

รายงานวิจัย

Research Article

ประสิทธิผลและความปลอดภัยของขมิ้นชันในการป้องกันโรคลูปัสกำเริบ
ในผู้ป่วยที่ต้องหยุดยาคลอโรควินหรือไฮดรอกซีคลอโรควิน
**Efficacy and Safety of Turmeric in Prevention of Lupus Flare in Chloroquine
or Hydroxychloroquine Withdrawing Patients**

อังคณา นรเศรษฐ์ธาดา*

Angkana Norasetthada*

*กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก 65000

*Department of Internal Medicine, Buddhachinaraj Phitsanulok Hospital 65000

Corresponding author e-mail address: anorasetthada@gmail.com

Received: June 12, 2019

Revised: October 16, 2019

Accepted: December 21, 2019

บทคัดย่อ

โรคลูปัสเป็นโรคภูมิคุ้มกันตนเองทำลายเนื้อเยื่อตัวเอง ยาคลอโรควินหรือไฮดรอกซีคลอโรควินหรือยาต้านอักเสบต่าง ๆ ได้ถูกนำมาใช้รักษาขณะพบการอักเสบ โดยหลังจากโรคสงบจะลดและหยุดยาด้านอักเสบต่าง ๆ เหลือไว้เพียงยาคลอโรควินหรือไฮดรอกซีคลอโรควินเพื่อป้องกันโรคกำเริบ ปัญหาหลักของยาคลอโรควินและไฮดรอกซีคลอโรควินคือทำให้เกิดจุลตรีภพและจอประสาทตาเสื่อมซึ่งเกี่ยวข้องกับขนาดสะสมของยาทำให้ต้องหยุดการใช้ยาดังกล่าว มีหลักฐานที่แสดงว่าขมิ้นชันมีผลต่อระบบภูมิคุ้มกันในโรคลูปัสคล้ายกับไฮดรอกซีคลอโรควิน แต่ยังไม่ได้นำมาใช้เพื่อป้องกันโรคกำเริบ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของขมิ้นชันในการป้องกันโรคลูปัสกำเริบในผู้ป่วยที่ต้องหยุดยาทั้งสองชนิดนี้ในโรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก 29 คนที่อาการของโรคคงที่อย่างน้อย 3 เดือน ศึกษาแบบปิดสองทางโดยการสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ประเมินโรคทุก 12 สัปดาห์ สุ่มผู้ป่วยเป็นสองกลุ่มโดยใช้ขมิ้นชัน 750 มก.ต่อวันนาน 52 สัปดาห์เทียบกับยาหลอก ผลลัพธ์หลักโดยวัดการเพิ่มขึ้นของค่า SLEDAI ผลลัพธ์รองโดยวัดจำนวนของผู้ป่วยที่โรคกำเริบรุนแรง, ต้องเพิ่มขนาดของยาเพรดนิโซโลนเป็นสองเท่าหรือมากกว่า 0.5 มก.ต่อน้ำหนักตัว 1 กก. ต่อวัน, ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยโรคลูปัส หรือต้องเพิ่มยาคอติคูมิด ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มขมิ้นชันเกิดโรคกำเริบน้อยกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ขมิ้นชันป้องกันการเกิดโรคกำเริบเล็กน้อยถึงปานกลางได้ 1.8 เท่า ป้องกันการเกิดโรคกำเริบรุนแรงได้ 1.6 เท่าได้อย่างปลอดภัย โดยกลุ่มขมิ้นชันมีโอกาสรอดจากภาวะวิกฤตสูงกว่ากลุ่มยาหลอก 2 เท่า (24/12 สัปดาห์) จึงเป็นความหวังใหม่ของแพทย์ในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่นับวันจะมีจำนวนมากขึ้น ลดความกังวลของผู้ป่วยที่ต้องหยุดยาคลอโรควินหรือไฮดรอกซีคลอโรควิน รวมทั้งควรศึกษาประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของขมิ้นชันในระยะยาวในผู้ป่วยจำนวนมากต่อไป

คำสำคัญ: ขมิ้นชัน, การป้องกันโรคลูปัสกำเริบ, ผู้ป่วยที่ต้องหยุดยาคลอโรควินหรือไฮดรอกซีคลอโรควิน
พุทธชินราชเวชสาร 2562;36(3):343-54.

Abstract

Systemic lupus erythematosus is an perspective autoimmune, multisystemic inflammatory disease. Chloroquine or hydroxychloroquine and anti-inflammatory drugs are used for treatment. When disease is remission, anti-inflammatory drugs are stop, only the chloroquine or hydroxychloroquine is used to prevent lupus flare. Retinopathy is related to the cumulative dose of both drugs leading to drug withdrawing in some of lupus patients. Turmeric has anti-inflammatory effects similar to hydroxychloroquine, but there is no used for lupus flare. This study conducted a double-blind randomized control study to assess the efficacy and safety of turmeric compare with placebo in prevention of lupus flare in Buddhachinaraj Phitsanulok Hospital. Twenty-nine, stable disease for at least 3 months and both drugs withdrawing patients were randomized into two groups with patients receiving turmeric (750 mg/d) and placebo for 52 weeks. The primary endpoint was changing in SLEDAI every 12 weeks. The secondary endpoint was defined: severe exacerbation, increased or doubling prednisolone dosage > 0.5 mg/kg/day, adding immunosuppressive drugs and admission due to severe disease flare. Patients in turmeric group showed statistically significant lower SLEDAI, 1.8-fold prevented mild to moderate disease flare, 1.6-fold prevented severe disease flare. Patients in turmeric group had two times greater chance of surviving from crisis than a placebo group (24/12 weeks). Turmeric treatment did not related with any adverse events. This study provides the efficacy and safety of turmeric in prevention of lupus flare in chloroquine or hydroxychloroquine withdrawing patients, and highlights the need for future large-scale trials to validate these findings.

Keywords: turmeric, prevention of lupus flare, chloroquine or hydroxychloroquine withdrawing patients
Buddhachinaraj Med J 2019;36(3):343-54.

บทนำ

โรคแพ้ภูมิตัวเอง หรือโรคลูปัส (Systemic lupus erythematosus: SLE) เป็นโรคภูมิต้านทานตนเองทำลายเนื้อเยื่อตัวเองทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรังของอวัยวะทุกระบบของร่างกาย ความชุกของโรคลูปัสแตกต่างกันในแต่ละประเทศระหว่าง 20-70 ต่อ 100,000 ประชากร¹ ส่วนความชุกของโรคในกลุ่มประเทศกำลังพัฒนานั้นยังไม่มีเป็นที่ทราบแน่ชัด เนื่องจากการเข้าถึงระบบบริการสุขภาพของผู้ป่วยโรคนี้พบได้บ่อยในผู้หญิงอายุน้อย โดยลักษณะพิเศษที่พบในโรคนี้คือการตรวจพบมีภูมิคุ้มกันต่อส่วนประกอบในนิวเคลียสของเซลล์ (antinuclear antibody: ANA) โรคนี้มีอาการแสดงของความผิดปกติหลายระบบในร่างกายร่วมกัน เช่น ระบบผิวหนัง ระบบประสาท ระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบกล้ามเนื้อและข้อ ระบบเม็ดเลือด ระบบไต ระบบทางเดินหายใจ ดังนั้น ผู้ป่วยโรคลูปัสจึงมีอาการแสดงทางคลินิกที่หลากหลาย ผู้ป่วยแต่ละรายมีความรุนแรงและพยากรณ์โรค

แตกต่างกันขึ้นกับจำนวนอวัยวะและชนิดของอวัยวะที่ผิดปกติ อาการที่ไม่รุนแรง เช่น อาการผื่น ปวดข้อ ผอมร่าง และอาการแสดงที่ความรุนแรงถึงชีวิต เช่น ไตอักเสบรุนแรง หัวใจอักเสบ ปอดอักเสบ สมอ หรือไขสันหลังอักเสบ การดำเนินโรคของโรคลูปัสนั้นส่วนใหญ่มักมีช่วงเวลาที่โรคกำเริบและช่วงเวลาที่โรคสงบสลับกัน โดยอาการขณะกำเริบนั้นแตกต่างกันระหว่างบุคคล การดูแลรักษาผู้ป่วยขณะที่มีอาการกำเริบจึงแตกต่างกัน ยาที่ใช้สำหรับอาการที่ไม่รุนแรง ได้แก่ ยาคีโลโรควิน (chloroquine) หรือไฮดรอกซีคลอโรควิน (hydroxychloroquine), ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ แต่ในรายที่อวัยวะที่สำคัญอักเสบอย่างรุนแรงจำเป็นต้องใช้ยาด้านอักเสบชนิดสเตียรอยด์ เช่น ยาเพรดนิโซโลน ยาเดกซาเมทาโซน หรือต้องใช้ยากดภูมิคุ้มกัน เช่น cyclophosphamide, azathioprine, mycophenolate, rituximab, IVIG หรือทำ plasmapheresis หลังจากโรคสงบจึงลดและหยุดยาดังกล่าว เหลือไว้เพียงยา

คลอโรควินหรือไฮดรอกซีคลอโรควินเพื่อป้องกันโรคกำเริบ ในปัจจุบันยังไม่มีดัชนีชี้วัดทางชีวภาพใด ๆ ที่ใช้ทำนายการเกิดโรคกำเริบ² การกำเริบของโรคพบได้ร้อยละ 60-79³⁻⁶ เวลามัธยฐานของการกำเริบครั้งแรกเกิดใน 12 เดือน³

ยาไฮดรอกซีคลอโรควิน สามารถยับยั้งการสร้างไซโตไคน์ ที่ทำให้เกิดภูมิต้านทานหลายชนิด ทั้งยังช่วยให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น⁸ ในขณะที่โรคคางทูมแล้วผู้ป่วยที่หยุดยาไฮดรอกซีคลอโรควินเกิดโรคกำเริบ 2.5 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่หยุดยา⁹⁻¹⁰ ช่วยลดการใช้ยาเพรดนิโซลोनและป้องกันโรคกำเริบได้¹¹ นอกจากนี้พบอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับยาไฮดรอกซีคลอโรควินเท่ากับ 0.95 ขณะที่ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาเท่ากับ 0.65¹² อีกทั้งยังช่วยชะลอการทำลายไต¹³ และช่วยลดการกำเริบของไตอักเสบจากโรคภูมิต้านทาน นั่นคือผู้ป่วยไตอักเสบจากโรคภูมิต้านทานควรได้รับยาไฮดรอกซีคลอโรควินทุกรายถ้าไม่มีข้อห้าม¹⁴ แต่ปัญหาหลักของยาคลอโรควินและยาไฮดรอกซีคลอโรควิน คือ ทำให้เกิดจุดจ้ำจอยตามผิวหนัง (maculopathy) และจอประสาทตาเสื่อม (retinopathy) จึงมีคำแนะนำให้ใช้ยาไฮดรอกซีคลอโรควินไม่เกิน 6.5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวันและยาคลอโรควิน 3 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม หรือไม่เกิน 5 ปี เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดจอประสาทตาเสื่อม¹⁵⁻¹⁶ แต่อัตราการเกิดจอประสาทตาเสื่อมแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา (ร้อยละ 0.1-2.6) ในผู้ที่ใช้ยาไฮดรอกซีคลอโรควินนานกว่า 10 ปี¹⁷⁻¹⁸ โดยพบว่าการเกิดจอประสาทตาเสื่อมนั้นเกี่ยวข้องกับขนาดสะสมตั้งแต่ 57 ถึง 1,190 กรัมสำหรับยาไฮดรอกซีคลอโรควิน และ 170 ถึง 1,650 กรัมสำหรับยาคลอโรควิน¹⁸ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่ได้รับยาไฮดรอกซีคลอโรควินมีอัตราการรอดชีวิตใน 15 ปีถึง 0.95 ประกอบกับการมียาที่ดีใช้มากขึ้นทำให้ผู้ป่วยภูมิต้านทานมีอายุยืนยาวขึ้น จึงมีผู้ป่วยที่เกิดจอประสาทตาเสื่อมจำนวนหนึ่งที่ต้องการยาอื่นที่จะช่วยป้องกันโรคกำเริบ

Curcumin เป็นสารสกัดจากขมิ้นชัน มีฤทธิ์ควบคุมเซลล์ภูมิคุ้มกัน (modulator of immune cells) ถูกนำมาใช้ในหลายการศึกษาในมนุษย์ พบว่าไม่มีการจำกัดปริมาณที่เป็นพิษ (no dose-limited toxicity) เมื่อใช้ในขนาดสูงถึง 10 กรัมต่อวัน¹⁹⁻²⁰ มีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาหลายอย่าง ได้แก่ ต่อด้านอนุมูลอิสระ เร่งปฏิกิริยา

ออกซิเดชัน ด้านการอักเสบต้านเชื้อจุลินทรีย์ เป็นสารป้องกันมะเร็ง (chemopreventive) และมีฤทธิ์เป็นเคมีบำบัด (chemotherapeutic)²¹ ส่วนฤทธิ์ทางภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยโรคภูมิต้านทานว่าสาร curcumin มีผลต่อเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ B และ T, แมคโครฟาจ, เซลล์เดนไดรติก, ไซโตไคน์, ปัจจัยการถอดความ (transcription factors) ได้แก่ nuclear factor kappa B (NF-κB) และอื่น ๆ ที่สำคัญคือทำให้การสร้างไซโตไคน์ IL-1, IL-2 และ interferon-gamma (INF-gamma), TNF-alpha (tumor necrotic factor-alpha) ลดลง ลดการสร้างภูมิคุ้มกัน (autoantibody) ในโรคแพ้ภูมิต้านทานตนเอง เช่น โรคภูมิต้านทานต่อเยื่อหุ้มสมองและไขสันหลังได้

สาร curcumin มีฤทธิ์ยับยั้งการกระตุ้น NF-κB และ T-bet expression ส่งผลให้ T ลิมโฟไซต์ไม่สามารถจำแนกเป็นเซลล์ T helper1 (Th1) ได้ [ซึ่งเซลล์ Th1 มีบทบาทสำคัญในการเกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้แบบช้า (delayed-type hypersensitivity) และพยาธิกำเนิดของโรคแพ้ภูมิตนเอง เช่น โรครูมาตอยด์ โรคภูมิต้านทาน] นอกจากนี้ยังสามารถควบคุมการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ Th17 และยับยั้งการสร้าง INF-gamma, IL-17, IL-23 ซึ่งเกี่ยวข้องกับขนาดของ curcumin (dose-dependent) จากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า curcumin ช่วยเพิ่มจำนวนของเซลล์ Treg ในผู้ป่วยโรคภูมิต้านทานได้ ซึ่งเซลล์ Treg ช่วยลดการอักเสบในโรคแพ้ภูมิตนเอง²¹

การศึกษาในหนูที่ทำให้เกิดไตอักเสบจากโรคภูมิต้านทานพบว่า curcumin ลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ลดระดับ IgG1, IgG2a, anti-ds DNA, สารเชิงซ้อนทางภูมิคุ้มกันที่เกาะในหน่วยกรองไต ซึ่งผลทั้งหมดนี้หายไปเมื่อเซลล์ Treg ถูกกำจัดด้วยการฉีด anti-CD-25 แอนติบอดี จึงเชื่อว่าการรักษานี้เป็นผลของ curcumin ที่มีต่อเซลล์ Treg ด้วยส่วนหนึ่ง²² นอกจากนี้จากการศึกษาในผู้ป่วยไตอักเสบจากโรคภูมิต้านทานหรือที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาระหว่างกลุ่มที่ได้รับขมิ้นชันกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก โดยทั้งสองกลุ่มยังคงได้รับการรักษาด้วยยามาตรฐาน พบว่าขมิ้นชันลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ลดเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ และลดความดันซิสโตลิกได้โดยไม่พบผลข้างเคียง²³

จากหลักฐานดังกล่าวแสดงว่าขมิ้นชันมีผลต่อระบบภูมิคุ้มกันในโรคภูมิต้านทานและสามารถนำมาใช้ร่วมกับยามาตรฐานเพื่อรักษาผู้ป่วยไตอักเสบภูมิต้านทานที่มีอาการ

รุนแรงได้ แต่ยังไม่ได้นำมาใช้เพื่อป้องกันโรคภูมิแพ้ การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของขมิ้นชันในการป้องกันโรคภูมิแพ้กำเริบในผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้อาการโรคภูมิแพ้หรือไฮโดรคอร์ตisolone ได้ เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการจัดทำแนวทางการใช้ยาป้องกันโรคภูมิแพ้กำเริบในผู้ป่วยที่ต้องหยุดยาอาการโรคภูมิแพ้ หรือไฮโดรคอร์ตisolone

วัสดุและวิธีการ

การศึกษานี้เป็นแบบปิดสองทางโดยการสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (observative Cohort) ศึกษาไปข้างหน้าในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ที่ได้รับการวินิจฉัยโรคครบถ้วนตามเกณฑ์ของ Revised 1987 American College of Rheumatology (ACR) criteria²⁴ ที่มีอายุ 18-80 ปีที่การดำเนินโรคที่อย่างน้อย 3 เดือนและต้องหยุดยาอาการโรคภูมิแพ้หรือไฮโดรคอร์ตisolone เนื่องจากเกิดผลข้างเคียงจากยา โดยไม่รวมผู้ที่แพ้ขมิ้นชัน ผู้ป่วยโรคหัวใจจากขาดธาตุเหล็ก หญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร รวมทั้งผู้ป่วยที่สื่อสารไม่ได้ เช่น หูไม่ได้ยินตามองไม่ค่อยเห็น มีอาการทางสมองหรือจิตเวชที่ควบคุมอาการไม่ได้

จากการทบทวนผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ที่ได้รับการรักษาในแผนกโรคข้อและรูมาติซึม โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลกที่เกิดจากรูปภาพชัดเสื่อมหรือจอประสาทตาเสื่อมจนต้องหยุดยาอาการโรคภูมิแพ้หรือไฮโดรคอร์ตisolone ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2560 ถึงเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2561 มี 29 คน พบจากรูปภาพชัดเสื่อม 23 คน อีก 6 คนสงสัยว่าอาจเกิดจากรูปภาพชัดเสื่อมไม่มีรายใดเกิดจอประสาทตาเสื่อม ผู้ป่วยทุกคนยังคงได้รับยามาตรฐานสำหรับโรคภูมิแพ้ตามเดิมในหน่วยโรคข้อและรูมาติซึม กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก ดำเนินการระหว่างเดือนเมษายน พ.ศ. 2561 ถึงเดือนกันยายน พ.ศ. 2562 ผู้ป่วยสามารถถอนตัวออกจากการศึกษาได้เมื่อเกิดผลข้างเคียงที่ไม่สามารถแก้ไขได้ตลอดระยะเวลาที่ศึกษา ในกรณีโรคภูมิแพ้กำเริบผู้ป่วยจะได้รับการรักษาเพิ่มด้วยยามาตรฐานควบคุมการศึกษานี้ใช้ยาซีฟิโอะเคอร์มิน แคปซูล 250 มิลลิกรัม (มีสาร curcuminoids มากกว่าร้อยละ 95) และยาหยอดที่ผลิตโดยองค์การเภสัชกรรมประเทศไทยสำหรับกลุ่มควบคุม

หลังจากผู้ป่วย 29 คนได้รับข้อมูลคำอธิบายสำหรับการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและลงชื่อในใบแสดงความยินยอมก่อนเข้าร่วมการศึกษาแล้วแบ่งผู้ป่วยทั้ง 29 คนเป็น 2 กลุ่มด้วยการจับสลากไว้ล่วงหน้า (block of four) โดยผู้ช่วยเหลือผู้ป่วยที่ทำงานหน้าห้องตรวจผู้ป่วยนอกเป็นผู้ถือตารางการสุ่มและจ่ายยาให้ผู้ป่วย ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มยังคงได้รับยาเดิมด้วย โดยกลุ่มศึกษาได้รับขมิ้นชัน 250 มิลลิกรัมครั้งละ 1 เม็ดวันละสามครั้งและกลุ่มควบคุมได้รับยาหลอกครั้งละ 1 เม็ดวันละสามครั้ง นาน 52 สัปดาห์

ผลลัพธ์หลัก (primary endpoint) คือ ค่าความรุนแรงของโรคโดยวัดการเพิ่มขึ้นของค่า SLEDAI (SLE disease activity index)²⁵ ประเมินทุก 12 สัปดาห์ สัปดาห์ที่ 0 และสัปดาห์ที่ 52 ในครั้งสุดท้าย

โรคภูมิแพ้เล็กน้อยถึงปานกลาง หมายถึง

1. ค่า SLEDAI เพิ่มมากกว่า 3 คะแนนหรือ
2. มีผื่นแพ้แดด ผื่น discoid ผื่น profundus ตุ่มน้ำ (bullous) หลอดเลือดผิวหนังอักเสบ แผลที่ช่องปาก ช่องจมูก เยื่อหุ้มปอดอักเสบ เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ ข้ออักเสบ ไข้จากโรคภูมิแพ้เกิดใหม่หรือแย่ลง หรือ
3. ต้องเพิ่มขนาดยาเพรดนิโซโลน แต่ไม่ถึง 0.5 มก. ต่อน้ำหนักตัว 1 กก. ต่อวัน หรือ
4. ต้องเพิ่มยาต้านอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์
5. ค่า physician's global assessment (PGA) เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 1 แต่ไม่เกิน 2.5

โรคภูมิแพ้รุนแรง หมายถึง

1. ค่า SLEDAI เพิ่มมากกว่า 12 คะแนน หรือ
2. พบการเกิดใหม่หรือแย่ลงของระบบประสาทส่วนกลาง หลอดเลือดอักเสบ ไตอักเสบ กล้ามเนื้ออักเสบ เกิดเลือดต่ำกว่า 60,000 ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ฮีโมโกลบินน้อยกว่า 7 กรัมต่อเดซิลิตร หรือฮีโมโกลบินลดลงมากกว่า 3 กรัมต่อเดซิลิตร ต้องเพิ่มขนาดของยาเพรดนิโซโลนเป็นสองเท่า ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและใช้ยาเพรดนิโซโลนมากกว่า 0.5 มก. ต่อน้ำหนักตัว 1 กก. ต่อวัน หรือ
3. ใช้ยาเพรดนิโซโลนมากกว่า 0.5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กก. ต่อวัน หรือ
4. ต้องเพิ่มยา cyclophosphamide, azathioprine, methotrexate, ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยโรคภูมิแพ้

5. ค่า physician's global assessment (PGA) เพิ่มขึ้นมากกว่า 2.5

ผลลัพธ์รอง (secondary endpoint) ได้แก่ จำนวนผู้ป่วยที่ต้องเพิ่มขนาดยาเพรดนิโซโลน จำนวนผู้ป่วยที่โรคกำเริบอย่างรุนแรง ได้แก่ การเกิดใหม่หรือแย่งของระบบประสาทส่วนกลาง หลอดเลือดอักเสบ ไตอักเสบ กล้ามเนื้ออักเสบ เกล็ดเลือดต่ำกว่า 60,000 ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ฮีโมโกลบินน้อยกว่า 7 กรัมต่อเดซิลิตร หรือฮีโมโกลบินลดลงมากกว่า 3 กรัมต่อเดซิลิตร ต้องเพิ่มขนาดของยาเพรดนิโซโลนเป็นสองเท่า ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและใช้ยาเพรดนิโซโลนมากกว่า 0.5 มก.ต่อน้ำหนักตัว 1 กก. ต่อวัน หรือใช้ยาเพรดนิโซโลนมากกว่า 0.5 มก.ต่อน้ำหนักตัว 1 กก. ต่อวัน หรือต้องเพิ่มยากดภูมิ เช่น cyclophosphamide, azathioprine, methotrexate หรือต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยโรคภูมิแพ้

นอกจากนี้ประเมิน *ผลข้างเคียงของขมื่นชั้น* ได้แก่ อาการน้ำตาลต่ำในผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับยาลดระดับน้ำตาล ผู้ป่วยที่มีน้ำตุน้ำดีอาจมีอาการของน้ำมากขึ้นได้ ภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็ก อาการอึดแน่นท้อง กรดไหลย้อน ท้องเสีย ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาจพบภาวะมีบุตรยากได้ในผู้ชาย โดยประเมินทุก 12 สัปดาห์

แบบเก็บข้อมูลเป็นแบบเก็บข้อมูลที่ผู้วิจัยสร้างขึ้น และได้ตรวจสอบความตรงเชิงเนื้อหา (content validity) โดยผู้เชี่ยวชาญ 3 คน ได้ค่า IOC (item-objective congruence index) เท่ากับ 0.66-1.0 ข้อมูลที่ศึกษา ได้แก่ ข้อมูลส่วนบุคคล (เพศ อายุ) และข้อมูลทางคลินิก ได้แก่ ระยะเวลาที่เป็นโรคภูมิแพ้ ระยะเวลาที่หยุดยาคอโรควินหรือไฮดรอกซีคลอโรควิน ประวัติทางการแพทย์ ยาที่ใช้ ผลการตรวจร่างกาย รวมทั้งสัญญาณชีพ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ การตรวจนับเม็ดเลือด ค่าไต ค่าการอักเสบ (ESR) ระดับน้ำตาล ระดับไขมัน ระดับของคอมพลีเมนต์ (C3, CH50) ระดับของ anti-ds DNA การตรวจปัสสาวะ และอื่น ๆ ตามอาการและอาการแสดง การประเมินโรคโดยแพทย์ (physicians global assessment: PGA) และอาการของผลข้างเคียง

ผู้วิจัยเป็นผู้เก็บและบันทึกข้อมูลโดยใช้แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดในครั้งแรกที่เข้าร่วมการศึกษาและทุก 12 สัปดาห์เป็นระยะเวลา 52 สัปดาห์ หลังจากตรวจสอบความถูกต้องครบถ้วนของข้อมูล ระบุรหัสแล้วบันทึกลงคอมพิวเตอร์ นำเสนอข้อมูลเป็นค่าความถี่ ค่าร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ามัธยฐาน (Q1, Q3) และค่า standard error (SE) เปรียบเทียบข้อมูลส่วนบุคคลและข้อมูลทางคลินิก ระหว่างกลุ่มขมื่นชั้นและกลุ่มยาหลอกด้วยการทดสอบ chi-square, Fisher's exact, independent t และ Man-Whitney U เปรียบเทียบโอกาสและระยะเวลารอดพ้นวิกฤตระหว่างกลุ่มขมื่นชั้นและกลุ่มยาหลอกโดยวิเคราะห์ด้วย Kaplan-Meier for statistics survival analysis และการทดสอบ Log rank (Mantel-cox) กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05

อนึ่ง การศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณารับรองของคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลพุทธชินราชพิษณุโลกเลขที่ 019/61 ลงวันที่ 12 มีนาคม พ.ศ. 2561 และ 12 มีนาคม พ.ศ. 2562

ผลการศึกษา

เนื่องจากผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษาใน 1 ปีย้อนหลังมีเพียง 29 คนจึงศึกษาทั้ง 29 คน แบ่งเป็นกลุ่มศึกษา คือ ได้รับขมื่นชั้น 15 คนและกลุ่มควบคุมคือได้รับยาหลอก 14 คน ซึ่งกลุ่มขมื่นชั้นและกลุ่มยาหลอกเป็นเพศหญิง 14 คน (ร้อยละ 93.3) และ 14 คน (ร้อยละ 100) ตามลำดับ ($p = 1.00$) และอายุเฉลี่ย 46.9 และ 46.0 ปีตามลำดับ ($p = 0.863$) ส่วนข้อมูลทางคลินิกดูรายละเอียดในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลส่วนบุคคลและข้อมูลทางคลินิกระหว่างกลุ่มขมิ้นชันและกลุ่มยาหลอก ณ จุดเริ่มต้นศึกษา

ข้อมูล	ขมิ้นชัน (n =15)	ยาหลอก (n =14)	p-value
เพศ จำนวน (ร้อยละ)			
หญิง	14 (93.3)	14 (100.0)	1.000 ^a
อายุ (ปี)			
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	46.9 $\pm$ 12.3	46.0 $\pm$ 14.5	0.853 ^b
ระยะเวลาที่เป็นโรคลูปัส (ปี)			
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	9.3 $\pm$ 5.8	9.4 $\pm$ 5.9	0.936 ^b
จำนวนผู้ที่ใช้ยาเพรดนิโซโลน (ร้อยละ)	6 (42.9)	6 (40.0)	1.000 ^c
ขนาดของยาเพรดนิโซโลน (มก./วัน)			
ค่ามัธยฐาน (Q1,Q3)	0 (0, 25)	0 (0, 5.0)	0.864 ^d
จำนวนผู้ที่ใช้ยา NSAID (ร้อยละ)	1 (6.7)	1 (7.1)	1.000 ^a
ค่าความรุนแรงของโรค (SLEDAI)			
ค่ามัธยฐาน (Q1,Q3)	2 (1, 4)	2 (0.4)	0.765 ^d
จำนวนผู้ที่ใช้ยากดภูมิคุ้มกัน (ร้อยละ)	5 (3.3)	9 (64.3)	0.195 ^c
ระยะเวลาที่หยุดยา* (เดือน)			
ค่ามัธยฐาน (Q1,Q3)	7 (3.2, 10.0)	12 (7.5, 12.0)	0.057 ^d

^aFisher's exact test, ^bIndependent t test, ^cChi-square, ^dMann-Whitney U test

NSAID: Non-steroidal anti-inflammatory drug (ยาด้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์)

SLEDAI: SLE disease activity index

*คลอโรควินหรือไฮดรอกซีคลอโรควิน

ผู้ป่วยเข้าร่วมการรักษาจนสิ้นสุดการศึกษาครบทั้ง 29 คน ผู้ป่วยที่ได้ยาด้านอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์นั้นไม่มีผู้ใดลดขนาดยาได้เลย ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยาเพรดนิโซโลนลดขนาดยาได้ 1 คนในกลุ่มขมิ้นชัน (จาก 5 มก. เหลือ 2.5 มก.) และ 1 คนในกลุ่มยาหลอก (จาก 10 มก. เหลือ 2.5 มก.) นอกจากนี้ในกลุ่มขมิ้นชันหยุดยาเพรดนิโซโลนได้ 2 คน (ใช้ยา 2.5 มก.) สำหรับ การกำเริบของโรคระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง พบในกลุ่มขมิ้นชัน 6 คน (ร้อยละ 40) และกลุ่มยาหลอก 13 คน (ร้อยละ 92.9) ($p = 0.005$) โดยเกิดผื่นในกลุ่มขมิ้นชัน 4 คน (ร้อยละ 26.7) และกลุ่ม

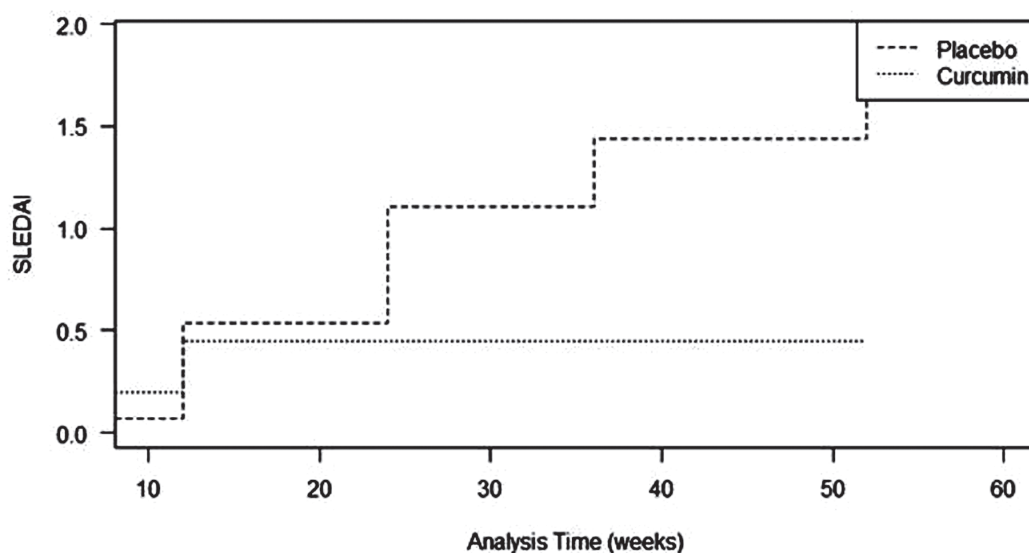
ยาหลอก 3 คน (ร้อยละ 21.4) ($p = 1.000$) เป็นแผลในปากในกลุ่มขมิ้นชัน 2 คน (ร้อยละ 13.3) และกลุ่มยาหลอก 1 คน (ร้อยละ 7.2) ($p = 1.000$) ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มขมิ้นชันที่เกิดผื่นและแผลในปากทั้ง 6 คนนั้นอาการหายได้ในสัปดาห์ที่ 24 และ 36 โดยไม่ต้องเพิ่มขนาดยาเพรดนิโซโลน ขณะที่ในกลุ่มยาหลอกมี 6 คนที่ต้องเพิ่มขนาดยาเพรดนิโซโลนไม่เกิน 0.5 มก. ต่อน้ำหนักตัว 1 กก. และ 1 คนต้องเพิ่มยาด้านอักเสบชนิดไม่ใช่สเตียรอยด์ โดยกลุ่มขมิ้นชันมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกำเริบ 0.43 เท่าของกลุ่มยาหลอก (95%CI 0.23-0.81) [หรือป้องกันการเกิดโรคกำเริบเล็กน้อยหรือปานกลางได้ 1.8 เท่า $[(1/1 - 0.43 = 1/0.57 = 1.8)]$ ตามรายละเอียดในตารางที่ 2 และรูปที่ 1

ตารางที่ 2 การกำเริบของโรคเล็กน้อยถึงปานกลางและกำเริบรุนแรงระหว่างกลุ่มขมิ้นชันและกลุ่มยาหลอก

การกำเริบของโรค	จำนวนครั้งที่เกิดการกำเริบ (%)			p-value
	ขมิ้นชัน	ยาหลอก	ความเสี่ยงสัมพัทธ์	
	(n = 15)	(n = 14)	(95% CI)	
โรคกำเริบเล็กน้อยถึงปานกลาง				
SLEDAI > 3	0	11 (78.6)	NA	< 0.001 ^a
ใช้ยาเพรดนิโซโลน < 0.5 มก./นน. ตัว 1 กก.	0	6 (42.9)	NA	0.006 ^a
เกิดผื่น	4 (26.7)	3 (21.4)	1.24 (0 -Inf)	1.000 ^a
หลอดเลือดผิวหนังอักเสบ	0	0	NA	NA
ข้ออักเสบ	0	1 (7.1)	NA	0.482 ^a
แผลในปาก	2 (13.3)	1 (7.1)	1.87 (0 -Inf)	1.000 ^a
เพิ่มยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์	0	1 (7.1)	NA	0.482 ^a
การประเมินโรคโดยแพทย์ $\geq 1 < 2.5$	1 (6.7)	10 (71.4)	0.09 (0.02-0.32)	< 0.001 ^a
ผลรวมโรคกำเริบเล็กน้อยถึงปานกลาง	6 (40.0)	13 (92.9)	0.43 (0.23-0.81)	0.005 ^a
โรคกำเริบรุนแรง				
SLEDAI >12	0	4 (28.6)	NA	0.042 ^a
โปรตีนในปัสสาวะ > 0.5 กรัม/วัน	4 (26.7)	10 (71.4)	0.37 (0.15-0.93)	0.041 ^b
ใช้ยาเพรดนิโซโลนเพิ่มสองเท่า	0	6 (42.9)	NA	0.006 ^a
ใช้ยาเพรดนิโซโลน > 0.5 มก./นน. ตัว 1 กก.	0	4 (28.6)	NA	0.042 ^a
เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยโรค lupus	0	1 (7.1)	NA	0.482 ^a
การประเมินโรคโดยแพทย์ ≥ 2.5	1 (6.7)	10 (71.4)	0.09 (0.02- 0.32)	0.001 ^b
เพิ่มยากดภูมิคุ้มกัน	0	1 (7.1)	NA	0.482 ^a
ผลรวมโรคกำเริบรุนแรง	4 (26.7)	10 (71.4)	0.37 (0.14- 0.96)	0.041 ^b

^aFisher's exact test, ^bChi-square test

NA: not available, Inf: infinity, SLEDAI: disease activity index



รูปที่ 1 การเปลี่ยนแปลงของค่า SLEDAI ในผู้ป่วยมีโรคกำเริบเล็กน้อยถึงปานกลาง

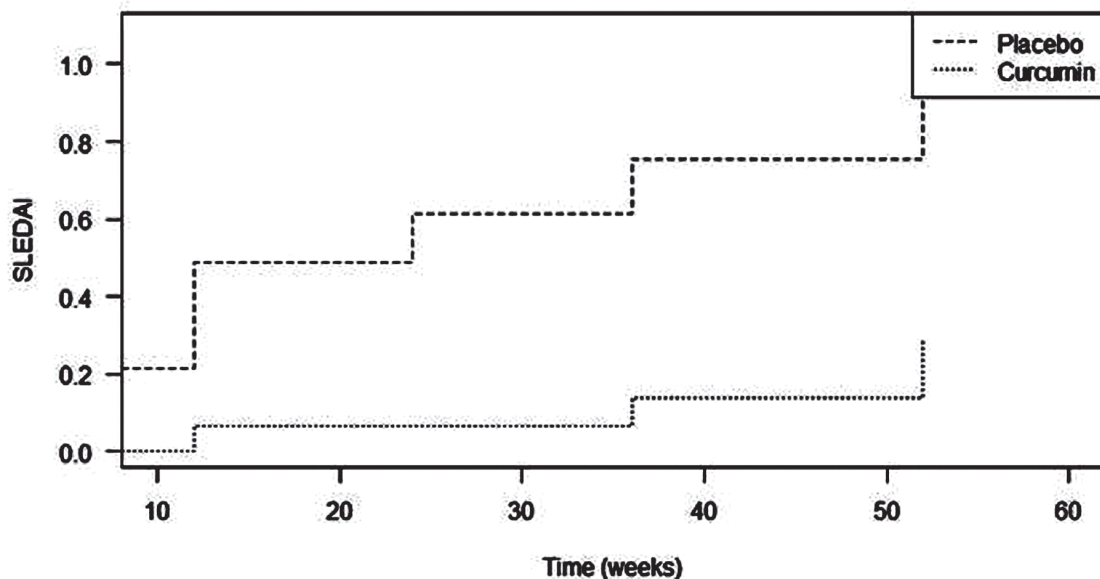
SLEDAI: SLE disease activity index

ส่วน การกำเริบของโรคระดับรุนแรง พบในกลุ่มขมิ้นชัน 4 คน (ร้อยละ 26.7) และกลุ่มยาหลอก 10 คน (ร้อยละ 71.4) ($p = 0.041$) โดยทั้งหมดเกิดภาวะไตอักเสบ ซึ่งในกลุ่มขมิ้นชันไม่มีผู้ใดที่ต้องเพิ่มขนาดยาเพรดนิโซโลน หรือเพิ่มยากดภูมิคุ้มกันเลย ขณะที่กลุ่มยาหลอก 10 คน ต้องเพิ่มขนาดยาเพรดนิโซโลนเป็นสองเท่า 6 คนและเพิ่มขนาดยาเพรดนิโซโลนมากกว่า 0.5 มก./น้ำหนักตัว 1 กก. 4 คน อีกทั้งผู้ป่วย 1 คนไตอักเสบรุนแรงร่วมกับค่าครีเอตินีนสูง (rapidly progressive glomerulonephritis) จนต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและต้องเพิ่มยากดภูมิ (intravenous cyclophosphamide) โดยกลุ่มขมิ้นชันมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกำเริบ 0.37 เท่าของกลุ่มยาหลอก (95%CI 0.02-0.32) [หรือป้องกัน

การเกิดโรคกำเริบรุนแรงได้ 1.6 เท่า ($1/1 - 0.37 = 1/0.63 = 1.6$)] ตามรายละเอียดในตารางที่ 2 และรูปที่ 2

กลุ่มขมิ้นชันและกลุ่มยาหลอกมีค่ามัธยฐานของระยะเวลารอดพ้นวิกฤตเท่ากับ 24 สัปดาห์และ 12 สัปดาห์ตามลำดับ ($p = 0.013$) ทั้งในกลุ่มโรคกำเริบเล็กน้อยถึงปานกลางและกลุ่มโรคกำเริบรุนแรงตามตารางที่ 3 และรูปที่ 3

นอกจากนี้ในสัปดาห์ที่ 12 กลุ่มขมิ้นชันเสี่ยงต่อการเกิดโรคกำเริบ 0.7 คน ขณะที่กลุ่มยาหลอกเสี่ยงต่อการเกิดโรคกำเริบ 0.8 คน และสัปดาห์ที่ 24 กลุ่มขมิ้นชันเสี่ยงต่อการเกิดโรคกำเริบ 1.1 คน แต่กลุ่มยาหลอกเสี่ยงต่อการเกิดโรคกำเริบ 1.5 คน ตามรูปที่ 4



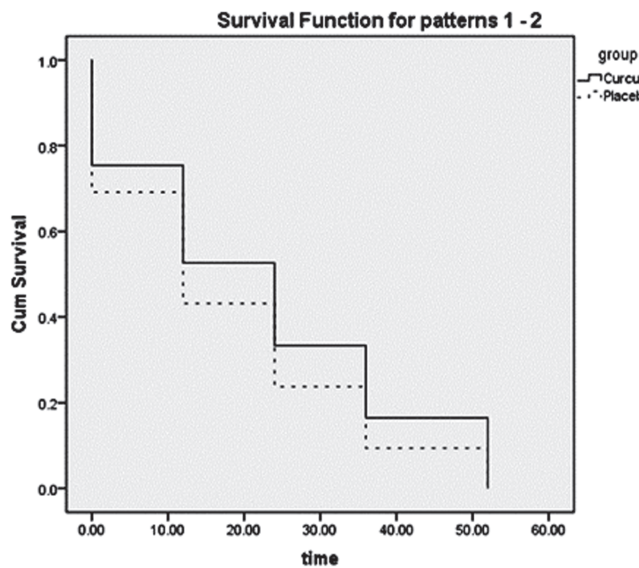
รูปที่ 2 การเปลี่ยนแปลงของค่า SLEDAI ในผู้ป่วยที่มีโรคกำเริบรุนแรง

SLEDAI: SLE Disease Activity Index

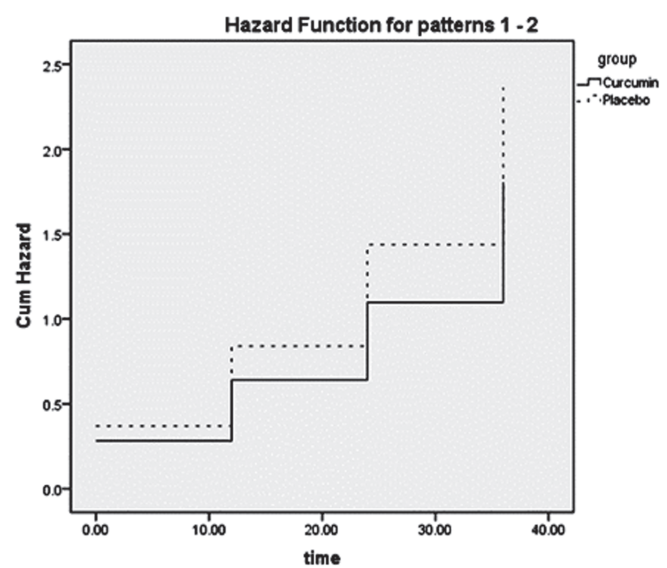
ตารางที่ 3 ระยะเวลาที่รอดพ้นวิกฤตของกลุ่มโรคกำเริบเล็กน้อยถึงปานกลางกับกลุ่มโรคกำเริบรุนแรงระหว่างกลุ่มขมิ้นชันและกลุ่มยาหลอกจากการวิเคราะห์ด้วย Kaplan-Meier for stratified survival analysis

ระดับการกำเริบ	กลุ่ม	ค่ามัธยฐานของระยะเวลารอดพ้นวิกฤต (สัปดาห์)	p-value ^a
		ค่ามัธยฐาน $\pm$ SE (95% CI)	
เล็กน้อยถึงปานกลาง	ขมิ้นชัน	24.00 $\pm$ 3.71 (16.72-31.28)	0.013
	ยาหลอก	12.00 $\pm$ 2.66 (6.79-17.21)	
	รวม	12.00 $\pm$ 2.33 (7.43-16.57)	
รุนแรง	ขมิ้นชัน	24.00 $\pm$ 3.29 (17.56-30.44)	0.013
	ยาหลอก	12.00 $\pm$ 4.27 (3.64-20.36)	
	รวม	24.00 $\pm$ 2.52 (19.06-26.94)	
รวม		12.00 $\pm$ 1.91 (8.26-15.74)	

^aLog Rank (Mantel-Cox) test, SE: standard error, CI: confidence interval



รูปที่ 3 โอกาสรอดจากภาวะวิกฤตในช่วงเวลาติดตามจาก 0-52 สัปดาห์ระหว่างกลุ่มขมิ้นชันกับยาหลอก



รูปที่ 4 ภาวะเสี่ยงต่อวิกฤตในช่วงเวลาติดตามจาก 0-52 สัปดาห์ระหว่างกลุ่มขมิ้นชันกับยาหลอก

วิจารณ์

ผลการศึกษานี้พบว่ากลุ่มขมิ้นชันเกิดการกำเริบของโรคทุกระดับความรุนแรงน้อยกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อีกทั้งกลุ่มขมิ้นชันแม้เกิดได้อักเสบก็ไม่มีรายใดที่ต้องเพิ่มขนาดของยาเพรดนิโซโลนหรือยากดภูมิเลย ส่วนระยะเวลาการเกิดโรคกำเริบเล็กน้อยถึงปานกลางในกลุ่มขมิ้นชันเกิดในช่วงต้นของการศึกษาแต่ไม่กำเริบในช่วงสิ้นสุดการศึกษา ต่างจากในกลุ่มยาหลอกที่เกิดโรคกำเริบทุกช่วงเวลาของการศึกษา ส่วนการเกิดโรคกำเริบรุนแรงพบได้ทุกช่วงเวลาของการศึกษาในทั้งสองกลุ่มโดยระยะเวลาที่หยุดยาคลอโรควิน หรือไฮดรอกซีคลอโรควินไม่มีผลต่อระยะเวลาที่เกิดโรคกำเริบ

การศึกษานี้พบว่าขมิ้นชันป้องกันการเกิดโรคกำเริบเล็กน้อยถึงปานกลางได้ 1.8 เท่า ป้องกันการเกิดโรคกำเริบรุนแรงได้ 1.6 เท่า ใกล้เคียงกับผลการศึกษาของ The Canadian Hydroxychloroquine Study Group⁹ ที่พบว่าในขณะที่โรคคงที่แล้วในกลุ่มที่หยุดยาไฮดรอกซีคลอโรควินเกิดโรคกำเริบ 2.5 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่หยุดยาและผลการศึกษาของ Meinao และคณะ¹¹ ที่พบว่ายาคลอโรควินช่วยลดการใช้ยาเพรดนิโซโลนและป้องกันโรคกำเริบได้ อย่างไรก็ตามผลการศึกษานี้พบว่ากลุ่มขมิ้นชันมีโอกาสดูจากภาวะวิกฤตสูงกว่ากลุ่มยาหลอก 2 เท่า (24/12 สัปดาห์)

เนื่องจากผลต่อการยับยั้งการสร้างไซโตไคน์ที่ทำให้เกิดการอักเสบในโรคลูปัสขึ้นกับขนาดของ curcumin²¹ ประกอบกับขนาดของจีพีโอเคอร์มินมีเพียงขนาดเดียวคือ 250 มิลลิกรัม ดังนั้นขนาดของขมิ้นชันที่ใช้ในการศึกษานี้คือ 250 มิลลิกรัมซึ่งมี curcumin 237.5 มิลลิกรัมวันละ 3 ครั้ง ซึ่งสูงกว่าการศึกษาของ Khajehdehi และคณะ²³ ซึ่งเป็นเพียงการศึกษาเดียวในผู้ป่วยโรคลูปัสที่ใช้ขมิ้นชัน 500 มิลลิกรัมซึ่งมี curcumin เพียง 22.1 มิลลิกรัมวันละ 3 ครั้งอย่างมาก โดยพบว่าได้ผลดีและไม่มีความเสี่ยงเช่นเดียวกัน จึงควรศึกษาเพื่อหาขนาดของ curcumin ที่เหมาะสมในผู้ป่วยจำนวนมากในหลายสถาบันต่อไป

นอกจากนี้เนื่องจากมีอายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติซึมเพียงคนเดียว เมื่อการศึกษาแบบปิดสองทางโดยการสุ่มและมีกลุ่มควบคุมจึงทำตารางสุ่มแบบง่าย

ไว้ล่วงหน้าและให้เจ้าหน้าที่ผู้ช่วยเหลือคนไข้ถือตารางสุ่มและทำหน้าที่จ่ายยา ส่วนผู้วิจัยทำหน้าที่อธิบายข้อมูลประกอบการตัดสินใจเข้าร่วมการวิจัย ดำเนินการวิจัยและประเมินการรักษาผู้เข้าร่วมการศึกษา ซึ่งอาจส่งผลต่อความน่าเชื่อถือของข้อมูล

ส่วนอาการน้ำตาลต่ำในผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับยาลดระดับน้ำตาล ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยเบาหวานเพียง 3 คนซึ่งทุกคนมีระดับครีเอตินินปกติคือไม่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ ซึ่งเมื่อพบทวนเวชระเบียนย้อนหลังไม่พบว่ามีรายใดเคยมาโรงพยาบาลด้วยอาการน้ำตาลในเลือดต่ำ และการศึกษานี้ผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานได้รับยาเพรดนิโซโลนขนาดต่ำร่วมด้วยจึงไม่พบผลข้างเคียง อนึ่ง ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวอาจมีอาการของน้ำหนักขึ้นได้ แต่การศึกษานี้ไม่มีผู้ป่วยรายใดมีประวัตินี้ในน้ำหนักตัว รวมทั้งภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็กและกรดไหลย้อน ส่วนภาวะมีบุตรยากในผู้ชายนั้นเนื่องจากการศึกษานี้มีผู้ป่วยเพศชายเพียง 1 คน อายุ 70 ปีซึ่งพ้นวัยเจริญพันธุ์แล้วจึงไม่พบผลข้างเคียงนี้ และไม่พบอาการอื่นใด แน่นท้องอาจเพราะขมิ้นชันมีสรรพคุณช่วยรักษาอาการนี้ได้ด้วย อีกทั้งไม่พบอาการท้องเสีย ปวดศีรษะ และคลื่นไส้อาเจียน

ทั้งนี้ ยาคลอโรควินหรือไฮดรอกซีคลอโรควินได้ถูกนำมาใช้ในโรคลูปัสมานานกว่า 50 ปีในการป้องกันโรคลูปัสกำเริบและชะลอการทำลายไตที่เกิดจากโรคลูปัสได้ ซึ่งความเจริญก้าวหน้าทางการแพทย์ทำให้ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มนี้มีอายุยืนยาวขึ้น แต่การใช้ยาในระยะเวลาานอาจเกิดผลต่อจุดรับภาพและจอประสาทตาได้ จึงมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ต้องหยุดยากลุ่มนี้และยังไม่มียาใดมาทดแทน ผลการศึกษานี้พบว่าขมิ้นชันป้องกันการเกิดโรคกำเริบเล็กน้อยถึงปานกลางได้ 1.8 เท่า ป้องกันการเกิดโรคกำเริบรุนแรงได้ 1.6 เท่าได้อย่างปลอดภัย จึงเป็นความหวังใหม่ของแพทย์ในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่นับวันจะมีจำนวนมากขึ้น ลดความกังวลของผู้ป่วยที่ต้องหยุดยาคลอโรควินหรือไฮดรอกซีคลอโรควิน นอกจากนี้ควรศึกษาแบบปิดสองทางโดยการสุ่มและมีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยจำนวนมากในหลายสถาบันร่วมกันเกี่ยวกับประสิทธิผล ผลข้างเคียง และขนาดที่เหมาะสมของขมิ้นชันในการป้องกันโรคลูปัสกำเริบในผู้ป่วยที่ต้องหยุดยาคลอโรควินหรือยาไฮดรอกซีคลอโรควิน และเพิ่มระยะเวลาการศึกษาให้มากขึ้นต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณรศ. พญ.นันทนา กิตติานนท์ หัวหน้าหน่วยโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่, ศ. นพ.วรวิทย์ เล่าห์เรณู หัวหน้าหน่วยโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ และ นพ.สมบุญรณ์ ตันสุภสวัสดิกุล กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก สำหรับการตรวจทานแบบเก็บข้อมูล อนึ่ง การวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนโดยองค์การเภสัชกรรมแห่งประเทศไทยและโรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก

เอกสารอ้างอิง

1. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus* 2006;15(5):308-18.
2. Gensous N, Marti A, Barnette T, Blanco P, Lazaro E, Seneschal J, et al. Predictive biological markers of systemic lupus erythematosus flares: a systematic literature review. *Arthritis Res Ther* 2017;19(1):1442-6.
3. Petri M, Genovese M, Engle E, Hochberg M. Definition, incidence, and clinical description of flare in systemic lupus erythematosus. A prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 1991;34(8):937-44.
4. Kakati S, Teronpi R, Barman B. Frequency, pattern, and determinants of flare in systemic lupus erythematosus: A study from North East India. *Egypt Rheumatol* 2015;37(4):S55-9.
5. Mirzayan MJ, Schmidt RE, Witte T. Prognostic parameters for flare in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2000;39(12):1316-9.
6. Nikpour M, Urowitz MB, Ibañez D, Gladman DD. Frequency and determinants of flare

and persistently active disease in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009;61(9):1152-8.

7. Silva JC, Mariz HA, Rocha LF Jr, Oliveira PS, Dantas AT, Duarte AL, et al. Hydroxychloroquine decreases Th17-related cytokines in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients. *Clinics (Sao Paulo)* 2013;68(6):766-71.
8. Willis R, Seif AM, McWin G Jr, Martinez-Martinez LA, Gonzalez EB, Dang N, et al. Effect of hydroxychloroquine treatment on pro-inflammatory cytokines and disease activity in SLE patients: data from LUMINA (LXXV), a multiethnic US cohort. *Lupus* 2012;21(8):830-5.
9. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1991;324(3):150-4.
10. Tsakonas E, Joseph L, Esdaile JM, Choquette D, Senecal JL, Cividino A, et al. A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. *Lupus* 1998;7(2):80-5.
11. Meinao IM, Sato EI, Andrade LE, Ferraz MB, Atra E. Controlled trial with chloroquine-diphosphate in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1996;5(Suppl 1):s41-s44.
12. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Pijoan JI, Garmendia M, Villar J, Martinez-Berriotxo A, et al. Effects of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006;15(9):577-83.

13. Pons-Estel GJ, Alarcon GS, McGwin G. Jr, Danila MI, Zhang J, Bastian HM, et al. Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: data from LUMINA, a multiethnic U.S. cohort. *Arthritis Rheum* 2009;61(6): 830-9.
14. Parikh SV, Rovin BH. Current and Emerging Therapies for Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(10):2929-39.
15. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF. American Academy of Ophthalmology. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 2011;118 (2):415-22.
16. Meiler WF. New monitoring guidelines for hydroxychloroquine. Presented at Retina Subspecialty Day, 2010 Oct 10, Chicago.
17. Ruther K, Foerster J, Berndt S, Schroeter J. Chloroquine/hydroxychloroquine: variability of retinotoxic cumulative doses. *Ophthalmology* 2007;104(10):875-9.
18. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010;69(1): 20-8.
19. Aggarwal BB, Kumar A, Bharti AC. Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res* 2003;23(1A): 363-98.
20. Jurenka JS. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: a review of preclinical and clinical research. *Altern Med Rev* 2009;14(2): 141-53.
21. Momtazi-Borojeni AA, Haftcheshmeh SM, Esmaeili SA, Johnston TP, Abdollahi E, Sahebkar A. Curcumin: A natural modulator of immune cells in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2018;17(2):125-35.
22. Lee H, Kim H, Lee G, Chung HS, Bae H. Curcumin attenuates lupus nephritis upon interaction with regulatory T cells in New Zealand Black/White mice. *Br J Nutr* 2013;110(1):69-76.
23. Khajehdehi P, Zanjanejad B, Aflaki E, Nazarinia M, Azad F, Malekmakan L, et al. Oral supplementation of turmeric decreases proteinuria, hematuria, and systolic blood pressure in patients suffering from relapsing or refractory lupus nephritis: a randomized and placebo-controlled study. *J Ren Nutr* 2012;22(1):50-7.
24. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25(11):1271-7.
25. Lam GKW, Petri M. Assessment of systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(5 Suppl 39):S120-32.
26. Ngamjarusn C, Chongsuvivatwong V, Mc Nei E. 4 Studies: sample size calculation for an epidemiological study on a smart device. *Siriraj Med J* 2016;68(3):160-70.

