

ยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคสำหรับผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs: DMARDs)

อาจารย์ เภสัชกรหญิงสิรินุช พลະภิญโญ

ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วัตถุประสงค์การเรียนรู้

เมื่อศึกษาบทความจบแล้ว ผู้อ่านมีความรู้ความเข้าใจในเรื่องต่อไปนี้

1. การรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ด้วยยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาข้างต้น
2. ทราบความแตกต่างระหว่างยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคชนิดมาตรฐาน กับยาชีววัตถุ และยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค

บทคัดย่อ

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เป็นโรคภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune disease) เกิดจากความผิดปกติของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันและเอนไซม์ในกระบวนการส่งสัญญาณ (signaling pathways) ส่งผลทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรังของเยื่อหุ้มข้อซึ่งอยู่บริเวณรอยต่อระหว่างกระดูก มีลักษณะเฉพาะคือ การอักเสบรุนแรงของข้อโดยเฉพาะข้อขนาดเล็ก เช่น ข้อนิ้วมือ ข้อนิ้วเท้า มักเกิดแบบสมมาตร (symmetry) ซึ่งหากปล่อยทิ้งไว้จะส่งผลให้ข้อถูกทำลายและเกิดความพิการตามมาได้ ทั้งนี้โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มีได้พบความผิดปกติเฉพาะบริเวณข้อเท่านั้น ยังอาจมีอาการทางระบบอื่น ๆ อีก เช่น ตา ประสาท กล้ามเนื้อ เป็นต้น ร่วมด้วย ยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (disease modifying antirheumatic drugs: DMARDs) ถือเป็นยาหลักที่ผู้ป่วยที่โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ทุกรายควรได้รับตั้งแต่ให้การวินิจฉัย อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยบางรายที่มีอาการรุนแรงมาก ไม่สามารถควบคุมอาการได้ด้วยยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคชนิดมาตรฐาน (traditional disease modifying anti-rheumatic drugs: tDMARDs) หรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจนไม่สามารถใช้ยาได้ จึงพยายามพัฒนายา DMARDs กลุ่มใหม่ เพื่อให้เกิดผลการรักษาที่ดีขึ้น สามารถชักนำโรคเข้าสู่ระยะสงบ (disease remission) หรือโรคมีภาวะการอักเสบในระดับต่ำ (low disease activity) ได้มากขึ้น ลดการทำลายข้อ ลดโอกาสเกิดความพิการและข้อผิดรูป และทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น

ระบาดวิทยา สาเหตุและปัจจัยเสี่ยงของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์พบได้ทุกวัย มักพบในผู้ป่วยวัยกลางคน ช่วงอายุ 35-50 ปี และพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย 2-3 เท่า ความชุกของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในประเทศกำลังพัฒนาภูมิภาคเอเชียมีรายงานร้อยละ 0.3-0.5¹ โดยมีรายงานอุบัติการณ์การเกิดโรคใหม่ประมาณ 54 ต่อ ประชากร 100,000 คน ทั้งนี้ในช่วง 15-20 ปี ที่ผ่านมาพบว่าอัตราการเกิดโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์และอัตราเสียชีวิตของผู้ป่วยมีแนวโน้มลดลง ปัจจุบันยังไม่สามารถอธิบายสาเหตุเกิดโรคที่แท้จริง ข้อมูลจากการศึกษาต่าง ๆ ช่วยสนับสนุนว่าโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เกิดจากการสัมผัสหรือกระตุ้นปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ทำให้ภูมิคุ้มกันของร่างกายทำงานเปลี่ยนแปลงไป การทำงานของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันและเอนไซม์ในกระบวนการส่งสัญญาณ (signaling pathways) เกิดความผิดปกติและนำไปสู่การเกิดเยื่อหุ้มข้ออักเสบเรื้อรัง ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์² ได้แก่ พันธุกรรม (สัมพันธ์กับ HLA-DRB4 และ HLA-DRB1) ฮอร์โมน สิ่งแวดล้อม (เช่น การสูบบุหรี่ การสัมผัสสารเคมีต่าง เป็นต้น) และการติดเชื้อ (มีรายงานทั้งการติดเชื้อไวรัส (Epstein-Barr virus, parvovirus, herpes virus เป็นต้น และการติดเชื้อแบคทีเรีย เช่น mycoplasma, mycobacteria)² เป็นต้น

อาการ อาการแสดงและการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

อาการสำคัญที่นำผู้ป่วยมาพบแพทย์ คือ อาการปวด บวม ตึงข้อ และกดเจ็บ มักมีอาการฝืดตึงข้อในตอนเช้าตื่นนอนใช้เวลาานานมากกว่า 1 ชั่วโมง พบความผิดปกติทั้งสองข้างที่ข้อขนาดเล็ก เช่น ข้อโคนหรือข้อกลางนิ้วมือ ข้อนิ้วเท้า ข้อมือ ข้อศอก เป็นต้น ส่วนใหญ่ผู้ป่วยมีอาการมานานมากกว่า 6 สัปดาห์ กระทั่งผู้ป่วยบางรายมีอาการรุนแรงจนเกิดข้อผิดรูป ลักษณะแบบ ulna deviation หรือ swan-neck deformity) หรือมีปุ่มรูมาตอยด์จนมีผลต่อการเคลื่อนไหว การทำหน้าที่หรือการใช้ชีวิตประจำวัน นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยมากถึงร้อยละ 40 ที่มีอาการอาการนอกข้อร่วมด้วย เช่น ภาวะเบื่ออาหาร อาการปวดเมื่อยตามตัว กล้ามเนื้ออ่อนแรง (myopathy) หรือ พบผื่นหลอดเลือดอักเสบ (vasculitis) ตาแห้ง (sicca sign) โลหิตจาง (anemia) เยื่อหุ้มปอดอักเสบ (pleuritis)³ ฝังฝืดที่ปอด (interstitial fibrosis) เป็นต้น

แนวทางการวินิจฉัยอาศัยประวัติของผู้ป่วย ร่วมกับการตรวจร่างกาย ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการและการวินิจฉัยแยกโรคอื่น ๆ ร่วมกัน แนวทางการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์แนะนำใช้ทั้งเกณฑ์การวินิจฉัยของ American College of Rheumatology (ACR) 1987 (ตารางที่ 1) หรือ ACR/EULAR 2010 (ตารางที่ 2)⁴

ตารางที่ 1 เกณฑ์การวินิจฉัยข้ออักเสบรูมาตอยด์ของสมาคมโรคข้อแห่งประเทศไทยสหรัฐอเมริกาปี ค.ศ. 1987⁴

เกณฑ์วินิจฉัย	คำจำกัดความ
1. ข้อฝืดขัดตอนเช้า	ข้อฝืดขัดตอนเช้านานเกินกว่า 1 ชั่วโมงก่อนที่จะดีขึ้นชัดเจน
2. ข้ออักเสบอย่างน้อย 3 ตำแหน่ง	ข้อมีลักษณะบวมหรือมีน้ำในข้ออย่างน้อย 3 ตำแหน่งที่ตรวจพบโดยแพทย์ ได้แก่ ข้อนิ้วมือส่วนต้น (proximal interphalangeal joint) ข้อโคนนิ้วมือ (metacarpophalangeal joint) ข้อมือ ข้อศอก ข้อเข่า ข้อเท้าและข้อโคนนิ้วเท้า (metatarsophalangeal joints)
3. ข้อที่มีข้ออักเสบ	อย่างน้อย 1 ข้อ ได้แก่ ข้อนิ้วมือส่วนต้น ข้อโคนนิ้วมือ ข้อมือ
4. ข้ออักเสบแบบสมมาตร	ข้อบริเวณดังกล่าวในข้อ 2 อักเสบทั้งสองข้างแบบสมมาตรกัน
5. ปุ่มรูมาตอยด์	ก้อนใต้ผิวหนังในบริเวณปุ่มกระดูก ร่างกายด้าน extensor หรือบริเวณข้างๆ ข้อที่ตรวจพบโดยแพทย์
6. Rheumatoid factor	ตรวจพบ rheumatoid factor ในเลือด
7. ภาพถ่ายทางรังสี	พบการเปลี่ยนแปลงในภาพถ่ายทางรังสีของมือที่มีลักษณะเข้าได้กับรูมาตอยด์ได้แก่ กระดูกผุกร่อน (erosion) หรือ กระดูกรอบข้อบางลง (juxta-articular osteopenia)

หมายเหตุ ผู้ป่วยจะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เมื่อมีลักษณะทางคลินิกตามเกณฑ์เหล่านี้อย่างน้อย 4 ใน 7 ข้อ ร่วมกับมีอาการทางข้อตามเกณฑ์ที่ 1-4 ข้อใดข้อหนึ่ง นานอย่างน้อย 6 สัปดาห์

ตารางที่ 2 เกณฑ์การวินิจฉัยข้ออักเสบรูมาตอยด์สมาคมโรคข้อแห่งประเทศไทยและยุโรป ปี ค.ศ. 2010⁵

ผู้ป่วยจะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เมื่อ		
1) ตรวจพบมีข้ออักเสบ (synovitis) อย่างน้อย 1 ข้อ		
2) อาการข้ออักเสบนั้นต้องไม่เกิดจากโรคหรือภาวะอื่น		
3) มีคะแนนตามเกณฑ์เหล่านี้รวมเท่ากับหรือมากกว่า 6		
เกณฑ์การวินิจฉัย		คะแนน
จำนวนและขนาดของข้ออักเสบ (0-5 คะแนน)	ข้อขนาดใหญ่* 1 ข้อ	0
	ข้อขนาดใหญ่ 2-10 ข้อ	1
	ข้อขนาดเล็ก** 1-3 ข้อ	2
	ข้อขนาดเล็ก 4-10 ข้อ	3
	มากกว่า 10 ข้อ โดยมีข้อขนาดเล็กอย่างน้อย 1 ข้อ	5
การตรวจทางซีโรโลยี (0-3 คะแนน)	ทั้ง RF และ ACPA ให้ผลลบ	0
	RF หรือ ACPA ให้ผลบวกที่ไตเตอร์ต่ำ	2
	RF หรือ ACPA ให้ผลบวกที่ไตเตอร์สูง***	3
ระยะเวลาที่มีข้ออักเสบ (0-1 คะแนน)	น้อยกว่า 6 สัปดาห์	0
	มากกว่าหรือเท่ากับ 6 สัปดาห์	1
ค่าการอักเสบ (acute phase reactants) (0-1 คะแนน)	ทั้ง CRP และ ESR ปกติ ⁵	0
	ค่า CRP หรือ ESR ผิดปกติ	1

RF; rheumatoid factor, ACPA; anti-citrullinated peptide antibody, CRP; C-reactive protein, ESR; erythrocyte sedimentation rate*

การรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์³⁻⁵

การรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ มีเป้าหมายหลักเพื่อลดอาการของโรคโดยเฉพาะอาการปวด อักเสบของข้อ ป้องกันการทำลายของกระดูกผิวข้อถูกทำลาย ลดโอกาสเกิดความพิการและข้อผิดรูป มุ่งเน้นให้โรคเข้าสู่ระยะสงบ (disease remission) หรือมีภาวะการอักเสบในระดับต่ำ (low disease activity) เพื่อให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดี การรักษาแนะนำให้รักษาด้วยยา ร่วมกับการปฏิบัติตัว

ยาที่ใช้เป็นหลักในการรักษา คือ ยาด้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (disease modifying anti-rheumatic drugs: DMARDs) แนะนำให้ผู้ป่วยตั้งแต่ระยะแรกของโรคเพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดี แต่ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์ช้าส่งผลให้ในช่วงแรกของการรักษาผู้ป่วยควรได้รับยาบรรเทาอาการปวดหรือยาลดการอักเสบ ได้แก่ ยาด้านการอักเสบกลุ่มที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) ยากลุ่มสเตียรอยด์ หรือยาลดปวดกลุ่มโอปิออยด์ เพื่อบรรเทาอาการในระยะแรก แนะนำให้ใช้ในระยะสั้นเพื่อให้ DMARDs มีประสิทธิผลการรักษาสูงสุด จากนั้นเมื่ออาการปวดบวม แดง ทูเลาสามารถปรลลดขนาดยา ปัจจุบันยา DMARDs แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่

1. **ยาด้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคชนิดมาตรฐาน (traditional disease modifying anti-rheumatic drugs: tDMARDs)** หรือที่เรียกว่า non-biological DMARDs ยากลุ่มนี้มีหลายชนิด โดยกลไกหลักลดการอักเสบอันเป็นสาเหตุของการเกิดข้ออักเสบรูมาตอยด์แบบไม่เฉพาะเจาะจงเป้าหมาย คำแนะนำจากแนวทางการรักษาทั้งในไทย ยุโรปและสหรัฐอเมริกา แนะนำยา DMARDs ที่ควรเลือกใช้ 4 รายการ (ตารางที่ 3) โดยเลือกใช้ยา methotrexate เป็นอันดับแรกหากไม่มีข้อห้ามใช้
2. **ยาด้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคชนิดกลุ่มใหม่ (new disease modifying anti-rheumatic drugs)** ได้แก่ ยาชีววัตถุด้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (biologic disease modifying anti-rheumatic drugs: bDMARDs) และ ยาสังเคราะห์มุ่งเป้าด้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (targeted synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs: tsDMARDs) สารชีวภาพเหล่านี้เป็นโปรตีนที่มีผลต่อการทำงานของ cytokines จำเพาะที่เกี่ยวข้องในแต่ละชั้นของกระบวนการอักเสบซึ่งเป็นสาเหตุการเกิดข้ออักเสบ แนะนำเริ่มใช้ยา bDMARDs or tsDMARDs เมื่อไม่สามารถควบคุมภาวะการอักเสบให้ถึงเป้าหมาย เมื่อได้ให้การรักษาด้วย tDMARDs นานอย่างน้อย 6 เดือน **หรือ** ภาวะการอักเสบของโรคไม่ดีขึ้นภายใน 3 เดือน โดย tDMARDs ได้ระดับขนาดการรักษาหรือขนาดเป้าหมาย (therapeutic or target dosage) เป็นเวลาอย่างน้อย 2 เดือน

ตารางที่ 3 ยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคชนิดมาตรฐาน⁶

ยา	กลไก	ขนาดยาที่แนะนำ	ข้อห้าม	คำแนะนำ
Methotrexate (MTX)	Folic acid analog, Inh. cytokine production & purine biosynthesis, ↑ Adenosine, ↓ Reactive oxygen species	- รับประทานหรือฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 7.5-25 mg/week (ปรับขนาดยาทุก 4-8 สัปดาห์) - ให้ folic acid 1-5 mg/day ร่วมด้วย	- สตรีมีครรภ์, ให้นมบุตร - ภาวะต่อไปนี้ ได้แก่ Chronic liver disease, immunodeficiency, pleural or peritoneal effusions, leukopenia, thrombocytopenia, preexisting blood disorders - ค่าการทำงานของไตน้อยกว่า 30 mL/min	ก่อนเริ่มการรักษา - Chest X-ray - Liver/Renal function test - Hepatitis B and C studies - CBC with platelets อาการไม่พึงประสงค์ - คลื่นไส้ อาเจียน - กดการทำงานไขกระดูก - ค่า AST, ALT สูงขึ้น - Pulmonary fibrosis, pneumonitis - ปวดศีรษะ, มึนงง, สับสน - ไข้
Leflunomide (LF)	Pyrimidine synthesis inhibitor, ↓ T-cell proliferation	รับประทาน: 100 mg daily for 3 days, then 10–20 mg daily, or without loading dose (ให้ร่วมกับยา MTX เริ่มขนาด 10 mg/day อย่างน้อย 2 เดือนแล้วจึงปรับเพิ่มขนาดยา)	- Preexisting liver disease - ตั้งครรภ์ (หยุดยาลงอย่างน้อย 2 ปี ก่อนตั้งครรภ์, ให้ยา cholestyramine เพื่อเป็น antidote)	ก่อนเริ่มการรักษา - Chest X-ray - Liver/Renal function test - Hepatitis B and C studies - CBC with platelets อาการไม่พึงประสงค์ - คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย - กดการทำงานไขกระดูก - jaundice - ผม่วง สีระลอก - ปวดศีรษะ, มึนงง, สับสน - Interstitial lung disease (ILD)
Sulfasalazine (SSZ)	Inh. COX and PGE2; Leukotriene production and chemotaxis; Inflammatory cytokines (IL-1, IL-6, TNF-α)	2-3 g/day รับประทาน: เริ่มต้น 500 mg วันละ 2 ครั้ง, จากนั้นเพิ่ม 500 mg/day ทุก 1-2 สัปดาห์	- Hypersensitivity to sulfasalazine, its metabolites, sulfonamides, or salicylates - Intestinal or urinary obstruction - Porphyrria (Caution in breast feeding)	ก่อนเริ่มการรักษา - Liver/Renal function test - CBC with platelets อาการไม่พึงประสงค์ - คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย - ไข้ แพ้แสง ลมพิษ ผื่นคัน - กดการทำงานไขกระดูก - ค่า AST, ALT สูงขึ้น

ตารางที่ 3 ยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคชนิดมาตรฐาน⁶

ยา	กลไก	ขนาดยาที่แนะนำ	ข้อห้าม	คำแนะนำ
Hydroxychloroquine (HCQ)	Antimalaria, Immunomodulatory effect	200-400 mg/day (6.5 mg/kg/day) Combination with MTX or triple therapy (MTX-SSZ-HCQ)	- Hypersensitivity to hydroxychloroquine its metabolites	ก่อนเริ่มการรักษา - ตรวจตา อาการไม่พึงประสงค์ - คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย - ตามัว การมองเห็นผิดปกติ night blindness, preretinopathy - สิวเข้มขึ้น ผื่นแพ้แสง ลมพิษ ผื่นคัน - ผมร่วง ศีรษะล้าน - ปวดศีรษะ, มึนงง, สับสน

ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยากลุ่มนี้ต้องประเมินทั้งข้อบ่งใช้ การเตรียมความพร้อมของผู้ป่วยทั้งด้านเศรษฐกิจ สถานะ ความพร้อมในการใช้ยาสม่ำเสมอ และความพร้อมเรื่องความปลอดภัยในการใช้ยา แนะนำให้ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการต่อไปนี้ การตรวจนับเม็ดเลือดอย่างสมบูรณ์ การทำงานของตับและไต ตรวจหา HBsAg, anti-HBc, anti-HBs, และ anti-HCV, เชื้อไวรัสเอดส์ (HIV) ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง ตรวจหาการติดเชื้อวัณโรคทั้งระยะกำเริบและระยะแฝง (active and latent tuberculosis) ก่อน นอกจากนี้พิจารณาข้อห้ามใช้ยาในผู้ป่วยตั้งครรภ์ ผู้ป่วยติดเชื้อรุนแรงหรือเป็นมะเร็ง และควรเลื่อนการให้ยาไปชั่วคราวในผู้ป่วยที่วางแผนจะได้รับวัคซีนชนิดเชื้อมีชีวิต⁴ ยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคชนิดกลุ่มใหม่^{4,6} (ตารางที่ 4) ได้แก่

2.1 TNF- α Inhibitors เป็น bDMARDs กลุ่มแรกที่นำมาใช้ โดย tumor necrosis factor (TNF) จัดเป็น pleiotropic cytokine ที่ทำหน้าที่สำคัญในกระบวนการอักเสบ ยาในกลุ่ม TNF inhibitors จะขัดขวางโดยไปจับกับตัวรับ TNF- α บนผิวเซลล์ ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab และ certolizumab มีประสิทธิภาพในการรักษาดี ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น ลดการทำลายข้อจากภาพถ่ายรังสี ลดโอกาสเกิดการพิการและเพิ่มคุณภาพชีวิต ข้อมูลจาก meta-analysis แสดงให้เห็นว่าเมื่อครบ 6 เดือน ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม TNF inhibitors ตอบสนองต่อ (พิจารณาจาก ACR 50) ดีกว่ายาหลอก ข้อห้ามหรือข้อควรระวังของการใช้ยา ได้แก่ 1) ผู้ป่วย SLE, Lupus overlap syndrome, Multiple sclerosis, Optic neuritis, Demyelinating disorders 2) ภาวะติดเชื้อรุนแรงหรือไม่สามารถคุมภาวะติดเชื้อได้ 2) วัณโรคและไวรัสตับอักเสบ บี 3) ภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure)

4) Drug induced lupus or malignancies หากเริ่มยาแล้วแนะนำให้ติดตามอาการข้างเคียงบริเวณที่ให้ยา ร่วมกับอาการของภาวะติดเชื้อ ถ้าติดเชื้อรุนแรงร่วมด้วยหรือภาวะหัวใจล้มเหลวกำเริบ หรือ อาการทางระบบประสาทกำเริบแนะนำให้หยุดยา

2.2 IL-6R inhibitors ยาในกลุ่มนี้คือ tocilizumab มีคุณสมบัติ cytochrome P450 (CYP) 3A4 inducer ระวังการใช้ร่วมกับยา CYP3A4 substrate อาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่พบเอนไซม์ตับเพิ่มสูงขึ้น เม็ดเลือดขาวต่ำ และไขมันในเลือดสูง นอกจากนี้อาจพบ Colonic perforation และเพิ่มโอกาสเกิดมะเร็ง จัดเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง

2.3 B-cell depletion ยาในกลุ่มนี้คือ rituximab มีผลไปลด b-cell ที่เนื้อเยื่อส่วนปลายส่งผลให้ circulating Immunoglobulin (e.g., IgG, IgM, IgA) ลดลง แนะนำใช้ร่วมกับ methotrexate เพื่อรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์อาการรุนแรงมากและปานกลางที่ไม่บรรลุผลการรักษาด้วยยากกลุ่ม TNF- α แนะนำให้ methylprednisolone 100 mg IV 30 นาที ก่อนให้ยา rituximab อาจพิจารณาให้ยา Paracetamol และ antihistamine ร่วมด้วยเพื่อลดปฏิกิริยาขณะให้ยา อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย เช่น Infusion reactions (คัน ผื่นแดง) ไข้ ความดันต่ำ และเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ

2.4 T cell co-stimulation blockade ยามีผลยับยั้งกระบวนการอักเสบโดยขัดขวางการทำงานระหว่าง antigen presenting cell กับ T-cell ยาที่ใช้ คือ abatacept มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์อาการรุนแรงมากและปานกลาง ยา abatacept สามารถใช้ร่วมกับ tDMARDs ได้ แต่ห้ามใช้ร่วมกับ bDMARDs โดยเฉพาะ TNF- α Inhibitors ผู้ป่วยโรคถุงลมอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) ที่ได้รับยานี้ พบรายงานการกำเริบของโรคมากกว่ากลุ่มที่ใช้ยาหลอก อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ เช่น ปวดศีรษะ อาการมีน เกิดความผิดปกติบริเวณที่ได้รับยา เป็นต้น^{7,8}

2.5 IL-1 inhibitors ยาในกลุ่มนี้คือ Anakinra แนะนำใช้รักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์อาการรุนแรงมากและปานกลางที่ไม่บรรลุผลการรักษาด้วยยา DMARDs อย่างน้อย 1 ชนิด แม้ว่ายาประสิทธิภาพต่อยกว่ากลุ่มอื่นแต่เป็นทางเลือกหนึ่ง ก่อนเริ่มยาแนะนำให้ตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด เน้นตรวจและติดตาม Neutrophil count ทุก 3 เดือน แนะนำให้ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 100 mg วันละครั้ง อาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงและพบบ่อย คือ severe neutropenia

ตารางที่ 4 ยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคชนิดกลุ่มใหม่^{4,6}

ยา	ขนาดยา
TNF-α Inhibitors	
Infliximab* (Remicade®)	3 mg/kg IV at 0, 2, 6 weeks, then every 8 weeks
Etanercept (Enbrel®)	50 mg SC once weekly or 25 mg twice weekly
Adalimumab (Humira®)	40 mg SC every 2 weeks
Golimumab* (Simponi®)	50 mg SC once monthly
Certolizumab (Cimzia®)	400 mg (2 doses of 200 mg) SC at weeks 0, 2, 4, then 200 mg every 2 weeks
IL-6R inhibitors	
Tocilizumab (Actemra®)	4–8 mg/kg IV every 4 weeks
T cell co-stimulation blockade	
Abatacept (Orencia®)	IV infusion: 30-min weight-based infusion: <60 kg = 500 mg; 60–100 kg = 750 mg repeat dose at 2 wk and 4 wk then every 4 wk. SC injection: w or w/o loading IV 125 mg SC within 24 h after IV loading dose (~10 mg/kg); then 125 mg SC weekly
B-cell depletion	
Rituximab (MabThera®)	1000-mg IV infusion given twice, 2 weeks apart

* แนะนำใช้ร่วมกับยา methotrexate เพื่อลดการเกิดการสร้างแอนติบอดีต่อยา (immunogenicity)⁹

บทสรุป

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เป็นโรคข้อเรื้อรังที่พบบ่อย ปัจจุบันแนะนำรักษาด้วยยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคตั้งแต่ให้การวินิจฉัย เพื่อให้บรรลุเป้าหมายการรักษาและโรคเข้าสู่ระยะสงบ ลดโอกาสเกิดทظاهراتและเสียชีวิต ทั้งนี้ผู้ป่วยบางรายที่มีอาการรุนแรงมากหรือตอบสนองต่อการรักษาไม่บรรลุเป้าหมายจึงมีการพัฒนา ยา DMARDs กลุ่มใหม่ เพื่อให้เกิดผลการรักษาที่ดีขึ้น สามารถชักนำโรคเข้าสู่ระยะสงบ (disease remission) หรือโรคมีภาวะการอักเสบในระดับต่ำ (low disease activity) ได้มากขึ้น ลดการทำลายข้อ ลดโอกาสเกิดความพิการและข้อผิดรูป และทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น แต่ยากกลุ่มใหม่นี้มีราคาสูงมาก มีข้อควรระวังเฉพาะหรือ

ผลข้างเคียงบางอย่างที่อันตรายซึ่งสามารถป้องกันได้ ดังนั้นการเลือกใช้ยากกลุ่มนี้จึงต้องพิจารณาอย่างรอบคอบ เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดและมีความปลอดภัย

1. Osiri M, Maetzel A. The Economic Burden of Rheumatoid Arthritis: Asia/Thailand Perspective. In: Preedy VR, Watson RR, eds. Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures. New York, NY: Springer New York; 2010:1733-50.
2. Xu B, Lin J. Characteristics and risk factors of rheumatoid arthritis in the United States: an NHANES analysis. PeerJ 2017;5:e4035-e.
3. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. Lancet (London, England) 2010;376:1094-108.
4. คณะกรรมการจัดทำแนวเวชปฏิบัติเพื่อการวินิจฉัยและการดูแลรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์. แนวเวชปฏิบัติเพื่อการวินิจฉัยและการดูแลรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์. สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย 2014.
5. Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. Rheumatology (Oxford, England) 2012;51 Suppl 6:vi5-9.
6. Wahl K, Schuna AA. Rheumatoid Arthritis. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, eds. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 10e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017.
7. Genovese MC, Covarrubias A, Leon G, et al. Subcutaneous abatacept versus intravenous abatacept: a phase IIIb noninferiority study in patients with an inadequate response to methotrexate. Arthritis and rheumatism 2011;63:2854-64.
8. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. Arthritis and rheumatism 2006;54:2807-16.
9. Jani M, Barton A, Warren RB, Griffiths CEM, Chinoy H. The role of DMARDs in reducing the immunogenicity of TNF inhibitors in chronic inflammatory diseases. Rheumatology (Oxford, England) 2014;53:213-22.