



• อภิปรายผลการศึกษา

จากข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย เริ่มต้นในภาวะที่ใกล้เคียงกันใน 2 กลุ่ม (ตารางที่ 1) โดยอายุเฉลี่ย เท่ากับ 44.4 ปี ใกล้เคียงกับ รายงานของ Rau R.⁽²³⁾ และรายงานของ Suarez-Almazor ME.⁽²²⁾ โดยเป็นเพศหญิงมากกว่าชาย ทั้ง 2 กลุ่มเช่นเดียวกับ รายงานอื่นๆ ระยะเวลาที่เป็นโรครก่อนมาพบแพทย์เฉลี่ย (duration) ประมาณ 4.5 ปี ทั้ง 2 กลุ่มใกล้เคียงกับการศึกษาของ Suarez-Almazor ME.⁽²²⁾ ซึ่งเคยรายงานไว้ประมาณ 2-10 ปี แต่น้อยกว่ารายงานของ Rau R.⁽²³⁾ ซึ่งเคยรายงานเท่ากับ 13 ปี อาจแปลผลได้ว่า ผู้ป่วยในการศึกษานี้ เข้ารับการรักษา เร็วกว่า รายงานเดิม แต่เนื่องจากไม่มีการแจกแจงถึง ระยะของโรค (stage) ในการศึกษา ก่อน ๆ จึงมีอาจกล่าวได้ว่าผู้ป่วยของการศึกษาใดมีโอกาส เริ่มต้นรักษารุนแรงกว่ากัน ซึ่งอาจมีผลในการรักษาได้บ้าง rheumatoid factor ให้ผลบวก ในการศึกษานี้พบใกล้เคียงกัน ในทั้ง 2 กลุ่ม (MTX พบร้อยละ 78, GSTM พบร้อยละ 63) ซึ่งเหมือนรายงานของ Suarez-Almazor⁽²²⁾ เช่นกัน(รายงานพบ RF ให้ผลบวกร้อยละ 65) อาจอธิบายได้ว่า rheumatoid factor เป็นตัวชี้เกี่ยวกับการพยากรณ์ของโรคว่ามักจะรุนแรง และมีการสึกกร่อนของกระดูกได้มาก ผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงต้องพิจารณาให้ DMARDs มากกว่า ผู้ป่วย ที่ได้รับ prednisolone ก่อนการรักษา ในการศึกษา นี้ พบได้มากกว่ารายงานก่อน ๆ คือพบถึง ร้อยละ 45-50 ส่วนรายงานก่อนหน้านี้พบเพียงร้อยละ 5 ถึงร้อยละ 14.3 แปลความหมายได้ว่า ผู้ป่วยในการศึกษานี้ อาจรุนแรงกว่า หรือเป็นเพราะการพิจารณาให้ยา prednisolone ง่าย และบ่อยกว่า ขนาดเฉลี่ยของยา prednisolone ประมาณ 5 มิลลิกรัมต่อวัน ในทั้ง 2 กลุ่ม (MTX และ GSTM) ซึ่งใกล้เคียงกับ รายงานก่อนหน้านี้ ที่พบว่า prednisolone ขนาดต่ำ (5-10 มิลลิกรัมต่อวัน) ไม่มีผลข้างเคียงร้ายแรง แต่ช่วยลดอาการกำเริบของโรคได้⁽²⁵⁾

จากกราฟเส้นรูปที่ 1 ถึง 9 และกราฟแท่งรูปที่ 4 และรูปที่ 5 เป็นการแสดงผลพารามิเตอร์ทางคลินิก (clinical parameter) ในการศึกษา การดำเนินของโรค หลังได้รับยาทั้ง 2 ชนิดซึ่งถ้าเราต้องการประเมินผล การรักษา คงต้องพิจารณาโดยใช้ ทุกพารามิเตอร์ ประกอบกัน ซึ่งการศึกษานี้ มีทั้งหมด 11 พารามิเตอร์ ดังนี้

1. ขนาดเฉลี่ยของยา prednisolone ซึ่งแสดงโดยกราฟรูปที่ 1 แปรผลโดย ค่าที่ลดลงบ่งว่าโรคดีขึ้น จึงต้องการใช้ยา prednisolone เพื่อลดอาการข้ออักเสบในขนาดที่ต่ำลง
 2. ค่าเฉลี่ยของ grade ของ morning stiffness ซึ่งแสดงโดยกราฟรูปที่ 2 ถ้าโรคดีขึ้น อาการติดขัดของข้อในตอนเช้าจะใช้เวลาดลดลง คือ ค่าเฉลี่ยของ grade ลดลงนั่นเอง
 3. ค่าเฉลี่ยของ grade ของ fatigue ซึ่งแสดงโดยกราฟรูปที่ 3 แปรผลโดยถ้าโรคดีขึ้น grade ของ fatigue จะลดลง
 4. ค่าเฉลี่ยของ walking time ซึ่งแสดง โดยกราฟเส้นรูปที่ 4 แปรผลโดยถ้าโรคดีขึ้น อาการข้อเข่า, ข้อเท้าดีขึ้น จึงสามารถเดินได้เร็วขึ้น ค่าเฉลี่ยจะลดลง
 5. ค่าเฉลี่ยของ grip strength ซึ่งแสดงโดยกราฟเส้นรูปที่ 5 แปรผลโดย ถ้าโรคดีขึ้นอาการอักเสบของข้อมือดีขึ้นจะสามารถบีบลูกบิดได้แรงขึ้น ทำให้ปรอทสูงขึ้นได้มาก
 6. ค่าเฉลี่ยของจำนวนข้อที่มีอาการกดเจ็บ (tender joints) แปรผล โดยถ้าโรคดีขึ้น จำนวนข้อที่มีการกดเจ็บจะลดลง ทำให้ค่าเฉลี่ยลดลง
 7. Tender index ซึ่งคือ tender joints คูณ grade ของความกดเจ็บที่ประเมินจากการตรวจร่างกาย แปรผล คล้าย tender joints โดยถ้า ค่าเฉลี่ยของ tender index ลดลง แสดงว่าโรคดีขึ้น
 8. ค่าเฉลี่ยของ ESR ซึ่งมีการศึกษาอย่างมากมายว่าสัมพันธ์กับ activity ของโรค โดยถ้าค่า ESR สูง บ่งว่าอาการกำเริบขึ้น
 9. ค่าเฉลี่ยของ hematocrit แปรผลโดยถ้าโรคดีขึ้น ค่า hematocrit ก็จะสูงขึ้น
 10. การประเมินโดยแพทย์ (physician assessment) แปรผล โดยถ้ามีการเปลี่ยนแปลงระดับ 2 ระดับ คือดีที่สุด รองลงมาคือเปลี่ยนแปลง 1 ระดับ
 11. การประเมินโดยผู้ป่วยเอง (patient assessment) แปรผลคล้ายกับ physician assessment เมื่อวิเคราะห์ ร่วมกับทุกพารามิเตอร์ สามารถเรียงเรียงได้ ดังนี้
- ช่วง 0-0.5 ปี พบว่า พารามิเตอร์ทุกตัว บ่งชี้ว่าทั้ง MTX และ GSTM ได้ผลดีกว่าเมื่อเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญ และยังพบว่าพารามิเตอร์ส่วนใหญ่แสดงว่า ผลการรักษาใกล้เคียงกันทั้ง MTX และ GSTM โดยมีพารามิเตอร์ซึ่งบ่งชี้ 6 พารามิเตอร์ คือ ขนาดยา prednisolone, grade ของ morning stiffness, จำนวน tender joints, tender index, physician assessment และ patient assessment พารามิเตอร์ที่บ่งชี้ว่า MTX

ได้ผลดีกว่า GSTM มี 4 พารามิเตอร์ คือ grade ของ fatigue, walking time, grip strength, ESR พารามิเตอร์ที่บ่งชี้ว่า GSTM ดีกว่า MTX มีเพียง 1 พารามิเตอร์ เท่านั้น คือ hematocrit

จากทั้งหมด แปรผลได้ว่า ยาทั้ง 2 ชนิดได้ผลดีพอ ๆ กันในช่วงเวลา 0-0.5 ปี โดย MTX มีแนวโน้มว่าจะดีกว่า GSTM เล็กน้อย (แสดงโดย 4 พารามิเตอร์) แต่เมื่อใช้ unpaired t-test ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งให้ผลใกล้เคียงกับรายงานของ Suarez-Almazor และคณะ⁽²²⁾ ที่ได้ศึกษาเปรียบเทียบ ผลการรักษาของ GSTM และ MTX โดยใช้เวลาติดตาม 26 สัปดาห์ (ประมาณ 0.5 ปี เช่นเดียวกัน) พบว่า ทั้ง MTX และ GSTM พารามิเตอร์ส่วนใหญ่ให้ผลในทางที่ดีขึ้นส่วนใหญ่ เมื่อเทียบกับขณะเริ่มต้นโดย GSTM พารามิเตอร์ทุกชนิด แสดงว่าดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ส่วน MTX พารามิเตอร์ส่วนใหญ่แสดงในทางที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ยกเว้น morning stiffness, PIP circumference เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง MTX และ GSTM ไม่พบความแตกต่างในพารามิเตอร์ทุกตัว ยกเว้น PIP circumference ซึ่งพบว่าในกลุ่ม GSTM ให้ผลดีกว่าและได้ผลเช่นเดียวกับการศึกษาของ Marassut และคณะ⁽²¹⁾ ซึ่งติดตามผู้ป่วย 26 สัปดาห์เช่นกัน

ช่วง 0.5-1 ปี พบว่า พารามิเตอร์ทุกตัวบ่งชี้ว่า ทั้ง MTX และ GSTM ให้ผลที่ดีกว่า เมื่อเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญ เช่นเดียวกับที่ 0-0.5 ปี และเมื่อเปรียบเทียบระหว่าง MTX และ GSTM พบว่า พารามิเตอร์ที่แสดงว่า ให้ผลใกล้เคียงกันมีทั้งหมด 4 ตัว คือ morning stiffness, tender joints, tender index และ patient assessment พารามิเตอร์ที่แสดงว่า MTX ให้ผลที่ดีกว่า GSTM พบได้ 4 พารามิเตอร์เช่นกัน คือ grade of fatigue, walking time, Grip strength และ physician assessment ส่วนพารามิเตอร์ที่แสดงว่า GSTM ดีกว่า MTX พบ 3 พารามิเตอร์ คือ ขนาดยา prednisolone, ESR และ hematocrit

จากพารามิเตอร์ทั้งหมด แปรผลได้ว่า ที่ 1 ปี พบว่า ยาทั้ง 2 ให้ผลดีขึ้นเมื่อเทียบกับเวลาเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญและเมื่อเปรียบเทียบระหว่างยา 2 ชนิด มีแนวโน้มว่า MTX จะดีกว่า แต่อย่างไรก็ตาม ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ยกเว้น physician assessment ซึ่งผลใกล้เคียงกับการศึกษาของ Rau R. และคณะ⁽²⁴⁾ ซึ่งทำการศึกษา ผู้ป่วย 102 คน โดยใช้

เวลาติดตาม 1 ปี พบว่า ในกลุ่ม MTX พารามิเตอร์ส่วนใหญ่เปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้น เมื่อเทียบกับเวลาเริ่มต้น ยกเว้น hemoglobin และ C-reactive protein ส่วน GSTM ให้ผลเช่นเดียวกัน โดยพารามิเตอร์ทุกตัวยกเว้น hemoglobin เปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้น เมื่อเทียบกับเวลาเริ่มต้น แต่เมื่อเปรียบเทียบระหว่างยาทั้ง 2 ชนิด พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในทุกพารามิเตอร์

ช่วง 1-3 ปี พารามิเตอร์ทุกตัว แสดงให้เห็นว่า ทั้ง MTX และ GSTM ดีขึ้นเมื่อเทียบกับเวลาเริ่มต้น และเมื่อเปรียบเทียบผลการรักษาของยา ระหว่าง MTX และ GSTM พบว่าพารามิเตอร์ส่วนใหญ่ (6 พารามิเตอร์) ยังคงแสดงให้เห็นว่า MTX และ GSTM ให้ผลการรักษาที่เท่าเทียมกัน คือ grade ของ fatigue, walking time, grip strength, ESR, physician assesment และ patient assessment อีกทั้งยังพบว่า 4 พารามิเตอร์ ที่แสดงว่า MTX ให้ผลดีกว่า GSTM คือ ขนาดของ prednisolone, grade ของ morning stiffness, tender joints และ tender index ส่วนพารามิเตอร์ที่แสดงว่า GSTM ดีกว่า MTX มีเพียงพารามิเตอร์เดียว คือ hematocrit

จากทั้งหมด แปรผลได้ว่าที่ 3 ปี พบว่า ยาทั้ง 2 ชนิดคงให้ผลที่ดีขึ้นเมื่อเทียบกับเวลาเริ่มต้น และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างยา 2 ชนิด ยังคงมีแนวโน้มว่า MTX จะให้ผลดีกว่า แต่อย่างไรก็ตาม ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจาก ที่ช่วงเวลา 3 ปี ยังไม่เคยมีรายงานการศึกษาที่เปรียบเทียบระหว่าง MTX และ GSTM มีแต่ การศึกษาของ Kremer MJ และคณะ⁽¹⁸⁾ ได้ศึกษา โดยติดตามผู้ป่วย 53 เดือน (ประมาณ 4 ปี) พบว่า MTX ยังคงให้ผลการรักษาที่ดีเช่นเดียวกับในช่วงปีแรก ๆ โดยทุกพารามิเตอร์ พบว่าเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้น เมื่อเทียบกับเวลาเริ่มต้น ส่วนการศึกษาของ GSTM ที่ติดตามนานสุดคือ 2 ปี ซึ่งศึกษาโดย Sigler JW และคณะ⁽²⁶⁾ พบว่า ที่ระยะเวลา 2 ปี พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของพารามิเตอร์ในทางที่ดีขึ้นเช่นกัน

ช่วง 3-5 ปี พบว่า พารามิเตอร์ทุกตัวแสดงให้เห็นว่าทั้ง MTX และ GSTM ดีขึ้นเมื่อเทียบกับเวลาเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญ และเมื่อเทียบกันระหว่าง MTX และ GSTM พบว่าพารามิเตอร์ส่วนใหญ่ (9 พารามิเตอร์) แสดงให้เห็นว่า MTX ให้ผลดีกว่า GSTM คือขนาด prednisolone, grade ของ morning stiffness, grade ของ fatigue, grip

strength, tender joints, tender index, ESR, hematocrit และ patient assessment ส่วนพารามิเตอร์ที่เหลือ คือ walking time และ physician assessment แสดงให้เห็นว่าผลเท่าเทียมกัน

จากทั้งหมด แปรได้ว่า ที่ 5 ปี ทั้ง MTX และ GSTM ให้ผลดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับเวลาเริ่มต้น และยังพบว่า MTX มีแนวโน้มดีกว่า GSTM อย่างชัดเจน แต่อย่างไรก็ตาม ไม่พบความแตกต่างทางสถิติ ยกเว้น patient assessment เช่นเดียวกับที่ 3 ปีไม่เคยมีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง MTX และ GSTM ที่ยาวนานถึง 5 ปี มาก่อนเลย พบเพียงการศึกษาเฉพาะ MTX ที่ติดตามนาน 5 ปี โดย Weinblatt ME. และคณะ⁽²⁰⁾ ซึ่งพบว่า MTX ยังคงให้ผลการรักษาที่ดีในทุกพารามิเตอร์ (painful joints, swollen joints, physician assessment, patient global assessment และ ESR) ส่วน GSTM ไม่พบมีการศึกษาต่อเนื่องยาวนานถึง 5 ปี จึงไม่สามารถนำมาเปรียบเทียบได้

ผลข้างเคียงจากยา ในการศึกษาพบ 13 ใน 60 ราย (ร้อยละ 21.7) ในกลุ่ม MTX และ 6 ใน 27 ราย (ร้อยละ 22.2) ในกลุ่ม GSTM ซึ่งเหมือนรายงานของทั้ง Rau R.⁽²³⁻²⁴⁾, Suarez-Almazor MF.⁽²¹⁾ เคยรายงานไว้ว่า GSTM พบ ผลข้างเคียงของยาได้มากกว่า MTX ผลข้างเคียงที่พบได้ในกลุ่ม MTX ในการศึกษาส่วนใหญ่ไม่ร้ายแรง โดยพบแผลในปาก (oral ulcer) มากที่สุด รองลงมาคือ คลื่นไส้, ผม่วง, พิษต่อตับ (transaminase สูงขึ้น) และพบอย่างละ 1 รายคือ ปวดศีรษะและเม็ดเลือดขาวต่ำ เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Rau R. และคณะ⁽¹⁶⁾ ซึ่งติดตามผู้ป่วย 6 เดือน พบผลข้างเคียงส่วนใหญ่ คือ พิษต่อตับ (transaminase สูงขึ้น) และ ผมหร่วง (hair loss) พบรองลงมาคือ คลื่นไส้และปากเป็นแผล ซึ่งก็ใกล้เคียงกับการศึกษานี้ ยกเว้น พิษต่อตับ พบในการศึกษา Rau R. และคณะ⁽²³⁻²⁴⁾ มากกว่าในการศึกษานี้ แต่ตรงกันข้ามกับการศึกษาของ Suarez-Almazor และคณะ⁽¹⁵⁾ ซึ่งไม่พบ พิษต่อตับเลย มีเพียงผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรง คือ คลื่นไส้, แผลในปาก, ท้องเดิน และเม็ดเลือดขาวต่ำ (พบ 1 ราย เท่านั้น) ส่วนผลข้างเคียงที่พบในกลุ่ม GSTM ซึ่งในทุกการศึกษา รายงานว่าพบผลข้างเคียงมากกว่า MTX ในรายงานนี้พบว่าผลข้างเคียง รวม 4 ราย โดยส่วนใหญ่เป็นอาการทางผิวหนัง (พบ 4 ราย) ส่วนใหญ่เป็นผื่นแดง (rash) พบ 3 ราย เป็น urticaria 1 ราย, microscopic hematuria และ คลื่นไส้, ปากแห้ง, คอแห้ง อย่างละ 1 ราย ซึ่งใกล้เคียงกับรายงานของ Rau R. และคณะ⁽²⁴⁾ ซึ่งพบ

rash มากที่สุด (25 ราย จากผู้ป่วยทั้งหมด 34 ราย) ร่องลงมาคือ อาการทางไต (proteinuria) ที่เหลือที่พบได้คือ อาการทางโลหิต (thrombocytopenia, eosinophilia) เช่นเดียวกับรายงานของ Suarez-Almazor และคณะ⁽²²⁾ ซึ่งพบว่า ผลข้างเคียงส่วนใหญ่ เป็นอาการทางผิวหนังเช่นกัน คือ พบ rash (5 ราย จากผู้ป่วยทั้งหมด 20 ราย) ร่องลงมาคือ อาการทางไต คือ proteinuria (4 ราย), hematuria (1 ราย) ที่เหลือคือ เม็ดเลือดขาวต่ำ (3 ราย), แผลในปาก (1 ราย) และอาการคัน (1 ราย) ซึ่งเมื่อเทียบกันแล้วรายงานนี้ เหมือนกับว่าผลข้างเคียงน้อยกว่ารายงานอื่น แต่อาจเป็นเพราะ จำนวนผู้ป่วยในกลุ่ม GSTM ของการศึกษานี้ น้อยกว่าก็เป็นได้ ส่วนผู้ป่วยที่หยุดยาเพราะ ไม่ได้ผล และขาดการติดตาม โดยไม่ทราบสาเหตุ ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ