

NEW DRUGS

Rheumatoid Arthritis, DMARDs and Sulfasalazine

Nisamanee Satyapan

Department of Pharmacology, Phramongkutklao College of Medicine, Bangkok 10400, Thailand

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, disabling autoimmune disease characterized by progressive joint destruction and functional decline, together with a significant increase in morbidity and mortality. Along with an improved understanding of the disease and advances in technology, the treatment of RA has evolved from a pyramid-based approach to the early and aggressive use of conventional disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) such as methotrexate (MTX), gold, hydroxychloroquine, d-penicillamine and sulfasalazine as the cornerstone of therapy.

Although the new and expensive biologic DMARDs that have more specificity to cytokines have shown promise in the treatment of RA at present, further evidence is needed to demonstrate their superiority over conventional DMARDs as initial therapy. Thus, conventional DMARDs still remain the first choice for monotherapy or combination treatment in patients with RA.

Several clinical trials demonstrated the effectiveness of combination among conventional DMARDs in patients with RA and supported their use. The findings summarized that the combination with MTX as triple therapy (eg MTX, hydroxychloroquine and sulfasalazine) or double therapy (eg MTX plus either hydroxychloroquine or sulfasalazine) demonstrated superiority over monotherapy. While combination with sulfasalazine (a derivative of less absorbable sulfonamides) has shown fewer adverse events and provide better tolerability in long-term use. The action of sulfasalazine on RA depends mainly on one of its metabolites.

Key words: rheumatoid arthritis, DMARD, sulfasalazine

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid arthritis, RA)

ข้ออักเสบเป็นภาวะที่มีการอักเสบของข้อ ซึ่งจะมีอาการและอาการแสดงคือ ปวด บวม แดง ร้อน และมีการสูญเสียหน้าที่การทำงานของข้อ กลุ่มโรคข้ออักเสบนี้อาจมีอาการ หรืออาการแสดง ในระบบอื่นๆ ของร่างกายได้ด้วย เช่น ผิวหนัง ตา ปาก ไต ปอด และระบบเลือด เป็นต้น

โรคข้ออักเสบสามารถเป็นได้ทุกอายุ ตั้งแต่ เด็ก หนุ่มสาว ไปจนถึงวัยสูงอายุ แต่ลักษณะการกระจายของโรคข้ออักเสบแต่ละชนิดในแต่ละกลุ่มอาการแตกต่างกันไป โรคข้ออักเสบส่วนใหญ่จะเป็นเรื้อรัง โดยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เป็นโรคข้ออักเสบชนิดเรื้อรังที่พบได้บ่อย อายุที่เริ่มพบโรคมักจะอยู่ในช่วง 30 - 50 ปี พบในเพศหญิงได้บ่อยกว่าเพศชาย ข้ออักเสบมักกระจายกันอยู่ทั้ง ซีกขวาและซ้ายของร่างกายในข้อขนาดเล็กและขนาดใหญ่ มีลักษณะการดำเนินโรคแตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละราย^{1,2}

การรักษา

การดูแลรักษาโรคข้ออักเสบประกอบไปด้วยการรักษาหลายฝ่าย เริ่มต้นด้วยการให้ยาเพื่อลดการอักเสบของข้อและควบคุมโรคให้สงบ การดูแลและระวังในการใช้ข้อและป้องกันข้อ โดยการปฏิบัติตนให้ถูกต้อง เพื่อให้เกิดความสมดุลที่ถูกต้องระหว่างการพักและการออกกำลังกาย การพักการใช้งานของข้อที่กำลังอักเสบอย่างมากจะช่วยให้อาการอักเสบน้อยลง การบริหารร่างกายเพื่อให้ข้อมีการเคลื่อนไหวได้มากที่สุด จะเป็นการเพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ ถ้าไม่เคลื่อนไหวข้อเลยข้อจะติดและกล้ามเนื้อจะลีบ การรักษาทางกายภาพบำบัดด้วยความร้อนและความเย็นเพื่อช่วยลดความเจ็บปวด การใช้อุปกรณ์ทางการแพทย์เพื่อป้องกันไม่ให้ข้อต้องทำงานมากกว่าปกติ เป็นการผ่อนแรงที่กระทำต่อข้อ และการผ่าตัดแก้ไขจะใช้ในกรณีที่มีภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น หรือกรณีข้อถูกทำลายไปมากหรือการรักษาทางยาไม่ได้ผล³

ในการรักษาทางยาจะใช้ยาระงับการอักเสบ ซึ่งอาจต้องใช้ยาหลายขนานและให้ติดต่อกันเป็นเวลานาน โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ มียารักษาถึง 4 กลุ่มด้วยกัน คือ

1. ยาแก้ปวด (analgesic) อาจใช้ยาพาราเซตามอล หรือยาแก้ปวดที่ผสมกับยาคลายกล้ามเนื้อ ในรายที่มีการเกร็งของกล้ามเนื้อร่วมด้วย หรือพาราเซตามอลที่ผสมโคเดอีน (codeine) ซึ่งอาจทำให้เกิดอาการท้องผูก บางรายมีอาการเวียนศีรษะได้⁴

2. ยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (nonsteroidal antiinflammatory drugs: NSAIDs) กลุ่มแรกที่ใช้คือแอสไพริน แต่ต้องใช้จำนวนมาก 10-12 เม็ด/วัน ระวังผลข้างเคียงมีมากกลุ่มนี้ออกมาหลายตัว ยากลุ่มนี้อาจมีผลระคายเคืองกระเพาะอาหาร และบางรายอาจมีอาการหอบหืดเลือดออกไม่หยุดหลังการผ่าตัดจึงจำเป็นต้องหยุดยาก่อนผ่าตัด⁴

3. ยาด้านรูมาติซึมที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินของโรค (disease modifying antirheumatic drugs; DMARD) เป็นยากลุ่มที่ยับยั้งหรือหยุดการอักเสบของโรค ลดการทำลายของข้อและกระดูก เป็นกลุ่มยาที่ออกฤทธิ์ค่อนข้างช้า อาจใช้เวลา 3-6 เดือนจึงจะเห็นผล และจำเป็นต้องใช้เป็นระยะเวลายาวนาน จึงจำเป็นต้องได้รับการรักษาติดตามด้วยการตรวจเลือด และปัสสาวะเป็นระยะเพื่อป้องกันผลข้างเคียง กลุ่มยาเหล่านี้ ได้แก่ hydroxychloroquine (ยารักษามาลาเรีย), สารเกลือทอง (gold), sulfasalazine, d-penicillamine และ methotrexate⁴

4. ยาสเตียรอยด์ จะทำให้อาการต่างๆ ดีขึ้นอย่างรวดเร็วแต่ไม่ได้มีการยับยั้งการดำเนินของโรค ดังนั้น อาจเกิดผลข้างเคียงถ้าใช้ในขนาดสูง เช่น กระดูกพรุน ข้อกระดูก โรคติดเชื้อ ในรายที่เหมาะสมแพทย์อาจใช้ฉีดเข้าข้อ หรือรับประทาน 2.5-5 มก. ต่อวันในระยะแรกที่ใช้การรักษา หรือจำเป็นต้องให้ในรายที่เกิดเส้นเลือดอักเสบ กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ ปอดอักเสบ⁴

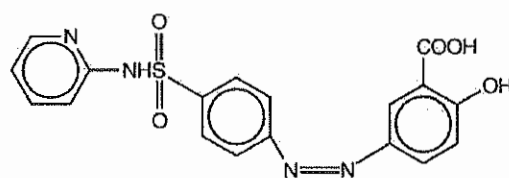
ทั้งนี้การให้ยาแก่ผู้ป่วยในอดีตจะเป็นการรักษาแบบลำดับขั้นที่เรียกว่า "pyramid" หรือ sequential strategy โดยเริ่มด้วย NSAIDs และให้ใช้ยากลุ่ม DMARDs เช่น gold, sulfasalazine, hydroxychloroquine และ d-penicillamine เฉพาะเมื่อมีอาการข้อต่อถูกทำลาย แต่ตลอดเวลาหลายปีที่ผ่านมากลับพบว่าเป็นวิธีการรักษาที่มีผลลัพธ์ในระยะยาวที่ไม่ดี เช่น ข้อทำงานแย่ลงอย่างมาก โรคดำเนินไปเรื่อยๆ พิกการ และเสียชีวิตก่อนวัยอันควร การรักษาในปัจจุบันจึงเน้นการควบคุมการอักเสบอย่างเข้มงวดเพื่อป้องกันความเสียหายที่จะเกิดขึ้นในระยะยาว โดยใช้ยา methotrexate ร่วมกับยาตัวอื่นๆ ในกลุ่ม DMARDs ตั้งแต่ระยะต้นๆ⁵

ยากลุ่ม DMARDs ที่มีใช้ในปัจจุบันจะมีทั้งกลุ่มดั้งเดิมดังที่กล่าวแล้ว และกลุ่มใหม่ที่เป็น biologic DMARDs ออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงต่อ cytokines หรือ cytokine antagonists ซึ่งแม้ปัจจุบันจะมีการนำมาใช้หลายตัวแล้ว แต่ก็ยังสรุปไม่ได้ชัดเจนว่าจะมีประสิทธิภาพเหนือกว่า DMARDs กลุ่มดั้งเดิมเพียงไร^{6,7} อีกทั้งยังมีราคาสูงมาก จึงใช้ได้กับผู้ป่วยที่มีฐานะดีเท่านั้น ในผู้ป่วยทั่วไปจึงยังจำเป็นต้องให้การรักษาด้วยยากลุ่ม DMARD ชนิดดั้งเดิมอยู่ ดังนั้นในที่นี้จะขอลำดับถึงแต่ sulfasalazine ซึ่งเป็นยาตัวหนึ่งในกลุ่ม DMARD ชนิดดั้งเดิมต่อไป

Sulfasalazine (SSZ)^{8,9}

Sulfasalazine หรือในชื่ออื่น ได้แก่ salazosulfapyridine, salicylazosulfapyridine, sulphasalazine, salazopyrin เป็นยาในกลุ่มซัลฟา (sulfonamides) ซึ่งมีสูตรโครงสร้างทางเคมีดังรูปที่ 1 ประกอบด้วย sulfapyridine และ 5-aminosalicylic acid เชื่อมต่อกันด้วย diazo bond จัดอยู่ในกลุ่มซัลฟาที่ดูดซึมน้อย (less absorbable sulfonamides) ใช้ป้องกันและรักษาโรคที่ทำให้เกิดการอักเสบของลำไส้ (inflammatory bowel disease) เช่น ulcerative colitis. และใช้รักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ด้วย ซึ่งเชื่อว่าเมตาบอไลต์

ของยาจะมีส่วนในการออกฤทธิ์ต้านอักเสบ โดยทำหน้าที่เก็บกวาด oxygen free radical และยับยั้ง prostanooids ทั้งนี้เชื่อว่า 5-aminosalicylic acid จะเป็นตัวสำคัญในการรักษา ulcerative colitis ในขณะที่ sulfapyridine จะเป็นตัวสำคัญในการรักษา RA



Molecular Formula: C₁₈H₁₄N₄O₅S

รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างทางเคมีของ sulfasalazine

เภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึม: ค่าชีวสมมูลของ SSZ เมื่อให้ทางปากมีค่าน้อยกว่าร้อยละ 15 โดย SSZ ส่วนหนึ่งจะถูกเปลี่ยนโดยแบคทีเรียในลำไส้ ได้เป็น sulfapyridine (SP) และ 5-aminosalicylic acid (5-ASA) ก่อน ในผู้ที่สุขภาพแข็งแรงเมื่อให้ยาแล้วจะตรวจพบระดับยา (SSZ) ในซีรัมได้ภายใน 90 นาที และจะให้ความเข้มข้นสูงสุดที่ระหว่าง 3 และ 12 ชม. โดยค่าเฉลี่ยของระดับ SSZ สูงสุด มีค่าเป็น 6 มคก./มล. ที่ 6 ชม. ส่วนระดับสูงสุดของ SP และ 5-ASA จะเกิดภายในประมาณ 10 ชม. ซึ่งช้ากว่า SSZ เพราะต้องใช้เวลาในการถูกเปลี่ยนแปลงที่ลำไส้ก่อน SP ถูกดูดซึมได้ดีที่ลำไส้ใหญ่ส่วน colon และมีค่าชีวสมมูลประมาณร้อยละ 60 แต่ 5-ASA ถูกดูดซึมได้น้อยและมีค่าชีวสมมูลประมาณร้อยละ 10 - 30

การกระจายตัว: เมื่อให้ยาทางหลอดเลือดดำ ปริมาตรการกระจายตัว (V_{dss}) ของ SSZ มีค่าเป็น 7.5 ± 1.6 ลิตร SSZ จับกับโปรตีนสูง (>ร้อยละ 99.3) ในขณะที่ SP จับกับอัลบูมินเพียงร้อยละ 70 และ acetylsulfapyridine (AcSP) ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ที่สำคัญของ SP จับกับโปรตีนประมาณร้อยละ 90

การเปลี่ยนแปลง: SSZ ที่ถูกดูดซึมจะถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับได้เป็น SP และ 5-ASA เช่นเดียวกับในลำไส้ ค่าครึ่งชีวิตของ SSZ เป็น 7.6 ± 3.4 ชม. โดยส่วนใหญ่ SP จะถูกเปลี่ยนแปลงโดยกระบวนการ acetylation ได้เป็น AcSP อัตราการเปลี่ยนแปลงจะขึ้นกับชนิดของ acetylator phenotype โดยใน fast acetylators ค่าครึ่งชีวิตโดยเฉลี่ยของ SP เป็น 10.4 ชม. ส่วนใน slow acetylators มีค่าเป็น 14.8 ชม. นอกจากนี้ SP ยังถูกเปลี่ยนแปลงได้เป็น 5-hydroxy-sulfapyridine (SPOH) และ N-acetyl-5-hydroxy-sulfapyridine ด้วย สำหรับ 5-ASA จะถูกเปลี่ยนแปลงทั้งที่ตับและที่ลำไส้ได้ N-acetyl-5-aminosalicylic acid โดยกระบวนการอื่นที่ไม่ใช่ acetylation แต่ระดับ 5-ASA ในเลือดจะมีปริมาณน้อยจึงไม่สามารถหาค่าครึ่งชีวิตที่เชื่อถือได้

การขับถ่าย: ทั้ง SP, 5-ASA และเมตาบอไลต์ทั้งหมด ถูกขับถ่ายส่วนใหญ่ทางปัสสาวะทั้งในรูปอิสระ และ glucuronide conjugates ปริมาณ 5-ASA ส่วนใหญ่ที่เหลืออยู่ใน colon จะถูกขับออกทางอุจจาระทั้งในรูปเดิมและ acetyl-5-ASA ค่า clearance ของ SSZ ที่คำนวณได้หลังจากให้ยาทางหลอดเลือดดำเท่ากับ 1 ลิตร/ชม. renal clearance มีค่าโดยประมาณร้อยละ 37 ของ total clearance

ในผู้ป่วยสูงอายุที่เป็น RA จะมีค่าครึ่งชีวิตของ SSZ, SP และ เมตาบอไลต์ยาวขึ้น โดยยังอธิบายสาเหตุไม่ได้ชัดเจน

ชาวคอเคเซียนประมาณร้อยละ 60 เป็น slow acetylator phenotype ซึ่งจะมีค่าครึ่งชีวิตของ SP ยาวขึ้น (14.8 ชม. vs 10.4 ชม.) และมีระดับ SP ในเลือดสูงกว่าใน fast acetylators ในการทดลองบางแห่งพบว่า ผู้ที่เป็น slow acetylators มีอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์สูงกว่า แต่ยังไม่แน่ชัด

ข้อห้ามใช้

ในรายที่แพ้ sulfasalazine และ เมตาบอไลต์, sulfonamides หรือ salicylates เด็กที่อายุ

น้อยกว่า 2 ขวบ (ซึ่งอาจทำให้เกิดปัญหาทางสมอง) ผู้ที่มีลำไส้อุดตัน ปัสสาวะขัด ผู้ป่วยที่เป็น porphyria (ซึ่งจะทำให้เกิด acute attack ได้)

คำเตือน

เมื่อใช้เป็นเวลานานอาจเกิดปัญหาต่อระบบเลือดได้ ซึ่งอาจทำให้มีโรคโลหิตจางสูงขึ้น ทำให้แผลหายช้า และมีเลือดออกตามเหงือก ดังนั้นเมื่อแปรงฟัน หรือเมื่อใช้ไหมขัดฟัน ไม้จิ้มฟัน ต้องกระทำอย่างระมัดระวัง ถ้าค่า blood counts ไม่ปกติควรหลีกเลี่ยงการทำฟัน และควรตรวจกระทั่งค่า blood counts กลับสู่ปกติก่อน ถ้ามีอาการเจ็บคอ มีไข้ ชีต เป็นจ้ำสีม่วง (purpura) หรือ ดีซ่าน แสดงว่าอาจเกิดปัญหาต่อระบบเลือด ในเพศชายอาจพบ oligospermia และมีบุตรยาก แต่เมื่อหยุดยาจะกลับเป็นปกติ

Sulfasalazine อาจทำให้ผิวหนังไวต่อแสงมากกว่าปกติ โดยอาจทำให้เกิดผื่นแดง คัน หรือไหม้เกรียมได้ แม้เมื่อสัมผัสแสงแดดในช่วงสั้นๆ

นอกจากนี้ยังอาจทำให้มีนิ่ว จึงต้องระวังในการขับหรือปฏิบัติงานกับเครื่องจักร

ข้อควรระวัง

โรคติดต่อ

ต้องดื่มน้ำให้เพียงพอเพื่อหลีกเลี่ยงการเกิด crystalluria เช่นเดียวกับยาในกลุ่มซัลฟาทุกตัว

ผู้ป่วยที่ขาด

glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) ควรได้รับการเฝ้าตรวจการเกิด hemolytic anemia อย่างใกล้ชิด ซึ่งมักขึ้นกับขนาดของยาที่ได้รับ และต้องหยุดยาทันทีเมื่อเกิดอาการ

ในคนไข้ที่อาการของโรคตับหรือระบบทำงานของไตถูกทำลายหรือเสื่อมลง จะให้น้ำยาคือเมื่อได้ทำการตรวจสอบคนไข้แล้วว่าร่างกายอยู่ในภาวะที่หายจากโรคดังกล่าวแล้ว

ผู้ที่มีประวัติแพ้ยาที่มีโครงสร้างทางเคมีสัมพันธ์กันยากกลุ่มซัลฟา ได้แก่ ยาขับปัสสาวะพวก furosemide, thiazide ยากินสำหรับโรคต่อ

หิน เช่น acetazolamide, dichlorphenamide, methazolamide และในผู้ที่แพ้อาหารหรือสีย้อม

ยากลุ่มซัลฟาถูกขับออกทางน้ำนมเล็กน้อย และอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ในทารกที่ขาดเอนไซม์ G6PD ซึ่งกินนมแม่

ปฏิกิริยากับยาอื่น

ที่สำคัญคือจะทำให้การดูดซึมของกรดโฟลิกและ digoxin ลดลง และอาจทำให้เกิดอาการข้างเคียงต่อดับของ methotrexate เพิ่มขึ้น

อาการข้างเคียง

ที่พบบ่อยได้แก่ ปวดข้อ มีไข้ ปวดศีรษะ คัน มีผื่น อาเจียน (ซึ่งอาจแก้ไขได้เมื่อเปลี่ยนไปใช้ยาในรูป enteric coated tablet แทน) และในบางรายอาจทำให้ปัสสาวะหรือผิวหนังมีสีเหลืองส้ม

อาการเมื่อได้รับยาเกินขนาด อาจมีคลื่นไส้อาเจียน แน่นท้อง ปวดท้อง ในรายที่รุนแรงอาจพบอาการทางสมอง เช่น มึนงง ชัก ซึ่งอาจดูการทุเลาจากการได้ยาเกินขนาดได้โดยวัดระดับ SP ในซีรัม ยังไม่เคยมีรายงานการเสียชีวิตจากการกิน sulfasalazine ขนาดมากกว่าครั้งเดียว เพราะขนาดสูงสุดต่อวันที่ทดลองให้ในหนู (mice) คือ 12 กรัม/กก. ยังไม่ทำให้เสียชีวิต ในขณะที่ขนาดปกติที่ให้ในผู้ป่วยมีค่าเพียงวันละ 16 กรัม

จากการศึกษาในหนู (rat) และกระต่าย ในขนาดที่สูงกว่าขนาดที่ให้ในคน 6 เท่า ไม่พบว่า sulfasalazine ทำให้เกิดความพิการของตัวอ่อนเมื่อคลอด

ข้อคำแนะนำเมื่อใช้ยา

1. ควรกินยาหลังอาหารทันที เพื่อลดการกวนกระเพาะ
2. หลังกินยาควรดื่มน้ำตามอย่างน้อย 1 แก้ว (8 ออนซ์) และดื่มน้ำอีกวันละหลายแก้ว
3. ยาในรูป enteric-coated tablet ต้องกลืนทั้งเม็ด ห้ามหักหรือเคี้ยวก่อนกลืน

ขนาดยาที่ใช้

ในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ชนิดกินสำหรับผู้ใหญ่ให้เริ่มด้วยขนาดวันละ 500 มก. - 1 กรัม และอาจเพิ่มได้ถึง 3 กรัม

ผลการศึกษาทางคลินิกของ sulfasalazine ในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

1. ปี ค.ศ. 1989 Desiree M. van der Heijde และคณะ ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบการให้ hydroxychloroquine (HCQ) และ sulfasalazine (SSZ) ในการทดลองแบบ randomized, double-blind ในผู้ป่วย RA ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วย slow-acting antirheumatic drugs มาก่อน จำนวน 60 คน แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ SSZ และ HCQ จำนวน 22 และ 28 คนตามลำดับ เมื่อดูจากการเอ็กซเรย์ พบว่าหลังจากสัปดาห์ที่ 24 และ 48 ของการรักษา กลุ่มที่ได้รับ HCQ มีการลุกลามของการทำลายข้อและความเสื่อมหน้าที่ของข้อ สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ SSZ อย่างเด่นชัดในสัปดาห์ที่ 48¹⁰

2. ปี ค.ศ. 1999 Daniel O. Clegg และคณะ ได้ทำการศึกษาแบบ double blind, randomized, placebo controlled, multicenter trials เป็นเวลา 36 สัปดาห์ เปรียบเทียบระหว่างการให้ sulfasalazine 2,000 มก.ต่อวันกับยาหลอกในการระงับปวดจาก axial และ peripheral articular ใน ankylosing spondylitis (AS), psoriatic arthritis (PsA) และผู้ป่วย reactive arthritis (ReA; Reiter's syndrome) โดยศึกษาในผู้ป่วยทั้งหมด 619 ราย แบ่งเป็นกลุ่ม AS 264 ราย, PsA 221 ราย, ReA 134 ราย พบว่าผู้ป่วยทนต่อ sulfasalazine ได้ดี และมีประสิทธิภาพดีในการระงับปวดข้อส่วนปลายในผู้ป่วย seronegative spondyloarthropathies (SNSA)¹¹

3. ปี ค.ศ. 1999 Desiree M. van der Heijde และคณะ ทำการศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาของ hydroxychloroquine และ sulfasalazine แบบ randomized, double-blind ในผู้ป่วย RA

จำนวน 50 คน เป็นเวลา 48 สัปดาห์ และติดตามรักษาต่อเฉลี่ยอีก 38 เดือน (30–50 เดือน) พบว่าการลุกลามของการทำลายข้อในผู้ป่วยที่ได้รับยา sulfasalazine ยังคงลดลงถึง 2 ปีต่อมา¹²

4. ปี ค.ศ. 1999 Dougados และคณะได้ทำการศึกษาแบบ double blind randomized เป็นเวลา 52 สัปดาห์ในผู้ป่วย 209 คนที่ได้รับยา methotrexate ร่วมกับ sulfasalazine เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา methotrexate หรือ sulfasalazine เดี่ยวๆ พบว่าการให้ยาร่วมกันให้ผลดีกว่าการให้ยาเดี่ยว ทั้งในการวัดอัตราการตอบสนองตามแบบของ American College of Rheumatology และ European League Against Rheumatism รวมทั้งการให้คะแนนความแปรปรวนของการดำเนินโรค (variable disease activity score) โดยดูจากการเอ็กซเรย์ และพบว่าในกลุ่มที่ให้ยาร่วมกัน ข้อถูกทำลายน้อยกว่า¹³

5. ปี ค.ศ. 2000 จากการศึกษาของ Peri Hickman Pepmuller และ Terry L. Moore ซึ่งได้ทำการทบทวนประสิทธิผลและความปลอดภัยในการใช้ยา sulfasalazine ในผู้ป่วยเด็กที่เป็นข้ออักเสบเรื้อรัง และ juvenile spondyloarthritis พบว่า sulfasalazine มีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในการรักษา juvenile rheumatoid arthritis (JRA) และ juvenile spondyloarthritis (JSpA) โดยใช้เป็นยาเลือกอันดับแรกใน JSpA และมีอาการพิษน้อยกว่า methotrexate¹⁴

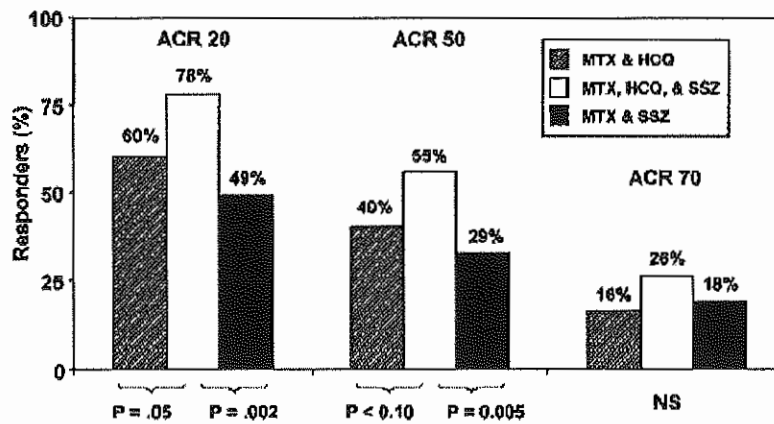
6. ปี ค.ศ. 2001 จากการศึกษารวบรวมของ Maxime Dougados พบว่าในการศึกษาแบบ double blind, randomized, placebo controlled, multicenter trials ในผู้ป่วย spondyloarthritis (SpA) sulfasalazine มีประสิทธิภาพดีในการระงับปวดและบรรเทาอาการข้อติดในตอนเช้าลงได้ ซึ่งเป็นผลที่ได้จากการประเมินโดยแพทย์และตัวผู้ป่วยเอง รวมทั้งผลทางห้องปฏิบัติการ¹⁵ โดย sulfasalazine ชนิด enteric-coated tablet สามารถลดอาการระคายเคืองทางเดินอาหาร ทำให้ผู้ป่วย

ยอมรับยาได้ดีกว่า^{15,16} นอกจากนี้ยังมีหลักฐานจาก meta-analysis data เกี่ยวกับการศึกษาแบบ randomized controlled trials จำนวน 5 การทดลองที่พบว่า sulfasalazine มีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย ankylosing spondylitis (AS) ในระยะสั้น 3–6 เดือน¹⁵

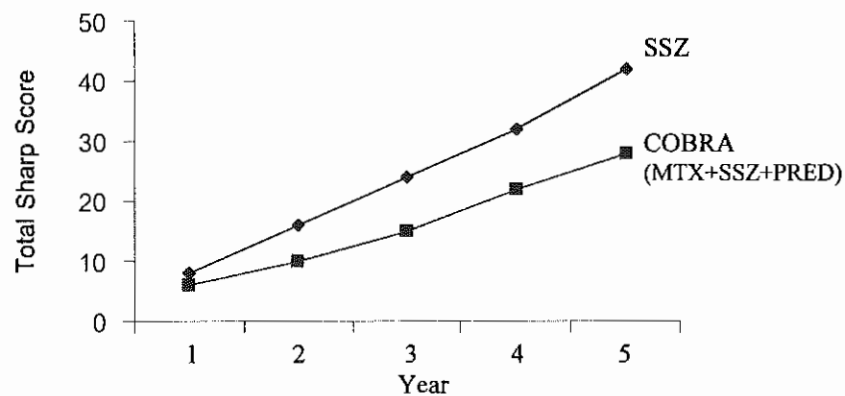
7. ปี ค.ศ. 2001 จากการศึกษาของ Yvonne P.M. Goekoop และคณะ พบว่าการรักษาโรค RA ตั้งแต่ระยะเริ่มต้นสามารถป้องกันการลุกลามของการถูกทำลายของข้อต่อ และข้อต่อทำงานแย่ลง โดย rheumatologist หลายรายนิยมใช้ยากลุ่ม DMARD หลายตัวร่วมกับ methotrexate ช่วงหลังมีการใช้ methotrexate, sulfasalazine, hydroxychloroquine และ prednisolone ร่วมกัน ซึ่งให้ผลการรักษาดีกว่าใช้ยาตัวใดตัวหนึ่งเดี่ยวๆ¹⁷

8. ปี ค.ศ. 2002 O'Dell JR และคณะได้ทำการศึกษาแบบ double-blind, placebo-controlled trial เป็นเวลา 2 ปี ในผู้ป่วย RA 171 คน พบว่าการรักษาโดยให้ยาร่วมกัน 3 ชนิด คือ methotrexate (MTX), sulfasalazine (SSZ) และ hydroxychloroquine (HCQ) มีการตอบสนองสูงกว่าการให้ยาร่วมกัน 2 ชนิด คือ MTX ร่วมกับ SSZ หรือ HCQ¹⁸ โดยการให้ยาร่วมกัน 3 ชนิด รักษาได้ผล ที่ ACR20 (อาการแสดงลดลงร้อยละ 20) คิดเป็นร้อยละ 78 ในขณะที่การให้ MTX ร่วมกับ HCQ และการให้ MTX ร่วมกับ SSZ ได้ผลคิดเป็นร้อยละ 60 และ 49 ตามลำดับ ส่วนที่ ACR50 (อาการแสดงลดลงร้อยละ 50) ก็ได้ผลคล้ายกันคือ ร้อยละ 55, 40, และ 29 ตามลำดับ และที่ ACR70 (อาการแสดงลดลงร้อยละ 70) ได้ผลร้อยละ 26, 16, และ 18 ตามลำดับ (รูปที่ 2)

9. แนวทางการรักษาล่าสุด (ปี ค.ศ. 2002) ที่กำหนดโดย ACR (American College of Rheumatology) แนะนำให้เริ่มรักษาด้วย DMARDs ภายใน 3 เดือนหลังจากได้รับการวินิจฉัยแล้วว่าเป็น RA โดยต้องเลือกใช้ DMARDs ให้เหมาะกับการดำเนินของโรคและปลอดภัยกับผู้ป่วยที่สุด อาจเลือกใช้ยาตัวเดียว



รูปที่ 2 เปรียบเทียบการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์แบบ double และ triple-drug therapy¹⁸



รูปที่ 3 Long-term disease progression in the COBRA trial²⁰

หรือรวมกันก็ได้¹⁹ แต่จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า ผู้ป่วยที่รักษาด้วย MTX เพียงอย่างเดียวได้ผลไม่ดีพอ แต่การรักษาด้วย DMARDs กลุ่มดั้งเดิมเดี่ยวๆหรือรวมกันหลายตัวอาจมีประสิทธิภาพผลพอกๆกับการใช้ biologic DMARDs

10. ปี ค.ศ. 2002 จาก Combinatie-therapie Bij Reumatoide Arthritis (COBRA) trial พบว่าเมื่อติดตามการรักษาต่อไปอีก 4-5 ปี ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย prednisolone, MTX และ SSZ ร่วมกันตั้งแต่เริ่มแรก จะมีการลุกลามของโรคน้อยกว่าการรักษาด้วย SSZ เดี่ยวๆอย่างมีนัยสำคัญ (รูปที่ 3) แสดงว่าการใช้สเตรียรอยด์

ขนาดสูงระยะสั้นๆตอนเริ่มต้นร่วมกับยาอื่นจะช่วยยับยั้งการดำเนินโรคใน RA ระยะเริ่มต้น^{20, 21}

สรุป

Sulfasalazine สามารถออกฤทธิ์ป้องกันและชะลอการเกิดข้อเสื่อมในผู้ป่วย RA ซึ่งมีผลการทดลองทางคลินิกจำนวนมาก ที่สนับสนุนผลการรักษาในผู้ป่วย RA และ spondyloarthropathy โดยเมื่อใช้เดี่ยวๆจะได้ผลการรักษาดีกว่าเมื่อใช้ HCQ เดี่ยวๆ แต่การให้ร่วมกับ MTX หรือ MTX และยากลุ่มดั้งเดิมตัวอื่นจะได้ผลดีกว่าใช้เดี่ยวๆ จึงมักให้ร่วมกับ MTX หรือ MTX และ HCQ ทั้งนี้เพื่อช่วยลดอาการข้างเคียงของ MTX ด้วย

และอาจให้กรดโฟลิกเสริมซึ่งจะช่วยลดอาการข้างเคียงของ MTX เพราะ sulfasalazine ทำให้กรดโฟลิกดูดซึมลดลง และการให้ MTX ร่วมกับ sulfasalazine จะได้ผลการรักษาเร็วกว่าการใช้ MTX ร่วมกับ DMARDs ตัวอื่น ได้แก่ 6-8 สัปดาห์ และ 4-6 เดือน ตามลำดับ

Sulfasalazine สามารถใช้ได้ปลอดภัยในระยะยาว โดยอาการข้างเคียงส่วนใหญ่ที่เกิดขึ้นมักไม่ค่อยรุนแรง และจะหายไปภายหลังหยุดยาหรือลดขนาดของยา และถ้าเกิดอาการข้างเคียงส่วนใหญ่จะเกิดภายใน 3 เดือนแรกของการได้รับยา²² จากการทดลองทางคลินิกยังไม่พบอุบัติการณ์ในการเกิดของความผิดปกติของทารกในครรภ์ หรือการแท้ง (spontaneous abortion) นอกจากนี้ sulfasalazine ยังจัดเป็นยาเลือกอันดับแรกของยาในกลุ่ม DMARDs ในการรักษา rheumatic ในผู้ป่วยที่มีแผนจะตั้งครรภ์หรือกำลังตั้งครรภ์²³

เอกสารอ้างอิง

- Goronzy J, et al. Rheumatoid arthritis. In: Klippel JH, Weyand CM, Wormann R, eds. *Primer on the Rheumatic Diseases*. Atlanta, Ga: Longstreet Press Inc; 1998: 155-174.
- El-Gabalawy HS, Duray P, Goldbach-Mansky R. Evaluating patients with arthritis of recent onset: studies in pathogenesis and prognosis. *JAMA*. 2000;284:2368-2373.
- Clemens LE. The role of the rheumatologist in managing arthritis. *Med J Aust*. 2001;175(Suppl):S97-S101.
- Hoffman K. Medical Management of Rheumatoid Arthritis. *Clinician Reviews* 2003 ;13(3):48-53
- Sadovsky R. Preventing progression of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician* 2000;61:1810.
- Kavanaugh A. Combination cytokine therapy: the next generation of rheumatoid arthritis therapy? *Arthritis Rheum* 2002; 47:87-92.
- Kremer JM. Rational use of new and existing disease-modifying agents in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2001;134:695-706.
- Katzung BG. *Basic & Clinical Pharmacology* 8 th. edition Lange Medical Books/McGraw-Hill, New York, 2001: 612
- Physicians' Desk Reference* 2001, 55th ed. Montvale, NJ: Medical Economics Company, Inc., 2001
- van der Heijde DM, van Riel PL, Nuyes-Zwart IH, et al. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1989;1:1036-1038.
- Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies. *Arthritis & Rheumatism* 1999;42:2325-2329.
- van der Heijde DM, van Riel PL, Nuyes-Zwart IH, et al. Sulphasalazine versus hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: 3-year follow-up. *Lancet* 1999; 335:539.
- Dougados M, Combe B, Cantagrel A., et al. Comparison therapy in early rheumatoid arthritis : a randomized, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Ann Rheum Dis* 1999; 58 : 220-225
- Pepmueller PH, Moore TL. Juvenile spondyloarthropathies. *Current Opinon in Rheumatology* 2000;12:269-273.
- Dougados M, Disease Controlling Antirheumatic Therapy in spondyloarthropathy. *J Rheumatol* 2001; 28 Supple 62:16-20.
- Weaver A, Chatwell R, Churchill M, et al. Improved Gastrointestinal Tolerance and Patient Preference of Enteric-Coated Sulfasalazine Tablets in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Journal of Clinical Rheumatology* 1999;5:193-200.
- Goekoop YP, Allaart CF, Breedveld FC, Dijkmans BA. Combination therapy in rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology* 2001;13:177-183.
- O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1164-1170.
- American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:328-346.

20. Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum* 2002; 46:347-356.
21. van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz Van Reesema DR, Bijlsma JW. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2002;136:1-12.
22. Sokka T, Möttönen T, Hannonen P. Disease-modifying anti-rheumatic drug use according to the "sawtooth" treatment strategy improves the functional outcome in rheumatoid arthritis: results of a long-term follow-up study with review of the literature. *Rheumatology* (Oxford). 2000;39:34-42.
23. Janssen NM, Genta MS. The Effects of Immunosuppressive and Anti-inflammatory Medications on Fertility, Pregnancy, and Lactation . *Arch Intern Med*. 2000;160:610-619.