ประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ดเทียบกับยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ดละลายในลำไส้ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

นางสาวปิยรัตน์ ทองนอก

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2548

ISBN 974-17-4638-5

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

I 3236 5671

EFFICACY AND SAFETY OF UNCOATED SULFASALAZINE TABLET VERSUS ENTERIC-COATED SULFASALAZINE TABLET IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Miss Piyarat Thongnok

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Pharmacy Program in Clinical Pharmacy

Department of Pharmacy

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2005

ISBN 974-17-4638-5

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ดเทียบกับยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ดละลายในลำไส้ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์
โดย	นางสาวปิยรัตน์ ทองนอก
สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก
อาจารย์ที่ปรึกษา	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. พรอนงค์ อร่ามวิทย์
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนวยพงษ์

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะเภสัชศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ ดร. พรเพ็ญ เปรมโยธิน)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์อัจฉรา อุทิศวรรณกุล)

..... อาจารย์ที่ปรึกษา
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. พรอนงค์ อร่ามวิทย์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนวยพงษ์)

..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ประภาพักตร์ ศิลปโชติ)

..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร. ฐิตินันท์ เอื้ออำนวย)

ปิยรัตน์ ทองนอก : ประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ดเทียบกับยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ดละลายในลำไส้ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์. (EFFICACY AND SAFETY OF UNCOATED SULFASALAZINE TABLET VERSUS ENTERIC-COATED SULFASALAZINE TABLET IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS) อ.ที่ปรึกษา : ผศ.ดร.พรอนงค์ อร่ามวิทย์, อ.ที่ปรึกษาร่วม : แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตติอำนวยพงษ์, 114 หน้า. ISBN 974-17-4638-5

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อ ศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ดเทียบกับยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ดละลายในลำไส้ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีภาวะกำเริบ เข้ารับการรักษาในคลินิกโรคข้อและภูมิแพ้ กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี ระหว่างเดือนพฤษภาคม พ.ศ.2548 ถึง เดือนเมษายน พ.ศ. 2549 ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยเมโธเทรกเซทขนาดคงที่เป็นเวลาอย่างน้อย 8 สัปดาห์ ยาต้านมาลาเรียขนาดคงที่เป็นเวลาอย่างน้อย 16 สัปดาห์ ลีฟูโนไมล์ขนาดคงที่เป็นเวลาอย่างน้อย 24 สัปดาห์ หรือใช้ยาร่วมกัน และใช้ต่อเนื่องจนครบการวิจัย ผู้ป่วยได้รับการสุ่มเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ด และกลุ่มยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ดละลายในลำไส้ จำนวนกลุ่มละ 21 ราย

ผู้ป่วยทั้งหมด 42 ราย เป็นเพศหญิงร้อยละ 90.48 อายุเฉลี่ย 42.78 ± 13.75 (20-73) ปี และมีระยะเวลาของการเป็นโรคเฉลี่ย 2.83 ± 2.56 (0.58–11.0) ปี ได้รับการรักษาด้วยเมโธเทรกเซท ยาต้านมาลาเรีย และลีฟูโนไมด์ ร้อยละ 85.72, 69.05 และ 9.52 ตามลำดับ ผู้ป่วยจำนวน 39 ราย เข้าร่วมการวิจัยจนครบ 24 สัปดาห์ (กลุ่มยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ด 20 ราย และกลุ่มยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ดละลายในลำไส้ 19 ราย) ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วย 13 ราย (ร้อยละ 61.90) ในกลุ่มยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ด และ 15 ราย (ร้อยละ 71.43) ในกลุ่มยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ดละลายในลำไส้ตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 20 ตามเกณฑ์ของ ACR (p=0.743) และผู้ป่วย 2 ราย (ร้อยละ 9.52) ในกลุ่มยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ด และ 4 ราย (ร้อยละ 19.05) ในกลุ่มยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ดละลายในลำไส้ตอบสนองดีต่อการรักษาตามเกณฑ์ของ EULAR (p=0.378) สำหรับการตอบสนองต่อการรักษาในหัวข้อต่างๆ ตามเกณฑ์ของ ACR และ EULAR พบว่าจำนวนข้อกดเจ็บ การประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ การประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย และการประเมินสภาวะทางสุขภาพมีความแตกต่างระหว่างกลุ่มยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.045, p=0.008, p=0.048, p=0.003 ตามลำดับ) โดยกลุ่มยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ดละลายในลำไส้มีประสิทธิผลดีกว่า อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มยาในหัวข้อจำนวนข้อบวม การประเมินอาการปวด อัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง และ DAS28 แต่มีแนวโน้มว่ากลุ่มยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ดละลายในลำไส้มีการตอบสนองที่ดีกว่า นอกจากนี้ยังพบว่าไม่มีความแตกต่างของอาการไม่พึงประสงค์ อย่างไรก็ตามกลุ่มยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ดมีแนวโน้มในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของระบบทางเดินอาหารมากกว่า

การใช้ยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ดละลายในลำไส้ร่วมกับยาต้านรูมาติซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคชนิดอื่นๆ เป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ มีแนวโน้มเพิ่มประสิทธิผลและมีความปลอดภัยในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีภาวะกำเริบ ดังนั้นการศึกษาในอนาคตควรจะเพิ่มขนาดตัวอย่างเพื่อผลการวิจัยที่ชัดเจนยิ่งขึ้น

ภาควิชา.....เภสัชกรรม..... ลายมือชื่อนิสิต.....ปิยรัตน์ ทองนอก.....

สาขาวิชา.....เภสัชกรรมคลินิก..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....พรอนงค์ อร่ามวิทย์.....

ปีการศึกษา.....2548..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....ทัศนีย์ กิตติอำนวยพงษ์.....

4676575833 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEY WORD : RHEUMATOID ARTHRITIS/ SULFASALAZINE/ UNCOATED TABLET/ ENTERIC-COATED TABLET/ EFFICACY/ SAFETY/ ACR20/ EULAR

PIYARAT THONGNOK : EFFICACY AND SAFETY OF UNCOATED SULFASALAZINE TABLET VERSUS ENTERIC-COATED SULFASALAZINE TABLET IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS. THESIS ADVISOR : ASST. PROF. PORN-ANONG ARAMVIT, Pharm.D, Ph.D., THESIS CO-ADVISOR : TASANEE KITUMNUAYPONG, M.D. 114 PP. ISBN 974-17- 4638-5

The purpose of this study was to determine the efficacy and safety of uncoated sulfasalazine tablet and enteric-coated sulfasalazine tablet in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (RA). The patients were outpatients in Rheumatology Clinic, Department of Medicine, Rajavithi Hospital during May 2005 and April 2006. The active RA patients were treated with a stable dosage of Methotrexate at least 8 weeks, Antimalarial at least 16 weeks, Leflunomide at least 24 weeks or any combinations of these drugs throughout the study. The patients were randomized into 2 groups, one group was treated with the uncoated sulfasalazine tablet and the other group was treated with enteric-coated sulfasalazine tablet.

From the total of 42 patients, 90.48 percent was female, average age was 42.78 $\pm$ 13.75 (20-73) years old and average disease duration was 2.83 $\pm$ 2.56 (0.58–11.0) years. The patients received Methotrexate, Antimalarial and Leflunomide were 85.72, 69.05 and 9.52 percents respectively. Thirty-nine patients completed 24 weeks study (20 patients in the uncoated sulfasalazine tablet group and 19 patients in the enteric-coated sulfasalazine tablet group). Thirteen patients (61.90%) in the uncoated sulfasalazine tablet group and 15 patients (71.43%) in the enteric-coated sulfasalazine tablet group reached the American College of Rheumatology definition of 20 percent improvement (p=0.743). Two patients (9.52%) in the uncoated sulfasalazine tablet group and 4 patients (19.05%) in the enteric-coated sulfasalazine tablet group reached a good response according to the EULAR criteria (p=0.378). The reducing number of tender joints, physician's global assessment, patient's global assessment and health assessment were statistically significant different between groups (p=0.045, p=0.008, p=0.048, p=0.003, respectively). The enteric-coated sulfasalazine tablet group had a higher efficacy. However, there was no significant different between the groups in terms of the number of swollen joints, pain assessment, ESR level and DAS28. The enteric-coated sulfasalazine tablet group had a tendency to have better response. For the safety profile of both groups, there was no significant different. The uncoated sulfasalazine tablet group tended to experience more gastrointestinal adverse events.

A combination of the enteric-coated sulfasalazine tablet with other DMARDs tends to be efficacious and safe in active RA patients over the 24-week peroid. Finally, the future study should be replicated by extension of the number of active RA patients.

Department.....Pharmacy..... Student's signature.....P. Thongnok.....

Field of study.....Clinical Pharmacy..... Advisor's signature.....Pornanong Aramvit.....

Academic Year.....2005..... Co-advisor's signature.....Tasanee Kitumnuaypong.....

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.พรอนงค์ อร่ามวิทย์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่กรุณาให้คำปรึกษาแนะนำในการทำวิจัย และให้ความคิดเห็นเกี่ยวกับผลและการอภิปรายผล การวิจัย รวมถึงการดูแลเอาใจใส่ผู้วิจัยมาตลอด

ขอขอบพระคุณแพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนวยพงษ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วมที่ ได้สละเวลาให้คำปรึกษาแนะนำ รวมถึงการดูแลเอาใจใส่และให้ความช่วยเหลือเกี่ยวกับการวิจัยนี้ ด้วยดีมาตลอด

ขอขอบพระคุณรองศาสตราจารย์ ดร.ฐิตินันท์ เอื้ออำนวย ที่ให้คำปรึกษาแนะนำเกี่ยวกับ สถิติเป็นอย่างดีตลอดมา

ขอพระขอบคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลราชวิถีที่ได้อนุญาตให้ทำการวิจัย ตลอดจน เจ้าหน้าที่หน่วยงานต่างๆ ที่ให้ความช่วยเหลือและอำนวยความสะดวก ทำให้การทำวิจัยผ่านไป ด้วยดี ประกอบด้วย เจ้าหน้าที่งานโรคข้อและภูมิแพ้ เจ้าหน้าที่งานชีวเคมี เจ้าหน้าที่งานโลหิต วิทยา และขอขอบคุณผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ทุกคนที่ได้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ท้ายสุดนี้ขอขอบคุณครอบครัวและญาติ รวมถึงเพื่อนๆ ที่คอยให้การดูแลเอาใจใส่ และ ให้กำลังใจเป็นอย่างมาก

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....จ
กิตติกรรมประกาศ.....ฉ
สารบัญ.....ช
สารบัญตาราง.....ฌ
สารบัญรูป.....ฎ
สารบัญคำย่อ.....ฎ
บทที่ 1 บทนำ.....1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....3
สมมติฐานของการวิจัย.....3
ขอบเขตของการวิจัย.....3
ข้อจำกัดของการวิจัย.....4
คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย.....4
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....5
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....6
โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์.....6
การรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์.....7
การใช้ยารักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์.....7
ยาซัลฟาซาลาซีนในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์.....14
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....30
ประชากร.....30
เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่าง.....31
เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย.....32
การเก็บรวบรวมข้อมูล.....32
การวิเคราะห์ข้อมูล.....34

หน้า

บทที่ 4 ผลการวิจัยและการอภิปรายผล....37
ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย....37
ส่วนที่ 2 การเปรียบเทียบประสิทธิผลของการรักษาด้วยยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ด และยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ดละลายในลำไส้....45
ส่วนที่ 3 การเปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์จากยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ด และยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ดละลายในลำไส้....73
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ....79
สรุปผลการวิจัย....79
ข้อเสนอแนะ....82
รายการอ้างอิง....83
ภาคผนวก....95
ภาคผนวก ก ความหมายนิยามศัพท์เพิ่มเติม....96
ภาคผนวก ข แบบฟอร์มบันทึกข้อมูลผู้ป่วย....99
ภาคผนวก ค แบบประเมินจำนวนข้อกดเจ็บ และข้อบวม....102
ภาคผนวก ง แบบประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์....103
ภาคผนวก จ แบบประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย และอาการปวด....104
ภาคผนวก ฉ แบบประเมินสภาวะทางสุขภาพ....105
ภาคผนวก ช แบบสรุปผลการประเมินการตอบสนองต่อการรักษา....107
ภาคผนวก ซ ข้อมูลแสดงรายละเอียดเกี่ยวกับโครงการวิจัย และแบบฟอร์มหนังสือยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย....109
ภาคผนวก ฌ แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา....113
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์....114

สารบัญตาราง

ตารางที่ หน้า

1 ขนาด ประสิทธิผล อาการไม่พึงประสงค์ และการตรวจเพื่อประเมินอาการไม่พึงประสงค์ของยาต้านรูมาติซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค....13

2 ผลการศึกษาของยาซัลฟาซาลาซีนเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมยาหลอก....18

3 ผลการศึกษาของยาซัลฟาซาลาซีนเปรียบเทียบกับยาต้านรูมาติซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคชนิดอื่น....23

4 สาเหตุของการคัดเลือกตัวอย่างออกจากการวิจัย....37

5 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยจำแนกตามกลุ่มยา....38

6 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยจำแนกตามกลุ่มยา....43

7 สัดส่วนของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 20 ตามเกณฑ์ของ ACR....46

8 สัดส่วนของผู้ป่วยที่ตอบสนองดีต่อการรักษาตามเกณฑ์ของ EULAR....47

9 ค่าสถิติเชิงพรรณนาของจำนวนข้อกดเจ็บ....49

10 การเปลี่ยนแปลงของจำนวนข้อกดเจ็บ....50

11 ค่าสถิติเชิงพรรณนาของจำนวนข้อบวม....52

12 การเปลี่ยนแปลงของจำนวนข้อบวม....53

13 ค่าสถิติเชิงพรรณนาของคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์....55

14 การเปลี่ยนแปลงของคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์....56

15 ค่าสถิติเชิงพรรณนาของคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย....58

16 การเปลี่ยนแปลงของคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย....59

17 ค่าสถิติเชิงพรรณนาของคะแนนการประเมินอาการปวด....61

18 การเปลี่ยนแปลงของคะแนนการประเมินอาการปวด....62

19 ค่าสถิติเชิงพรรณนาของคะแนนการประเมินสภาวะทางสุขภาพ....64

20 การเปลี่ยนแปลงของคะแนนการประเมินสภาวะทางสุขภาพ....65

21 ค่าสถิติเชิงพรรณนาของอัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง....67

22 การเปลี่ยนแปลงของอัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง....68

23 ค่าสถิติเชิงพรรณนาของ DAS28....70

24 การเปลี่ยนแปลงของ DAS28....71

25 อาการไม่พึงประสงค์ทางคลินิกจำแนกตามกลุ่มยา....73

ตารางที่ หน้า

26 การติดตามอาการไม่พึงประสงค์ทางห้องปฏิบัติการ..... 74
27 การเปลี่ยนแปลงของระดับโกลบูลิน..... 77

สารบัญรูป

รูปที่		หน้า
1	โครงสร้างของยาซัลฟาซาลาซีน	14
2	ขั้นตอนการวิจัย	36
3	การแจกแจงของจำนวนข้อกดเจ็บ	44
4	การแจกแจงของจำนวนข้อบวม	44
5	การตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 20 ตามเกณฑ์ของ ACR	46
6	การตอบสนองดีต่อการรักษาตามเกณฑ์ของ EULAR	48
7	การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของจำนวนข้อกดเจ็บ	51
8	การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของจำนวนข้อบวม	54
9	การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์	57
10	การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย	60
11	การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของคะแนนการประเมินอาการปวด	63
12	การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของคะแนนการประเมินสภาวะทางสุขภาพ	66
13	การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของอัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง	69
14	การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของ DAS28	72

สารบัญคำย่อ

คำย่อ	คำเต็ม
5-ASA	5-Aminosalicylic Acid
5-HETE	5-Hydroxyeicosatetraenoic Acid
ACR20	American College of Rheumatology definition of 20 percent improvement
AS	Ankylosing Spondilitis
BUN	Blood Urea Nitrogen
COX	Cyclooxygenase
DAS28	Disease Activity Score 28
DMARDs	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs
EBV	Epstein-Barr Virus
ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate
EULAR	European League Against Rheumatism
GRPα	Growth-Related Gene Product Alpha
Hb	Haemoglobin
HBsAg	Hepatitis B surface Antigen
HCAb	Hepatitis C Antibody
Hct	Haematocrit
IFNγ	Interferon Gamma
Ig	Immunoglobulin
IL	Interleukin
LTB_4	Leukotriene B_4
MCP-1	Monocyte Chemmotactic Protein-1
MMPs	Matric Metalloproteinases
NSAIDs	Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs
PA_2	Phospholipase A_2
Plt	Platelet
RA	Rheumatoid Arthritis

คำย่อ	คำเต็ม
RF	Rheumatoid Factor
SCr	Serum Creatinine
SGOT	Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase
SGPT	Serum Glutamic Pyruvic Transaminase
SLE	Systemic Lupus Erytematosus
TA_2	Thromboxane A_2
TNFα	Tumor Necrotising Factor Alpha
VAS	Visual Analog Scale
WBC	White Blood Cell