบริหารเพื่อความมั่นคงและความคล่องตัวของข้อเข่า

#### วัตถุประสงค์

- 3.1 เพิ่มความมั่นคงของข้อเข่า
- 3.2 เพิ่มความคล่องตัวของข้อเข่า เพื่อเตรียมความพร้อมของชุดกล้ามเนื้อขาและลำตัว สำหรับการใช้งานต่างๆ เช่น ลุก ยืน เดิน เป็นต้น

ท่าที่ 8 นั่งเก้าอี้ แล้วลุกยืน-นั่ง สลับไปมา 5-10 ครั้ง ทำวันละ 2-4 รอบ



#### หมายเหตุ

1. ทำบริหาร 1-8 ไม่ควรทำขณะที่ข้อเข่าอักเสบเฉียบพลัน
2. ควรเริ่มบริหารจากท่าต่างๆ แล้วค่อยๆ เพิ่มไปยังท่าที่ยากขึ้น ไม่จำเป็นต้องทำทุกท่าในระยะเริ่มต้น เมื่อผ่านท่าต่างๆ ได้แล้ว จึงค่อยไปทำที่ยากขึ้น
3. กรณีที่บริหารทำใดแล้วเกิดความเจ็บปวดในข้อเข่าหรือกล้ามเนื้อรอบๆ ข้อ ให้หยุดทำแล้วปรึกษาแพทย์



## 4. การบริหารเพื่อสมรรถภาพทางร่างกาย

### วัตถุประสงค์

เพิ่มสมรรถภาพของปอด

เพิ่มสมรรถภาพของหัวใจ

เพิ่มความฟิตของร่างกาย

การออกกำลังกายที่เพิ่มสมรรถภาพทางร่างกาย เรียกว่า การออกกำลังกายแอโรบิก ได้แก่ ขี่จักรยาน ว่ายน้ำ เดิน หรือ แอโรบิกในน้ำ รำมวยจีน ลีลาศ แนะนำให้ออกกำลังกายสม่ำเสมอ ครั้งละ 20-40 นาที สัปดาห์ละ 3-5 วัน

### ข้อควรระวังขณะออกกำลังกายแบบแอโรบิก

- (1) ขณะที่มีข้ออักเสบเฉียบพลัน ควรดออกกำลังกาย
- (2) ขณะออกกำลังกายแล้วปวดตามกล้ามเนื้อและ/หรือ ข้อเข่า ให้หยุดออกกำลังกายแล้วปรึกษาแพทย์
- (3) เมื่อมีอาการวิงเวียนศีรษะ หน้ามืด ตาลาย คลื่นไส้ แน่นหน้าอก หรือหายใจไม่ทัน ควรหยุดออกกำลังกายทันที
- (4) ไม่กลั้่นหายใจ ขณะออกกำลังกาย เพราะจะทำให้กล้ามเนื้อขาดออกซิเจน เกิดอาการกล้ามเนื้ออ่อนล้าและปวดได้ การกลั้่นหายใจขณะบริหารมักเกิดขึ้นโดยไม่รู้ตัว สามารถป้องกันได้โดยออกเสียงนับดังๆขณะบริหาร



## เอกสารอ้างอิง

[1] สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อม (Guideline for the Treatment of Osteoarthritis of Knee) พ.ศ. 2549. วารสารโรคข้อและรูมาติสซั่ม. 2549;68(2):83-109.

[2] ผศ.นพ.ภาริส วงศ์แพทย์. หลักการออกกำลังกายเพื่อบำบัดและป้องกันอาการปวดเข่าเนื่องจากภาวะข้อเข่าเสื่อม. ใน:นพ.พงษ์ศักดิ์ วัฒน. โรคข้อ ความรู้สำหรับประชาชน เฉลิมพระเกียรติ 72 พรรษา มหาราชินี. กรุงเทพฯ; มูลนิธิโรคข้อ ในพระราชูปถัมภ์ สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี:2547. หน้า 140-154.

[3] ปวดเข่าจากข้อเข่าเสื่อม(2) [homepage on the Internet]. กรุงเทพฯ: เอมอร ต้นตอ เสนี; 2007 [updated 2007 May 19 cited 2007 Nov 30]. กองแผนงาน มหาวิทยาลัยมหาจุฬาราชวิทยาลัย; [2 screens]. Available from: [http://www.plan.mbu.ac.th/index.php?option=com\\_content&task=view&id=102&Itemid=67](http://www.plan.mbu.ac.th/index.php?option=com_content&task=view&id=102&Itemid=67)

[4] การดูแลผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม [homepage on the Internet]. กรุงเทพฯ: พญ.วิไล คุปต์ นีรัตติยกุล; 2007 [updated unknown cited 2007 Nov 17]. คณะแพทย์ศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล; [4 screens]. Available from:<http://www.si.mahidol.ac.th/project/geriatrics/Thaiweb/OArehab.htm>

กิน อย่างไร ?



ไม่ให้ ข้อเสื่อม

เอกสารเผยแพร่ความรู้แก่ผู้ป่วย

สัปดาห์ที่ 6

โครงการวิจัย

การเปรียบเทียบประสิทธิภาพของกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อ  
ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำและสูงในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม

ป้องกันข้อเสื่อมด้วยอาหาร



สาเหตุของการเกิดข้อเสื่อม  
ส่วนหนึ่งมาจากการที่กระดูก  
อ่อนถูกทำลายไป

ประเภทของอาหารที่มีส่วนเสริมสร้างกระดูกอ่อน มีดังนี้

- (1) กลุ่มสารต้านอนุมูลอิสระ
- (2) คอลลาเจน
- (3) กลูโคซามีน ชัลเฟต
- (4) แคลเซียม
- (5) วิตามินดี



ศูนย์วิทยุทันตกรรม  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## 1. กลุ่มสารต้านอนุมูลอิสระ

อาหารกลุ่มนี้ เป็นอาหารที่ควรได้รับในปริมาณที่พอเพียง ถึงแม้ว่าคุณจะไม่ได้มีอาการข้อเสื่อม เพราะร่างกายของคุณมีการสร้างอนุมูลอิสระขึ้นทุกวันอยู่แล้ว

**1.1 วิตามิน ซี** เป็นสารต้านอนุมูลอิสระชั้นเยี่ยม สำหรับในประเทศไทยหาซื้อได้ง่าย

- พบมากในผลไม้ที่มีรสเปรี้ยว เช่น มะนาว ส้มเขียวหวาน รวมทั้งฝรั่งสด
- รายงานผลการวิจัย พบว่า วิตามินซี ช่วยยับยั้งการอักเสบในหลอดเลือดได้ และวิตามิน ซี ปริมาณสูงๆ ช่วยกระตุ้นการสร้างกระดูกอ่อนอันเป็นเป้าหมายของเราในการต้านข้อเสื่อม
- การกินอาหารวิตามิน ซี สูง เป็นประจำก็สามารถช่วยได้ หรือ ใช้วิตามิน ซี สำเร็จรูปที่ขายกันในรูปอาหารเสริม วันละ 1,000 มิลลิกรัม เป็นประจำก็ช่วยได้
- ผลข้างเคียงจากการรับประทานวิตามิน ซี ในปริมาณสูงที่อาจพบได้คือ อาการปวดควมวนท้อง หรือ ท้องเสีย



## 1. กลุ่มสารต้านอนุมูลอิสระ

### 1.2 วิตามิน อี

- พบมากใน น้ำมันพืช เช่น จากถั่วเหลือง ข้าวโพด และดอกคำฝอย น้ำมันจมูกข้าวสาลี น้ำมันตับปลา น้ำมันมะกอก น้ำมันเมล็ดทานตะวัน
- นอกจากนั้นยังพบในผักใบเขียว และพบน้อยลงในเนื้อปลาผลไม้ เป็นต้น
- ทำหน้าที่ปกป้องเซลล์ไม่ให้ถูกทำลาย ดังนั้น จึงมีผู้เสนอแนวคิดที่น่าจะช่วยปกป้องกระดูกและข้อได้
- แต่อย่างไรก็ตาม ในขณะนี้ยังไม่มีผลการวิจัยทางการแพทย์ที่ชัดเจนในการรับรองถึงผลของการใช้ วิตามิน อี ในการรักษาหรือยับยั้งโรคข้อ

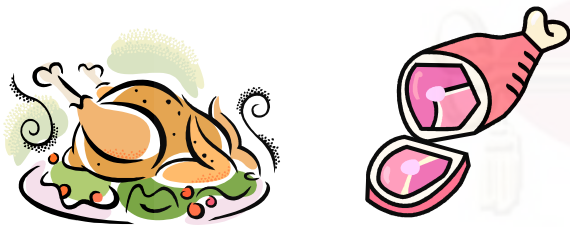


## 2. คอลลาเจน

ในกระดูกอ่อนหุ้มข้อ มีส่วนประกอบของโปรตีนที่เรียกว่า คอลลาเจน เป็นส่วนประกอบอยู่ประมาณ ร้อยละ 10-30 ทำหน้าที่ในการสร้างเนื้อเยื่อกระดูกอ่อนบริเวณข้อ

เมื่อเกิดโรคข้อเสื่อม พบว่า คอลลาเจนในกระดูกอ่อนหุ้มข้อถูกทำลายไป มีการศึกษาในหนูทดลอง โดยให้คอลลาเจนเสริมเข้าไป พบว่า มีการสร้างกระดูกอ่อนเพิ่มขึ้นอย่างเห็นได้ชัด

ในธรรมชาติ คอลลาเจน จะพบในกระดูกอ่อนของสัตว์ บริเวณที่เป็น **ปุ่มลีขาวปลายกระดูก** นั่นก็หมายความว่า หากเราอยากเสริมกระดูกอ่อนก็ต้องรับประทานกระดูกอ่อนเข้าไป เพื่อให้ร่างกายย่อยสลายเอาสารอาหารไปเสริมกระดูกของเราเอง



## 3. กลูโคซามีน ซัลเฟต

กลูโคซามีน เป็นสารที่เกิดเองตามธรรมชาติ และเป็นสารที่ช่วยยับยั้งการสลายตัวของส่วนประกอบกระดูกอ่อน จัดเป็นสารที่มีผลต่อสุขภาพของข้อ เช่นเดียวกับคอลลาเจน

ในธรรมชาติ พบกลูโคซามีนในปริมาณสูงใน **เปลือกหอย เปลือกปู** ซึ่งคนเราไม่สามารถรับประทานได้ จึงมีการสกัดออกมาเป็นอาหารเสริมข้อ

สำหรับผลการรักษาข้อเสื่อมด้วยกลูโคซามีนนั้น ยังไม่มีผลการวิจัยที่รองรับอย่างเป็นทางการ แพทย์กระดูกและข้อในสหรัฐอเมริกาไม่เชื่อว่าได้ผล แต่แพทย์ทางยุโรปมีความเห็นในทางตรงข้าม โดยเชื่อว่ารักษาโรคข้อได้

หากต้องการทดลองใช้กลูโคซามีน ปริมาณที่แนะนำคือ 1,500 มิลลิกรัม ต่อวัน **ถ้าใช้นานเกิน 6-8 สัปดาห์แล้วไม่ได้ผลก็เลิกได้ (แสดงว่าไม่ได้ผลจริง)**



## 4. แคลเซียม

แคลเซียม มีส่วนสำคัญในการเสริมสร้างกระดูกโดยตรง การวิจัยทางการแพทย์ พบความสัมพันธ์ระหว่างโรคกระดูกพรุนกับข้อเสื่อม คือ เมื่อพบกระดูกพรุนมักจะพบข้อเสื่อมด้วย

การเสริมแคลเซียมให้ร่างกายนั้นทำได้ง่าย คนเราต้องการแคลเซียมวันละ 1,000 มิลลิกรัม

แคลเซียมในอาหาร สามารถพบได้ใน นม เนย ปลาตัวเล็กตัวน้อย ที่สามารถรับประทานทั้งกระดูกได้ น้ำเต้าหู้ นมถั่วเหลือง

**ข้อสำคัญคือ** เมื่ออายุมากขึ้น อาหารที่อุดมไปด้วยแคลเซียมเหล่านี้ร่างกายกลับไม่สามารถนำไปใช้ได้แม้จะกินเข้าไปมาก ที่เสื่อมไปแล้วก็เสื่อมไป ทำได้แค่ป้องกันไม่ให้กระดูกสลายบางมากขึ้น

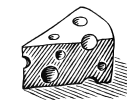
การเสริมสร้างแคลเซียม ต้องทำอย่างต่อเนื่องตั้งแต่อายุน้อยๆ เช่น ดื่มนมวันละ 1 แก้ว ตั้งแต่เด็กๆ จนโต เป็นการสะสมแคลเซียมเอาไว้ในกระดูกเหมือนฝากเงินในธนาคาร เมื่อวันที่ร่างกายเริ่มเสื่อม เราก็มีแคลเซียมตุนไว้ในปริมาณที่มากพอกับอัตราเสื่อมของร่างกาย



## 5. วิตามิน ดี : เพื่อนซี้อแคลเซียม

วิตามิน ดี *เปรียบเสมือนเพื่อนซี้อแคลเซียม* เนื่องจากวิตามิน ดี ทำหน้าที่ช่วยในการดูดซึมของแคลเซียม และมีความสำคัญในการสร้างกระดูก

- โดยธรรมชาติ เมื่อร่างกายได้รับแสงแดด ร่างกายสามารถสังเคราะห์วิตามินดีได้เอง
- ในกรณีที่ไม่มีแดด จำเป็นจะต้องได้รับวิตามินดีจากอาหารให้มากขึ้น แหล่งอาหารที่พบมาก ได้แก่ น้ำมันตับปลา ไขมัน นม เนย ตับสัตว์ ตับปลาคอด ปลาหูไก่แดง ปลาแซลมอน ปลาซาดีน ปลาแมคเคอร์เรล
- เมื่อได้รับแสงแดดเพียงพอ ไม่มีความจำเป็นที่จะต้องเสริมด้วยการรับประทานวิตามินดีในรูปวิตามินรวม หรือ รับประทานอาหารเสริมที่มีวิตามินดี



### เอกสารอ้างอิง

เอี่ยมพร สกุลแก้ว. ข้อ...เชื่อมต่อกกระดูก. ใน: นพพร สุภพิพัฒน์, บรรณาธิการ. กิน-อยู่อย่างไร ไม่ให้ข้อเสื่อม. กรุงเทพฯ; หมอชาวบ้าน: 2549.



## เป็นโรคข้อเข่าเสื่อม ทำไมต้องลดความอ้วน ?



เอกสารเผยแพร่ความรู้แก่ผู้ป่วย

สัปดาห์ที่ 9

โครงการวิจัย

การเปรียบเทียบประสิทธิผลของกรดไฮยาลูโรนิก

ชนิดฉีดเข้าข้อที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำและสูงในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม

## ปวดเข่าทำไมต้องลดความอ้วน

“โรคอ้วนจะแสดงต่อโรคข้อ” โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคข้อเข่าเสื่อมและโรคเก๊าท์ ถ้าลดน้ำหนักลง จะทำให้อาการต่างๆดีขึ้น สามารถลดยาต่างๆ ลงได้ หรือบางรายอาการปวดข้อ โดยเฉพาะข้อเข่าหายไปเองโดยไม่ต้องรับประทานยาอื่นๆ

นอกจากนี้ยังส่งผลดีต่อระบบอื่นของร่างกาย ช่วยให้อัตราการเกิดโรค เช่น โรคความดันโลหิตสูง ไชมันในเลือดสูง เบาหวาน ฯลฯ ลดลง รวมถึงช่วยชะลอการดำเนินของโรคดังกล่าวให้ช้าลงอีกด้วย



## การลดความอ้วนให้ได้ผลดีในผู้ป่วยที่มีอาการปวดเข่า

การลดความอ้วนให้ได้ผลดีนั้น ควร“หาทางสายกลาง” ในการปฏิบัติ โดยพยายามหาแนวทางที่เข้ากับชีวิตประจำวัน อุปนิสัยส่วนตัว อาชีพ เพศ และวัย

สิ่งที่พึงระลึกถึงเสมอ คือ ต้องหาหนทางที่สามารถปฏิบัติได้โดยไม่ฝืนตนเอง เลือกรับประทานอาหารอย่างถูกวิธี “**ไม่อดอาหารแต่เลือกที่จะรับประทาน**” และ รับประทานช้าๆ เคี้ยวให้ละเอียด ควบคู่กับ **การออกกำลังกายที่ถูกกับอุปนิสัย** ไม่ทำให้ปวดเข่ามากขึ้น เช่น การออกกำลังกายในท่านอน หรือ ท่านั่ง โดยมีกรยกแขนขาต่อเนื่อง 20-30 นาทีต่อวันและสามารถบรรจุเข้าไปในชีวิตประจำวันได้ คือ การออกกำลังกายพร้อมกับดูข่าว หรือ ดูละคร



## ออกกำลังกายในผู้ป่วยโรคปวดเข่า

การออกกำลังกายเป็นประจำเป็นสิ่งสำคัญมากในการรักษาโรคปวดเข่า ถ้าไม่เคลื่อนไหวข้อที่ปวดเลย ข้อจะแข็งชั้ดและเคลื่อนไหวลำบาก ในที่สุดกล้ามเนื้อจะอ่อนแอ

**จุดประสงค์ของการออกกำลังกายในกลุ่มโรคปวดเข่า** คือ เพื่อให้ข้อต่อมีความยืดหยุ่น เคลื่อนไหวง่าย คงความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ ซึ่งทำหน้าที่เหมือนเกราะกำบังข้อนั้นๆ

**ตัวอย่าง การออกกำลังกายเพื่อลดความอ้วนในคนสูงอายุที่สามารถกระทำได้สะดวกในทางปฏิบัติ**

- การเดินต่อเนื่อง 30 นาที เช่น เดิน 10 นาทีแล้วหยุด แล้วเดินต่ออีก 10 นาทีแล้วหยุด จนเดินครบ 30 นาที
- ถีบจักรยานอยู่กับที่ต่อเนื่องเกิน 30 นาที
- ว่ายน้ำต่อเนื่อง เกิน 30 นาที



## การเลือกรับประทานอาหาร

(1) เลือกรับประทานอาหารที่ให้พลังงานต่ำ (รายละเอียด ปริมาณพลังงานของอาหารแต่ละชนิด ดูในภาคผนวก)

(2) รับประทานอาหาร 3 มื้อ ลดปริมาณอาหารในแต่ละมื้อ ไม่ต้องอดแต่เลือกอาหารที่มีแคลอรีต่ำ หรือถ้าเป็นไปได้พยายามลดมื้อเย็น หรือรับประทานมื้อเย็นให้น้อยที่สุด

(3) งดอาหารจุกจิกระหว่างมื้อ

(4) ให้ดื่มเฉพาะน้ำเปล่า งดน้ำหวาน น้ำขวด เหล้า เบียร์ น้ำอัดลม (น้ำเปล่าไม่ได้ให้พลังงาน ดื่มน้ำเปล่ามากๆ ไม่ทำให้อ้วน)

(5) หลีกเลี่ยงอาหารที่ปรุงจากการทอด ให้พยายามปรุงจากการนึ่ง อบ เผา ปิ้ง



(6) หลีกเลี่ยงอาหารพวกเครื่องในสัตว์ ไข่แดง อาหารที่มีไขมันสูง เช่น ข้าวมันไก่ ข้าวขาหมู แกงกะทิ

(7) หมูเนื้อสัตว์ พยายามหลีกเลี่ยงเนื้อติดมัน เช่น หมูสามชั้น เนื้อสีแดง เช่น เนื้อวัว เนื้อหมู เนื้อสีขาจะมีแคลอรีน้อยกว่า พบว่า เนื้อปลาจะเหมาะที่สุดโดยเฉพาะในคนสูงอายุเพราะเนื้อปลา มีไขมันต่ำกว่าเนื้อสัตว์ชนิดอื่นและย่อยง่าย



(8) รับประทานผักได้เต็มที่ เนื่องจากให้พลังงานในปริมาณที่ไม่มาก ช่วยเพิ่มกากอาหาร

(9) ลดอาหารจำพวกแป้ง น้ำตาล ไขมัน และควรกินอาหารจำพวกผักผลไม้ที่ไม่หวานจัด ซึ่งให้ใยอาหารช่วยในการขับถ่าย



## การเลือกรับประทานอาหาร



(10) หลีกเลี่ยงอาหารกลุ่มน้ำตาล ได้แก่ ขนมต่างๆ เช่น ทองหยิบ ทองหยอด ฝอยทอง สังขยา ลอดช่อง อาหารเชื่อม เค้ก ช็อกโกแลต ไอศกรีม เนื่องจากอาหารเหล่านี้กระตุ้นความอยากได้ดี

(11) ควรรับประทานอาหารที่มีเส้นใยอาหารสูงให้มากๆ จะช่วยลดระดับโคเลสเตอรอล เช่น ข้าวโพดอ่อน ถั่วเขียว ถั่วฝักยาว ถั่วแระ เม็ดแมงลัก แอปเปิ้ลฝรั่ง แครอท



(12) พยายามหลีกเลี่ยงงานเลี้ยงนอกบ้าน หากวันใดจะไปงานเลี้ยงนอกบ้าน ต้องรับประทานอาหารมื้ออื่นๆ ให้น้อยลง และเลือกอาหารที่มีแคลอรีต่ำ



(13) สร้างพฤติกรรมมารับประทานอาหารเสียใหม่ โดย ทานเพื่อให้หายหิว มิใช่ทานเพราะอยาก



(14) หลีกเลี่ยงการเติมเครื่องปรุงอาหารเพิ่ม เช่น กวยเตี๋ยว ต้องหลีกเลี่ยงการเติมน้ำตาล (น้ำตาลทราย 2 ช้อนโต๊ะ ให้พลังงานประมาณ 100 แคลอรี)

(15) ในเรื่องเกี่ยวกับไขมัน บุคคลส่วนมากมักเข้าใจผิดว่าทานน้ำมันพืชแล้วไม่อ้วน ความเป็นจริงทั้งไขมันจากพืชและสัตว์ ถ้าทานมาก เกินไปทำให้อ้วนได้ทั้งนั้น

(16) ข้อมูลการวิจัย พบว่า ผู้ที่ทานอาหารร้อนมักอ้วนกว่าผู้ที่ทานซ้ำ ดังนั้น ควรทานอาหารซ้ำๆ และเคี้ยวให้ละเอียด อาหารจะย่อยได้เร็วขึ้นและจะไปเลี้ยงศูนย์อิ่มในสมองทำให้หยุดความอยากรับประทานได้

(17) ต้องพยายามสร้างความมุ่งมั่น เตือนสติตัวเองเสมอในการคุมอาหาร เช่น พยายามหันหลังชน้ำหนักตัวเองทุกวัน หรือ ทำตารางบันทึกโปรแกรมการรับประทานอาหารในแต่ละมื้อแต่ละวัน รวมทั้งโปรแกรมการออกกำลังกาย

### เอกสารอ้างอิง

พันเอกหญิง รองศาสตราจารย์ พรทิศา ชัยอำนวย. สุขได้แม้ข้อเสื่อม. กรุงเทพฯ;

คอนฟอร์ม: 2549.





## ภาคผนวก ฎ

## หนังสือรับรองการพิจารณาระเบียบวิธีวิจัยและจริยธรรมของโครงการวิจัย

Q033h/50



คณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัยกรมแพทยทหารบก

ชั้น 5 อาคารพระมงกุฎเกล้าเวชวิทยา โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

317 ถนน ราชวิถี เขต ราชเทวี กรุงเทพฯ 10400 โทรศัพท์ (662)354-7600-28 ต่อ 94270 โทรสาร (662)354-9011

ที่ 14๖2 /2550

วันที่ 14 ธันวาคม 2550

เรื่อง แจ้งผลการพิจารณาโครงการวิจัย

เรียน นางสาวกมลวรรณ บงกชเพชร นักศึกษาปริญญาโท จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สิ่งที่ส่งมาด้วย - แบบรายงานสรุปผลการวิจัย

ตามที่ ท่านได้ส่งโครงการวิจัย เรื่อง " การเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำและสูงในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม" [Comparative efficacy between low and high molecular weight intra-articular hyaluronic acid in patients with knee osteoarthritis.] เพื่อพิจารณาระเบียบวิธีวิจัย และจริยธรรมจากคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทยทหารบก เพื่อประกอบการพิจารณาสนับสนุนการเก็บข้อมูล นั้น คณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทยทหารบก อนุมัติเมื่อวันที่ 27 พฤศจิกายน 2550 เมื่อท่านได้ทำวิทยานิพนธ์เสร็จสิ้นลง กรุณาส่งวิทยานิพนธ์ของท่านและแบบรายงานสรุปผลการวิจัย มายังคณะกรรมการฯ 1 ชุด

จึงเรียนมาเพื่อทราบ

ขอแสดงความนับถือ

พันเอกหญิง

✓

(เสาวนา ธนะพัฒน์)

ประธานคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทยทหารบก

ศูนย์วิทยทรัพยากร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

D:\Consider\RLC\appQ033h50.doc

รายงานความก้าวหน้าโครงการวิจัยโครงการวิจัย ใช้แบบฟอร์ม RF 14, รายงานการแก้ไขเพิ่มเติมโครงการวิจัยใช้แบบฟอร์ม RF06, รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ใช้แบบฟอร์ม RF 19, รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรงใช้แบบฟอร์ม RF20, รายงานสรุปผลการวิจัย ใช้แบบฟอร์ม RF 16

## ภาคผนวก ก

## เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (Research Subject Information sheet)

**ชื่อโครงการวิจัย** การเปรียบเทียบประสิทธิผลของกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำและสูงในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม

**วันที่ชี้แจง** .....

**ชื่อและสถานที่ทำงานของผู้วิจัย** เกสัชกรหญิงกมลวรรณ บงกชเพชร

ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**ชื่อผู้วิจัยร่วม**

รองศาสตราจารย์ พันเอก(พิเศษ) นายแพทย์วีรัท ทรรตนะวิภาส

ภาควิชาศัลยศาสตร์ออร์โทปิดิกส์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

**ผู้ให้ทุนวิจัย**

ทุนอุดหนุนวิทยานิพนธ์ บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ครั้งที่ 1/2551

ท่านได้รับการเชิญชวนให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ แต่ก่อนที่ท่านจะตกลงใจเข้าร่วมหรือไม่ โปรดอ่านข้อความในเอกสารนี้ทั้งหมด เพื่อให้ทราบว่า เหตุใดท่านจึงได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ โครงการวิจัยนี้ทำเพื่ออะไร หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ท่านจะต้องทำอะไรบ้าง รวมทั้งข้อดีและข้อเสียที่อาจเกิดขึ้นในระหว่างการศึกษาวิจัย

ในเอกสารนี้ อาจมีข้อความที่ท่านอ่านแล้วยังไม่เข้าใจ โปรดสอบถามผู้วิจัยหรือผู้ช่วยผู้วิจัยที่ทำโครงการนี้เพื่อให้อธิบายจนกว่าท่านจะเข้าใจ ท่านจะได้รับเอกสารนี้ 1 ชุด กลับไปอ่านที่บ้านเพื่อปรึกษาหารือกับญาติพี่น้อง เพื่อน หรือแพทย์ที่ท่านรู้จัก ให้ช่วยตัดสินใจว่าควรเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้หรือไม่ การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้จะต้องเป็น**ความสมัครใจ**ของท่าน ไม่มีการบังคับหรือชักจูง ถึงแม้ท่านจะไม่เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านก็จะได้รับการรักษาพยาบาลตามปกติ การไม่เข้าร่วมหรือถอนตัวจากโครงการวิจัยนี้ จะไม่มีผลกระทบต่อท่านได้รับการรักษาพยาบาลหรือผลประโยชน์ที่พึงจะได้รับของท่านแต่อย่างใด

โปรดอย่าลงลายมือชื่อของท่านในเอกสารนี้จนกว่าท่านจะแน่ใจว่ามีความประสงค์จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ คำว่า “ท่าน” ในเอกสารนี้ หมายถึงผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยในฐานะเป็นอาสาสมัครในโครงการวิจัยนี้ หากท่านเป็นผู้แทนโดยชอบธรรมตามกฎหมายของผู้ที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัย และลงนามแทนในเอกสารนี้ โปรดเข้าใจว่า “ท่าน” ในเอกสารนี้หมายถึง ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยท่านนั้น

**ที่มาของโครงการวิจัย**

โรคข้อเสื่อม เป็นโรคข้อที่พบบ่อยที่สุด เป็นปัญหาของประชากรทั่วโลก จากรายงานการสำรวจข้อมูลประชากรในประเทศไทย โดยสำนักงานสถิติแห่งชาติ พ.ศ.2545 พบว่า ประชากรซึ่งมีอายุ

ระหว่าง 60-75 ปีขึ้นไปป่วยเป็นโรคปวดข้อ (ข้อเสื่อม) โดยข้อเข่าเป็นข้อที่เสื่อมมากที่สุด ในบรรดาข้อต่อทั้งหมดในร่างกายและพบโรคนี้ในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย

โรคข้อเข่าเสื่อม หมายถึง โรคที่มีความผิดปกติที่กระดูกอ่อนผิวข้อและกระดูกบริเวณใกล้ข้อ กระดูกอ่อนผิวข้อจะบางลงทำให้การทำงานของกระดูกอ่อนผิวข้อเสียไป ทั้งหน้าที่ในการกระจายแรงที่มาผ่านข้อและ หน้าที่ในการทำให้กระดูกเคลื่อนที่ผ่านกันอย่างนุ่มนวลเสียไป มีการเปลี่ยนแปลงของกระดูกที่อยู่ใกล้ข้อเช่น มีกระดูกงอกออกทางด้านขอบของข้อ กระดูกใต้กระดูกอ่อนมีการหนาตัวขึ้น น้ำไขข้อเสียคุณสมบัติในการหล่อลื่นข้อ จากการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวข้างต้นทำให้เกิดอาการต่างๆ ของข้อ เช่น ปวดข้อ ข้อฝืด ข้อแข็ง มีเสียงดังเวลาเคลื่อนไหวข้อ อองศาการเคลื่อนไหวของข้อลดลง ข้อโตขึ้น ถ้าไม่ได้รับการรักษาอย่างถูกต้องก็จะเกิดข้อพิการ เช่น ข้อหลวม ข้อโก่ง ข้อบิดเบี้ยว หรือข้อผิดรูปร่างไป

การรักษาโรคข้อเข่าเสื่อม ประกอบด้วย การรักษาด้วยยาและการรักษาโดยไม่ใช้ยา เช่น การลดน้ำหนัก การปรับเปลี่ยนการดำเนินชีวิต การทะนุถนอมข้อและสงวนการใช้ข้อ การใช้อุปกรณ์ช่วยพยุงข้อ เป็นต้น สำหรับการรักษาด้วยยานั้น สมาคมโรคข้อแห่งประเทศไทยและสมาคมโรคข้อภาคพื้นยุโรปได้แนะนำให้เลือกใช้ยาพาราเซตามอลเป็นลำดับแรกในการรักษา หากข้อเข่าเสื่อมมีอาการปวดมากๆ นิยมให้การรักษาต่อเนื่องด้วยการให้ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ซึ่งยากลุ่มดังกล่าวบรรเทาอาการปวดได้ดีแต่ไม่มีผลต่อการปรับเปลี่ยนโครงสร้างของข้อ นอกจากนี้การใช้ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์กลุ่มเดิมๆ ที่ใช้กันทั่วไปอาจก่อให้เกิดการระคายเคืองต่อกระเพาะอาหารและผลแทรกซ้อนต่อไตอีกด้วย

ปัจจุบันมีการนำกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อ หรือที่รู้จักกันโดยทั่วไปในชื่อของ“น้ำไขข้อเทียม”ซึ่งถือเป็นวิวัฒนาการการรักษารูปแบบใหม่มาใช้กันมากขึ้น กรดไฮยาลูโรนิก เป็นองค์ประกอบตามธรรมชาติในน้ำไขข้อ ผลการศึกษาทางคลินิก พบว่า กรดไฮยาลูโรนิกมีคุณสมบัติในการบรรเทาอาการปวด และมีศักยภาพในการปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคได้ ในน้ำไขข้อผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม พบว่า กรดไฮยาลูโรนิกมีน้ำหนักโมเลกุลและความเข้มข้นลดลง คุณสมบัติในการหล่อลื่นและการรับน้ำหนักจึงลดลงด้วย ส่งผลให้กระดูกอ่อนผิวข้อต้องรับน้ำหนักมากขึ้นและบาดเจ็บได้ง่าย การฉีดกรดไฮยาลูโรนิกเข้าช่องข้อเข่าจะช่วยคงการทำงานของน้ำไขข้อ ทำให้มีอาการปวดลดลงและมีการเคลื่อนไหวข้อได้มากขึ้น กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อที่ใช้ในการรักษานั้น จำแนกได้เป็น 2 ชนิด คือ (1) ชนิดน้ำหนักโมเลกุลต่ำ มีชื่อสามัญว่า ไฮยาลูโรแนน หรือ โซเดียม ไฮยาลูโรเนต (2) ชนิดน้ำหนักโมเลกุลสูง มีชื่อสามัญว่า ไฮแลน จี-เอฟ 20 ผลจากการศึกษาในหลอดทดลอง พบว่า การฉีดกรดไฮยาลูโรนิกชนิดน้ำหนักโมเลกุลต่ำ สามารถกระตุ้นให้เซลล์ที่เพาะเลี้ยงสร้างกรดไฮยาลูโรนิกได้เองตามธรรมชาติ แต่อีกรายงานการศึกษาหนึ่งกลับพบว่า ถ้าหากน้ำหนักโมเลกุลของกรดไฮยาลูโรนิกสูงมากขึ้น จะยังมีความหนืดสูงตามไปด้วยและส่งผลต่อการหล่อลื่นและเพิ่มความมั่นคงแก่เซลล์และเนื้อเยื่อในระหว่างการเคลื่อนไหวของข้อ

ในประเทศไทย กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อได้รับการรับรองขึ้นทะเบียนจากองค์การอาหารและยาทั้งชนิดน้ำหนักโมเลกุลต่ำและสูง โดยมีข้อบ่งชี้เพื่อ ลดอาการปวดในผู้ป่วยที่ได้ผลไม่เป็นที่น่าพอใจหรือล้มเหลวจากการรักษาด้วยวิธีการไม่ใช้ยาและการรักษาด้วยยาระงับปวดหรือยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ณ ปัจจุบันนี้ การศึกษาทางคลินิกที่เปรียบเทียบระหว่างกรดไฮยาลูโรนิกทั้งสอง น้ำหนักโมเลกุลแบบหัวต่อหัว ยังมีอยู่น้อยและยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ถึงประสิทธิผลในการบรรเทาอาการปวดข้อของยาฉีดที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่างกัน จึงเป็นที่มาของการจัดทำโครงการวิจัยนี้ขึ้น เพื่อหาข้อมูลด้านประสิทธิผลจากการรักษาด้วยกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีด เข้าข้อที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำและสูงในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมชาวไทย เพื่อนำไปสู่การเลือกใช้ได้อย่างเหมาะสมในทางเวชปฏิบัติและเป็นข้อมูลเบื้องต้นประกอบการพิจารณาคัดเลือกกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อเข้าสู่ บัญชีรายการยาหลักแห่งชาติในอนาคต

ท่านได้ถูกเชิญให้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เนื่องจากทางคณะผู้วิจัยเห็นว่า ท่านอาจจะเป็นผู้หนึ่งที่ได้รับประโยชน์จากการวิจัยในครั้งนี้

#### **วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย**

เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำและสูงในการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อม

#### **ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพราะมีคุณสมบัติที่เหมาะสมดังต่อไปนี้**

- (1) เพศชาย หรือ หญิง มีอายุในช่วงระหว่าง 50-75 ปี
- (2) ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคข้อเข่าเสื่อมปฐมภูมิ (ข้อเข่าเสื่อมที่เกิดขึ้นเองโดยไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด) และมีอาการของโรคในข้อเข่าทั้งสองข้าง
- (3) มีผลการประเมินระดับความรุนแรงของโรคด้วยภาพถ่ายรังสีในระดับเดียวกันของข้อเข่าทั้งสองข้าง
- (4) ไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรือ ผลการรักษาที่ได้ยังไม่เป็นที่น่าพอใจ หรือ ล้มเหลวจากการรักษาด้วยวิธีการไม่ใช้ยาและการรักษาด้วยยาระงับปวดหรือยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์
- (5) ผลการประเมินอาการปวดขณะเคลื่อนไหวโดยแพทย์ เมื่อใช้มาตราวัดที่เห็นค่าต่อเนื่องกันตลอดในแนวนอนขนาด 100 มิลลิเมตร มีค่าคะแนนความปวดมากกว่าหรือเท่ากับ 30 มิลลิเมตร

#### **ท่านไม่สามารถเข้าร่วมโครงการวิจัยได้หากท่านมีคุณสมบัติดังต่อไปนี้**

- (1) ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคข้อเข่าเสื่อมที่มีสาเหตุจากการบาดเจ็บที่ข้อเข่า
- (2) ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคข้อรูมาตอยด์หรือโรคข้ออักเสบอื่นๆ
- (3) ได้รับการวินิจฉัยว่ามีกระดูกชิ้นในข้อเข่า
- (4) มีแผลติดเชื้อที่ผิวหนังในบริเวณใกล้เคียงกับข้อเข่า
- (5) มีอาการแสดงของโรคข้อเสื่อมในตำแหน่งข้อสะโพก หรือ ข้อเท้า
- (6) มีประวัติแพ้กรดไฮยาลูโรนิก และยาพาราเซตามอล

- (7) อยู่ในระหว่างรอเข้ารับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าเทียม
- (8) เคยได้รับยาสเตียรอยด์ฉีดเข้าข้อ ภายในระยะเวลา 6 เดือนก่อนหน้า
- (9) เคยได้รับกรดไฮยาลูโรนิกฉีดเข้าข้อ ภายในระยะเวลา 12 เดือนก่อนหน้า
- (10) เคยเข้ารับการผ่าตัดที่ข้อเข่าข้างใดข้างหนึ่งหรือทั้งสองข้างในอดีต
- (11) อยู่ในระหว่างการรักษาด้วยยาป้องกันเลือดเป็นลิ่ม หรือ ยาคุมกำเนิด
- (12) มีอาการรุนแรงจากโรคเรื้อรังอื่นที่เป็นร่วมด้วย

#### สถานที่ดำเนินโครงการวิจัย และจำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

- ดำเนินการวิจัยที่ ห้องตรวจโรคออร์โธปิดิกส์ (โรคกระดูกและข้อ) กองออร์โธปิดิกส์ ชั้น 1 อาคารมหาชิราลงกรณ (มวก.) โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
- จำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย อย่างน้อย 30 คน

#### ระยะเวลาที่ท่านจะต้องร่วมโครงการวิจัยและจำนวนครั้งทั้งหมด

ระยะเวลาที่ท่านจะต้องร่วมโครงการวิจัย โดยประมาณ 19 สัปดาห์ ตามขั้นตอนดังนี้

- (1) การคัดกรองผู้ป่วย: ในสัปดาห์ที่ 0 แพทย์จะคัดกรองว่าท่านมีความเหมาะสมที่จะเข้าร่วมการวิจัยนี้หรือไม่
- (2) ระยะรอให้ผลตกค้างจากยาที่เคยได้รับก่อนหน้าหายไป: ใช้เวลา 2 สัปดาห์
- (3) ระยะการรักษา: แพทย์จะนัดท่านมาพบเพื่อฉีดยาเข้าข้อเข่า 1 ครั้ง ต่อ สัปดาห์ ในสัปดาห์ที่ 1,2,3,4 และ 5 รวมนัดทั้งหมด 5 ครั้ง ใช้เวลา 5 สัปดาห์
- (4) ระยะติดตามผลการรักษา: ติดตามผลการรักษาเป็นเวลา 12 สัปดาห์ โดยท่านจะต้องมาพบแพทย์อีก 3 ครั้ง ภายหลังจากที่ได้รับยาฉีดครบแผนการรักษา (5 เข็ม) แล้วเป็นเวลา 1 สัปดาห์, 1 เดือน และ 3 เดือน หรือที่สัปดาห์ที่ 6, 9 และ 17 นับตั้งแต่ได้รับการฉีดยาเข้าข้อเข่าเข็มแรก

#### หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยครั้งนี้ ท่านจะได้รับการปฏิบัติอย่างไรบ้าง

- (1) หากท่านตกลงที่จะเข้าร่วมการวิจัยนี้ แพทย์จะตรวจว่าท่านมีความเหมาะสมที่จะเข้าร่วมการวิจัยนี้หรือไม่ ในการนี้ท่านจะได้รับการตรวจร่างกายอย่างละเอียดรวมทั้งการตรวจเลือด การทำงานของตับและไต หรือโดยวิธีการอื่นๆ ตามที่แพทย์เห็นสมควร
- (2) ผู้วิจัยจะใช้การสุ่มอย่างง่ายด้วยวิธีจับสลาก เพื่อเลือกกรดไฮยาลูโรนิกชนิดน้ำหนักโมเลกุลต่ำหรือสูงเพื่อให้การรักษาข้อเข่าแต่ละข้างของท่านแยกกัน
- (3) โดยสรุป ท่านจะได้รับการรักษาด้วยยาดังต่อไปนี้
  - (3.1) แต่ละข้างของข้อเข่าท่าน จะได้รับการรักษาด้วยกรดไฮยาลูโรนิกชนิดน้ำหนักโมเลกุลต่ำหรือสูง ฉีดเข้าข้อเข่าครั้งละ 2 มิลลิลิตร สัปดาห์ละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 5 สัปดาห์ต่อเนื่องกัน
  - (3.2) ยาพาราเซตามอล ขนาด 500 มิลลิกรัม ครั้งละ 1-2 เม็ด ทุก 4-6 ชั่วโมง เวลาปวดแต่ไม่เกิน 8 เม็ด ต่อวัน

(3.3) ยาทาภายนอกแก้ปวด พี.เอ็ม.เค บาล์ม วันละ 2-4 ครั้ง หรือ เวลาที่มีอาการปวด

นอกจากนี้ ตลอดระยะเวลาของการวิจัยขอให้ท่านหยุดการรับประทานยา หรือ หยุดการใช้ยาทาภายนอก แก้ปวดข้อเข่าชนิดอื่นๆ ที่นอกเหนือไปจากยาพาราเซตามอลและยา พี.เอ็ม.เค บาล์ม ที่แพทย์สั่งใช้ เพื่อป้องกันผลรบกวนต่อยาฉีดเข้าข้อเข่าที่ใช้ในการรักษา

(4) ท่านจะได้รับรักษาด้วยกรดไฮยาลูโรนิกเข็มที่ 1 ที่ข้อเข่าแต่ละข้างในสัปดาห์ที่ 1 จากนั้นติดตามผลการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอีกทั้งหมด 7 ครั้ง โดยท่านจะต้องมาพบแพทย์ตามนัดที่แผนกตรวจโรคผู้ป่วยนอก ชั้น 1 อาคาร มหาวชิราลงกรณ แต่ไม่ต้องนอนพักในโรงพยาบาล ในสัปดาห์ที่ 2,3,4,5,6,9 และ 17 นับจากเมื่อได้รับการรับยาฉีดเข้าข้อเข่าเข็มแรก จึงจะถือว่าเสร็จสิ้นการวิจัย โดยรายละเอียดการติดตามผลการรักษาสำหรับนัดแต่ละครั้ง แสดงดังตาราง 1

(5) ท่านจะได้รับความรู้และการให้คำปรึกษาเกี่ยวกับโรคข้อเข่าเสื่อม วัตถุประสงค์เพื่อปรับเปลี่ยนการดำเนินชีวิตตลอดจนการใช้ข้ออย่างทะนุถนอมและการสงวนการใช้ข้อจากเภสัชกรผู้วิจัยในสัปดาห์ที่ 1 - 5 จากนั้นเภสัชกรจะทบทวนความรู้และให้คำแนะนำและให้คำปรึกษาแก่ท่านอีกครั้งในสัปดาห์ที่ 17

#### ท่านจะต้องปฏิบัติตัวอย่างใดในระหว่างที่เข้าร่วมการวิจัย

(1) มาพบแพทย์ตามนัดอย่างต่อเนื่องอีกในสัปดาห์ที่ 2,3,4,5,6,9 และ 17 ภายหลังจากที่ได้รับการรักษาด้วยการฉีดกรดไฮยาลูโรนิกเข้าข้อเข่า เข็มที่ 1 ในสัปดาห์แรก (ถ้าท่านมีธุระหรือไม่สามารถมาพบแพทย์ตามนัดได้ กรุณาแจ้งเภสัชกรผู้วิจัยล่วงหน้าอย่างน้อย 3 วัน)

(2) ปฏิบัติตัวตามคำแนะนำของแพทย์ เภสัชกรอย่างเคร่งครัด

(3) ไม่ซื้อยารับประทานเอง หรือ รับประทานยาอื่นๆ รวมถึงยาสมุนไพร ยาหม้อ ยาลูกกลอน และยาชุด เป็นต้น นอกเหนือจากยาพาราเซตามอลและยาทาภายนอกแก้ปวด พี.เอ็ม.เค บาล์ม ที่แพทย์สั่งใช้

(4) เมื่อท่านมีอาการหรือมีความผิดปกติทางร่างกายเกิดขึ้น ควรรีบปรึกษาแพทย์หรือเภสัชกรผู้วิจัย

(5) หากท่านมีข้อสงสัย กรุณาติดต่อเภสัชกรผู้วิจัย

#### ความไม่สบาย หรือความเสี่ยงต่ออันตรายที่อาจจะได้รับจากกรรมวิธีการวิจัยมีอะไรบ้าง และวิธีการป้องกัน/แก้ไขที่ผู้วิจัยเตรียมไว้หากมีเหตุการณ์ดังกล่าวเกิดขึ้น

การวิจัยย่อมต้องมีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้บ้าง ในการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อมด้วยการฉีดกรด ไฮยาลูโรนิกเข้าข้อ อาการไม่พึงประสงค์อาจเกิดขึ้นได้คือ ความเจ็บปวดและบวมในตำแหน่งที่ฉีดยาซึ่งจะเกิดภายหลังฉีดและจะหายไปในเวลา 1-3 วัน อาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงตามที่เคยมีรายงานคือ ข้ออักเสบติดเชื้อแต่พบได้น้อยมาก อย่างไรก็ตามเพื่อเป็นการป้องกันการติดเชื้อในข้อ ทุกครั้งที่มีการฉีดยาเข้าข้อเข่าจะกระทำด้วยวิธีปราศจากเชื้อและฉีดยาเข้าช่องข้อเข่าโดยศัลยแพทย์ออร์โธปิดิกส์ที่มีความเชี่ยวชาญ

ภายหลังจากได้รับการฉีดยาเข้าข้อเข่า หากท่านเกิดอาการผิดปกติทางร่างกายใดๆ ควรปรึกษาแพทย์หรือติดต่อเภสัชกรผู้วิจัยทันที และเช่นเดียวกันหากท่านมีความกังวลใจเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ใดๆ ท่านควรซักถามจากเภสัชกรผู้วิจัยหรือแพทย์ผู้รักษาโดยตรง

### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากโครงการวิจัย

ประโยชน์ที่เด่นชัดคือ ท่านจะได้รับการรักษาซึ่งคณะผู้วิจัยเห็นว่าเป็นประโยชน์ต่อตัวท่านมากที่สุด นอกจากนี้ท่านจะได้รับความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับโรค การใช้กรดไฮยาลูโรนิกในการรักษา และวิธีการปฏิบัติตัวที่ถูกต้องแล้ว อาการปวดข้อเข่าของท่านจะบรรเทาลง กลับเข้าสู่สภาวะใกล้เคียงปกติได้ช่วงระยะเวลาหนึ่ง ส่งผลให้มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นตามไปด้วย

นอกจากนี้ ผลสืบเนื่องจากการที่ท่านกรุณาเสียสละเวลาเข้าร่วมการวิจัยคือ ท่านได้ให้ข้อมูลผลการรักษาซึ่งจะเป็นหนึ่งในข้อมูลที่จะถูกนำไปใช้หาคำตอบสำหรับประเด็นที่ยังเป็นที่ถกเถียงทางการแพทย์ เพื่อพัฒนาความรู้และเป็นประโยชน์ในทางวิชาการในอนาคต



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตาราง 1 รายละเอียดในการติดตามผลการวิจัย

รายละเอียด	นัดครั้งที่1	นัดครั้งที่2	นัดครั้งที่3	นัดครั้งที่4	นัดครั้งที่5	นัดครั้งที่6	นัดครั้งที่7	นัดครั้งที่8	นัดครั้งที่9
	สัปดาห์ 0	สัปดาห์ 1	สัปดาห์ 2	สัปดาห์ 3	สัปดาห์ 4	สัปดาห์ 5	สัปดาห์ 6	สัปดาห์ 9	สัปดาห์ 17
<b>การติดตามผลการรักษา</b>									
1. เจาะเลือด	✓						✓		
2. การประเมินสภาวะสุขภาพโรคข้อเข่าเสื่อม 24 คำถาม	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
3. การประเมินสภาวะโดยทั่วไปของโรค	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
4. บันทึกปริมาณการใช้ยาระงับปวดต่อสัปดาห์ จำแนกตามข้อเข่าที่มีอาการปวดจนต้อง รับประทานยา หรือ ทายา เพื่อบรรเทาอาการ	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>การติดตามอาการไม่พึงประสงค์</b>									
เกสัชกรซักถามอาการไม่พึงประสงค์			✓	✓	✓	✓	✓		
<b>การให้คำปรึกษา</b>									
เกสัชกรให้คำปรึกษาเรื่องโรค, ยาฉีดเข้าข้อ, วิธีปฏิบัติตัว		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓



### ค่าใช้จ่ายที่ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยจะต้องรับผิดชอบ

สำหรับการวิจัยครั้งนี้ ท่านไม่จำเป็นต้องเสียค่าใช้จ่ายใดๆ ทั้งสิ้น นอกเหนือไปจากค่ารักษาพยาบาลของท่านตามปกติ

### ค่าตอบแทนที่จะได้รับเมื่อเข้าร่วมโครงการวิจัย

ในสัปดาห์ที่ 6, 9 และ 17 ที่ท่านต้องเดินทางมาพบแพทย์เพื่อติดตามผลการรักษา ท่านจะได้รับค่าตอบแทนครั้งละ 300 บาท

### หากท่านไม่เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ท่านมีทางเลือกอื่นอย่างไรบ้าง

ท่านสามารถเลือกซื้อยาในกลุ่มรักษาตามอาการที่ออกฤทธิ์ช้าชนิดอื่นๆ เพื่อเสริมการรักษาได้ ดังนี้ ยากลูโคซามีน ซัลเฟต (glucosamine sulfate) คอนดรอยติน ซัลเฟต (chondroitin sulphate) และ ไดอะเซอรีน (diacerein) และถ้าหากอาการยังไม่ดีขึ้น ควรปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคข้อและรูมาติสซั่ม หรือศัลยศาสตร์ออร์โธปิดิกส์เพื่อเปลี่ยนการรักษาไปเป็นวิธีทางศัลยกรรม

### หากเกิดอันตรายที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยนี้ จะติดต่อกับใคร และจะได้รับการปฏิบัติอย่างไร

หากท่านเกิดอันตรายอันเกี่ยวเนื่องมาจากโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อเภสัชกรผู้วิจัยหรือแพทย์หัวหน้าโครงการวิจัยเพื่อประสานงานนัดหมายเพื่อเข้าตรวจในกรณีฉุกเฉินได้ทั้งในและนอกเวลาราชการ โดยท่านสามารถติดต่อมาได้ที่

เภสัชกรหญิง กมลวรรณ บงกชเพชร เบอร์โทรศัพท์ 08-9154-3032

นายแพทย์ วรทัต ทรรศนะวิภาส เบอร์โทรศัพท์ 0-2354-7636 ต่อ 93456, 08-1580-8888

โดยท่านสามารถใช้สิทธิเบิกค่ารักษาพยาบาลได้ตามสิทธิที่พึงได้รับ

### หากท่านมีคำถามที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย สามารถติดต่อได้ที่ไหน

หากท่านต้องการทราบรายละเอียดเพิ่มเติมเกี่ยวกับโครงการวิจัย หรือเมื่อท่านมีข้อสงสัยในระหว่างการทำวิจัย กรุณาติดต่อมาที่

เภสัชกรหญิง กมลวรรณ บงกชเพชร เบอร์โทรศัพท์ 08-9154-3032

นายแพทย์ วรทัต ทรรศนะวิภาส เบอร์โทรศัพท์ 0-2354-7636 ต่อ 93456

### หากท่านรู้สึกว่าการปฏิบัติอย่างไม่เป็นธรรมในระหว่างโครงการวิจัยนี้ ท่านอาจแจ้งเรื่องได้ที่

สำนักงานพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทย์ทหารบก เบอร์โทร 02-3547600 ต่อ 94270

### ข้อมูลส่วนตัวของท่านที่ได้จากโครงการวิจัยครั้งนี้จะถูกนำไปใช้อย่างไรบ้าง

ข้อมูลผลการรักษาของท่านที่ได้จากโครงการวิจัยครั้งนี้ จะถูกนำไปใช้เพื่อเป็นประโยชน์ทางวิชาการ ในระหว่างการทำวิจัยท่านจะถูกระบุโดยใช้รหัส โดยไม่มีการเปิดเผยชื่อ-นามสกุล ที่

อยู่และเบอร์โทรศัพท์ นอกจากนี้ข้อมูลเกี่ยวกับท่านจะไม่ถูกเปิดเผยหากมีการตีพิมพ์เผยแพร่ผลการวิจัยในที่สาธารณะ ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านจะเก็บเป็นความลับและถูกเก็บไว้ที่โรงพยาบาล

**ท่านจะถอนตัวออกจากโครงการวิจัยหลังจากได้ลงนามเข้าร่วมโครงการวิจัยแล้วได้หรือไม่**

ภายหลังลงนามเข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ท่านมีสิทธิ์ที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เมื่อใดก็ได้ โดยจะไม่มีผลเสียใดๆ กระทบต่อการได้รับบริการหรือการรักษาที่ท่านจะได้รับ ในกรณีที่อาการของโรครุนแรงขึ้น ตรวจพบอาการข้อไม่มั่นคง หรือ มีข้อเข้าฝืดรูปที่รุนแรง ตลอด 163 อาการปวดข้อเข้าที่รุนแรงมากขึ้นจนไม่สามารถควบคุมอาการปวดด้วยการใช้ยาพาราเซตามอลและยาทาภายนอกแก้ปวด พี.เอ็ม.เค. บาล์ม ได้ตลอดระยะเวลาที่ทำการวิจัย ดังนั้น เพื่อความปลอดภัยสำหรับตัวท่าน คณะผู้วิจัยจะขอให้ท่านออกจากโครงการวิจัยเพื่อเปลี่ยนการรักษาเป็นวิธีการอื่นที่เหมาะสมกับอาการที่ปรากฏในตัวท่าน ณ ขณะนั้น

**หากมีข้อมูลใหม่ที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านจะได้รับแจ้งข้อมูลนั้นอย่างไร**

กรณีที่ผู้วิจัยมีข้อมูลใหม่ที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยเพิ่มเติมทั้งในด้านประโยชน์และโทษ ผู้วิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบอย่างรวดเร็วโดยไม่ปิดบัง โดยจะนำเสนอข้อมูลต่อท่านเมื่อมาพบแพทย์ เพื่อติดตามผลการรักษาหรือโทรแจ้งให้ท่านทราบทางโทรศัพท์ในกรณีเร่งด่วน

ศูนย์วิทยุทรัพยากร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย (Informed Consent)

รับรองโดยคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย พบ.

**ชื่อโครงการวิจัย** การเปรียบเทียบประสิทธิภาพของกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำและสูงในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม

**วันที่ลงนาม**.....

ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่คาดว่าจะเกิดขึ้นจากการวิจัย อย่างละเอียด และมีความเข้าใจดีแล้ว

ผู้วิจัยรับรองว่าจะตอบคำถามที่ข้าพเจ้าสงสัยด้วยความเต็มใจและไม่ปิดบังซ่อนเร้น จนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้าเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ด้วยความสมัครใจ โดยปราศจากการบังคับหรือชักจูง

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ และการบอกเลิกนี้จะไม่มีการมีผลต่อการรักษาพยาบาลที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับในปัจจุบันและในอนาคต

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยเฉพาะในรูปของสรุปผลการวิจัย โดยไม่มีการระบุชื่อนามสกุลของข้าพเจ้า การเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าต่อหน่วยงานต่างๆ ที่เกี่ยวข้องจะกระทำด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น

ผู้วิจัยรับรองว่าหากเกิดอันตรายใดๆ จากการวิจัย ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลตามที่ระบุในเอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ข้าพเจ้าจะได้รับเอกสารชี้แจงและหนังสือยินยอมที่มีข้อความเดียวกันกับที่นักวิจัยเก็บไว้ เป็นส่วนตัวข้าพเจ้าเอง

1 ชุด

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นแล้ว มีความเข้าใจดีทุกประการ และลงนามในใบยินยอมด้วยความเต็มใจ

ลงชื่อ.....ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

(.....)

ลงชื่อ ..... หัวหน้าโครงการวิจัย

(รองศาสตราจารย์ พันเอก (พิเศษ) นายแพทย์วรัท ทรศนะวิภาส)

ลงชื่อ ..... ผู้ทำการวิจัย

(เภสัชกรหญิงกมลวรรณ บงกชเพชร)

ลงชื่อ.....พยาน

(.....)

ลงชื่อ.....พยาน

(.....)

## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวกมลวรรณ บงกชเพชร เกิดเมื่อวันที่ 16 เมษายน พ.ศ. 2522 ที่จังหวัดเพชรบูรณ์ สำเร็จการศึกษาระดับปริญญาตรี เกษศาสตรบัณฑิต จากมหาวิทยาลัยนเรศวร ในปีการศึกษา 2545 และเข้าศึกษาต่อในหลักสูตรเกษตรศาสตรมหาบัณฑิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยในปีการศึกษา 2549 ปัจจุบันปฏิบัติงานในตำแหน่งเภสัชกร 5 งานบริการจ่ายยาผู้ป่วยใน กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลเพชรบูรณ์ จังหวัดเพชรบูรณ์



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย