

บทที่ 1



บทนำ

เนื่องจาก rheumatoid arthritis เป็นโรคที่มีการอักเสบเรื้อรังโดยไม่ทราบสาเหตุถึงแม้โรคนี้อาจเป็น systemic diseases ที่ทำให้เกิดความผิดปกติทั้งที่ข้อและอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกาย แต่ส่วนใหญ่มักจะมีความผิดปกติที่ข้อเป็นสำคัญ การดำเนินโรคมียืดหลายรูปแบบ ในบางรายโรคอาจสงบได้เอง (spontaneous remission) ซึ่งการสงบไปได้เองของโรคนี้อาจเกิดขึ้นก็มักจะเกิดภายใน 6 เดือนถึง 1 ปีหลังจากเริ่มเกิดโรค บางรายมีการดำเนินโรค โดยมีการอักเสบของข้ออย่างต่อเนื่อง แต่ความรุนแรงของโรคจะมากบ้างน้อยบ้างเป็นระยะ ๆ บางระยะก็มีการอักเสบมาก บางระยะก็อักเสบน้อยหรือสงบชั่วคราว และบางรายการดำเนินโรครุนแรงต่อเนื่องและลุกลามไปเรื่อย ๆ จนทำให้เกิดการสึกกร่อนของข้อ ข้อถูกทำลายบิดเบี้ยว

เนื่องจากยังไม่ทราบต้นเหตุที่แท้จริงของการเกิด rheumatoid arthritis ดังนั้นจึงไม่สามารถรักษาโรคนี้อันให้หายขาดได้ จุดมุ่งหมายในการรักษา rheumatoid arthritis คือควบคุมโรคให้ได้ก่อนที่โรคจะทำให้เกิดการอักเสบของข้อชนิดเรื้อรังและเกิดการทำลายของข้อและข้อเกิดการผิดรูปร่าง การรักษาอาศัยการใช้ยาต่าง ๆ ภายใต้อาการบำบัด หรือการผ่าตัดขึ้นกับปัญหาของผู้ป่วยแต่ละราย

ยาที่ใช้รักษา rheumatoid arthritis มีอยู่ 2 ประเภท ประเภทแรกเป็นยาที่รักษาตามอาการ (symptomatic therapy) ได้แก่ NSAIDs และ corticosteroids ยาเหล่านี้จะออกฤทธิ์เร็วบรรเทาอาการอักเสบของข้อแต่ไม่เปลี่ยนแปลงการดำเนินโรคได้ ส่วนยาอีกประเภทหนึ่งเรียกว่า DMARDs (Disease Modifying Antirheumatic Drugs หรือ Slow Acting Antirheumatic Drugs (SAARD) หรือ Remission Inducing Agents ซึ่งการที่เรียกชื่อดังกล่าว ก็เพราะยาประเภทนี้สามารถปรับเปลี่ยน การดำเนินโรคของ rheumatoid arthritis ได้ ทำให้โรคไม่ลุกลามต่อไปหรืออาจทำให้โรคเข้าสู่ภาวะสงบได้ และอาจหยุดยั้งการสึกกร่อนได้

ยากลุ่ม DMARDS มีใช้อยู่หลายชนิดแต่ที่นำมาศึกษาในการศึกษานี้คือ methotrexate และ gold salt sodium thiomalate ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

1. Methotrexate

Methotrexate เป็น folic analogue ซึ่งนอกจากจะใช้รักษาโรคมะเร็งแล้ว ยังนำมาใช้รักษาโรคอื่นที่ไม่ใช่มะเร็ง ได้แก่ psoriasis และ rheumaitc diseasa ต่าง ๆ เช่น rheumatoid arthritis, Reiter's syndrome, polymyositis เป็นต้น methotrexate ได้ถูกนำมาใช้รักษา rheumatoid arthritis ครั้งแรกโดย Gubner และคณะในปี ค.ศ. 1951³⁴ ซึ่งพบว่าได้ผลดี ต่อมาในปี 1962 O'Brien และคณะ ได้รายงานการใช้ methotrexate ใน rheumatoid arthritis และ psoriatic arthritis และหลังจากนั้นอีก 10 ปี Hoffmeister ได้รายงานการใช้ methotrexate ขนาดต่ำสัปดาห์ละ 1 ครั้งในผู้ป่วย rheumatoid arthritis เป็นระยะเวลาเฉลี่ย 25 เดือน โดยพบว่าได้ผลดีเป็นส่วนใหญ่³⁶ หลังจากนั้นในปลายทศวรรษ 1970 และต้นทศวรรษ 1980 จึงเริ่มมีรายงานการใช้ methotrexate ใน rheumatoid arthritis อย่างแพร่หลาย สาเหตุที่ไม่มีรายงานการใช้ methotrexate ในผู้ป่วย rheumatoid arthritis ระหว่างทศวรรษ 1950 และ 1960 อาจเนื่องจากในระหว่างนั้นได้เริ่มมีการใช้ corticosteroid ซึ่งได้ผลดีมากและมีความสนใจในการใช้ cyclophosphamide และ azathioprine มากกว่า methotrexate

การใช้ methotrexate นี้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคผิวหนังได้มีประสบการณ์มาก่อน โดยพบว่าการใช้ methotrexate ขนาดต่ำสัปดาห์ละครั้งจะยังคงได้ผลดี และเกิดผลข้างเคียงน้อยกว่าการให้ยาทุกวัน ซึ่งแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคข้อก็ได้นำประสบการณ์นี้มาประยุกต์ใช้กับผู้ป่วย rheumatoid arthritis

เภสัชวิทยา methotrexate อาจให้โดยการรับประทานหรือการฉีด การดูดซึมของยาที่รับประทานจะแตกต่างกันในแต่ละบุคคล การให้ยาขนาดต่ำจะมีสัดส่วนการดูดซึมดีกว่าการให้ขนาดสูงอาหารมีผลต่อการดูดซึม ถ้ารับประทานยาในขณะท้องว่าง ยาจะดูดซึมได้ประมาณร้อยละ 80 ของยาที่รับประทาน แต่ถ้ารับประทานพร้อมอาหาร ยาจะถูกดูดซึมร้อยละ 30-40 half-life ของยาประมาณ 2-4.5 ชั่วโมง หลังจากดูดซึมแล้วประมาณร้อยละ 40-60 จะจับกับโปรตีนซึ่งส่วนใหญ่เป็น albumin methotrexate จะกระจายไปทั่วร่างกาย แต่จะพบความเข้มข้นของยาสูงใน epithelium ของผนังลำไส้และในเซลล์ตับ การขับถ่าย methotrexate ส่วนใหญ่จะขับถ่ายโดยไต (ประมาณร้อยละ 80-90) ซึ่งถูกขับถ่ายโดยวิธี glomerular filtration และ tubular secretion

methotrexate ในร่างกายจะเข้าสู่ cell โดยวิธี active transport เมื่อเข้าสู่ cell แล้วจะถูกเปลี่ยนให้อยู่ในรูปของ polyglutamate ซึ่งจะคงอยู่ในเซลล์ได้เป็นเวลานาน

กลไกการออกฤทธิ์ ปัจจุบันยังไม่เป็นที่ทราบแน่นอนถึงกลไกการออกฤทธิ์ของ methotrexate ขนาดต่ำในการหยุดยั้งการดำเนินโรค rheumatoid arthritis แต่ก็มีผู้ศึกษาและรายงานถึงกลไกที่อาจเป็นไปได้

methotrexate ที่ฤทธิ์เป็น antimetabolite โดยต่อต้านกระบวนการ metabolism และการทำงานของ folic acid โดยปกติ folic acid ที่เข้าสู่ร่างกายจะถูก reduce เป็น dihydrofolate (FH_2) และ FH_2 จะถูก reduce ต่อไปเป็น tetrahydrofolate (FH_4) โดยอาศัย enzyme dihydrofolate reductase (DHFR) FH_4 มีหน้าที่เป็นตัวร่วมในปฏิกิริยาทางเคมีต่าง ๆ ในการสังเคราะห์ DNA, RNA, และ protein ต่างๆ folic acid จะทำงานดังกล่าวได้ต้องอยู่ในรูปของ reduced form (คือ FH_4) FH_4 เป็นตัวช่วยสำคัญในการสร้าง purine และ thymidilate ซึ่งจะถูกนำไปสร้างเป็น DNA และ RNA ต่อไป methotrexate ซึ่งมีสูตรโครงสร้างเหมือน folic acid สามารถจับกับ DHFR ทำให้ FH_2 ไม่สามารถเปลี่ยนเป็น FH_4 ได้ ดังนั้นจึงมีผลในการยับยั้งการสังเคราะห์ DNA, RNA และ protein บางชนิด และเมื่อเซลล์สังเคราะห์ DNA ไม่ได้ ก็ไม่สามารถแบ่งตัวเพิ่มจำนวนต่อไปได้ methotrexate จึงมีผลต่อเซลล์ที่อยู่ในระยะกำลังสร้าง DNA ไม่ได้ก็ไม่สามารถแบ่งเพิ่มจำนวนต่อไปได้ methotrexate จึงมีผลต่อเซลล์ที่อยู่ในระยะกำลังสร้าง DNA (อยู่ใน S phase ของ cell cycle) เซลล์ที่มีการ turnover เร็ว เช่น เซลล์ใน epidermis หรือ epithelium ของทางเดินอาหารจะถูกกระทบโดย methotrexate มากที่สุด

กลไกการออกฤทธิ์ของ methotrexate ที่ใช้ขนาดสูง เช่น ในการรักษาโรคมะเร็ง เป็นที่ทราบดีอยู่แล้วว่า ยานี้จะไปมีผลต่อปฏิกิริยาทางเคมีภายในเซลล์ดังกล่าวข้างต้น มีผลทำให้เซลล์ถูกทำลาย (cytotoxic effect) นอกจากนั้น methotrexate ขนาดสูงจะมีผลต่อระบบ immune โดยพบว่ายาจะไปยับยั้งการสร้าง antibody ยับยั้ง immune response ทั้งชนิด primary และ secondary และยับยั้ง delayed hypersensitivity reaction แต่กลไกการออกฤทธิ์ของ methotrexate ขนาดต่ำที่มีผลต่อกระบวนการการอักเสบใน rheumatoid arthritis นั้นยังไม่ทราบแน่นอน

จากการศึกษาพบว่า methotrexate ขนาดต่ำไม่มีผลต่อ humoral immune system

อย่างเด่นชัด และปริมาณของ mononuclear cell และ subset ของ mononuclear cell ไม่เปลี่ยนแปลงอย่างเด่นชัดโดยการให้ methotrexate สามารถยับยั้ง primary delayed type hypersensitivity ได้ แต่ไม่สามารถยับยั้ง secondary delayed type hypersensitivity

จากการที่ผู้ป่วย rheumatoid arthritis ที่รักษาด้วย methotrexate มีอาการดีขึ้นเร็วและอาการจะกลับกำเริบขึ้นเร็วเช่นกันถ้าหยุดยา จึงทำให้คิดว่า methotrexate อาจมีฤทธิ์เป็น antiinflammation จากการศึกษพบว่า methotrexate ไม่มีผลต่อ cyclooxygenase หรือ lipoxygenase แต่มีผลโดยตรงต่อ polymorphonuclear cell (PMN) โดยการลด chemotaxid ต่อ PMN นอกจากนี้ methotrexate สามารถยับยั้ง interleukin-1 และ interleukin-6

โดยสรุป กลไกการออกฤทธิ์ของ methotrexate ใน rheumatoid arthritis ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด อาจออกฤทธิ์โดยการกด immune (immunosuppressive) หรือโดยการลดการอักเสบโดยตรง (antiinflammatory) หรือโดยกลไกทั้ง 2 อย่างนั้นร่วมกัน

ขนาดและวิธีใช้ methotrexate ควรให้แบบทุกสัปดาห์ ไม่ควรให้แบบทุกวัน เนื่องจากทำให้เกิดพิษจากยาได้บ่อย อาจให้โดยการรับประทานหรือโดยการฉีด การรับประทานควรเริ่มด้วย 5-7.5mg ต่อสัปดาห์ โดยอาจให้ก็เป็นครั้งเดียวหรือแบ่งทุก 12 ชั่วโมง ถ้าไม่ได้ผลภายใน 4-8 สัปดาห์ อาจเพิ่มขนาดของยาจนถึง 15 mg ต่อสัปดาห์ ส่วนการฉีดให้ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ โดยเริ่มด้วย 5 mg ต่อสัปดาห์ ซึ่งอาจเพิ่มจนถึง 25 mg ต่อสัปดาห์ ถ้าได้ผลดีแล้วอาจลดขนาดของยาลงอย่างช้าๆ

ประสิทธิภาพของ methotrexate มีรายงานการใช้ยาซึ่งมีทั้งชนิด controlled และ uncontrolled และประเมินผลระยะสั้นและระยะยาวอยู่มากมาย

จากรายงานที่ประเมินผลระยะสั้น ส่วนใหญ่จะได้ผลดี (48-100 %) และได้ผลเร็ว การที่จำนวนผู้ป่วยที่ได้ผลดีจากการใช้ยาในรายงานต่างๆ แตกต่างกันก็เนื่องมาจากวิธีการประเมินผลแตกต่างกันไปแต่ละรายงาน ส่วนใหญ่สรุปว่า methotrexate เป็น DMARD ที่ใช้ได้ผลดีในผู้ป่วย rheumatoid arthritis และมีผลข้างเคียง ไม่มากและไม่รุนแรง

ในรายงานที่ใช้ยาระยะยาว พบว่าผู้ป่วยมักจะมีอาการดีขึ้นเร็วภายในระยะเวลา 1 เดือนและจะได้ผลดีสูงสุดหลังจากให้ยาไป 6 เดือน หลังจากนั้นอาการจะคงที่ ส่วนใหญ่หลังจากให้ยาไป 12 เดือนแล้ว อัตราการดีขึ้นของอาการจะไม่มากกว่าอัตราการดีขึ้นเมื่อหลัง 6 เดือน และบางรายจะได้ผลดีในระยะ 4-6 เดือนแรก หลังจากนั้นอาการจะเลวลง ซึ่งอาจจะเนื่องจาก

เกิดการต่อยาเกิดขึ้น

methotrexate จะสามารถป้องกันการทำลายข้อซึ่งตรวจพบโดยภาพรังสีได้หรือไม่ยังสรุปไม่ได้ ผู้ป่วยบางรายมีภาพรังสีของข้อดีขึ้นหลังจากให้ยาไป 2 ปี แต่หลังจากนั้นกลับเลวลง มีการทำลายกระดูกอ่อนและกระดูกในข้อ⁴⁷

พิษและผลข้างเคียงของ methotrexate^{43,47,49,51} พิษจาก methotrexate ขนาดต่ำแตกต่างจากที่ให้ขนาดสูงในการรักษาโรคมะเร็ง ส่วนใหญ่จะเกิดกับเนื้อเยื่อที่มีการแบ่งตัวเร็ว เช่น mucosa ของทางเดินอาหาร ประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วยที่ได้ methotrexate ขนาดต่ำต้องหยุดยาเนื่องจากเกิดผลข้างเคียง แต่ผลข้างเคียงนี้มีน้อยกว่า 1 % ที่อันตรายถึงชีวิต

พิษและผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร ซึ่งพบได้ร้อยละ 10 โดยมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร และท้องเสีย ซึ่งอาการเหล่านี้มักจะดีขึ้นเองโดยไม่ต้องหยุดยาหรือบางรายอาจต้องลดขนาดยา อาการ stomatitis พบได้ร้อยละ 6 อาการทางระบบเลือดซึ่งได้แก่ leukopenia, anemia, thrombocytopenia พบได้ร้อยละ 3-5 ซึ่งส่วนใหญ่มักจะกลับสู่ปกติได้ อาการผมร่วงพบร้อยละ 1 ซึ่งมักจะกลับสู่ปกติได้

พิษที่พบบ่อยได้แก่ พิษต่อตับ, ปอด, ไต, ทำให้เกิด oligospermia, ทำให้เกิดความผิดปกติในเด็กที่อยู่ในครรภ์ (teratogenic) โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าใช้ methotrexate ในระยะ 3 เดือนแรกของการตั้งครรภ์, ทำให้เกิด gyneconastic, localized osteoporosis, และ leukocytoblastic vasculitis

พิษต่อตับและปอดมีแนวโน้มที่จะไม่สามารถคืนสู่สภาพปกติได้ สำหรับพิษต่อตับ ได้แก่ ตับอักเสบเฉียบพลัน, fibrosis ในตับและ cirrhosis บางรายมี transaminase สูงขึ้นหลังจากได้ยาไป 2-3 วัน แต่จะกลับสู่ปกติได้เองในสัปดาห์ต่อมา แต่ถ้าความผิดปกตินี้คงอยู่หรือผิดปกติมากขึ้นก็ควรหยุดยาและอาจทำ biopsy ที่ตับ การตรวจเลือดเพื่อดูสมรรถภาพของตับ (liver function test) อาจไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิด fibrosis ในตับ ประมาณ 30-50% ของผู้ป่วยที่มี fibrosis หรือ cirrhosis จะมี function test ปกติ โดยมาก fibrosis หรือ cirrhosis มักเกิดหลังจากได้ methotrexate สะสมเกิน 1500 mg นอกจากนั้นผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงที่อาจเกิด fibrosis หรือ cirrhosis ได้แก่ คนอ้วน, ผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวานร่วมด้วย, ผู้ป่วยที่กินเหล้าเป็นประจำ, ไตหย่อนสมรรถภาพ

พิษต่อปอด อาจทำให้เกิดปอดอักเสบเฉียบพลันและ diffuse interstitial fibrosis การเกิดปอดอักเสบเฉียบพลันมักเกิดในผู้ป่วยที่ได้รับ methotrexate ต่อสัปดาห์เป็นจำนวน 20 mg หรือมากกว่า ผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อปอดมักมีอาการใช้ ไอ และเหนื่อยหอบ ซึ่งรักษา

โดยการหยุดยา methotrexate และให้ corticosteroid

การแก้ไขพิษ methotrexate อาจใช้ leucovorin (folinic acid) ซึ่งเป็น reduced form ของ folic acid ในรายที่ได้รับ methotrexate เกินขนาดหรือเกิดพิษต่อระบบเลือด โดยควรให้ leucovorin ภายใน 24-48 ชั่วโมงหลังได้ methotrexate แต่การให้ leucovorin จะทำให้ประสิทธิภาพของ methotrexate ต่อโรค rheumatoid arthritis หดไปด้วย การให้ folic acid ร่วมกับ methotrexate ขนาดต่ำจะให้ผลแตกต่างจากการให้ folinic acid มีรายงานว่า การให้ folic acid วันละ 1 mg ทุกวันในผู้ป่วย rheumatoid arthritis ที่ได้รับ methotrexate ขนาดต่ำ จะสามารถลดการเกิดพิษและผลข้างเคียงของ methotrexate ได้ โดยไม่ลดประสิทธิภาพของ methotrexate

ข้อห้ามในการให้ methotrexate

1. การทำงานของไตผิดปกติ
2. การทำงานของตับผิดปกติ
3. คนตั้งครรภ์
4. ผู้ป่วยที่มี active หรือ recent hepatitis
5. ผู้ป่วย cirrhosis
6. ผู้ป่วยที่มี anemia, leukopenia หรือ thrombocytopenia อย่างมาก
7. ผู้ป่วยที่มี peptic ulcer
8. ผู้ป่วยที่ดื่มเหล้าจัด
9. ที่มีโรคติดเชื้อ
10. ผู้ป่วยที่เชื่อถือไม่ได้ (unreliable)

การติดตามผู้ป่วยที่ได้รับ methotrexate ควรตรวจนับเม็ดเลือดและเกร็ดเลือดทุกเดือน ควรตรวจการทำงานของตับทุก 3 - 4 เดือน ควรถ่ายภาพรังสีปอดปีละครั้ง และบางรายงานแนะนำให้ทำ liver biopsy เมื่อผู้ป่วยได้รับ methotrexate ไปแล้ว 1500 mg และทำซ้ำทุก ๆ 1500 mg ของ methotrexate ที่ได้รับ

2. Gold

ในยาจำพวก DMARD ทั้งหมด gold เป็นยาที่เก่าแก่ที่สุด โดยมีการนำมารักษาโรคต่าง ๆ ในคนเป็นเวลาหลายศตวรรษมาแล้ว ในปี ค.ศ. 1890 Dr. Robert Koch พบว่า gold cyanide สามารถฆ่าเชื้อ tuberculous bacilli ได้ในหลอดทดลอง หลังจากนั้น gold จึงถูกนำมาใช้ในการรักษาวัณโรคอยู่เป็นเวลาถึง 40 ปี ใน ค.ศ. Dr. Jacques Forestier เป็น

คนแรกที่นำสารประกอบ gold มารักษา rheumatoid arthritis เนื่องจากเกิดความเข้าใจผิด เขาเข้าใจว่าโรค rheumatoid arthritis เป็นโรคติดเชื้อที่เหมือนกับโรควัณโรค จึงได้นำ gold มารักษาผู้ป่วย rheumatoid arthritis จำนวน 15 รายแรก และพบว่าได้ผลดี ต่อมาในปี 1935 เขาได้รายงานการใช้ gold ในผู้ป่วย rheumatoid arthritis 550 ราย พบว่าได้ผล 70 - 80 % หลังจากนั้นจึงได้มีการพัฒนาการใช้ gold เรื่อยมา และพบว่า gold ทำให้อาการดีขึ้นหรือโรคสงบลงได้ประมาณ 60 - 80 % และในบางราย gold สามารถป้องกันการทำลายข้อได้

ชนิดของ gold

ปัจจุบัน gold ที่ใช้มีอยู่ 2 รูปแบบคือ ชนิดฉีดและชนิดรับประทาน gold ชนิดฉีดมีอยู่หลายชนิด แต่ที่ใช้กันแพร่หลายคือ gold sodium thiomalate และ gold thioglucose ใช้ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ส่วนชนิดรับประทานที่ใช้แพร่หลายมีอยู่ชนิดเดียวคือ auranofin (triethyl-phosphine gold thioglucosetetraacetate) gold ชนิดรับประทานอื่น ๆ มักถูกดูดซึมไม่ดี ในประเทศไทยมี gold แบบฉีดจำหน่ายอยู่ชนิดเดียวคือ gold sodium thiomalate (Myocrisin) ขนาดบรรจุหลอดละ 20 mg และมี auranofin (Ridaura) ซึ่งเป็นชนิดรับประทานขนาดเม็ดละ 3 mg gold sodium thiomalate และ gold thioglucose มีปริมาณ gold อยู่ประมาณ 50% โดยน้ำหนัก gold sodium thiomalate บรรจุหลอดเป็นแบบสารละลายในน้ำ (aqueous solution) ส่วน gold thioglucose ทำเป็นสารแขวนตะกอนในน้ำมัน (oil suspension) auranofin มีปริมาณ gold อยู่ประมาณ 29% โดยน้ำหนัก หลังจากรับประทานเข้าไปแล้วจะถูกดูดซึมประมาณ 25% ของปริมาณที่รับประทานเข้าไป

เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)

gold ชนิดฉีดและ gold รับประทานมีความแตกต่างกันในแง่การดูดซึม การกระจายของยาในร่างกาย และการขับถ่าย

Gold ชนิดฉีด

หลังจากฉีดแล้ว gold จะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิตโดยเร็ว ถ้าฉีด 50 mg เข้ากล้ามเนื้อระดับ gold ในเลือดจะขึ้นสูงสุดที่ 700 - 1000 ug/dl ภายใน 2 ชั่วโมงหลังฉีด และจะคงอยู่ที่ระดับนี้เป็นเวลาหลายชั่วโมง หลังจากนั้นระดับของ gold ในเลือดจะลดลงเรื่อย ๆ จนเหลือ 300 - 350 ug/dl หลังจากฉีด 1 สัปดาห์ half life ของ gold ชนิดฉีดจะประมาณ 5.5 วัน ความเข้มข้นของ gold ในเลือดจะสัมพันธ์กับขนาดของยาที่ฉีด ถ้าฉีดด้วยขนาด 25 mg

ระดับของ gold จะประมาณ 165 ug/dl หลังจากฉีดได้ 1 สัปดาห์ ถ้าฉีด gold ติดต่อกันเป็นประจำทุกสัปดาห์ระดับของ gold ในเลือดจะสูงขึ้นเรื่อย ๆ และจะอยู่ในระดับคงที่ภายหลังจากฉีดได้ 6 - 8 สัปดาห์ เมื่อหยุดฉีดยาแล้วความเข้มข้นของ gold ในเลือดจะลดลงช้า ๆ และจะยังคงอยู่ในเลือดได้เป็นเวลายาวนาน 1 ปีหลังจากหยุดฉีด ร้อยละ 92 ของ gold ที่อยู่ในเลือดจะเกาะอยู่กับโปรตีนซึ่งส่วนใหญ่เป็น albumin ร้อยละ 8 ที่เหลือจะอยู่เป็นอิสระ ในผู้ป่วยบางรายอาจพบ gold ในเม็ดเลือดแดงแต่ไม่พบในเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือด จากรายงานต่าง ๆ ที่ศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างระดับของ gold ในเลือดกับประสิทธิภาพในการรักษาและการเกิดพิษของยา ส่วนใหญ่พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กัน

เมื่อ gold ถูกดูดซึมจากตำแหน่งที่ฉีดแล้วกระจายไปยังเนื้อเยื่อต่าง ๆ ทั่วร่างกายในปริมาณที่แตกต่างกัน ส่วนใหญ่จะกระจายไปยัง reticulo-endothelial system ซึ่งได้แก่ ไชกระดูก ต่อน้ำเหลือง ตับ และม้าม โดยอยู่ที่ lysosome ภายใน phagocytic cell ส่วนที่จับพบในระหว่างที่รักษาด้วยการฉีด gold gold มักจะอยู่ใน synovial membrane มากกว่าส่วนอื่น ๆ ของข้อ โดยอยู่ที่ lysosome ภายใน synovial lining cell และ macrophage ในน้ำนมของแม่ที่กำลังให้นมลูกก็ปรากฏว่าตรวจพบปริมาณของ gold ดังนั้นจึงไม่ควรใช้ gold ในผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์หรือกำลังให้นมลูก

ประมาณร้อยละ 40 ของจำนวนยาที่ฉีดจะถูกกำจัดออกจากร่างกาย โดยร้อยละ 70 ถูกขับออกทางปัสสาวะ และร้อยละ 30 ออกทางอุจจาระ ในจำนวน gold ที่ถูกขับออกจากร่างกายนี้ ร้อยละ 40 มาจากการฉีด gold ครั้งหลังสุด ที่เหลือทั้งหมดมาจากการฉีดในครั้งก่อน ๆ

ประมาณร้อยละ 60 ของยาที่ฉีดแต่ละสัปดาห์จะถูกเก็บในร่างกาย ถ้าฉีดด้วยขนาด 50mg ต่อสัปดาห์ เป็นเวลา 20 สัปดาห์ จะมี gold เก็บไว้ในร่างกายประมาณ 300 mg (20 สัปดาห์ x 50mg ของสารประกอบ gold ที่ฉีดแต่ละสัปดาห์ x 50% ของ gold ที่มีอยู่ในสารประกอบ gold ชนิดฉีดโดยน้ำหนัก x 60% ของ gold ที่ถูกเก็บในร่างกาย = 300 mg) ถ้าฉีดด้วยขนาด 20 mg ต่อสัปดาห์ เป็นเวลา 20 สัปดาห์ก็จะมี gold ถูกเก็บ $20 \times 20\text{mg} \times 50\% \times 60\% = 120\text{mg}$

Gold ชนิดรับประทาน

ประมาณ 25 % ของ auranofin ที่รับประทานเข้าไปจะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิต ซึ่งส่วนใหญ่จะถูกดูดซึมที่ลำไส้เล็กส่วนต้น ระดับของ gold ในเลือดจะสูงขึ้นช้า ๆ ในระหว่าง 3 เดือนแรกหลังจากเริ่มรับประทานยา ต่อจากนั้นระดับของ gold จะคงที่ half life ของ gold ชนิดรับประทานจะประมาณ 15 - 25 วัน หลังจากหยุดยาแล้วระดับ gold ในเลือดจะ

ลดลงเร็วกว่าเมื่อใช้ชนิดฉีด โดยหลังจากหยุด auranofin ไป 180 วัน จะตรวจพบ gold เหลืออยู่ประมาณร้อยละ 1 ในขณะที่ถ้าใช้ชนิดฉีดจะเหลือ gold อยู่ประมาณร้อยละ 30 หลังจากหยุดฉีดยาไป 180 วันเช่นกัน เมื่อ auranofin ถูกดูดซึมเข้ากระแสโลหิตร้อยละ 50 ของปริมาณ gold ที่อยู่ในกระแสโลหิตจะอยู่ในเม็ดเลือดแดง ส่วนที่เหลือจะอยู่กับ albumin การกระจายของ gold จาก auranofin ไปยังตับ ม้าม และไต จะน้อยกว่า gold ชนิดฉีด

gold ชนิดรับประทานจะถูกกำจัดออกจากร่างกายด้วยปริมาณที่แตกต่างกันตามขนาดของยาที่รับประทาน ถ้าให้ขนาด 6 - 2 mg ต่อวันปริมาณ gold จะถูกกำจัดออกประมาณร้อยละ 76 - 100 ของปริมาณที่รับประทานเข้าไป โดยจะถูกขับออกทางอุจจาระร้อยละ 95 และอีกร้อยละ 5 ถูกขับออกทางปัสสาวะ ซึ่งแตกต่างจาก Gold ชนิดฉีดที่ส่วนใหญ่ถูกขับออกทางปัสสาวะ

เมื่อรับประทาน gold ติดต่อกันสม่ำเสมอ ปริมาณ gold ที่ตกค้างในร่างกายจะมีน้อยกว่า gold ชนิดฉีด และจะแปรผันตามขนาดยาที่ใช้ ถ้าให้ยา auranofin ด้วยขนาด 6 mg ต่อวันจะมี gold ถูกเก็บในร่างกายประมาณร้อยละ 30 ดังนั้นหลังจากให้ auranofin 6 mg ต่อวันเป็นเวลา 20 สัปดาห์จะมี gold ถูกเก็บในร่างกายประมาณ 73 mg ($140 \text{ วัน} \times 6 \text{ mg ต่อวัน} \times 29\%$ ของ gold ที่มีอยู่ใน auranofin $\times 30\%$ ของ gold ที่ถูกเก็บในร่างกาย = 73 mg)

กลไกการออกฤทธิ์

ถึงแม้ gold จะถูกใช้ในการรักษา rheumatoid arthritis อย่างได้ผลมาช้านาน แต่ปัจจุบันก็ยังไม่ทราบกลไกการออกฤทธิ์ที่แน่นอน และ gold ชนิดฉีดและชนิดรับประทานก็อาจมีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกัน แต่เชื่อว่า gold ทำให้โรคดีขึ้นเนื่องจากผลต่อระบบ immune ทั้ง cell mediated immunity (CMI) และ humeral แต่ส่วนใหญ่จะมีผลต่อ CMI เป็นส่วนใหญ่

จากการทดลองในห้องทดลองบ่งชี้ว่า gold มีผลโดยตรงต่อการทำงานของ monocyte ซึ่งได้แก่ ยับยั้งการปล่อย lysosomal enzyme, ยับยั้งการสร้าง prostaglandin, ยับยั้งการ differentiation ของ monocyte, ชัดขวาง monocyte ในการนำเสนอ antigen ต่อ T lymphocyte, และยับยั้ง phagocytosis ของ monocyte เมื่อการทำงานต่างๆ ของ monocyte ถูกยับยั้ง ก็ทำให้ขบวนการของการเกิดการอักเสบและการหนาตัวของ synovium ถูกยับยั้ง ทำให้โรคไม่ลุกลามต่อไป นอกจากนี้ gold ยังมีผลต่อระบบ complement ทั้ง classical และ alternative pathway ในหลอดทดลอง

วิธีการใช้ยา (Dosage schedules)

ชนิดฉีด ในประเทศไทยมี gold sodium thiomalate (Myocrisin) ชนิดเดี่ยว บรรจุหลอดละ 20 mg เริ่มฉีดด้วย 10 mg เข้ากล้ามเนื้อ ถ้าไม่เกิดอาการแพ้ ก็ฉีดเพิ่มเป็น 20 mg



ในสัปดาห์ที่สอง ถ้าต้องการฉีด 40 mg ต่อสัปดาห์ก็ฉีด 40 mg ในสัปดาห์ที่สาม ต่อจากนั้นก็ฉีด 40 mg ไปทุกสัปดาห์ แต่ถ้าต้องการฉีด 20 mg ต่อสัปดาห์ก็ฉีด 20 mg ต่อไปทุกสัปดาห์ จนกว่าอาการดีขึ้นอย่างเด่นชัดหรือฉีดครบ 1 mg ก็เปลี่ยนเป็นฉีดทุก 2 สัปดาห์ไปสักระยะหนึ่งประมาณ 2 - 3 เดือน ถ้าอาการยังดีอยู่ก็เปลี่ยนเป็นฉีดทุก 3 สัปดาห์ หลังจากนั้นอาจจะฉีดทุก 3 สัปดาห์ตลอดไป หรืออาจฉีดทุก 3 สัปดาห์ไประยะหนึ่งแล้วเปลี่ยนเป็นฉีดทุก 4 สัปดาห์ต่อไป ถ้าฉีดครบ 1000 - 2000 mg แล้ว ไม่ได้ผลก็หยุดยาและเปลี่ยนไปรักษาด้วยวิธีอื่น ในรายที่ได้ผล โรคสงบ ตีก็ควรฉีดไปเรื่อย ๆ เพราะถ้าหยุดฉีดเมื่อโรคสงบแล้วโรคเกิดกำเริบอีก การรักษาด้วย gold ใหม่เป็นครั้งที่ 2 มักจะไม่ค่อยได้ผลดี ส่วนในรายที่เกิดโรคกำเริบขณะที่เคยคุมอยู่ด้วยการฉีดทุก 3-4 สัปดาห์ ก็ให้กลับมาฉีดเป็นทุกสัปดาห์ใหม่จนกว่าอาการจะดีขึ้นแล้วจึงฉีดโดยเว้นระยะนานขึ้น

ชนิดรับประทาน มีอยู่ชนิดเดียวกัน คือ auranofin โดยใช้ 6 mg (1 เม็ดวันละ 2 ครั้ง) ถ้าได้ผลก็ให้คงขนาดนี้ต่อไปเรื่อย ๆ

ประสิทธิภาพของ gold

ประสิทธิภาพของ gold เป็นที่ยอมรับกันมากกว่า 50 ปี สามารถเปลี่ยนแปลงการดำเนินโรคของ rheumatoid arthritis และอาจป้องกันหรือชะลอการกัดกร่อนทำลายข้อ¹⁸ การใช้ gold จะได้ผลประมาณ 60 - 80% ของผู้ป่วย เมื่อเริ่มรักษาด้วย gold ต่อใช้ระยะเวลาประมาณ 3 - 6 เดือนจึงจะเห็นประสิทธิผลของยาและบางรายอาจใช้เวลานานกว่านั้น ดังนั้นไม่ควรพิจารณาหยุดยาเร็วเกินไปเพราะคิดว่าไม่ได้ผล โดยปกติจะพิจารณาว่าควรหยุดยาเนื่องจากใช้ไม่ได้ผลเมื่อใช้ชนิดฉีดสะสมไปประมาณ 1000 - 2000 mg และสำหรับชนิดรับประทานควรลองใช้ยาไปก่อนอย่างน้อย 6 เดือนการใช้ gold ในผู้ป่วยสูงอายุ (มากกว่า 60 ปี) พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในแง่ประสิทธิภาพและพิษของยาเมื่อเทียบกับผู้ป่วยอายุน้อย

การเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ gold ชนิดรับประทานกับ gold ชนิดฉีดยังไม่ทราบผลแน่นอนมีหลายรายงานที่กล่าวว่า gold ชนิดรับประทานมีประสิทธิภาพเท่าเทียมกับชนิดฉีด แต่ก็มีหลายรายงานเช่นกันที่พบว่า gold ชนิดรับประทานมีประสิทธิภาพด้อยกว่าชนิดฉีด

พิษของ gold

พบประมาณร้อยละ 30 - 50 ของผู้ป่วยที่ได้รับ gold ชนิดฉีด ส่วนชนิดรับประทานทำให้เกิดอาการข้างเคียงของยาน้อยกว่าและรุนแรงน้อยกว่าชนิดฉีด ผลจากพิษของยาชนิดฉีดทำให้ต้องยกเลิกการใช้ยาไปประมาณร้อยละ 20 ของผู้ป่วย ในขณะที่พิษจากยาชนิดรับประทานทำให้ต้องยกเลิกการใช้ยาประมาณร้อยละ 5 การใช้ gold ถ้าใช้อย่างถูกวิธีและมีการติดตามผลอย่างใกล้ชิดก็จะอันตรายที่อาจเกิดกับผู้ป่วยได้ พิษและอาการข้างเคียงของยาที่สำคัญได้แก่

1. ปฏิกิริยาหลังฉีด (post injection reactions) มี 2 แบบคือ แบบ vasomotor ซึ่งจะเกิดขึ้นเร็วทันทีหลังฉีดยา และแบบ nonvasomotor ซึ่งเกิดขึ้นช้ากว่า vasomotor (nitritoid) reaction พบไม่บ่อยแต่บางรายงานพบร้อยละ 34 ผู้ป่วยมีอาการหน้าแดง อ่อนเพลีย มึนงง เหนื่อยแตก คลื่นไส้ อาเจียน และบางรายอาจเกิดความดันต่ำและหมดสติได้ อาการจะเกิดขึ้นที่หลังฉีดยา ซึ่งส่วนใหญ่จะเกิดจากการฉีด gold sodium thiomalate

nonasomotor reaction พบประมาณร้อยละ 15 และมักพบในผู้ป่วยที่ฉีด gold sodium thiomalate เช่นกัน อาการมักเกิดภายใน 24 ชั่วโมงหลังฉีด โดยมีอาการปวดข้อ ปวดกล้ามเนื้อ อ่อนเพลีย เมื่อยล้า และข้ออาจบวมมากขึ้น อาการอาจคงอยู่ 2 - 3 วันก็หาย มีบางรายที่ทนอาการข้างเคียงนี้ไม่ได้ถึงกับขอเลิกใช้ยา ในรายที่ทนไม่ได้อาจแก้ไขโดยเปลี่ยนไปใช้ gold thioglucose หรือ gold ชนิดรับประทาน ซึ่งมักไม่ทำให้เกิดอาการนี้

2. พิษต่อผิวหนังและเยื่อ (mucocutaneous) พบได้บ่อยที่สุด โดยพบประมาณร้อยละ 60 - 80 ของอาการข้างเคียงที่เกิดจาก gold หรือประมาณร้อยละ 30 ของผู้ป่วยที่รักษาด้วย gold มักพบภายหลังใช้ยาไป 2 - 3 เดือน อาการที่เกิดขึ้นมีตั้งแต่เล็กน้อยไปถึงขั้นรุนแรง อาจเป็นผื่นเฉพาะแห่งตามแขนขาหรือลำตัว และผื่นนี้มักมีอาการคัน หรืออาจเป็นผื่นทั่วตัว และอาจรุนแรงเป็น exfoliative dermatitis ที่อันตรายถึงชีวิตได้ (พบไม่บ่อย) อาจเกิดการอักเสบเป็นแผลที่เยื่อในช่องปาก ลิ้น หรือเหงือก เมื่อเกิดอาการข้างเคียงเหล่านี้ขึ้นให้หยุดยาไว้ก่อน ส่วนใหญ่อาการเหล่านี้มักจะหายไปเองภายใน 2 - 4 เดือน นอกจากบางรายอาจมีผื่นอยู่นานเป็นปี ถ้ามีอาการคันอาจใช้ยา antihistamine หรือ steroid ชนิดทาช่วยได้ ในรายที่มีอาการรุนแรงอาจใช้ systemic steroid เมื่ออาการต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นหายไปหมดแล้ว อาจพิจารณาใช้ gold ต่อไปได้อีกในรายที่เกิดพิษไม่รุนแรง โดยลดขนาดของยาที่ใช้ลงและค่อย ๆ เพิ่มขนาดขึ้นถ้าไม่ปรากฏอาการทางผิวหนังขึ้นมาอีก แต่ถ้าในรายที่มีอาการรุนแรง เช่น exfoliative dermatitis ไม่ควรจะกลับมาใช้ gold อีกต่อไป

3. พิษต่อไต อาจทำให้เกิด proteinuria ชั่วคราว microscopic hematuria และ nephrotic syndrome อุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 10 ของผู้ป่วย proteinuria จะเกิดได้บ่อยขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ gold ด้วยขนาดที่สูงกว่า nephrotic syndrome พบได้ไม่บ่อย ประมาณร้อยละ 0.2 - 2.6 ของผู้ป่วย แต่ถือเป็นอาการที่รุนแรงที่สุด พยาธิสภาพเป็นแบบ membranous glomerulonephritis ซึ่งเกิดจาก immune complex

ในกรณีที่ตรวจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ หรือมี protein มากกว่า 1^+ ควรตรวจซ้ำ

อีกครั้ง ถ้ายังพบอีกให้ตรวจหา protein ในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ถ้ามี proteinuria มากหรือ hematuria ตลอดเวลาโดยไม่มีสาเหตุอื่น แสดงว่าผู้ป่วยเกิดพิษจาก gold ต่อไต และให้หยุดใช้ยา gold ไว้ก่อน อาการทางไตที่เกิดขึ้นมากหายไปในเวลาหลายเดือนหรืออาจเป็นปี บางรายอาจต้องรักษาอาการทางไตด้วย steroid ขนาดสูง แต่มักไม่พบว่าเกิดอาการไตวาย ในรายที่อาการไม่รุนแรงและอาการต่าง ๆ หายไปแล้ว อาจกลับมาใช้ gold อีกได้โดยลดขนาดของยาและใช้ด้วยความระมัดระวัง

4. พิษต่อระบบเลือด gold อาจทำให้เกิด eosinophilia, leukopenia, thrombocytopenia, agranulocytosis หรือ aplastic anemia^{13,16} ซึ่งอาจจะเกิดขึ้นเมื่อใดก็ได้ในระหว่างที่ใช้ gold

eosinophilia เป็นความผิดปกติทางระบบเลือดที่พบบ่อยที่สุด พบได้ร้อยละ 5 - 40 ของผู้ป่วยมักจะพบ eosinophile สูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีอาการของพิษจาก gold อื่นๆ ร่วมด้วย หรือบางรายจะมี eosinophilia เกิดขึ้นมาก่อนที่จะเกิดอาการข้างเคียงอื่น ๆ แต่ถ้ามี eosinophilia เพียงอย่างเดียวโดยไม่มีอาการที่เกิดจากพิษของ gold อื่นๆ ก็ไม่มีความสำคัญแต่อย่างใด ไม่จำเป็นต้องหยุด gold

leukopenia และ thrombocytopenia พบได้ประมาณร้อยละ 1 - 3 ของผู้ป่วย การเกิด thrombocytopenia อาจเกิดจากการกดไขกระดูก หรือเกิดจากการทำลาย platelet ด้วย IgG¹⁶ ส่วน leukopenia อาจเนื่องจาก granulocytopenia หรือ agranulocytosis

พิษของ gold ต่อระบบเลือดที่หนักที่สุดคือ bone marrow aplasia แต่อุบัติการณ์ต่ำไม่ถึง 1% แต่ถ้าเกิดแล้วจะมีอัตราการตายสูง

เมื่อเกิด leukopenia หรือ thrombocytopenia (wbc ต่ำกว่า 3500, platelet ต่ำกว่า 100,000) ให้หยุดยาไว้ก่อน และเฝ้าติดตามผู้ป่วย ความผิดปกติอาจกลับคืนสู่ปกติเองได้ แต่ในรายที่ผิดปกติมากอาจรักษาด้วย steroid ขนาดสูง ถ้าในรายที่เม็ดเลือดขาวหรือ platelet ต่ำไม่มาก เมื่อดีขึ้นแล้วก็กลับมาใช้ gold ใหม่ได้ โดยลดขนาดยาลง แต่ในรายที่เกิดพิษรุนแรงก็ต้องเลิกใช้ gold

อาการข้างเคียงในระบบอื่นซึ่งได้ไม่บ่อย ได้แก่ pneumonitis, cholestatic jaundice, peripheral neuropathy, cranial neuropathy, enterocolitis และ corneal chrysiasis

อาการข้างเคียงจากยา gold ชนิดรับประทานน้อยกว่าชนิดฉีดทั้งในแง่อุบัติการณ์และความรุนแรง ยกเว้นอาการท้องเสียที่พบได้บ่อยจากการใช้ gold ชนิดรับประทาน เนื่องจาก gold ชนิดรับประทานส่วนใหญ่จะถูกขจัดออกจากร่างกายทางอุจจาระ จึงพบอาการท้องเสียได้บ่อย อาการท้องเสียนี้มักขึ้นกับขนาดของยาที่ใช้ และมักเกิดภายใน 2 - 3 สัปดาห์แรกของการรักษา อาการนี้อาจหายไปได้เอง หรืออาจแก้ไขโดยลดขนาดของยาลง โดยไม่ต้องหยุดยา อาการก็มักจะหายไปได้

ผลข้างเคียงของ gold บางชนิดพบบ่อยในผู้ป่วยที่มี HLA-DR3 ได้แก่ร้อยละ 90 ของผู้ป่วยที่มี thrombocytopenia ร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่มี proteinuria และส่วนใหญ่ของผู้ป่วยที่มีผื่นหรือเยื่อช่องปากอักเสบ

ในระหว่างการรักษาด้วย gold ต้องการบันทึกปริมาณยาทั้งหมดที่ผู้ป่วยได้รับการฉีดไปแล้ว มีการประเมินผลของการรักษาเป็นระยะ ๆ โดยการสอบถามอาการปวดข้อ อ่อนเพลีย ระยะเวลาของ morning stiffness (ถ้ามี) และการตรวจดูจำนวนข้อที่บวมและเจ็บ เวลาทดสอบ grip strength และ walking time รวมทั้ง ESR และ X-ray ข้อ และต้องติดตามดูอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้ โดยเฉพาะอาการผิวหนัง ไต และระบบเลือดซึ่งบ่อย ในระยะแรก ๆ ที่เริ่มให้ยาควรตรวจ complete blood count และบัสสภาวะทุก 2-4 สัปดาห์ หลังจากนั้นควรตรวจทุก 4 - 8 สัปดาห์

แม้ว่าจะมียาใหม่ ๆ เริ่มมาใช้ในการรักษาโรครูมาตอยด์ เช่น cyclosporin หรือ cytokine ต่าง ๆ แต่ยากในการนำมาศึกษาและประยุกต์ใช้ เพราะราคาแพงมาก ยาที่ผู้วิจัยใช้อาจจะเก่า แต่ราคาไม่แพง เหมาะในการบริหารยา สามารถนำมาใช้ประโยชน์ในการปฏิบัติได้ดีกว่า และ ยังไม่มีการศึกษาในประเทศไทย แต่เนื่องจากโรคนี้เป็นโรคเรื้อรัง ถ้าจะใช้การศึกษาแบบ prospective ก็ค่อนข้างนานเกินกว่าโปรแกรมการเรียนการสอนของผู้ศึกษาจึงต้องใช้ข้อมูลที่ทำการศึกษาไว้แล้วเป็นอย่างดีร่วมบางส่วนและบางส่วนผู้ทำวิจัยได้ติดตามและประเมินเองด้วย เนื่องจากต้องการศึกษาว่าผลของ Diseases Modifying Antirheumatic Drugs ที่ใช้รักษาอยู่ปัจจุบันนี้มีผลอย่างไรต่อโรครูมาตอยด์ ซึ่งจะเป็นประโยชน์มากในการดำเนินการรักษาผู้ป่วยต่อไป

สมมติฐาน

1. DMARDs สามารถเปลี่ยนแปลงลักษณะทางคลินิกของ โรครูมาตอยด์ไปในทางที่ดีขึ้น
2. DMARDs ให้ผลการรักษาที่เท่าเทียมกัน

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. ต้องการศึกษากการเปลี่ยนแปลงของลักษณะทางคลินิก และ ความรุนแรงของ ผู้ป่วยโรครูมาตอยด์หลัง ได้รับยากลุ่ม DMARDs ตลอดเวลา 5 ปี
2. ต้องการเปรียบเทียบผลการรักษาของยาแต่ละชนิดว่าชนิดใดมีผลที่ดีกว่ากัน ตลอดระยะเวลา 5 ปี
3. ต้องการเปรียบเทียบและแจกแจงผลข้างเคียงของยาแต่ละชนิด

ข้อจำกัดและอุปสรรคในการวิจัย

เนื่องจากโรครูมาตอยด์เป็นโรคที่เรื้อรังการศึกษาต้อง ใช้ระยะเวลาในการติดตาม จึงต้องมีการศึกษาย้อนหลังจากข้อมูลที่ทำการเก็บไว้แล้วส่วนหนึ่ง และอีกส่วนหนึ่ง เป็นช่วงปัจจุบัน ซึ่งผู้ศึกษาได้ติดตามเองประมาณ 2 ปี เนื่องจากเป็นวิจัยเชิงพรรณนา (retrospective descriptive study) จึงมีข้อจำกัดดังนี้

1. ข้อมูลที่นำมาวิเคราะห์นั้นถูกบันทึกโดยแพทย์หลายคน (อาจารย์แพทย์ และแพทย์ประจำบ้านต่อยอด) เป็นข้อมูลตั้งแต่ พ.ศ. 2525-2532 อาจจะมีการประเมินที่มีความแตกต่างกันได้บ้าง แต่อย่างไรก็ตามได้มีการอบรมวิธีการบันทึกข้อมูลให้เป็นมาตรฐานเดียวกัน
2. ข้อมูลบางส่วนอาจสูญหาย เพราะเป็นข้อมูลที่เก็บไว้ถึง 10 ปี
3. ผู้ป่วยรูมาตอยด์ของคลินิกโรคข้อของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ อาจเป็นเพียงผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งเท่านั้น ซึ่งข้อมูลที่วิเคราะห์ออกมาได้ อาจไม่สามารถ เป็นตัวแทนของข้อมูลของผู้ป่วยรูมาตอยด์ทั้งหมดในประเทศไทยได้

ผลหรือประโยชน์ประยุคต์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

1. ได้ทราบว่า DMARDs มีผลอย่างไรต่อโรครูมาตอยด์ เพื่อนำไปประยุคต์ใช้กับผู้ป่วยต่อไป
2. ได้ทราบว่า DMARDs ชนิดใดมีผลการรักษาที่ดี และผลข้างเคียงน้อยเพื่อนำไปพิจารณาในการรักษาผู้ป่วยต่อไป

ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical consideration)

ไม่มี เพราะเป็นการศึกษาแบบ descriptive แล้วได้รับ DMARDs จึงไม่มีกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาแม้โรครยังมีอาการกำเริบอยู่

กรอบแนวความคิดในการวิจัย

ยา methotrexate และ gold เป็นยาที่ใช้มานานแล้ว แม้ว่าจะมียาใหม่ ๆ นำมาใช้ในการรักษา เช่น cyclosporin, cytokine ต่างๆ แต่ไม่เหมาะสมในการนำมารักษาในผู้ป่วย เนื่องจากราคาแพงมาก และ ต้องบริหารยาด้านการฉีด และผลการรักษาก็ยังไม่ได้มีการศึกษาที่แน่นอน แม้ว่ายาที่ศึกษาจะเป็นยาเก่า แต่เนื่องจากยังไม่เคยมีการศึกษาระยะยาวในเมืองไทยมาก่อนว่าได้ผลดี เช่นไรจึงน่าจะมีประโยชน์มากกว่าเนื่องจากราคาถูกมากกว่าและบริหารง่ายกว่ามาก