

นิพนธ์ต้นฉบับ

อุบัติการณ์การกำเริบของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

ในผู้ป่วยที่ได้รับการลดยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมาตรฐาน

อัมพร ปิติภากร พ.บ.

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลลำปาง

บทคัดย่อ

รับต้นฉบับ: 25 มีนาคม 2565
รับแก้ไข: 10 กรกฎาคม 2565
รับลงตีพิมพ์: 21 กรกฎาคม 2565

คำสำคัญ:

ข้ออักเสบรูมาตอยด์,
การกำเริบ,
ระยะโรคสงบ,
การลดยา

ติดต่อบทความ:

พญ.อัมพร ปิติภากร
กลุ่มงานอายุรกรรม รพ.ลำปาง
280 ถ.พหลโยธิน ต.หัวเวียง อ.เมือง
จ.ลำปาง 52000
โทรศัพท์ 0-5423-7400 ต่อ 8754
Email: pitipakorns@gmail.com

ภูมิหลัง: การรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (RA) ด้วยยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมาตรฐาน (csDMARDs) เมื่อสามารถทำให้โรคสงบหรือกำเริบน้อยเป็นเวลานานต่อเนื่องอย่างน้อย 6 เดือน ก็สามารถลดยาจนกระทั่งหยุดยาได้ การลดยาเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดการกำเริบของโรคขึ้นมาอีก

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การกำเริบของโรค RA ในผู้ป่วยที่ได้รับการลดยา csDMARDs และค้นหาปัจจัยเสี่ยงต่อการกำเริบของโรคหลังการลดยา

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาแบบ retrospective cohort study ในผู้ป่วย RA ที่รักษาใน รพ.ลำปาง จนเข้าสู่ภาวะโรคสงบหรือกำเริบน้อยอย่างน้อย 6 เดือนและได้รับการลดยา csDMARDs ในช่วง ม.ค. 2558-มี.ค. 2563 ติดตามดูการกำเริบครั้งแรกในช่วง 1 ปี หลังจากลดยา วิเคราะห์เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีและไม่มีการกำเริบหลังจากลดยา วิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงต่อการกำเริบด้วย univariate regression analysis

ผลการศึกษา: มีผู้ป่วยที่ลดยา 88 ราย พบมีโรคกำเริบ 17 ราย (ร้อยละ 19.3) ที่ระยะเวลาเฉลี่ย 202 วัน (SD 79) หลังจากลดยา กลุ่มที่มีการกำเริบมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ได้รับยา csDMARDs ก่อนการลดยา สั้นกว่ากลุ่มที่ไม่กำเริบ (1 [IQR 1,2] ปี vs 2 [IQR 1,4] ปี, $p=0.027$) ระยะเวลาของการได้รับ csDMARDs ที่นานขึ้นมีแนวโน้มลดการกำเริบของโรคหลังจากลดยา (OR 0.67, 95%CI 0.44-1.01, $p=0.056$) เช่นเดียวกับการได้รับยา csDMARDs 3 ชนิดขึ้นไป (OR 0.29, 95%CI 0.08-1.11, $p=0.071$)

สรุป: การกำเริบครั้งแรกของโรค RA ในช่วงเวลา 1 ปี หลังจากลดยา csDMARDs พบอุบัติการณ์ร้อยละ 19.3 ระยะเวลาของการได้รับ csDMARDs ที่นานขึ้นและการได้รับยา 3 ชนิดขึ้นไป มีแนวโน้มลดการกำเริบของโรคหลังจากลดยา

Original article

Incidence of Flare in Patients with Rheumatoid Arthritis after Tapering Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs

Ampond Pitipakorn M.D.

Department of Internal Medicine, Lampang Hospital, Lampang, Thailand

Abstract

Lampang Med J 2022; 43(1):16-25

Received: 25 March 2022

Revised: 10 July 2022

Accepted: 21 July 2022

Keywords:

rheumatoid arthritis,
disease flare,
remission,
drug tapering

Background: Conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs) are used in rheumatoid arthritis (RA) to achieve a remission or low disease activity at least 6 months. Thereafter, drug de-escalation is initiated to obtain the sustained drug free remission. De-escalation of csDMARDs is a major cause of disease flare.

Objective: To determine an incidence rate of flare in patients with RA after csDMARDs tapering and the risk factors of flare.

Material and method: A retrospective cohort study was conducted among RA patients treated in Lampang Hospital with disease remission or low disease activity at least 6 months and received csDMARDs de-escalation during January 2015 – March 2020. The event of first flare within 1 year after drug tapering was monitored. Data were compared between the flare and non-flare groups. Risk factor of disease flare was analyzed using univariate regression analysis.

Results: Among 88 patients who underwent csDMARDs tapering, 17 patients (19.3%) had disease flare at the average of 202 days (SD 79). The median time of csDMARDs treatment before drug de-escalation in the flare group was shorter than the non-flare group (1 [IQR 1,2] year vs 2 [IQR 1,4] year, $p=0.027$). Longer duration of csDMARDs treatment before drug de-escalation tended to decrease the risk of disease flare (OR 0.67, 95%CI 0.44–1.01, $p=0.056$), similarly with receiving ≥ 3 items of csDMARDs (OR 0.29, 95%CI 0.08–1.11, $p=0.071$)

Conclusion: The incidence of flare in patients with RA after tapering csDMARDs within one year was 19.3%. Longer duration of csDMARDs treatment and receiving ≥ 3 items of csDMARDs before drug de-escalation tended to decrease the risk of disease flare.

ข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis, RA) เป็นโรคที่มีความผิดปกติของภูมิคุ้มกันของร่างกาย ทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรังของเยื่อหุ้มข้อและอาจพบการอักเสบของอวัยวะอื่น ๆ ร่วมด้วย⁽¹⁾ การรักษาหลักในปัจจุบันจะใช้ยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) ซึ่งเริ่มต้นด้วยยามาตรฐาน (conventional synthetic DMARDs, csDMARDs) ได้แก่ methotrexate, leflunomide, sulfasalazine, hydroxychloroquine เป็นต้น โดยอาจเริ่มการรักษาด้วยยาเดี่ยว (monotherapy) หรือยาผสม (combination therapy) ขึ้นกับพยากรณ์โรคและอาจให้ยาสเตียรอยด์ร่วมด้วยในช่วงแรก หากผู้ป่วยมีข้ออักเสบรุนแรง^(2,3)

แนวเวชปฏิบัติในการรักษาโรค RA ของสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย พ.ศ.2557⁽⁴⁾ แนะนำให้ใช้ดัชนีชี้วัดภาวะการอักเสบ (disease activity score) ที่เรียกว่า DAS28-ESR (ค่าที่ได้จากการประเมินข้อทั่วร่างกาย 28 ข้อ โดยใช้จำนวนข้อที่บวม กดเจ็บ ระดับความปวดและอัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง (erythrocyte sedimentation rate, ESR) มาคำนวณเป็นระดับคะแนน) เพื่อใช้ในการติดตามความรุนแรงของโรคและการตอบสนองต่อการรักษา หากโรคเข้าสู่ภาวะโรคสงบ (remission) หรือกำเริบน้อย (low disease activity) เป็นเวลาต่อเนื่องอย่างน้อย 6 เดือน ก็สามารถลดยา^(4,5) จนสามารถหยุดยาและอยู่ในระยะปลอดยาได้อย่างต่อเนื่อง (sustained drug free remission)⁽⁶⁾

ระยะเวลาที่โรคสงบหรือควบคุมได้ก่อนการลดยานั้น แนวทางการรักษามาตรฐานได้กำหนดไว้ที่อย่างน้อย 6 เดือน^(4,5) หากผู้ป่วยมีระยะเวลาดังกล่าวยาวนาน โอกาสของการเกิดโรคกำเริบ (flare) ก็จะน้อยลง^(6,7) จากการทบทวนอย่างเป็นระบบในปี 2015 พบว่ามีผู้ป่วยร้อยละ 30 เท่านั้นที่สามารถลดยาได้โดยไม่เกิดการกำเริบใน 1 ปี⁽⁸⁾ แม้ผู้ป่วยจะอยู่ในระยะโรคสงบต่อเนื่องก่อนการลดยาแล้วก็ตาม ปัจจัยที่มีผลต่อการกำเริบของโรคหลังจากลดยา ได้แก่ การตรวจพบ rheumatoid factor (RF) หรือ anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP)^(7,9-11) ความรุนแรงของโรค⁽¹⁰⁾ การลดหรือหยุดยา DMARDs^(9,12) เป็นต้น

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การกำเริบของโรค RA ในผู้ป่วยที่ได้รับการลดยา csDMARDs ของรพ.ลำปางและค้นหาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการกำเริบของโรคเพื่อนำไปพัฒนาและวางแผนการรักษาผู้ป่วยต่อไป

เป็นการศึกษาแบบ retrospective cohort study ในผู้ป่วยอายุ >18 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัย RA ตามเกณฑ์ของ American College of Rheumatology (ACR) 1987⁽¹³⁾ หรือ American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/ EULAR) 2010⁽¹⁴⁾ และรักษาในคลินิกโรคข้อ รพ.ลำปาง เกณฑ์คัดเข้า คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการลดยา csDMARDs ในช่วง 1 มกราคม พ.ศ. 2558 – 31 มีนาคม พ.ศ. 2563 โดยทุกรายต้องอยู่ในระยะโรคกำเริบน้อย (DAS28-ESR <3.2) หรือเข้าสู่ภาวะโรคสงบ (DAS28-ESR <2.6)⁽¹⁵⁾ อย่างน้อย 6 เดือนก่อนการลดยา และมาติดตามการรักษาต่อเนื่องอย่างน้อย 1 ปีหลังการลดยา เกณฑ์คัดออกได้แก่ ผู้ป่วย RA ที่พบร่วมกับโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันชนิดอื่น (overlap syndrome), เป็นโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันชนิดอื่น (connective tissue disease) ในภายหลัง, มีโรคข้ออักเสบ (inflammatory joint disease) ชนิดอื่นร่วมด้วย, มีโรคมะเร็ง, ตั้งครรภ์, ได้รับการลดหรือหยุดยา csDMARDs เนื่องจากแพ้ยาหรือผลข้างเคียงจากยา, ได้รับยา DMARDs ที่เป็นชีววัตถุ (biologic DMARDs) หรือยาสังเคราะห์มุ่งเป้า (targeted synthetic DMARDs) ติดตามผลการกำเริบครั้งแรกของผู้ป่วยภายใน 1 ปี หลังจากลดยา โดยใช้เกณฑ์ดังนี้ ค่า DAS28-ESR เพิ่มขึ้น ≥ 1.2 เมื่อค่าก่อนหน้านั้น <3.2, DAS28-ESR เพิ่มขึ้น ≥ 0.6 เมื่อค่าก่อนหน้านั้น ≥ 3.2 ⁽¹⁶⁾ หรือได้รับการปรับเพิ่มยา csDMARDs

ตามมาตรฐานการรักษาของคลินิกโรคข้อ รพ.ลำปาง ผู้ป่วยที่ได้รับยา csDMARDs จะได้รับยาแต่ละชนิดในขนาดรักษา (therapeutic dose) และได้รับยามากกว่า 1 ชนิด ในกรณีที่โรคกำเริบมากหรือมีพยากรณ์โรคไม่ดี (poor prognostic factors) บางรายที่ปวดรุนแรงจนทุพพลภาพ ไม่ตอบสนองหรือมีข้อห้ามในการใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ จะได้รับยา prednisolone 5–10 มก./วัน ในช่วงแรก และหยุดภายใน 3 เดือน ยกเว้นในกรณีที่ยังมีการกำเริบของโรคมาก, อยู่ในระหว่างการปรับยา csDMARDs หรือมีภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมหมวกไต นัดติดตามการรักษาทุก 1 เดือน ในช่วงแรก และทุก 3 เดือนเมื่ออาการทุเลาจนเข้าสู่ภาวะโรคสงบหรือกำเริบน้อยเป็นเวลาต่อเนื่องอย่างน้อย 6 เดือนจึงจะพิจารณาลดยา csDMARDs ซึ่งเป็นไปตามลำดับดังนี้ คือ sulfasalazine, cyclosporin หรือ azathioprine, leflunomide หรือ methotrexate, และ hydroxychloroquine โดยพิจารณาจากอายุและโรคร่วม การลดยาใช้วิธีลดขนาดยาลงร้อยละ 50 ของขนาดยาปัจจุบัน (ยกเว้น methotrexate ที่

ลำปางเวชสาร ปีที่ 43 ฉบับที่ 1 มกราคม - มิถุนายน 2565

ปรับลดครั้งละ 2.5–5 มก.) และลดขนาดยาลงทุกครั้งของการ
มาตรวจตามนัดทุก 3 เดือนจนหยุดยา ทั้งนี้ไม่รวมถึงการลด
ยา prednisolone

เก็บข้อมูลทั่วไป ข้อมูลทางคลินิกและผลตรวจทาง
ห้องปฏิบัติการ วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนา เปรียบ
เทียบระหว่างกลุ่มที่มีและไม่มีอาการกำเริบหลังจากลดยาด้วย
สถิติ student t-test, Mann-Whitney U test และ Fisher's
exact test วิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงต่อการกำเริบหลังจากลดยา
ด้วย univariate regression analysis กำหนดนัยสำคัญทาง
สถิติที่ค่า $p < 0.05$ โครงร่างวิจัยได้ผ่านการพิจารณาจากคณะ
กรรมการจริยธรรมการวิจัยร.พ.ลำปาง

คำนวณขนาดตัวอย่างโดยใช้สูตร sample size for
estimating a single proportion

$$n = [(Z\alpha/2)^2 \times P(1-P)] / e^2$$

โดยอ้างอิงจากการศึกษานำร่องใน ผู้ป่วย RA ที่ได้
รับการลดยา csDMARDs หลังเข้าสู่ภาวะโรคสงบหรือกำเริบ
น้อย ในรพ.ลำปาง 65 ราย พบว่ามีการกำเริบ 11 ราย หรือ
ร้อยละ 16.9 ($P=0.169$) กำหนดอำนาจทางสถิติร้อยละ 95
และความคลาดเคลื่อนชนิดที่ 1 ร้อยละ 10 คำนวณได้ขนาด
ตัวอย่าง 54 ราย

ผลการศึกษา

มีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์งานวิจัย 88 ราย ค่ามัธยฐานของ
ระยะเวลาที่ได้รับ csDMARDs 2 ปี [IQR 1, 4] ก่อนได้รับการลด
ยา เมื่อแรกวินิจฉัยผู้ป่วยมี DAS28-ESR เฉลี่ยอยู่ในช่วงกำเริบ
มาก (5.6, SD 1.2) มีผลเซรุ่มวิทยา (RF หรือ anti-CCP) เป็น
บวกร้อยละ 60 และผู้ป่วยร้อยละ 92 ได้รับยา csDMARDs
มากกว่า 1 ชนิด โดย 33 ราย (ร้อยละ 37.5) ได้รับยา 3 ชนิด
ขึ้นไป

ภายใน 1 ปีหลังการลดยา พบผู้ป่วยที่มีโรคกำเริบ 17
ราย (ร้อยละ 19.3) ที่ระยะเวลาเฉลี่ย 202 วัน (SD 79) หลัง
จากลดยา ผู้ป่วยกลุ่มที่มีการกำเริบ มีค่ามัธยฐานของระยะเวลา
ที่ได้รับยา csDMARDs ก่อนการลดยา สั้นกว่ากลุ่มที่ไม่กำเริบ
อย่างมีนัยสำคัญ (1 [IQR 1,2] ปี vs 2 [IQR 1,4] ปี, $p=0.027$)
แต่ไม่พบความแตกต่างในด้านผลเซรุ่มวิทยา, ระดับการกำเริบ
ของโรคก่อนการลดยา, ระยะเวลาที่อยู่ในช่วงโรคสงบหรือ
กำเริบน้อย, จำนวนของยา csDMARDs ที่ใช้ หรือการได้รับ
ยา prednisolone ใน 3 เดือนแรกที่รักษา (ตารางที่ 1–2)

ลำปางเวชสาร ปีที่ 43 ฉบับที่ 1 มกราคม - มิถุนายน 2565

เมื่อวิเคราะห์ด้วย univariate regression analysis
พบว่า ระยะเวลาของการได้รับ csDMARDs ที่นานขึ้นมีแนว
โน้มลดการกำเริบของโรคหลังจากลดยา (OR 0.67, 95%CI
0.44–1.01, $p=0.056$) และการได้รับยา csDMARDs 3
ชนิดขึ้นไปมีแนวโน้มลดการกำเริบของโรคเช่นกัน (OR 0.29,
95%CI 0.08–1.11, $p=0.071$, ตารางที่ 3)

วิจารณ์

เมื่อติดตามผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในช่วงเวลา
1 ปีหลังจากลดยา csDMARDs งานวิจัยนี้พบว่ามีอุบัติการณ์
การกำเริบของโรคร้อยละ 19.3 ซึ่งต่ำกว่าการศึกษาของ ten
Wolde⁽¹²⁾ และคณะ และ tREACH study⁽¹⁷⁾ ที่พบอุบัติการณ์
ถึงร้อยละ 37 และ 41 ตามลำดับ ทั้งที่ทั้งสองการศึกษาดังกล่าวใช้
เกณฑ์ของภาวะโรคสงบก่อนการลดยาที่เข้มงวดกว่างานวิจัยนี้
และไม่รวมกลุ่มกำเริบน้อยไว้ด้วย โดย ten Wolde และคณะ
ใช้เกณฑ์โรคสงบของ Boolean (Boolean-based remission
criteria) และกำหนดให้ผู้ป่วยต้องอยู่ในภาวะโรคสงบต่อเนื่อง
อย่างน้อย 1 ปีก่อนการลดยา ส่วน tREACH study กำหนด
ให้ผู้ป่วยต้องอยู่ในภาวะโรคสงบ คือ DAS44 score น้อยกว่า
1.6 เป็นเวลาต่อเนื่องอย่างน้อย 6 เดือน อาจเนื่องมาจาก ten
Wolde และคณะ ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคนาน
คือค่ามัธยฐาน 9 ปีและกำหนดให้ลดจำนวนยา (ไม่ใช่
การลดขนาดยา) ในขณะที่งานวิจัยนี้มีค่ามัธยฐานของระยะ
เวลาได้ยาเพียง 2 ปี ซึ่งอนุมานได้ว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่ม
รุมตอยด์ระยะแรกจึงควบคุมอาการได้ดีกว่า จึงน่าจะมีโอกาส
พบการกำเริบของโรคได้น้อยกว่า ส่วนใน tREACH study นั้น
แม้จะเป็นการศึกษาในผู้ป่วยรุมตอยด์ระยะแรกและมีความ
รุนแรงของโรคน้อยกว่า (DAS44 score เฉลี่ย 3.36) งานวิจัย
นี้ (DAS28 score เฉลี่ย 5.6) แต่ tREACH study จะหยุดยา
sulfasalazine ทันทีเมื่อโรคอยู่ในภาวะสงบอย่างน้อย 6 เดือน
แล้วจึงลดยา methotrexate อย่างรวดเร็วคือร้อยละ 50 ของ
ขนาดยาตั้งต้น จึงอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้มีอัตราการกำเริบของ
โรคสูงกว่าในงานวิจัยนี้ที่ยังคงให้ขนาดยาสูงกว่า

ตามแนวทางการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ล่าสุด
ของ ACR 2021 แนะนำให้พิจารณาคงยา csDMARDs ทุก
ประเภทในขนาดที่ควบคุมโรคได้ มากกว่าการปรับลดยา⁽⁵⁾ และ
หากจะลดยาได้นั้น ผู้ป่วยต้องอยู่ในภาวะโรคสงบหรือกำเริบ
น้อยเป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือน โดยแนะนำให้ลดขนาดยา
ทีละน้อยจนหยุดยาได้มากกว่าการหยุดยาทันที มีข้อมูลจาก
หลายการศึกษาที่พบว่าการลดหรือหยุดยา เป็นปัจจัยที่เพิ่ม

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีและไม่มีการกำเริบหลังจากกลดยา csDMARDs

ข้อมูล		ไม่มีการกำเริบ (n=71) ราย (ร้อยละ)	มีการกำเริบ (n=17) ราย (ร้อยละ)	ค่า p
เพศ	หญิง	56 (78.9)	11 (64.7)	0.223
	ชาย	15 (21.1)	6 (35.3)	
อายุ (ปี)	mean (SD)	62.1 (9.1)	58.8 (10.4)	0.197
	พิสัย	26–86	41–72	
ผลเซรุ่มวิทยา [n=85]				
	RF เป็นบวก	39/68 (57.4)	10/17 (58.8)	1.000
	anti-CCP เป็นบวก	3/6 (50)	1/4 (25)	0.571
	RF หรือ anti-CCP เป็นบวก	40/68 (58.8)	11/17 (64.7)	0.785
DAS28-ESR แรกวินิจฉัยโรค [n=56]				
	mean (SD)	5.7 (1.2) [n=44]	5.3 (1.3) [n=12]	0.380
	จำนวนข้อที่บวม median (IQR) (ข้อ)	4 (1,10)	5 (3,8)	0.652
	จำนวนข้อที่กดเจ็บ median (IQR) (ข้อ)	4 (2,10)	5 (3,8)	0.695
pain visual analogue scale (0-100)				
	median (IQR)	60 (50,95)	50 (40,65)	0.138
	อาการนอกข้อ	0 (0)	1 (5.9)	0.193
DAS28-ESR ณ วันที่ลดยา				
	mean (SD)	2.4 (0.4)	2.3 (0.5)	0.331
	พิสัย	1.2–3.2	1.7–3.2	
การกำเริบของโรค ณ วันที่ลดยา				
	กำเริบน้อย	33 (46.5)	6 (35.3)	0.432
	โรคสงบ	38 (53.5)	11 (64.7)	

ตารางที่ 2 ระยะเวลาการรักษาและจำนวนยา csDMARDs ที่ได้รับ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีและไม่มีการกำเริบหลังจากกลดยา

ข้อมูล	ไม่มีการกำเริบ (n=71) ราย (ร้อยละ)	มีการกำเริบ (n=17) ราย (ร้อยละ)	ค่า p
ระยะเวลาที่ได้รับ csDMARDs ตั้งแต่เริ่มรักษา จนถึงวันที่เริ่มกลดยา (ปี)			
median (IQR)	2 (1,4)	1 (1,2)	0.027
พิสัย	1–12	1–5	
จำนวนยา csDMARDs ที่ได้รับก่อนการกลดยา			
1 ชนิด	6 (8.5)	1 (5.9)	0.101
2 ชนิด	35 (49.3)	13 (76.4)	
≥3 ชนิด	30 (42.3)	3 (17.7)	
ได้รับยา methotrexate	62 (87.3)	16 (94.1)	0.679
ได้รับ prednisolone ใน 3 เดือนแรกหลังการ วินิจฉัย [n=80]	31/69 (44.9)	6/11 (54.6)	0.746
ระยะเวลาที่โรคสงบหรือกำเริบน้อย (เดือน)			
mean (SD)	9.8 (3.7)	8.8 (3.4)	0.310
พิสัย	3.8–23.6	5.2–15.6	

ตารางที่ 3 ปัจจัยเสี่ยงต่อการกำเริบหลังจากลดยา csDMARDs เมื่อวิเคราะห์ด้วย univariate regression analysis

ปัจจัยเสี่ยง	odds ratio	95%CI	ค่า p
เพศ	0.49	0.16–1.55	0.224
อายุ	0.96	0.91–1.02	0.199
RF หรือ anti-CCP เป็นบวก	1.28	0.42–3.88	0.658
DAS28-ESR แรกวินิจฉัย	0.76	0.43–1.38	0.375
จำนวนข้อบวมแรกวินิจฉัย	0.97	0.86–1.09	0.628
จำนวนข้อกดเจ็บแรกวินิจฉัย	0.97	0.85–1.10	0.590
ESR แรกวินิจฉัย	0.99	0.64–1.07	0.516
pain visual analogue scale แรกวินิจฉัย	0.83	0.64–1.07	0.158
ได้รับ prednisolone ใน 3 เดือนแรก	1.47	0.41–5.28	0.554
ได้รับ methotrexate	2.32	0.27–19.70	0.440
ได้รับ csDMARDs ≥ 3 ชนิด	0.29	0.08–1.11	0.071
ระยะเวลาที่ได้รับ csDMARDs	0.67	0.44–1.01	0.056
ระยะเวลาที่อยู่ในภาวะโรคสงบหรือกำเริบน้อย	1.00	0.99–1.00	0.308
DAS28-ESR ณ วันลดยา	0.56	0.18–1.79	0.328
การกำเริบของโรค ณ วันที่ลดยา	1.59	0.41–4.78	0.407

โอกาสการกำเริบของโรค^(9,12) ซึ่งการกำเริบในแต่ละครั้งส่งผลต่อคุณภาพชีวิต⁽¹⁸⁾ และเพิ่มการทำลายข้อ^(16,18) งานวิจัยนี้พบว่า ระยะเวลาของการได้รับ csDMARDs ที่นานขึ้นมีแนวโน้มลดการกำเริบของโรคหลังจากลดยา (marginal significant) แม้ผู้ป่วยจะได้รับการลดยาเมื่อเข้าสู่ภาวะโรคสงบหรือกำเริบน้อยอย่างต่อเนื่องแล้วก็ตาม ที่ผ่านมายังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนเกี่ยวกับระยะเวลาที่เหมาะสมว่าผู้ป่วยควรได้ยา csDMARDs ยาวนานเท่าใดก่อนได้รับการลดยา งานวิจัยในอดีตส่วนใหญ่กำหนดระยะเวลาที่โรคสงบก่อนการลดยาเพียง 6 เดือน⁽¹¹⁾ โดยไม่มีข้อมูลที่ศึกษาเปรียบเทียบระยะเวลาที่เหมาะสมชัดเจน การประเมินอาการและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจึงอาจไม่ได้บ่งชี้ถึงภาวะโรคสงบที่แท้จริง นอกจากนี้ ข้ออักเสบรูมาตอยด์ยังเป็นโรคที่มีความผันผวนของความรุนแรง⁽⁶⁾ การควบคุมภูมิคุ้มกันด้วยยาให้ต่อเนื่องและยาวนานเพียงพอจึงมีความสำคัญ

การได้รับยา csDMARDs 3 ชนิดขึ้นไป เป็นอีกหนึ่งปัจจัยที่มีแนวโน้มลดการกำเริบของโรคหลังจากลดยาในงานวิจัยนี้ แต่ยังไม่มีความสำคัญทางสถิติ จากการศึกษาที่ผ่านมายัง

ไม่มีข้อมูลโดยตรงเกี่ยวกับการให้ยาผสม ว่ามีผลต่อการลดการกำเริบของโรคหลังจากลดยาหรือไม่ แต่มีข้อมูลสนับสนุนในแง่ของการทำให้เกิดภาวะโรคสงบอย่างต่อเนื่อง โดยการศึกษาของ FIN-RACo trial⁽¹⁹⁾ พบว่าการได้ยาผสมคือ sulfasalazine, methotrexate และ hydroxychloroquine ในผู้ป่วยที่มีโรคกำเริบมาก (DAS28 เฉลี่ย 5.6) มีจำนวนผู้ป่วยที่เข้าสู่ภาวะโรคสงบใน 2 ปีแรกมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเดี่ยว คือ sulfasalazine หรือ methotrexate อย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 37 vs 18)⁽¹⁹⁾ และกลุ่มที่ได้รับยาผสม 3 ชนิด มีร้อยละของผู้ป่วยยังคงอยู่ในภาวะโรคสงบ สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเดี่ยว เมื่อติดตามที่ 2 ปี⁽²⁰⁾ จึงอาจอนุมานได้ว่าการให้ยาผสม 3 ชนิดขึ้นไป มีโอกาสลดการกำเริบของโรคหลังการลดยาได้ เนื่องจากเพิ่มโอกาสทำให้โรคสงบอย่างต่อเนื่องนั่นเอง

งานวิจัยนี้ไม่พบว่า anti-CCP ให้ผลบวก เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการกำเริบของโรค ขัดแย้งกับการศึกษา BeSt study⁽¹⁰⁾ และ RETRO study⁽⁹⁾ ที่พบว่า anti-CCP ให้ผลบวกเพิ่มโอกาสกำเริบของโรคหลังจากลดยา csDMARDs อธิบายได้ว่า งานวิจัยนี้มีผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจ anti-CCP เพียง 10 รายเท่านั้น

เมื่อวิเคราะห์ทางสถิติจึงอาจทำให้การแปลผลมีความคลาดเคลื่อน นอกจากนี้ RF ให้ผลบวก ก็ไม่พบว่าสัมพันธ์กับการกำเริบของโรคหลังการลดยา^(9,10) อาจเป็นเพราะ anti-CCP สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค การเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาและการทำลายข้อที่เห็นได้จากภาพถ่ายรังสีที่มากกว่า RF^(21,22) สำหรับปัจจัยทางเชรุ่มวิทยาเกี่ยวกับการเกิดภาวะโรคสงบที่ปลอดยา (drug-free remission) นั้น ผลการศึกษายังคงไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัด⁽²³⁻²⁵⁾

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ได้แก่ ขนาดตัวอย่างที่น้อย ไม่เพียงพอสำหรับการวิเคราะห์ multivariate regression analysis เพื่อค้นหาปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการกำเริบของโรค ทั้งปัจจัยที่เคยมีข้อมูลแล้วในอดีตว่ามีความสัมพันธ์กับการกำเริบของโรค เช่น DAS28-ESR แรกวินิจฉัย^(6,16) ผลเชรุ่มวิทยา^(6,10,16) และปัจจัยที่ผู้วิจัยคาดว่าจะมีส่วนเกี่ยวข้อง เช่น จำนวนยา csDMARDs ที่ได้รับก่อนการลดยา การได้รับยาสเตียรอยด์ในช่วงแรกของการรักษา เป็นต้น นอกจากนี้ยังเป็นการศึกษาย้อนหลัง ทำให้มีข้อมูลพื้นฐานที่ขาดหายไป เช่น DAS28-ESR แรกวินิจฉัย มีข้อมูลผู้ป่วยเพียง 56 ราย และด้วยข้อจำกัดในการส่งตรวจ anti-CCP ทำให้ผู้ป่วยได้รับการตรวจเพียง 10 ราย ข้อมูลการได้ยาสเตียรอยด์ในช่วง 3 เดือนแรกมีเพียง 80 ราย เนื่องจากผู้ป่วยบางส่วนได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลอื่นหรือคลินิกเป็นระยะเวลานานเกิน 3 เดือนก่อนการส่งต่อ โดยไม่ได้ให้ข้อมูลเรื่องการให้ยาสเตียรอยด์มาด้วย อย่างไรก็ตาม งานวิจัยนี้ได้แสดงถึงอุบัติการณ์ของการกำเริบของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์หลังการลดยา csDMARDs ที่เกิดขึ้นในเวชปฏิบัติจริงที่รักษาตามแนวทางมาตรฐาน และชี้ให้เห็นว่าการลดยานั้นสามารถทำได้ โดยที่ผู้ป่วยร้อยละ 80.7 ยังคงอยู่ในภาวะโรคสงบหรือกำเริบน้อยในระยะเวลา 1 ปีหลังจากลดยา ซึ่งมากกว่าตัวเลขที่ได้จากการศึกษาในอดีต ผลการวิจัยจึงอาจช่วยให้แพทย์สามารถวางแผนและกำหนดแนวทางการรักษาได้อย่างเหมาะสมต่อไป

สรุป

การกำเริบครั้งแรกของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในช่วงเวลา 1 ปี หลังการลดยา csDMARDs เมื่อโรคเข้าสู่ภาวะโรคสงบหรือกำเริบน้อยเป็นเวลาต่อเนื่องอย่างน้อย 6 เดือน พบ

สำเนาเอกสาร ปีที่ 43 ฉบับที่ 1 มกราคม - มิถุนายน 2565

อุบัติการณ์ร้อยละ 19.3 ระยะเวลาของการได้รับ csDMARDs ที่นานขึ้นและการได้รับยา csDMARDs 3 ชนิดขึ้นไป มีแนวโน้มลดการกำเริบของโรคหลังจากรักษา

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ พญ.พนิดา ไกลวัลย์อาภรณ์ ที่ช่วยเก็บข้อมูล, ญญ.รุ่งทิวา หมื่นปา ที่ช่วยวิเคราะห์ทางสถิติ

เอกสารอ้างอิง

1. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2011; 365(23):2205–19.
2. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis. 2010;1;69(6):964–75.
3. Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2004;2005(3):CD000189.
4. สมาคมรูมาติสซึมแห่งประเทศไทย. แนวเวชปฏิบัติเพื่อการวินิจฉัยและการดูแลรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ [อินเทอร์เน็ต]. 2557 [เข้าถึงเมื่อ 22 มี.ค. 2565]. เข้าถึงได้จาก <https://thairheumatology.org/index.php/learning-center/for-physician/for-physician-3?view=article&id=73:1-29&catid=16>
5. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St.Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American college of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res. 2021;73(7):924–39.
6. Ajeanov S, Huizinga T. Sustained remission in rheumatoid arthritis: latest evidence and clinical considerations. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2017;9(10):249–62.

7. Gul H, Harnden K, Saleem B. Defining the optimal strategy for achieving drug-free remission in rheumatoid arthritis : a narrative review. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(12):1726.
8. Kuijper TM, Lamers-Karnebeek FB, Jacobs JW, Hazes JM, Luime JJ. Flare rate in patients with rheumatoid arthritis in low disease activity or remission when tapering or stopping synthetic or biologic DMARD: a systematic review. *J Rheumatol*. 2015;42(11):2012–22.
9. Haschka J, Englbrecht M, Hueber AJ, Manger B, Kleyer A, Reiser M, et al. Relapse rates in patients with rheumatoid arthritis in stable remission tapering or stopping antirheumatic therapy: interim results from the prospective randomised controlled RETRO study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):45–51.
10. van den Broek M, Lems WF, Allaart CF. BeSt practice: the success of early-targeted treatment in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(4 Suppl 73):S35–8.
11. Schett G, Emery P, Tanaka Y, Burmester G, Pisetsky DS, Naredo E, et al. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(8):1428–37.
12. ten Wolde S, Breedveld FC, Hermans J, Vandenbroucke JP, van de Laar MA, Markusse HM, et al. Randomised placebo-controlled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1996;347(8998):347–52.
13. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31(3):315–24.
14. Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51 Suppl 6:vi5–9.
15. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(6):762–84.
16. Bechman K, Tweehuysen L, Garrood T, Scott DL, Cope AP, Galloway JB, et al. Flares in rheumatoid arthritis patients with low disease activity: predictability and association with worse clinical outcomes. *J Rheumatol*. 2018;45(11):1515–21.
17. Kuijper TM, Luime JJ, de Jong PHP, Gerards AH, van Zeben D, Tchetverikov I, et al. Tapering conventional synthetic DMARDs in patients with early arthritis in sustained remission: 2-year follow-up of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(12):2119–23.
18. Markusse IM, Dirven L, Gerards AH, van Groenendaal JH, Roday HK, Kerstens PJ, et al. Disease flares in rheumatoid arthritis are associated with joint damage progression and disability: 10-year results from the BeSt study. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):232.
19. Möttönen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissilä M, Kautiainen H, Korpela M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis : a randomized trial. *Lancet*. 1999;353(9164):1568–73.
20. Mäkinen H, Kautiainen H, Hannonen P, Möttönen T, Leirisalo-Repo M, Laasonen L, et al. Sustained remission and reduced radiographic progression with combination disease modifying antirheumatic drugs in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007;34(2):316–21.
21. van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(5):R949–58.

22. Bukhari M, Thomson W, Naseem H, Bunn D, Silman A, Symmons D, et al. The performance of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in predicting the severity of radiologic damage in inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Rheum.* 2007;56(9): 2929–35.
23. van der Woude D, Young A, Jayakumar K, Mertens BJ, Toes RE, van der Heijde D, et al. Prevalence of and predictive factors for sustained disease-modifying antirheumatic drug-free remission in rheumatoid arthritis : result from two large early arthritis cohorts. *Arthritis Rheum.* 2009;60(8):2262-71.
24. van der Kooij SM, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Güler-Yüksel M, Zwinderman AH, Kerstens PJ, et al. Drug-free remission, functioning and radiographic damage after 4 years of response-driven treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):914–21.
25. Prince FH, Bykerk VP, Shadick NA, Lu B, Cui J, Frits M, et al. Sustained rheumatoid arthritis remission is uncommon in clinical practice. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(2):R68.