

ประสิทธิผลของยากลูโคซามีน ซัลเฟต ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ และกรดไฮยาลูโรนิก  
ชนิดฉีดเข้าข้อ เมื่อใช้เดี่ยวหรือใช้ร่วมกันในการรักษาผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม  
ที่โรงพยาบาลราชวิถี



นางสาว ศิริพร เดชะ

สถาบันวิทยบริการ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม


คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2547

ISBN 974-53-1903-1

ลิขสิทธิ์ของ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

EFFECTIVENESS OF INTRAMUSCULAR GLUCOSAMINE SULFATE AND  
INTRAARTICULAR HYALURONIC ACID INJECTION USING EITHER  
ALONE OR IN COMBINATION IN THE TREATMENT OF PATIENT  
WITH KNEE OSTEOARTHRITIS AT RAJAVITHI HOSPITAL



Miss Siriporn Decha

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science in Pharmacy in Clinical Pharmacy

Department of Pharmacy

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2004

ISBN 974-53-1903-1

หัวข้อวิทยานิพนธ์                    ประสิทธิผลของยาไกลูโคซามีน ซัลเฟต ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ  
และกรดไฮยาลูโรนิก ชนิดฉีดเข้าข้อ เมื่อใช้เดี่ยวหรือใช้ร่วมกัน  
ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมที่โรงพยาบาลราชวิถี

โดย    นางสาวศิริพร เดชะ

สาขาวิชา                                เภสัชกรรมคลินิก

อาจารย์ที่ปรึกษา                        ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. พรอนงค์ อร่ามวิทย์

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม                แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้  
เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะเภสัชศาสตร์  
(รองศาสตราจารย์ ดร. บุญยงค์ ตันติสิระ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ  
(รองศาสตราจารย์อัจฉรา อุทิศวรรณกุล)

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

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม  
(แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์)

..... กรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ประภาพักตร์ ศิลปโชติ)

..... กรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ร.ต.อ. หญิง รุณัญญา กิตติโสภี)

ศิริพร เตชะ :ประสิทธิผลของยาไกลูโคซามีน ซัลเฟต ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ และ กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อ เมื่อใช้เดี่ยวหรือใช้ร่วมกันในการรักษาผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมที่โรงพยาบาลราชวิถี. (EFFECTIVENESS OF INTRAMUSCULAR GLUCOSAMINE SULFATE AND INTRAARTICULAR HYALURONIC ACID INJECTION USING EITHER ALONE OR IN COMBINATION IN THE TREATMENT OF PATIENT WITH KNEE OSTEOARTHRITIS AT RAJAVITHI HOSPITAL) อ.ที่ปรึกษา: ผศ.ดร.พรอนงค์ อร่ามวิทย์ ,อ.ที่ปรึกษาร่วม: แพทย์หญิง ทศนีย์ กิตอำนวนยพงษ์ 163 หน้า. ISBN 974-53-1903-1.

วัตถุประสงค์: เพื่อประเมินประสิทธิผลของยาไกลูโคซามีน ซัลเฟต และกรดไฮยาลูโรนิกเมื่อใช้เดี่ยวหรือใช้ร่วมกันในการรักษาผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม

วิธีการดำเนินการวิจัย: การวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกแบบสุ่ม (Randomized, double-blind, placebo controlled trial) ดำเนินการวิจัยที่คลินิกโรคข้อและภูมิแพ้ กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถีระหว่างเดือนกุมภาพันธ์ 2547 ถึง ตุลาคม 2547 ผู้ป่วยเข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 64 ราย ได้รับการสุ่มให้ได้รับยาออกเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ กลูโคซามีน ซัลเฟต จำนวน 20 ราย กลุ่มที่ได้รับกรดไฮยาลูโรนิก จำนวน 22 ราย และกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิก จำนวน 22 ราย ผู้ป่วยจะได้รับผลการประเมินการรักษาในด้าน 1) แบบประเมินสภาวะสุขภาพ 2) การติดตามภาพถ่ายทางรังสีวิทยา 3) ปริมาณน้ำในข้อ 4) จำนวนยาเม็ดแก้ปวดพาราเซตามอลที่ได้รับประทานต่อสัปดาห์ 5) การประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยตัวผู้ป่วย 6) การประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ผู้ตรวจ 7) ระยะเวลาที่ใช้เดิน 50 ฟุต 8) ระยะเวลาที่ใช้เดินบนบันได 10 ชั้น 9) ระยะเวลาที่ใช้เดินขึ้นบันได 10 ชั้น โดยติดตามทั้งหมดเป็นระยะเวลา 25 สัปดาห์

ผลการวิจัย: ผู้ป่วยทั้งหมด 64 ราย เป็นเพศหญิงร้อยละ 80.33 มีอายุเฉลี่ย  $57.70 \pm 7.70$  ปี ผู้ป่วยจำนวน 61 รายที่เข้าร่วมการศึกษาจนครบ 25 สัปดาห์ (กลุ่มกลูโคซามีน ซัลเฟต 17 ราย กลุ่มกรดไฮยาลูโรนิก 22 ราย และกลุ่มกลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิก 22 ราย) จากการศึกษาประสิทธิผลการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 20 ตามเกณฑ์ OMERACT III และประสิทธิผลในการรักษาหัวข้อต่าง ๆ พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาไกลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิกมีประสิทธิผลดีกว่ากลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟต เพียงอย่างเดียว พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) และผู้ป่วยที่ได้รับกรดไฮยาลูโรนิกเพียงอย่างเดียวมีประสิทธิผลในการรักษาหัวข้อต่าง ๆ ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟต เพียงอย่างเดียว พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) เช่นกัน อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มยาในการเดินขึ้นบันได 10 ชั้น สำหรับการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ทางห้องปฏิบัติการ พบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มยา สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ทางคลินิกจากกรดไฮยาลูโรนิก พบอาการปวดบริเวณที่ฉีดยาเข้าข้อ 14 ราย (3 รายในกลุ่ม กรดไฮยาลูโรนิก 11 รายในกลุ่มยาหลอกกรดไฮยาลูโรนิก) พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่าง กรดไฮยาลูโรนิกและยาหลอก และสำหรับกลูโคซามีน ซัลเฟต พบอาการปวดบริเวณฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ 4 ราย (1 รายในกลุ่มกลูโคซามีน ซัลเฟต และ 3 รายในกลุ่มยาหลอกกลูโคซามีน ซัลเฟต อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลูโคซามีน ซัลเฟตและยาหลอก

สรุปผลการวิจัย:การใช้ยาไกลูโคซามีน ซัลเฟตร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิก และยากรดไฮยาลูโรนิกเพียงอย่างเดียวในการรักษาผู้ป่วยข้อเข่าเสื่อมระยะเวลา 25 สัปดาห์มีแนวโน้มเพิ่มประสิทธิผลและความปลอดภัยในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม

ภาควิชา .....เภสัชกรรม..... ลายมือชื่อนิสิต.....  
 สาขาวิชา..... เภสัชกรรมคลินิก..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....  
 ปีการศึกษา.....2547..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

# # 4576609433: MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEY WORD: OSTEOARTHRITIS / INTRAMUSCULAR GLUCOSAMINE SULFATE /  
INTRAARTICULAR HYALURONIC ACID / EFFECTIVENESS / ADVERSE DRUG  
REACTIONS

SIRIPORN DECHA : EFFECTIVENESS OF INTRAMUSCULAR GLUCOSAMINE  
SULFATE AND INTRAARTICULAR HYALURONIC ACID INJECTION USING  
EITHER ALONE OR IN COMBINATION IN THE TREATMENT OF PATIENT  
WITH KNEE OSTEOARTHRITIS AT RAJAVITHI HOSPITAL. THESIS ADVISOR:  
ASSIT PRO. PORN-ANONG ARAMVIT, Pharm.D, Ph.D., THESIS COADVISOR:  
TASANEE KITUMNUAYPONG, M.D., 163 pp. ISBN 974-53-1903-1.

*Objectives:* To evaluate the effectiveness of intramuscular glucosamine sulfate and intraarticular hyaluronic acid injection using either alone or in combination in the treatment of patient with knee osteoarthritis (OA).

*Methods:* A randomized, double-blind, placebo controlled was conducted at Rheumatology unit , Department of medicine, Rajavithi hospital between February 2004-October 2004. The 64 out-patients with OA of the knee were randomized into three groups. Each group the patients were treated with glucosamine sulfate, hyaluronic acid, and glucosamine sulfate plus hyaluronic acid, respectively . The clinical assessments included 1) the Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) OA index ; 2) radiographic; 3) the presence of effusion; 4) the amount of paracetamol taken per week; 5) the global assessment by the patient; 6) the global assessment by the investigator; 7) 50 - feet walktime; 8) descending walktime; 9) ascending walktime.

*Results:* From 64 patients, 80.33 percent was female, mean age was  $57.70 \pm 7.70$  years. Sixty-one patients completed the study (17 patients in glucosamine sulfate group, 22 patients in hyaluronic acid group, 22 patients in combination of glucosamine sulfate and hyaluronic acid) . The improvement of symptoms in most outcome parameter was greatest in the combination group of glucosamine sulfate and hyaluronic acid according to OMERACT III. The improvement in all clinical assessment was significantly different between hyaluronic acid and glucosamine sulfate group as well as the combination and glucosamine sulfate group ( $p < 0.05$ ). However, there was no significant improvement in ascending walktime between groups. The adverse events , mainly local injection site reactions, occurred in 14 patients (3 patients in hyaluronic acid group, 11 patients in placebo group). There was significant difference between hyaluronic acid and placebo group ( $p < 0.05$ ) in terms of adverse event . Although the adverse event of glucosamine sulfate was mainly the reactions at the injection site, occurred in 4 patients (1 patient in hyaluronic acid group, 3 patients in placebo group) but there was still no significant between groups.

*Conclusions:* Hyaluronic acid and the combination of glucosamine sulfate with hyaluronic acid tends to be efficacious and safety in patient with osteoarthritis of the knee in the treatment over 25-week period.

Department.....Pharmacy.....Student 's signature.....

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

Academic year.....2004.....Co-advisor 's signature.....

## กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณบุคลากรหลายๆ ฝ่ายที่ให้ความอนุเคราะห์ และการสนับสนุนอย่างต่อเนื่องจนทำให้วิทยานิพนธ์เล่มนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี บุคลากรที่เกี่ยวข้องมี ดังนี้

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.พรอนงค์ อร่ามวิทย์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ที่กรุณาให้คำปรึกษาแนะนำในการทำวิจัย และให้ความคิดเห็นเกี่ยวกับผลและการอภิปรายผลการวิจัย

แพทย์หญิง ทศนีย์ กิตอำนวยพงษ์ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วมวิทยานิพนธ์ที่ให้คำปรึกษาแนะนำ ตั้งแต่การวางแผนโครงร่างวิทยานิพนธ์ การเก็บข้อมูล ตลอดจนการเขียนวิทยานิพนธ์ รวมถึงการดูแลเอาใจใส่ และให้กำลังใจ ซึ่งเป็นประโยชน์แก่ผู้วิจัยอย่างมาก

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้การสนับสนุนทุนในการวิจัย

นายแพทย์สูงชัย อังธารักษ์ ที่กรุณาให้คำปรึกษาแนะนำในการทำวิจัย ช่วยคัดกรองผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย ให้ความคิดเห็นเกี่ยวกับผลและการอภิปรายผลการวิจัย

อาจารย์ที่ร่วมเป็นคณะกรรมการวิทยานิพนธ์ทุกท่านที่ให้ความคิดเห็นเกี่ยวกับการอภิปรายผลการวิจัย

นายแพทย์ เสก ที่ให้ความอนุเคราะห์ และคำแนะนำเกี่ยวกับแบบสอบถามประเมินสุขภาพ สำหรับผู้ป่วยไทยโรคข้อเข่าเสื่อม

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ร.ต.อ.หญิง จุฬัญญา กิตติโสภี และผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. จิตินันท์ เอื้ออำนวย ที่ให้คำปรึกษาแนะนำเกี่ยวกับสถิติเป็นอย่างดีตลอดมา

บริษัท ROTTA PHARMACEUTICAL ที่ให้ความอนุเคราะห์ยาไกลูโคซามีน ซัลเฟต (Glucosamine sulfate ; VIATRIL-S<sup>®</sup>) และยากรดไฮยาลูโรนิก (Hyaluronic acid ; GO ON<sup>®</sup>) ในการทำวิจัย

ผู้อำนวยการโรงพยาบาลราชวิถีที่ได้อนุญาตให้ดำเนินการวิจัย ตลอดจนเจ้าหน้าที่ในหน่วยงานโรคข้อและภูมิแพ้ กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถีที่ช่วยอำนวยความสะดวกซึ่งทำให้การเก็บข้อมูลผ่านไปได้ด้วยดีประกอบด้วย คุณ จินตนา หุ่มเสม และคุณ พัทรินทร์ ชิวสารณ์

ผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมที่ได้เข้าร่วมการวิจัยที่ให้ความร่วมมือในการวิจัยเป็นอย่างดี ครอบครัว และญาติของผู้วิจัยที่ดูแลเอาใจใส่และสนับสนุนในทุกด้าน สุดท้ายนี้ขอขอบคุณ ภญ.วัชรินทร์ยา วรชัย ที่ให้คำแนะนำและแก้ไขปัญหาทางด้านคอมพิวเตอร์ และสถิติ ภญ.จินตนา ปรัชญาสันติ ภญ.สิตานันท์ พูนผลทรัพย์ และภญ.สุทธิวรรณ วิวัฒน์วงศ์ ที่ให้คำแนะนำและแก้ไขปัญหาทางด้านคอมพิวเตอร์ และคอยให้กำลังใจเป็นอย่างดีตลอดมา

# สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญรูป.....	ฉ
รายการคำย่อ.....	ท
บทที่ 1 บทนำ.....	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	5
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	5
ขอบเขตการวิจัย.....	6
ข้อจำกัดของการวิจัย.....	6
คำนิยามศัพท์เฉพาะในการวิจัยครั้งนี้.....	6
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	8
พยาธิสภาพโรคข้อเสื่อม.....	8
แนวทางการรักษาโรคข้อเสื่อม.....	10
ยากรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าช่องข้อในโรคข้อเสื่อม.....	17
ยากลูโคซามีน ซัลเฟตชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อในโรคข้อเสื่อม.....	36
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	45
รูปแบบการวิจัย.....	45
กลุ่มตัวอย่าง.....	45
เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย.....	47
ขั้นตอนการวิจัย.....	48
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	50
บทที่ 4 ผลการวิจัยและการอภิปรายผล.....	56
ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย.....	56
ส่วนที่ 2 ข้อมูลประสิทธิผลการรักษาของยากลูโคซามีน ซัลเฟต และกรดไฮยาลูโรนิกเมื่อใช้เดี่ยวหรือใช้ร่วมกัน.....	61
ส่วนที่ 3 ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ของยากลูโคซามีน ซัลเฟต และกรดไฮยาลูโรนิก.....	114
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	121
สรุปผลการวิจัย.....	121
ข้อเสนอแนะ.....	125

ข้อเสนอแนะ.....	125
รายการอ้างอิง.....	127
ภาคผนวก.....	135
ภาคผนวก ก    ความหมายนิยามศัพท์เพิ่มเติม.....	136
ภาคผนวก ข    แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย.....	139
ภาคผนวก ค    แบบประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยตัวผู้ป่วยเอง.....	144
ภาคผนวก ง    แบบประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์.....	145
ภาคผนวก จ    แบบประเมินสภาวะสุขภาพ.....	146
ภาคผนวก ฉ    แบบประเมินเวลาที่ใช้ในการเดิน 50 ฟุต และเดินขึ้นบันได.....	150
ภาคผนวก ช    แบบสรุปผลประเมินการตอบสนองตามเกณฑ์ OMERACT III.....	151
ภาคผนวก ซ    แบบบันทึกการให้คำปรึกษาแก่ผู้ป่วย.....	152
ภาคผนวก ฌ    แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากยา.....	154
ภาคผนวก ฎ    เอกสารแสดงรายละเอียดเกี่ยวกับงานวิจัย และใบยินยอมสำหรับผู้ป่วย ที่เข้าร่วมโครงการวิจัย.....	155
ภาคผนวก ฏ    สมุดบันทึกจำนวนเม็ดยาแก้ปวดที่ต้องรับประทาน.....	160
ภาคผนวก ฐ    แผนพับการให้ความรู้เรื่องโรคข้อเสื่อม.....	161
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	163



## สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1	ชื่อการค้าและน้ำหนักโมเลกุลของกรดไฮยาลูโรนิก..... 18
2	ผลการศึกษาทางคลินิกของยากรดไฮยาลูโรนิกเปรียบเทียบกับยาหลอก..... 24
3	ผลการศึกษาทางคลินิกของกรดไฮยาลูโรนิกเปรียบเทียบกับยาคอร์ติโคเตียรอยด์..... 31
4	อาการไม่พึงประสงค์ที่พบจากการใช้ยากรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าช่องข้อ..... 36
5	ผลการศึกษาทางคลินิกของยาไกลูโคซามีน ซัลเฟต ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ และชนิดฉีดเข้าช่องข้อ..... 41
6	ผลการศึกษาทางคลินิกของยาไกลูโคซามีน ซัลเฟต ชนิดรับประทาน ..... 42
7	อาการไม่พึงประสงค์ของยาไกลูโคซามีนซัลเฟตชนิดฉีด ..... 44
8	รายละเอียดของการติดตามผลการวิจัย..... 53
9	การติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา..... 54
10	จำนวนผู้ป่วยแยกตามกลุ่มยา..... 56
11	ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยจำแนกตามกลุ่มยา..... 57
12	ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยแยกตามกลุ่มยา (Baseline)..... 59
13	สัดส่วนของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 20 สัปดาห์ที่ 5 ..... 61
14	สัดส่วนของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 20 สัปดาห์ที่ 25 ..... 62
15	ค่าสถิติเชิงพรรณนาของคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้ออาการปวด..... 64
16	คะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้ออาการปวดสัปดาห์ที่ 25..... 65
17	การเปลี่ยนแปลงของคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้ออาการปวด..... 66
18	ค่าสถิติเชิงพรรณนาของคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้อการฝัดตึงข้อ..... 68
19	คะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้อการฝัดตึงข้อสัปดาห์ที่ 25..... 69
20	การเปลี่ยนแปลงของคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพในหัวข้อการฝัดตึงข้อ..... 70
21	ค่าสถิติเชิงพรรณนาของคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้อการทำกิจกรรม..... 72
22	คะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้อความลำบากในการทำกิจกรรมสัปดาห์ที่ 25..... 73
23	การเปลี่ยนแปลงของแบบคะแนนประเมินสุขภาพในหัวข้อความลำบาก ในการทำกิจกรรม..... 74
24	ค่าสถิติเชิงพรรณนาของคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้อโดยรวม..... 76
25	คะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้อโดยรวมสัปดาห์ที่ 25..... 77
26	การเปลี่ยนแปลงของคะแนนประเมินสุขภาพในหัวข้อโดยรวม..... 78
27	ค่าสถิติเชิงพรรณนาของคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วยเอง..... 81
28	คะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วยเองสัปดาห์ที่ 25..... 82
29	การเปลี่ยนแปลงของคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วยเอง..... 83

ตารางที่	หน้า
30	ความแตกต่างของข้อมูลพื้นฐาน และการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยอาการปวด ของการศึกษาอาการดไฮยาโลโรนิกที่ผ่านมา..... 85
31	ค่าสถิติเชิงพรรณนาของคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ผู้ตรวจ.....88
32.	คะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ผู้ตรวจสัปดาห์ที่ 25..... 89
33	การเปลี่ยนแปลงของคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ผู้ตรวจ..... 90
34	ค่าสถิติเชิงพรรณนาของจำนวนยาพาราเซตามอลที่ใช้ต่อสัปดาห์..... 92
35	จำนวนยาพาราเซตามอลที่ใช้ต่อสัปดาห์สัปดาห์ที่ 25 .....93
36	การเปลี่ยนแปลงของจำนวนยาพาราเซตามอลที่ใช้ต่อสัปดาห์..... 94
37	ค่าสถิติเชิงพรรณนาของระยะเวลาที่ใช้เดิน 50 ฟุต..... 96
38	ระยะเวลาที่ใช้เดิน 50 ฟุตสัปดาห์ที่ 25..... 97
39	การเปลี่ยนแปลงของระยะเวลาที่ใช้เดิน 50 ฟุต..... 98
40	ค่าสถิติเชิงพรรณนาของระยะเวลาที่ใช้เดินลงบันได 10 ชั้น..... 100
41	ระยะเวลาที่ใช้เดินลงบันได 10 ชั้น..... 101
42	การเปลี่ยนแปลงของระยะเวลาที่ใช้ในการเดินลงบันได 10 ชั้น..... 102
43	ค่าสถิติเชิงพรรณนาของระยะเวลาที่ใช้เดินขึ้นบันได 10 ชั้น..... 104
44	ระยะเวลาที่ใช้เดินขึ้นบันได 10 ชั้นสัปดาห์ที่ 25..... 105
45	การเปลี่ยนแปลงของระยะเวลาที่ใช้เดินขึ้นบันได 10 ชั้น..... 106
46	ความคิดเห็นของแพทย์รูมาโตโลจิสต์สัปดาห์ที่ 5..... 108
47	ความคิดเห็นของแพทย์รูมาโตโลจิสต์สัปดาห์ที่ 25..... 109
48	ความคิดเห็นของผู้ป่วยสัปดาห์ที่ 5..... 110
49	ความคิดเห็นของผู้ป่วยสัปดาห์ที่ 25..... 111
50	การตรวจปริมาณน้ำในเข่าก่อนการรักษาสัปดาห์ที่ 0..... 112
51	การตรวจปริมาณน้ำในเข่าหลังการรักษาสัปดาห์ที่ 5..... 112
52	การติดตามอาการไม่พึงประสงค์ทางห้องปฏิบัติการ..... 115
53	อาการไม่พึงประสงค์ทางคลินิกจำแนกตามกลุ่มยา..... 118
54	อาการไม่พึงประสงค์ยากรดไฮยาโลโรนิกเปรียบเทียบกับยาหลอกกรดไฮยาโลโรนิก โดยวิธีฉีดเข้าข้อข้อ..... 119
55	อาการไม่พึงประสงค์จากยาไกลูโคซามีน ซัลเฟตเปรียบเทียบกับยาหลอกไกลูโคซามีน ซัลเฟต โดยวิธีฉีดเข้ากล้ามเนื้อ..... 120
56	การเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยหัวข้อต่าง ๆ จากค่าพื้นฐานสัปดาห์แรกถึงสัปดาห์ที่ 25..... 122
57	ระยะเวลาที่เริ่มพบความแตกต่างเปรียบเทียบกับสัปดาห์พื้นฐาน..... 122
58	ระยะเวลาที่เริ่มพบความแตกต่างระหว่างกลุ่มยาทั้ง 3 กลุ่มตลอดระยะเวลา 25 สัปดาห์.. 123

ตารางที่	หน้า
59 ยาด้านอีกเสบที่ไม่ใช่สเตรรอยด์และระยะเวลาที่ต้องหยุดยาก่อนเข้าการวิจัย.....	138



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญรูป

รูปที่	หน้า
1	ขั้นตอนการวิจัย..... 52
2	การตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 20 ตามเกณฑ์ OMERACT III สัปดาห์ที่ 5..... 62
3	การตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 20 ตามเกณฑ์ OMERACT III สัปดาห์ที่ 25.....63
4	เปรียบเทียบคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้ออาการปวดข้อสัปดาห์ที่ 25 เปรียบเทียบกับสัปดาห์แรก.....65
5	การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้ออาการปวด 25 สัปดาห์.....67
6	เปรียบเทียบคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้ออาการฝืดตึงข้อสัปดาห์ที่ 25 เปรียบเทียบกับสัปดาห์แรก.....69
7	การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้ออาการฝืดตึงข้อ 25 สัปดาห์.....71
8	เปรียบเทียบคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้อความลำบากในการทำ กิจกรรมสัปดาห์ที่ 25 เปรียบเทียบกับสัปดาห์แรก.....73
9	การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้อความลำบากในการทำ กิจกรรม 25 สัปดาห์..... 75
10	เปรียบเทียบคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้อโดยรวมสัปดาห์ที่ 25 เปรียบเทียบกับสัปดาห์แรก..... 77
11	การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้ออาการโดยรวม 25 สัปดาห์..... 79
12	เปรียบเทียบคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปโดยผู้ป่วยเองสัปดาห์ที่ 25 เปรียบเทียบกับสัปดาห์แรก..... 83
13	การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วยเอง 25 สัปดาห์..... 84
14	เปรียบเทียบคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์สัปดาห์ที่ 25 เปรียบเทียบกับสัปดาห์แรก.....90
15	การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ 25 สัปดาห์..... 91
16	เปรียบเทียบปริมาณการใช้จำนวนเม็ดยาพาราเซตามอลที่ใช้ต่อสัปดาห์ สัปดาห์ที่ 25 เปรียบเทียบกับสัปดาห์แรก..... 93
17	การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของจำนวนเม็ดยาพาราเซตามอลที่ใช้ต่อสัปดาห์ 25 สัปดาห์..... 95

18	เปรียบเทียบระยะเวลาที่ใช้เดิน 50 ฟุตสัปดาห์ที่ 25 เปรียบเทียบกับสัปดาห์แรก.....	97
19	การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยระยะเวลาที่ใช้เดิน 50 ฟุต 25 สัปดาห์.....	99
20	เปรียบเทียบระยะเวลาที่ใช้เดินลงบันได 10 ชั้นสัปดาห์ที่ 25 เปรียบเทียบกับสัปดาห์แรก.....	101
21	การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยระยะเวลาที่ใช้เดินลงบันได 10 ชั้น 25 สัปดาห์.....	103
22	เปรียบเทียบระยะเวลาที่ใช้เดินขึ้นบันได 10 ชั้นสัปดาห์ที่ 25 เปรียบเทียบกับสัปดาห์แรก.....	105
23	การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยระยะเวลาที่ใช้เดินขึ้นบันได 10 ชั้น 25 สัปดาห์.....	107



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## รายการคำย่อ

### คำย่อ

Alb	=	Albumin
ACR	=	American College of Rheumatology
ALT	=	Alanine aminotransferase
AP	=	Alkaline Phosphatase
AST	=	Aspartate aminotransferase
BUN	=	Blood Urea Nitrogen
Cl	=	Chloride
CO <sub>2</sub>	=	Carbondioxide
COX-1	=	Cyclooxygenase-1
COX-2	=	Cyclooxygenase-2
Db	=	Direct bilirubin
DB	=	Double blind
DMOAD	=	Disease Modifying Drug in Osteoarthritis
ESR	=	Erythrocyte Sedimentation Rate
EULAR	=	European League of Association for Rheumatology
FBS	=	Fasting Blood Sugar
Glb	=	Globulin
Hb	=	Hemoglobin
Hct	=	Hematocrit
IL1	=	Interleukin-1
IL-1 $\beta$	=	Interleukin-1 beta
IL6	=	Interleukin-6
K	=	Potassium
MMPs	=	Matrix Metalloproteinases
MMP-1	=	Matrix Metalloproteinases-1
MMP-3	=	Matrix Metalloproteinases-3
Na	=	Sodium
NSAIDs	=	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
OA	=	Osteoarthritis

OMERACT III	=	Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials
Plt	=	Platelet
PGE <sub>2</sub>	=	Prostaglandin E-2
RCT	=	Randomized Controlled Trial
RHAMM	=	Receptor for Hyaluronate –Mediate Motility
SB	=	Single blind
SCr	=	Serum creatinine
SGOT	=	Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase
SGPT	=	Serum Glutamic Pyruvic Transaminase
SYRADOA	=	Symptomatic Rapid Acting Drugs in Osteoarthritis
SYSADOA	=	Symptomatic Slow Acting Drugs in Osteoarthritis
TB	=	Total Bilirubin
TKA	=	Total knee arthroplasty
TNF $\alpha$	=	Tumornecrotising factor alfa
VAS	=	Visual Analog Scale
WBC	=	White Blood Cell
WHO	=	World Health Organization
WOMAC	=	The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index Questionnaire

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# บทที่ 1

## บทนำ

### 1. ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคข้อเสื่อม (Osteoarthritis; OA) เป็นโรคข้อที่พบบ่อย และเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะทุพพลภาพในผู้ป่วยสูงอายุ พบอุบัติการณ์สูงซึ่งมากกว่าร้อยละ 50 ในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 60 ปี (1-2) ความชุกในประเทศสหราชอาณาจักร (3) และประเทศสหรัฐอเมริกา (4) พบผู้ป่วยเป็นโรคข้อเสื่อมร้อยละ 6 และร้อยละ 8 ตามลำดับ โดยพบโรคข้อเข่าเสื่อมในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย (2) สาเหตุยังไม่ทราบแน่ชัด อย่างไรก็ตามโรคนี้อาจเกิดจากความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับ เมตาบอลิซึมของข้อต่อ โดยมีการทำลายของกระดูกอ่อนมากกว่าการสร้าง นอกจากนี้ยังมีการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติของด้านการยึดหยุ่น และความหนืดของน้ำไขข้อส่งผลให้กระดูกอ่อนผิวข้อต้องรับน้ำหนักมากขึ้นและเกิดบาดเจ็บได้ง่ายขึ้น (5) อาการที่สำคัญที่เกิดขึ้น คือ ปวดข้อ ส่งผลให้ความสามารถในการทำงานของข้อในผู้ป่วยลดลง ตามสถิติความชุกในประเทศไทย พบผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นข้อเสื่อมคิดเป็นร้อยละ 11.3 ในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป (6) และพบว่า ค่าใช้จ่ายในการรักษาโรคดังกล่าวมีค่าค่อนข้างสูงโดยเฉพาะอย่างยิ่งค่ารักษาที่ใช้ในการผ่าตัดเข่า และเปลี่ยนข้อเข่าเทียม นอกจากนี้ยังมีค่าใช้จ่ายจากการหยุดงาน และคุณภาพชีวิตที่ลดลงของผู้ป่วยเหล่านี้ ดังนั้นจะเห็นได้ว่า ปัญหาของโรคข้อเสื่อมเป็นปัญหาทางการแพทย์ที่สำคัญประการหนึ่ง (7)

แนวทางการรักษาโรคข้อเสื่อมในปัจจุบันตาม American College of Rheumatology (ACR) guideline (7,11) และ European League of Association for Rheumatology (EULAR) (12) ประกอบด้วยการรักษาด้วยวิธีการใช้ยา (Pharmacologic therapy) และวิธีการไม่ใช้ยา (Non-pharmacological therapy) โดยมีจุดประสงค์หลักเพื่อบรรเทาอาการปวด ทำให้ผู้ป่วยสามารถมีการเคลื่อนไหวของข้อให้ทำงานได้ดีขึ้น และจำกัดการสูญเสียที่เกิดกับข้อให้น้อยที่สุด ในปัจจุบันยาที่ใช้ในการลดอาการปวด และอาการอักเสบในโรคข้อเสื่อม ได้แก่ ยาพาราเซตามอล (Paracetamol) ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) อย่างไรก็ตาม ยาเหล่านี้ไม่สามารถควบคุมการดำเนินโรค จึงมีการศึกษาการใช้ยาในกลุ่มที่เรียกว่า ยาระงับอาการปวดที่ออกฤทธิ์ช้าและยาปรับเปลี่ยนโครงสร้างข้อหรือการดำเนินโรค (Symptomatic slow acting drugs and structure and disease - modifying osteoarthritis drugs) ได้แก่ กลูโคซามีน ซัลเฟต (Glucosamine sulfate) กรดไฮยาลูโรนิก (Hyaluronic acid) และไดอะเซอรีน (Diacerein) และมีรายงานการศึกษาการใช้ยากุ่มดังกล่าวมากขึ้นเพื่อชะลอการทำลายกระดูกอ่อนให้ช้าลง และชะลอระยะเวลาในการผ่าตัด และเปลี่ยนข้อเข่าเทียม

เนื่องจากผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมแบ่งออกเป็นระยะต่าง ๆ ตามความรุนแรงของโรค ในกรณีข้อเข่าเสื่อมในระยะแรกที่มีอาการไม่รุนแรง หรือมีการทำลายของกระดูกอ่อนบางส่วน และยังคงตอบสนองดีต่อการรักษาตามอาการตามแนวทางการรักษาด้วยวิธีอนุรักษ์ ได้แก่ การใช้ยาแก้ปวดสามัญ เช่น ยาพาราเซตามอล การระงับอาการปวดและอักเสบโดยใช้ยากุ่ม NSAIDs การบริหารกล้ามเนื้อ การลดน้ำหนัก รวมทั้งหลีกเลี่ยงการใช้งานที่ไม่ถูกต้อง ซึ่งการใช้ยากุ่ม NSAIDs ในระยะยาวอาจทำให้เกิด



ภาวะแทรกซ้อนต่อระบบทางเดินอาหาร (18-23) และภาวะแทรกซ้อนทางไต ตามมา นอกจากนี้การใช้ NSAIDs บางตัว (28-30) เช่น อินโดเมทาซิน (Indomethacin) และ แอสไพริน (Aspirin) ยังมีผลข้างเคียงโดยไปกีดการทำงานของกระดูกอ่อน ทำให้การสร้าง glycoaminoglycans ซึ่งเป็น matrix ที่สำคัญของกระดูกอ่อนเองลดลง ดังนั้นการใช้ยาในกลุ่มนี้เป็นระยะยาว ถึงแม้จะหยุดยาแล้วก็พบข้อมูลว่าทำให้กระดูกอ่อนเสื่อมมากขึ้น

โรคข้อเข่าเสื่อมในระยะท้ายที่มีการทำลายกระดูกอ่อนแล้วไปอาจจำเป็นต้องให้การรักษาโดยการผ่าตัด แก้ไขชีวกลศาสตร์ของข้อ หรือเปลี่ยนข้อเทียม (Total joint replacement) ซึ่งพบว่าได้ผลดี แต่มีราคาค่อนข้างแพง ซึ่งปัจจุบันค่าข้อเทียมอยู่ระหว่าง 60,000 ถึง 80,000 บาท โดยยังไม่รวมอุปกรณ์การใช้ห้องผ่าตัดและค่าใช้จ่ายอื่น ๆ (66) คิดเป็นค่าใช้จ่ายโดยรวมทั้งหมดประมาณ 100,000 บาทต่อราย ซึ่งการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าเทียมทั้งหมด (Total knee arthroplasty;TKA) เหมาะกับผู้ป่วยสูงอายุที่มีอาการปวดข้อเข่ามากและสูญเสียความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันอย่างปกติ แม้จะได้รับการรักษาด้วยวิธีอื่น ๆ โดยทั่วไปนิยมทำในผู้ป่วยสูงอายุ มักจะได้ผลดีหลายประการเนื่องจากสามารถลดอาการปวดได้เร็ว สามารถเพิ่มประสิทธิผลทำให้เหยียดเข่าได้ตรงและงอเข่าได้ดี แต่การผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าเทียมทั้งหมดก็อาจมีปัญหาก่อขึ้นหลายประการ เช่น ปัญหาการติดเชื้อ ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 1 นอกจากนั้นยังอาจเกิดปัญหาข้อเข่าหลวมหลุดทำให้การผ่าตัดเปลี่ยนข้อเทียมใหม่ทุก 5-10 ปี (38)

สำหรับการรักษาทางเลือกอื่น ๆ ที่กำลังเป็นที่นิยมในปัจจุบัน คือ การนำเอายากรดไฮยาลูโรนิกมาใช้ในการรักษาอาการปวดข้อในโรคข้อเสื่อมโดยการฉีดเข้าช่องข้อโดยมีจุดประสงค์เพื่อทดแทนน้ำไขข้อ (Viscosupplementation) ช่วยบรรเทาอาการปวดข้อ และเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของข้อ โดยแก้ไขความผิดปกติทางชีวภาพ (Biology) และทางกลศาสตร์ (Mechanic) ของน้ำไขข้อในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม

ยากรดไฮยาลูโรนิก (Hyaluronic acid) ชนิดฉีดเข้าข้อเป็น glycoaminoglycan ที่สร้างจากเซลล์กระดูกอ่อน (Chondocyte) เซลล์เยื่อข้อ (Synovinocyte) และเซลล์ไฟโบรบลาสต์ (Fibroblast) โดยปกติน้ำไขข้อและกระดูกอ่อนผิวข้อจะมี hyaluronic acid เป็นสารประกอบหลัก โดยจะซึมผ่านกระดูกอ่อนผิวข้อ และแทรกอยู่ระหว่างช่องว่างระหว่างเซลล์ สำหรับกลไกการออกฤทธิ์ คือ รักษาคุณสมบัติรีโอโลจิก ซึ่งเป็นคุณสมบัติการยืดหยุ่น และความหนืดของน้ำไขข้อ ดังนั้นจึงทำหน้าที่เป็นสารหล่อลื่นขณะที่ข้อมีการเคลื่อนไหวช้า ๆ และทำหน้าที่ช่วยรับน้ำหนักในขณะที่ข้อมีการเคลื่อนไหวเร็ว ๆ ทำให้ผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมมีอาการดีขึ้นในแง่อาการปวด และทำให้โอกาสความเคลื่อนไหวมากขึ้น โดยผลของยายังคงอยู่ต่อไปอีกเป็นเวลาหลายสัปดาห์ นอกจากนี้ยังมีคุณสมบัติลดการอักเสบอีกด้วย โดยที่ยาดังกล่าวจะเกิดประสิทธิผลในการบรรเทาอาการปวดที่ดีที่สุดในช่วงระยะเวลา 1-4 เดือน ภายหลังจากฉีดยาโดยประสิทธิผลของยายังคงอยู่ต่อไปอีกอย่างน้อย 6 เดือนถึงเป็นปี (45)

ดังนั้นแนวทางการรักษาโรคข้อเสื่อมในปัจจุบันตาม American College of Rheumatology (ACR) guideline จึงแนะนำให้รักษาด้วยวิธีการฉีด hyaluronic acid เข้าช่องข้อในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาโดยวิธีการที่ไม่ใช่ยา และการรับประทานยาแก้ปวดทั่วไป หรือในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้ยาหรือผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยยาในกลุ่ม NSAIDs

ในการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิผลของการฉีด hyaluronic acid เข้าช่องข้อในการบรรเทาอาการโรคข้อเข่าเสื่อมนั้น จะมุ่งเน้นศึกษาใน 2 ด้าน คือ ในด้านลดอาการอักเสบ และอาการปวดข้อ ซึ่งการศึกษาที่ผ่านมามีการศึกษาประสิทธิผลในการลดความเจ็บปวดจากการใช้ยา hyaluronic acid แบบส้อมที่มีการควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก หลายการศึกษา (52-58,61-65,99) ซึ่งพบว่าประสิทธิผลในการลดอาการปวดและเพิ่มการเคลื่อนไหวของข้อของกรดไฮยาลูโรนิกดีกว่ายาหลอกพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม การศึกษาของ Lohmander และคณะ (60) ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของยา hyaluronic acid กับยาหลอก ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม จำนวน 240 ราย พบว่าประสิทธิผลในการลดอาการปวดของยา hyaluronic acid และยาหลอกไม่แตกต่างกันระหว่างยาทั้งสองกลุ่ม

นอกจากนี้ยังมีการเปรียบเทียบการใช้ยา hyaluronic acid แบบส้อมที่มีการควบคุมเปรียบเทียบกับยากลุ่ม NSAIDs พบว่าประสิทธิผลในการลดอาการปวดของยา hyaluronic acid และยากลุ่ม NSAIDs ไม่แตกต่างกัน (74) สำหรับการเปรียบเทียบการใช้ยา hyaluronic acid แบบส้อมที่มีการควบคุมเปรียบเทียบกับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในรูปแบบยาฉีด พบว่าประสิทธิผลในการลดอาการปวดของยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ดีกว่า hyaluronic acid ในช่วงระยะเวลา 7 วันแรก แต่หลังจากระยะเวลา 5 สัปดาห์จะพบว่าประสิทธิผลของยากรดไฮยาลูโรนิกจะดีกว่าแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญตลอดระยะเวลาที่ติดตามการรักษา (67-71)

จากการศึกษาแบบย้อนหลัง (Retrospective) ของ Lussier A. และคณะ (59) ศึกษาติดตามประสิทธิผลของการตอบสนองผลของการรักษาของยา hyaluronic acid ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมจำนวน 336 รายโดยแพทย์ชาวแคนาดาเป็นระยะเวลา 2.5 ปี พบว่า ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นร้อยละ 77 ของผู้ป่วยทั้งหมด และพบว่าการตอบสนองได้ดีที่สุดในผู้ป่วยที่มีระดับความรุนแรงของโรคอยู่ในเกรด 2 และ 3 คิดเป็นร้อยละ 72 และ 75 ตามลำดับ

ยาไกลูโคซามีน ซัลเฟต ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ เป็นยากลุ่มระงับปวดที่ออกฤทธิ์ช้าและสามารถปรับเปลี่ยนโครงสร้างข้อ โดยยาดังกล่าวมีผลต่อเมตาบอลิซึมในการสร้างกระดูกอ่อน ส่งเสริมให้มีการสร้าง proteoglycan นอกจากนี้ยังมีผลต่อเมตาบอลิซึมในการสลายกระดูกอ่อนโดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่ทำลายกระดูกอ่อน เช่น เอนไซม์คอลลาจีเนส (Collagenase) และ ฟอสโฟไลเปส เอ ทู (Phospholipase A<sub>2</sub>) ทำให้ลดการทำลายกระดูกอ่อน นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์อื่นๆ เช่น ลดอาการอักเสบในข้ออักเสบจากการทำงานเมื่อทำการศึกษาในสัตว์ทดลองได้อีกด้วย โดยพบว่าไกลูโคซามีน ซัลเฟตสามารถยับยั้งการอักเสบที่เกิดจากการกระตุ้นด้วย carragenin dextran และ formalin นอกจากนี้ยายังสามารถยับยั้งการสร้าง superoxide radicals และลดระดับของ IL-1 $\beta$  ในน้ำไขข้อได้ (77-78) ยาดังกล่าวสามารถออกฤทธิ์ระงับปวดและบรรเทาอาการปวดข้อได้ แต่ออกฤทธิ์ได้ช้า

จากการศึกษาที่ผ่านมา glucosamine มักจะมีการศึกษาและใช้ในรูปแบบยารับประทาน โดยศึกษาถึงประสิทธิผลในการรักษาที่มีรูปแบบการวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกโดยเปรียบเทียบกับยาหลอก และ NSAIDs หลายการศึกษาดังนี้ (83-86)

การศึกษาของ Rovati LC และคณะ (83) และ Forster KK และคณะ (84) ศึกษาในผู้ป่วยที่มีข้อเข่าเสื่อม เพื่อเปรียบเทียบฤทธิ์ของ glucosamine กับยาหลอก พบว่ายา glucosamine ให้

ประสิทธิผลในการบรรเทาอาการของผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมได้ดีกว่ายาหลอก ผู้ป่วยใช้ข้อได้ดีขึ้น พบความแตกต่างระหว่างการรักษาแต่ละกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สำหรับการศึกษาระยะสั้น พบว่ายา glucosamine ทำให้อาการโรคข้อเสื่อมดีขึ้น อย่างไรก็ตามในการศึกษาของ Hughes และ Carr (85) ไม่พบความแตกต่างระหว่างยา glucosamine กับยาหลอกในการบรรเทาอาการปวด

การศึกษาระยะยาวของ Reginster และคณะ (86) เปรียบเทียบระหว่างยา glucosamine 1500 มิลลิกรัมต่อวันกับยาหลอกเป็นระยะเวลา 3 ปี พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา glucosamine พบความกว้างของช่องข้อเพิ่มขึ้น 0.11 มิลลิเมตร ในขณะที่กลุ่มยาหลอกพบช่องข้อแคบลง โดยพบมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อศึกษาประสิทธิผลของยาต่ออาการปวดพบว่าดีกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ

สำหรับการศึกษาในรูปแบบยาฉีด ของ Reichelt และคณะ (82) ศึกษาในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา glucosamine ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ขนาด 400 มิลลิกรัม 2 ครั้งต่อสัปดาห์กับยาหลอก พบว่า ยา glucosamine และยาหลอกมีประสิทธิผลในการลดอาการปวด พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ )

จากการศึกษาที่ผ่านมา glucosamine มักจะมีการศึกษาและใช้ในรูปแบบยารับประทาน โดยศึกษาถึงประสิทธิผลในการรักษาที่มีรูปแบบการวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกโดยเปรียบเทียบกับยาหลอก และ NSAIDs สำหรับการศึกษาดังกล่าวถึงประสิทธิผลการใช้ยา glucosamine ที่ให้ในรูปแบบการฉีดเข้ากล้ามเนื้อเพื่อใช้ในการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อมในการลดอาการปวดและการเคลื่อนไหวของข้อยังมีการศึกษาไม่มากนัก อย่างไรก็ตามจากข้อมูลที่มีอยู่ระยะเวลาที่ใช้ยังไม่เพียงพอที่จะบอกถึงประสิทธิผลของยา จึงต้องการการศึกษาเพิ่มเติม (14,82)

เนื่องจากการศึกษาที่ผ่านมายังไม่มีการศึกษาใช้ยาทั้งสองกลุ่มร่วมกัน และด้วยกลไกการออกฤทธิ์ของยาที่แตกต่างกัน การใช้ยาร่วมกันจึงน่าจะเกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วยเพื่อให้ผู้ป่วยมีอาการปวดจากโรคข้อเสื่อมน้อยที่สุด และสามารถเพิ่มการทำงานของข้อได้ดี เพื่อมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

ดังนั้นเพื่อเป็นทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้ยากกลุ่ม NSAIDs ผู้ป่วยสูงอายุที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดแผลในกระเพาะอาหารจากยากกลุ่ม NSAIDs (5,19-22,28) และผู้ป่วยข้อเสื่อมที่สมควรได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อแต่มีโรคอื่นภาวะแทรกซ้อนในระบบอื่นทำให้ไม่เหมาะสมกับการผ่าตัด ก็มีผลให้อาการข้อเสื่อมทุเลาลงได้ (29,35)

นอกจากนี้ระยะเวลาในการประเมินสภาวะของโรคจะมีความสำคัญต่อการติดตามผลโดยคุณสมบัติในการลดอาการปวด จากการศึกษามาก่อนได้มีการติดตามการใช้ยาฉีด hyaluronic acid ทั้งในระยะสั้นประมาณ 3 – 5 สัปดาห์ และระยะยาวเป็นเวลายาวอย่างน้อย 3 เดือน (76) สำหรับยา glucosamine sulfate มีการติดตามเป็นระยะเวลา 7 สัปดาห์ (82)

ดังนั้นการวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อต้องการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผล และความปลอดภัยของยาในการบรรเทาอาการ (Symptomatic treatment) ของโรคในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมคนไทยที่โรงพยาบาลราชวิถี เพื่อเป็นทางเลือกใหม่สำหรับผู้ป่วยเพื่อใช้เป็นแนวทางในการลดปริมาณการใช้ยากกลุ่ม NSAIDs และชะลอระยะเวลาในการผ่าตัดเปลี่ยนข้อโดยทำการวิจัยทางคลินิกเชิง

ทดลองแบบสุ่ม (randomized double-blind clinical trial) เพื่อนำผลประเมินการรักษาไปใช้ประโยชน์  
ได้ทางคลินิกต่อไป

## 2. วัตถุประสงค์ในการวิจัย

เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของยากลูโคซามีน ซัลเฟต ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ และยา  
กรดไฮยาลูโรนิก ชนิดฉีดเข้าข้อ เมื่อใช้เดี่ยวหรือใช้ร่วมกันในการบรรเทาอาการปวด และเพิ่ม  
ความสามารถในการทำงานของข้อในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม

### วัตถุประสงค์เฉพาะ เพื่อเปรียบเทียบ

- 2.1 ประสิทธิภาพของยากลูโคซามีน ซัลเฟต ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ และกรดไฮยาลูโรนิก ชนิด  
ฉีดเข้าข้อ เมื่อใช้เดี่ยวหรือใช้ร่วมกันในการบรรเทาอาการปวดในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม
- 2.2 ประสิทธิภาพของยากลูโคซามีน ซัลเฟต ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ และกรดไฮยาลูโรนิก  
ชนิดฉีดเข้าข้อ เมื่อใช้เดี่ยวหรือใช้ร่วมกันในการเพิ่มความสามารถในการทำงานของข้อ  
ในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม
- 2.3 อาการไม่พึงประสงค์ทางคลินิก และทางห้องปฏิบัติการที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม  
ที่ได้รับยากลูโคซามีน ซัลเฟตชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อและกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อ  
เมื่อใช้เดี่ยวหรือใช้ร่วมกันในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม

## 3. สมมติฐานของการวิจัย

การประเมินสถานะของโรคต่อการรักษาผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมกลุ่มที่ได้รับยากลูโคซามีนซัลเฟต  
ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อ สามารถลดอาการปวด และเพิ่ม  
ความสามารถในการทำงานของข้อดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยากลูโคซามีน ซัลเฟต ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ หรือ  
กรดไฮยาลูโรนิก ชนิดฉีดเข้าข้อเพียงอย่างเดียว

## 4. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

- 4.1 สามารถนำผลการวิจัยนี้ไปปรับใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมได้ทางเวชปฏิบัติ
- 4.2 สามารถนำข้อมูลการวิจัยทางคลินิกไปเป็นข้อมูลพื้นฐานของการวิจัยในระยะยาวต่อไป
- 4.3 สามารถนำผลการวิจัยนี้ไปใช้เพื่อเป็นอีกทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมที่  
ไม่ตอบสนองต่อการรักษาโดยวิธีการไม่ใช้ยา และการรับประทานยาแก้ปวดทั่วไปหรือผู้ป่วยที่มีข้อ  
ห้ามใช้ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ และผู้ป่วยข้อเสื่อมที่สมควรได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อแต่มีโรค  
อื่นหรือภาวะแทรกซ้อนในระบบอื่นทำให้ไม่เหมาะสมกับการผ่าตัด

## 5. ขอบเขตของการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้ทำการศึกษาในผู้ป่วยนอกโรคข้อเข่าเสื่อม ที่เข้ารับการรักษาในคลินิกโรคข้อและภูมิแพ้ หน่วยงานโรคข้อและภูมิแพ้ กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี ในระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2547 ถึง กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2548

## 6. ข้อจำกัดของการวิจัย

เนื่องจากการวิจัยครั้งนี้และการศึกษาที่ผ่านมา ยังไม่มีการศึกษาที่สามารถบอกถึงปัจจัยการตอบสนองของโรคต่อการฉีดยากรดไฮยาลูโรนิกชนิดเข้าช่องข้อ และยากลูโคซามีนชนิดเข้ากล้ามเนื้อ จึงไม่สามารถบอกได้ว่าผู้ป่วยรายใดเหมาะสมต่อการรักษาด้วยวิธีนี้ และการวิจัยครั้งนี้ เพื่อไม่ให้เกิดปัญหาทางด้านจริยธรรมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มให้ยาที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยทั้งสามกลุ่ม ทางผู้วิจัยจึงได้วางแผนเปรียบเทียบการใช้ยาทั้งสามกลุ่ม ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาด้วยยาแก้ปวดพาราเซตามอล ขนาด 500 มิลลิกรัม ครั้งละ 1-2 เม็ด วันละ 4 ครั้ง เมื่อมีอาการปวด ซึ่งเป็นยาแก้ปวดที่ใช้เป็นมาตรฐานในการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อม เนื่องจากยาดังกล่าวยังมีประสิทธิภาพดี ราคาไม่แพงและหาได้ง่าย และได้รับยานี้ต่อเนื่องตลอดจนครบระยะเวลาการวิจัย 25 สัปดาห์ นอกจากนี้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีน้ำในข้อ ผู้ป่วยจะได้รับการดูดน้ำในข้อออกก่อนที่จะมีการฉีดยาเข้าไปทุกครั้งเพื่อช่วยการลดการอักเสบภายในข้อ

## นิยามศัพท์เฉพาะในการวิจัยครั้งนี้

### 7.1 ประสิทธิภาพของการใช้ยา (ผลการวิจัยปฐมภูมิ)

หมายถึง การประเมินผลการรักษาโดยใช้ตัววัดผลการทางคลินิกในโรคข้อเสื่อมจากผลการประชุม Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trial ครั้งที่ 3 (OMERACT III) (48) โดยการวินิจฉัยการตอบสนองต่อการรักษา ดังต่อไปนี้

(1) แบบประเมินสุขภาพโรคข้อเข่าเสื่อมใช้ Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) (ภาคผนวก จ) ประกอบด้วยหัวข้ออาการปวดข้อ (Pain) 5 ข้อ อาการฝืดตึงข้อ (Stiffness) 2 ข้อ และคำถามเกี่ยวกับกิจกรรมทางกายภาพ (Physical function) 17 ข้อ โดยการประเมินแต่ละข้อใช้ Visual Analog Scale (ไม่มีอาการ = 0 คะแนน, อาการรุนแรง = 100 คะแนน) หรือ Likert Scale (ไม่มีอาการ = 0 คะแนน, อาการรุนแรง = 5 คะแนน) มีทั้งหมด 24 ข้อ โดยผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นหรือเมื่อมีคะแนนรวมเฉลี่ยลดลงอย่างน้อยร้อยละ 20 เมื่อเทียบกับคะแนนก่อนรักษา (mean change from baseline at least 20%)

(2) การประเมินความรุนแรงของโรคทางรังสีวิทยา แบ่งเป็น 5 ระดับ (ภาคผนวก ก)

(3) การตรวจเข่า (Knee Examination) แบ่งเป็น 3 ระดับ (ภาคผนวก ก) และดูจากปริมาตรน้ำไขข้อภายหลังเจาะข้อเข่า (Volume of joint effusion)

(4) จำนวนเม็ดยาแก้ปวดที่ต้องรับประทานต่อสัปดาห์

- (5) การประเมินสภาพโรคทั่วไปโดยผู้ป่วยเองใช้ Visual Analog Scale หรือ Likert Scale (ภาคผนวก ค)
- (6) การประเมินสภาพโรคทั่วไปโดยแพทย์ผู้ตรวจใช้ Visual Analog Scale หรือ Likert Scale (ภาคผนวก ง)
- (7) การประเมินเวลาที่ใช้ในการเดิน 50 ฟุต และขึ้นลงบันได (ภาคผนวก จ)

## 7.2 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (ผลการวิจัยทุติยภูมิ)

หมายถึง การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟต ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ กลุ่มที่ได้รับยากรดไฮยาลูโรนิก ชนิดฉีดเข้าข้อ และกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟต ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อร่วมกับยากรดไฮยาลูโรนิก ชนิดฉีดเข้าข้อ และ ภาวะแทรกซ้อนในระหว่างที่ทำการศึกษาในระยะเวลา 25 สัปดาห์ได้แก่ อาการปวดบวมบริเวณที่ฉีดยา การติดเชื้อที่ข้อเข้า ซึ่งครอบคลุมถึง ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ ดังนี้ ผลการตรวจชีวเคมีของเลือด, การตรวจองค์ประกอบของเลือด นอกจากนี้รวมถึงอาการผิดปกติอื่นๆ ที่ได้จากการสอบถามผู้ป่วยหรือญาติ ผู้ดูแลโดยตรง ซึ่งการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยานั้น ทำการประเมินด้วย Naranjo's algorithm (88) (ภาคผนวก ฉ)

## 7.3 ผู้ป่วยนอกโรคข้อเข่าเสื่อมของโรงพยาบาลราชวิถี

หมายถึง ผู้ป่วยนอกโรคข้อเข่าเสื่อมที่เข้ารับการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อมในคลินิกโรคข้อและภูมิแพ้ หน่วยงานโรคข้อและภูมิแพ้ กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี ซึ่งได้รับคัดเลือกตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าทำการวิจัย ในระหว่างเดือน มกราคม พ.ศ. 2547 ถึง กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2548 หลังจากนั้นผู้ป่วยได้รับการแบ่งกลุ่มแบบสุ่มออกเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟต ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ กลุ่มที่ได้รับยากรดไฮยาลูโรนิก ชนิดฉีดเข้าข้อ และกลุ่มที่ได้รับยา กลูโคซามีน ซัลเฟต ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อร่วมกับยากรดไฮยาลูโรนิก ชนิดฉีดเข้าข้อ

## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### 1. โรคข้อเสื่อม

โรคข้อเสื่อม (Osteoarthritis; OA) เป็นโรคข้อที่พบบ่อย และเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะทุพพลภาพในผู้ป่วยสูงอายุ พบอุบัติการณ์สูงขึ้นเมื่อผู้ป่วยอายุมากขึ้นโดยพบสูงมากกว่าร้อยละ 50 ในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 60 ปี (1-2) ที่มีลักษณะข้อเสื่อมจากการวินิจฉัยโรคจากอาการทางคลินิก ร่วมกับการเปลี่ยนแปลงภาพถ่ายทางรังสีวิทยา ความชุกในประเทศสหราชอาณาจักร (3) และประเทศสหรัฐอเมริกา (4) พบผู้ป่วยเป็นโรคข้อเสื่อมร้อยละ 6 และร้อยละ 8 ตามลำดับ โดยพบโรคข้อเข่าเสื่อมในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย (2) สาเหตุยังไม่ทราบแน่ชัด ในปัจจุบันคาดว่าปัจจัยที่ส่งเสริม และเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดโรค ได้แก่ อายุ ปัจจัยทางพันธุกรรม และโรคทางเมตาบอลิก (Genetic and metabolic diseases) เช่น โรคเก๊าท์เทียม (Pseudogout) การได้รับบาดเจ็บที่ข้อ (Trauma) และความอ้วน (Obesity) เป็นต้น อย่างไรก็ตามโรคนี้เกิดจากความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับเมตาบอลิซึมของข้อต่อ โดยมีการทำลายของกระดูกอ่อนมากกว่าการสร้าง ซึ่งมีพยาธิสภาพที่บริเวณกระดูกอ่อนผิวข้อ และกระดูกบริเวณใกล้ข้อมีการเปลี่ยนแปลงของกระดูกอ่อนผิวข้อทั้งในด้านรูปร่าง ทางด้านโครงสร้าง ทางด้านชีวเคมี และทางด้านชีวพลศาสตร์ พบว่ากระดูกอ่อนผิวข้อจะบางลง ทำให้การทำงานของกระดูกอ่อนผิวข้อเสียไป มีการเปลี่ยนแปลงของกระดูกที่อยู่ใกล้ข้อ เช่น มีกระดูกงอกออกทางด้านขอบของข้อ (Marginal osteophyte) กระดูกใต้ต่อกระดูกอ่อนผิวข้อหนาตัวขึ้นทำให้ช่องระหว่างข้อแคบลง องศาการเคลื่อนไหวลดลง ข้อโตขึ้น ถ้าไม่ได้รับการรักษาอย่างถูกต้องจะเกิดการพิการของข้อ เช่น ข้อหลวม ข้อโก่ง และข้อผิดรูป ก่อให้เกิดความพิการในที่สุด นอกจากนี้ยังมีการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติด้านการยึดหยุ่น และความหนืดของน้ำไขข้อส่งผลให้กระดูกอ่อนผิวข้อต้องรับน้ำหนักมากขึ้นและเกิดบาดเจ็บได้ง่ายขึ้น (5) อาการที่สำคัญที่เกิดขึ้น คือ ปวดข้อ ส่งผลให้ความสามารถในการทำงานของผู้ป่วยลดลง ตามสถิติความชุกในประเทศไทย พบผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นข้อเสื่อมคิดเป็นร้อยละ 11.3 ในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป (6) สำหรับข้อที่พบปัญหาบ่อยที่สุด คือ ข้อเข่า รองลงมา คือ ข้อนิ้วมือ ข้อสะโพก และข้อกระดูกสันหลัง และพบว่าค่าใช้จ่ายในการรักษาโรคดังกล่าวมีค่าค่อนข้างสูงโดยเฉพาะอย่างยิ่งค่ารักษาที่ใช้วิธีการผ่าตัดเข่าและเปลี่ยนข้อเข่าเทียม นอกจากนี้ยังมีค่าใช้จ่ายจากการหยุดงานและคุณภาพชีวิตที่ลดลงของผู้ป่วยเหล่านี้ ดังนั้นจะเห็นได้ว่า ปัญหาของโรคข้อเสื่อมเป็นปัญหาทางการแพทย์ที่สำคัญประการหนึ่ง (7)

พยาธิกำเนิดของโรคข้อเสื่อมเกิดขึ้นที่บริเวณกระดูกอ่อนผิวข้อเป็นหลักร่วมกับการเปลี่ยนแปลงที่เยื่อข้อ และกระดูกใต้ข้อ กระดูกอ่อนผิวข้อเป็นกระดูกอ่อนชนิดไฮยาลิน (Hyaline) ซึ่งประกอบด้วยเซลล์กระดูกอ่อนซึ่งมีปริมาณไม่มาก และส่วน matrix ซึ่งประกอบด้วยสารโมเลกุลใหญ่ที่สำคัญ 2 ชนิด คือ collagen และ proteoglycan และมีน้ำอยู่ประมาณร้อยละ 65 ถึง 80 สามารถซึมเข้าออกได้อย่างอิสระระหว่างกระดูกอ่อนผิวข้อกับสารน้ำหล่อข้อ (7) เซลล์กระดูกอ่อนจะฝังตัวอยู่ใน matrix โดยจะทำหน้าที่สร้าง collagen, proteoglycan และ hyaluronic acid นอกจากนี้ยังมีหน้าที่ใน

การสร้างและหลัง Collagenase ซึ่งเอนไซม์ดังกล่าวจะทำหน้าที่สลาย collagen และ proteoglycan ซึ่งในภาวะปกติจะมีการสร้างใหม่ขึ้นเพื่อทดแทน การที่จะคงรูปร่างของกระดูกอ่อนอยู่จะต้องมีความสมดุลระหว่างกระบวนการสร้าง และกระบวนการทำลายของกระดูกอ่อน กลไกการควบคุมกระบวนการทั้งสองนี้ถูกควบคุมโดยสารลิปิดและโปรตีน หรือฮอร์โมน โดยสารที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างกระดูกอ่อน ได้แก่ โซมาโตเมดิน อินซูลิน หรือ growth hormone สำหรับ cytokines จะเกี่ยวข้องกับการทำลายกระดูกอ่อน ในข้อที่เสื่อมมีการสร้าง cytokines และสารสื่อชนิดต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบเพิ่มขึ้นเป็นปริมาณมาก เช่น IL, TNF- $\alpha$ , Prostaglandin, Nitric oxide และ Matrix metalloproteinase โดย cytokines ชนิด IL และ TNF- $\alpha$  จะมีบทบาทสำคัญในกระบวนการอักเสบและการทำลายกระดูกอ่อน ปัจจัยที่กล่าวมานี้มีบทบาทร่วมกันในการทำให้เกิดโรคข้อเสื่อม (7-10) เนื่องจากเซลล์กระดูกอ่อน ไม่มีหลอดเลือดและเส้นประสาทมาเลี้ยง ดังนั้นเซลล์กระดูกอ่อนจึงรับอาหารและออกซิเจนจากสารน้ำหล่อข้อโดยการซึมผ่านมาทาง matrix และจากการที่เส้นใย collagen ในกระดูกอ่อนมีการเรียงตัวประสานกันแน่นและมี proteoglycan ช่วยยึดทำให้กระดูกอ่อนซึ่งบุผิวข้อมีผิวที่ลดแรงเสียดทานขณะเคลื่อนไหว ตลอดจนมีคุณสมบัติซึ่งสามารถทนต่อแรงกดได้ดี สำหรับการเปลี่ยนแปลงของข้อที่พบ ประกอบด้วย การหนาตัวของเยื่อหุ้ม (Thicken capsule) เกิดถุงน้ำในกระดูกใกล้ข้อ (Cyst formation) การหนาตัวของกระดูกบริเวณใต้กระดูกอ่อน การหนาตัวของชั้นเซลล์รอบข้อ และมีกระดูกงอก (Osteophyte formation) โดยการเกิดข้อเสื่อมสามารถแบ่งออกเป็น 3 ขั้นตอน คือ ขั้นตอนแรกเป็นการสลายตัวของ cartilage matrix ที่มี proteoglycan อันประกอบด้วย hyaluronic acid และ collagen เป็นส่วนประกอบที่สำคัญ ขั้นที่สองเป็นระยะที่เกิดการเสื่อมสลายของผิวหน้าของ cartilage ทำให้มีการหลุดลอกของ proteoglycan และ collagen เข้าไปในน้ำไขข้อ ซึ่งสารเหล่านี้จะถูกกินโดย synovocyte และขั้นตอนที่สามเป็นระยะที่มักมีการอักเสบของเยื่อข้อร่วมด้วย โดยมีการปล่อยสาร cytokines เช่น IL-1, IL-6 และ TNF- $\alpha$  ทำให้เกิดการทำลายมากขึ้น (7-10) การที่ผู้ป่วยมีความเข้าใจถึงสาเหตุ และปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคอาการของโรค การรักษาวิธีพื้นฐานจะช่วยให้การดูแลรักษาประสบความสำเร็จได้ดี ช่วยให้โรคไม่ดำเนินต่อไป ช่วยลดความพิการของข้อ และช่วยลดค่าใช้จ่ายที่เกิดจากการรักษาได้ จากการศึกษาผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมเป็นผู้ป่วยที่พบได้มากที่สุดในโรคข้อ ดังนั้นการรักษาโรคนี้จึงเป็นเรื่องที่สำคัญมากในเวชปฏิบัติ ยาระงับอาการปวดที่ใช้ในการรักษาไม่สามารถทำให้การเป็นโรคหยุดหรือชะลอได้ นอกจากนั้นยังมีผลข้างเคียงที่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วยโดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยสูงอายุ อย่างไรก็ตามแพทย์ผู้ทำการรักษามักมุ่งหวังที่จะหายาที่สามารถชะลอหรือหยุดยั้งการเป็นโรคเพื่อคงสภาพโครงสร้าง และการทำงานของข้อ นอกจากนี้แพทย์ผู้รักษายังต้องคำนึงถึงความปลอดภัยจากการรักษาด้วย ซึ่งในช่วง 10-15 ปีที่ผ่านมาได้มีการศึกษาค้นคว้าเกี่ยวกับบทบาทของยากลุ่มระงับปวดที่ออกฤทธิ์ช้า หรือยาที่มีคุณสมบัติในการปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคข้อเสื่อม โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้การทำงานของข้อดีขึ้น ชะลอความหนาของกระดูกอ่อนไม่ให้ลดลง และทำให้อาการปวดลดลง



## 1.1 แนวทางการรักษาโรคข้อเสื่อม

แนวทางการรักษาโรคข้อเสื่อมในปัจจุบันตาม American College of Rheumatology (ACR) guideline (7,11) และ European League of Association for Rheumatology (EULAR) (12-13) ประกอบด้วยการรักษาด้วยวิธีการใช้ยา (Pharmacologic therapy) และวิธีการไม่ใช้ยา (Non-pharmacological therapy) โดยมีจุดประสงค์หลักในการรักษา คือ เพื่อบรรเทาอาการปวด ทำให้ข้อของผู้ป่วยสามารถใช้งานได้ดีขึ้น และจำกัดการสูญเสียที่เกิดกับข้อให้น้อยที่สุด ชะลอการทำลายของกระดูกและกระดูกอ่อน สามารถปฏิบัติกิจกรรมที่จำเป็นในชีวิตประจำวันได้ และมีคุณภาพชีวิตที่ดี

ในปัจจุบันได้มีการใช้ยาในการลดอาการปวดและอาการอักเสบในโรคข้อเสื่อม เช่น ยาพาราเซตามอล ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ เป็นต้น อย่างไรก็ตาม ยาเหล่านี้ไม่สามารถควบคุมการดำเนินโรค และยังสามารถก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้อีกด้วย จึงมีการศึกษาการใช้ยาในกลุ่มที่เรียกว่า ยาระงับอาการปวดที่ออกฤทธิ์ช้าและยาปรับเปลี่ยนโครงสร้างข้อหรือการดำเนินโรค (Symptomatic slow acting drugs and structure and disease - modifying osteoarthritis drugs) ได้แก่ กลูโคซามีน ชัลเฟต กรดไฮยาลูโรนิก และไดอะเซอริน มีรายงานการศึกษาการใช้ยากลุ่มดังกล่าวมากขึ้นเพื่อชะลอการทำลายกระดูกอ่อนให้ช้าลง ชะลอระยะเวลาในการผ่าตัด และเปลี่ยนข้อเข่าเทียม

สำหรับแนวทางการรักษาโดยวิธีไม่ใช้ยา ได้แก่ การบริหารกล้ามเนื้อ การให้ความรู้ และการผ่าตัด นอกจากนี้การให้ความรู้ คำแนะนำปรึกษาเกี่ยวกับโรค การรักษา และการปฏิบัติตัวทำให้ผู้ป่วยมีสุขภาพจิตที่ดีสามารถปรับตัวเข้ากับโรคที่เป็นอยู่ได้ดีขึ้น

ปัญหาที่สำคัญที่สุดในโรคข้อเสื่อมคือ อาการปวดและความสามารถในการใช้ข้อทำงานได้ลดลง ดังนั้นการรักษาโรคข้อเสื่อมให้ได้ผลดีและบรรลัวัตถุประสงค์จำเป็นต้องอาศัยความร่วมมือหลายฝ่าย ได้แก่ ผู้ป่วยซึ่งต้องปฏิบัติตามอย่างเหมาะสมตามคำแนะนำของแพทย์ รับประทานยา และติดตามการรักษาอย่างสม่ำเสมอ ซึ่งมีส่วนสำคัญในการรักษาผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม เพื่อให้ผลการรักษาที่ดีที่สุด

### 1.1.1 แนวทางการรักษาโรคข้อเสื่อมด้วยวิธีการไม่ใช้ยา (Non-pharmacological therapy)

แนวทางการรักษาโรคข้อเสื่อมด้วยวิธีการไม่ใช้ยา (7,13-14) ได้แก่ การให้ความรู้ (Patient education) เป็นสิ่งที่สำคัญมากในการดูแลผู้ป่วยทุกโรค การให้คำอธิบายเกี่ยวกับโรคข้อเสื่อม และสิ่ง que ผู้ป่วยควรปฏิบัติตน หรือหลีกเลี่ยงการกระทำกิจกรรมบางอย่าง ตลอดจนความร่วมมือในการรักษาอย่างสม่ำเสมอ และต่อเนื่องจะช่วยให้การรักษาได้ผลดียิ่งขึ้น ควรแนะนำวิธีการปฏิบัติตนที่เหมาะสม เช่น หลีกเลี่ยงการยกของหนัก การใช้ข้อทำงานอย่างหนัก หรืออิริยาบถที่ก่อให้เกิดแรงกดดันในข้อข้อเพิ่มขึ้น เช่นกรณีโรคข้อเข่าเสื่อม ควรหลีกเลี่ยงการนั่งพับเพียบ นั่งยอง ๆ หรือคุกเข่า เป็นต้น ในรายที่มีน้ำหนักมากควรพิจารณาลดน้ำหนัก การศึกษา Toda และคณะ (15) พบว่าผู้ป่วยที่สามารถลดน้ำหนักได้ 3.9 กิโลกรัมในระยะเวลา 6 สัปดาห์ สามารถทำให้อาการของข้อเข่าเสื่อมดีขึ้น นอกจากนี้ควรแนะนำให้ผู้ป่วยมีเจตคติที่ดีต่อโรคว่า ถึงแม้โรคข้อเสื่อมจะเป็นโรคที่ไม่สามารถรักษาให้หายขาด

ได้ แต่การปฏิบัติตัวที่เหมาะสมจะมีส่วนช่วยให้คุณภาพชีวิตผู้ป่วยดีขึ้นได้ นอกจากนี้การรักษาด้วยวิธีทางเวชศาสตร์ฟื้นฟู ซึ่งประกอบด้วย การใช้เครื่องทุ่นแรงในการทำงาน การใช้เครื่องช่วยพยุง เช่น การใช้ไม้เท้า (Cane) เครื่องช่วยเดิน (Walker) และการออกกำลังกาย (Exercise) จะช่วยเสริมสร้างความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ มีส่วนช่วยให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นได้

### 1.1.2 แนวทางการรักษาโรคข้อเสื่อมด้วยวิธีการใช้ยา

การรักษาโรคข้อเสื่อมด้วยวิธีการใช้ยา แบ่งกลุ่มยาตาม WHO (1994) (16) ได้แก่

**1.1.2.1 ยาที่มีคุณสมบัติรักษาตามอาการที่ออกฤทธิ์เร็ว (Symptomatic Rapid Acting Drugs in Osteoarthritis) (SYRADOA) ได้แก่** ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) ยาสเตียรอยด์ (Steroid) ยาระงับอาการปวดกลุ่มสารเสพติด (Narcotic analgesics) และยาพาราเซตามอล ผลการศึกษาพบว่า NSAIDs จะเริ่มออกฤทธิ์ในการระงับปวดได้เร็วในระยะเวลา 1-2 สัปดาห์ภายหลังจากได้รับยา (28)

**1.1.2.2 ยาที่มีคุณสมบัติรักษาตามอาการที่ออกฤทธิ์ช้า (Symptomatic Slow Acting Drugs in Osteoarthritis) (SYSADOA) ได้แก่** กรดไฮยาลูโรนิก ไตอะเซอริน และกลูโคซามีน ซัลเฟต ผลการศึกษาหลายการศึกษาพบว่าระยะเวลาออกฤทธิ์ของยาดังกล่าวค่อนข้างช้าใช้เวลาประมาณ 2-5 สัปดาห์ ยาจะมีฤทธิ์อยู่ได้นานเป็นระยะเวลา 4-12 เดือน (37,45) สำหรับยา กลูโคซามีน ซัลเฟตชนิดรับประทานเริ่มออกฤทธิ์ในการระงับปวดได้หลังจากได้รับยาในระยะเวลาประมาณสัปดาห์ที่ 4-6 (14)

**1.1.2.3 ยาที่มีคุณสมบัติปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค หรือโครงสร้างภายในข้อ (Disease Modifying Drug in Osteoarthritis) (DMOAD) ได้แก่** กรดไฮยาลูโรนิก ไตอะเซอริน และกลูโคซามีน ซัลเฟต

**1.1.2.1 ยาที่มีคุณสมบัติรักษาตามอาการที่ออกฤทธิ์เร็ว (Symptomatic Rapid Acting Drugs in Osteoarthritis)**

**1.1.2.1.1 ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs; NSAIDs)**

จากการที่พบว่าอาการปวดในโรคข้อเสื่อมส่วนหนึ่งเป็นผลจากเยื่อข้ออักเสบ (Synovitis) เยื่อหุ้มข้ออักเสบ (Capsulitis) และเอ็นบริเวณข้ออักเสบ และจากคุณสมบัติของยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ในการลดอาการปวด และการอักเสบ จึงมีการนำเอายากลุ่มนี้มาใช้ในการรักษาโรคข้อเสื่อม ในปัจจุบันพบว่ายาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์จะถูกนำมาใช้ในการระงับอาการปวดและการอักเสบในโรคข้อเสื่อมมากที่สุด (17)

NSAIDs เป็นกลุ่มยาที่ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไซโคลออกซีจีเนส-2 (Cyclooxygenase-2; COX-2) ทำให้ช่วยลดอาการปวด และอาการข้ออักเสบ แต่ไม่มีหลักฐานยืนยันว่าสามารถช่วยเปลี่ยนแปลงการดำเนินโรค อย่างไรก็ตาม ยากลุ่ม NSAIDs แต่ละชนิดมีผลต่อผู้ป่วยแต่ละรายแตกต่างกัน ดังนั้นอาการไม่พึงประสงค์จากยาแต่ละชนิดก็มีความแตกต่างกันด้วย อาการ

ไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย คือ ผลต่อระบบทางเดินอาหาร นอกจากนี้ยังเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบไต ผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด และผลต่อกระดูกอ่อน ดังนั้นการให้ยากลุ่ม NSAIDs ควรพิจารณาถึงความเหมาะสมของผู้ป่วยจาก ประสิทธิภาพของยา ความปลอดภัย ความทนของ ผู้ป่วยต่อการช้ยา และราคา ยา นอกจากนี้ควรมีการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ของยา ได้แก่ การตรวจนับเม็ดเลือดและเกล็ดเลือด การตรวจจุกจากระดูเลือดออกในทางเดินอาหาร และการตรวจการทำงานของตับและไต เป็นต้น

## ผลข้างเคียงของยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (Side effect)

### 1. ระบบทางเดินอาหาร (Gastrointestinal)

ผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดจากการใช้ยากลุ่ม NSAIDs ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม NSAIDs จะมีอุบัติการณ์เกิดแผลในกระเพาะอาหาร หรือกระเพาะอาหารทะลุสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาถึง 1.5 – 4 เท่า และอุบัติการณ์ที่เพิ่มขึ้นแปรตามอายุของผู้ป่วย และระยะเวลาที่ได้รับยา (18-19) นอกจากนี้ยังพบว่าอัตราเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงในระบบทางเดินอาหารในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมที่ได้รับยากลุ่ม NSAIDs เท่ากับ 7.3 / 1,000 ในระยะเวลา 1 ปี (18) และมีรายงานในสหรัฐอเมริกาพบว่าผู้ป่วยที่มีอายุ 65 ปี หรือมากกว่าต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล หรือเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงในระบบทางเดินอาหารสูงถึงประมาณร้อยละ 30 (20) ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนในระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ ผู้สูงอายุ การได้รับยาในปริมาณสูง การได้รับยาเป็นระยะเวลานาน มีประวัติแผลหรือมีเลือดออกในทางเดินอาหารนำมาก่อน การใช้ยากันการแข็งตัวของเลือด (Anticoagulant) การใช้ยา NSAIDs ร่วมกันมากกว่า 1 ชนิด การดื่มสุราหรือสูบบุหรี่ การใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วม และการมีโรคทางหัวใจร่วมด้วย (7,21-23)

ในปัจจุบันได้มีการค้นพบยาในกลุ่มที่ยับยั้งเอนไซม์ COX-2 มากแต่ยับยั้งเอนไซม์ COX-1 น้อย (COX-2 specific inhibitor) การศึกษาขนาดใหญ่ที่ใช้ผู้ป่วยมากกว่า 5,000 ราย พบว่ายา ดังกล่าวมีผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารน้อยกว่ายา NSAIDs ที่ใช้อยู่ทั่วไป โดยทำให้เกิดแผลหรือเลือดออกในทางเดินอาหารและกระเพาะอาหารทะลุน้อยกว่าอย่างชัดเจน (24)

### 2. ระบบไต (Renal)

ผลข้างเคียงทางระบบไตเป็นผลจากการที่ยากลุ่ม NSAIDs ไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ COX-1 และ COX-2 ที่ทำหน้าที่ควบคุมสมดุลการไหลเวียนของเลือดผ่านไต ทำหน้าที่ในการขับโปแตสเซียมออกจากร่างกาย ควบคุมการขับโซเดียมออกจากร่างกาย การยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ดังกล่าวเป็นผลให้มีการเก็บน้ำ โซเดียม และโปแตสเซียมในร่างกายมากขึ้น ทำให้ผู้ป่วยมีอาการบวม ความดันโลหิตเพิ่มขึ้น ระดับโปแตสเซียมในเลือดเพิ่มขึ้น ทำให้เกิด interstitial nephritis ได้ และในรายที่มีภาวะไตทำงานบกพร่องหรือได้รับยากลุ่ม NSAIDs เป็นเวลานานก็อาจทำให้เกิดไตวายได้ (25) ปัจจัยส่งเสริมการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม NSAIDs ได้แก่ มีโรคไตอยู่เดิม โรคความดันโลหิตสูง ภาวะหัวใจล้มเหลว โรคตับแข็ง ภาวะขาดน้ำ การได้รับยาขับปัสสาวะร่วม เป็นต้น ในผู้สูงอายุที่รับประทานยากลุ่ม NSAIDs เป็นประจำทุกวันจะมีอัตราเสี่ยงต่อภาวะไตทำงานบกพร่องเพิ่มขึ้นถึง 16 เท่า (26)

ถึงแม้ว่ายา NSAIDs ชนิดยับยั้งเอนไซม์ COX-2 จะมีผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารน้อยกว่า NSAIDs ที่ใช้อยู่ทั่วไปชัดเจน แต่หลักฐานในด้านความปลอดภัยต่อไตยังมีการศึกษาไม่มากพอ

### 3. ระบบหัวใจและหลอดเลือด (Cardiovascular)

ความสนใจผลของยาด้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ต่อการเกิดหลอดเลือดสมองหรือหัวใจอุดตันได้เริ่มขึ้นจากการศึกษาผลของยา rofecoxib ต่อการเกิดแผลในกระเพาะอาหารในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยพบว่าผู้ป่วยเสียชีวิตจากหลอดเลือดหัวใจอุดตันเพิ่มขึ้น ซึ่งกลไกการเกิดยังไม่สามารถอธิบายได้ชัดเจนว่าเกิดจากยาหรือการเกิดโดยบังเอิญ มีข้อบ่งชี้หลายประการ คือ การศึกษาดังกล่าวทำในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ซึ่งมีโอกาสเสียชีวิตจากโรคหัวใจสูงมากกว่าประชากรปกติ (27) นอกจากนี้จากการที่ยามีคุณสมบัติในการยับยั้งเอนไซม์ COX-2 มากกว่าเอนไซม์ COX-1 มากอาจทำให้ผลในการป้องกันเกร็ดเลือดจับตัวลดลง หรืออาจเป็นเพราะยาลดการสร้าง Prostaglandin I<sub>2</sub> ซึ่งมีคุณสมบัติในการขยายหลอดเลือดหัวใจ จึงเป็นผลให้หลอดเลือดหัวใจตีบตันง่ายขึ้น

### 4. ผลข้างเคียงอื่น ๆ (Others)

ผลข้างเคียงอื่น ๆ ของยาด้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ที่พบ ได้แก่ ระบบเลือด เช่น ภาวะซีดจากการขาดเหล็ก ภาวะซีดจากเม็ดเลือดแดงแตก เม็ดเลือดขาวต่ำ เกร็ดเลือดต่ำ เป็นต้น ระบบผิวหนัง เช่น ผื่นแพ้ยาซึ่งมีความรุนแรงได้ตั้งแต่ผื่นเล็กน้อย ไปจนถึงกระทั่งผิวหนังลอกทั่วตัว (Toxic epidermal necrolysis, Steven-Johnson syndrome, erythema multiforme) ระบบประสาท เช่น อาการปวดศีรษะ มีน้ตาใส อาการสับสน ระบบตับและน้ำดี เช่น ตับอักเสบ ระบบทางเดินหายใจ เช่น อาการหอบหืด และอาการปอดอักเสบ (28)

### 5. ผลของยาด้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ต่อกระดูกอ่อน (Effect of NSAIDs on cartilage)

การศึกษาผลของยากลุ่ม NSAIDs ต่อการช่วยป้องกันกระดูกอ่อนถูกทำลายหรือเพิ่มการทำลายกระดูกอ่อนยังไม่แน่ชัด จากการศึกษาทางห้องปฏิบัติการที่พบว่ายากลุ่ม NSAIDs สามารถลดการสร้าง cytokines ลดการหลั่งเอนไซม์ที่ย่อยสลายกระดูกอ่อน (Matrix-degrading protease) และลดการสร้างเมตาโบไลต์ของออกซิเจน (28-29) น่าจะเป็นตัวบ่งชี้ว่ายากลุ่ม NSAIDs ช่วยป้องกันการทำลายกระดูกอ่อนได้ แต่ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาในมนุษย์ที่มีการควบคุมอย่างดีที่แสดงว่ายากลุ่ม NSAIDs สามารถช่วยป้องกันการทำลายข้อได้ แต่กลับพบการศึกษาในห้องปฏิบัติการที่บ่งชี้ว่ายากลุ่ม NSAIDs สามารถลดการสร้าง proteoglycan ซึ่งอาจส่งเสริมการทำลายกระดูกอ่อน นอกจากนี้พบว่าสัตว์ทดลองที่ทำให้เกิดโรคข้อเสื่อมจะมีการลุกลามของโรคเร็วขึ้นเมื่อได้รับยา aspirin (28-31) และมีการศึกษาในมนุษย์พบว่ายา NSAIDs อาจมีส่วนส่งเสริมให้ข้อถูกทำลายมากขึ้น นอกจากนี้ยังมีการทดลองพบว่า PGE<sub>2</sub> มีผลต่อ metabolic bone turnover โดยปกติ osteoblast จะทำหน้าที่ผลิต PGE<sub>2</sub> แต่ PGE<sub>2</sub> เองก็มีผลต่อทั้ง osteoblast และ osteoclast มีการทดลองพบว่า PGE<sub>2</sub> สามารถกระตุ้น bone formation อย่างไรก็ตามหากกระตุ้นด้วย IL-1 จะมีผลทำให้ PGE<sub>2</sub> เพิ่มขึ้น ซึ่งมีผลต่อ

osteoclastic bone resorption มากขึ้นและกลไกนี้ถูกยับยั้งได้ด้วยยา indomethacin (28-29) แต่บทบาทของ selective COX-2 inhibitor ต่อ bone metabolism ยังไม่ทราบแน่ชัด

#### 1.1.2.1.2 ยาพาราเซตามอล

ยาพาราเซตามอล เป็นยาที่ถูกนำมาใช้รักษาอาการปวดเป็นระยะเวลานานแล้วโดยยามีประสิทธิผลในการบรรเทาอาการปวดที่ไม่รุนแรง หรืออาการปวดปานกลาง กลไกการออกฤทธิ์ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่พบว่าอาจเกี่ยวข้องกับการเพิ่ม pain threshold ที่สมอง โดยการยับยั้งกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับ nitric oxide และ substance P ยาถูกดูดซึมได้ดีจากระบบทางเดินอาหาร โดยระดับยาในเลือดจะสูงสุดในระยะเวลา 10–90 นาที ยาจะถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับและขับออกทางไต (7,28)

ยาพาราเซตามอลเป็นยาที่มีความปลอดภัยค่อนข้างสูง ขนาดที่ใช้ในคนปกติคือ 10-20 มก.ต่อกก. รับประทานทุก 4-6 ชม. ยาดังกล่าวถูกแนะนำโดย American College of Rheumatology (ACR) (11) และ European League of Association for Rheumatology (EULAR) (12) ให้ใช้เป็นยาขนานแรกในการบรรเทาอาการปวดเล็กน้อย หรือปานกลางในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม ขนาดที่แนะนำให้ใช้คือ 1,000 มก. รับประทานวันละ 3-4 ครั้ง ขนาดยาที่ต่ำกว่านี้อาจให้ผลการตอบสนองดีไม่เท่าที่ควร และการใช้ยาขนาดสูงกว่านี้อาจเพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการเกิดตับอักเสบ จึงควรระมัดระวังการใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติโรคตับ หรือดื่มสุรา ในรายที่อาการปวดไม่ตอบสนองภายหลังการได้รับยาไปเป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ ควรพิจารณาเปลี่ยนเป็นยาบรรเทาอาการปวดชนิดอื่น

การศึกษาในระยะยาวเป็นระยะเวลา 2 ปีของ William และคณะ (32) พบว่าการใช้ยาพาราเซตามอล ขนาด 2,600 มิลลิกรัมต่อวัน มีประสิทธิผลในการบรรเทาอาการปวด และเพิ่มการเคลื่อนไหวข้อได้ดีเท่ากับยา naproxen ขนาด 750 มิลลิกรัมต่อวัน นอกจากนี้พบว่าการใช้ยาพาราเซตามอลร่วมกับยา NSAIDs อาจลดปริมาณการใช้ยา NSAIDs ลงได้อีกด้วย

#### 1.1.2.1.3 ยาระงับอาการปวดกลุ่มสารเสพติด (Narcotic analgesics)

ในปัจจุบันได้เริ่มมีการศึกษามากขึ้น และพบว่ายาในกลุ่มนี้อาจจะมีที่ใช้นับผู้ป่วยที่มีอาการปวดจากโรคข้อ ได้แก่ โคเดอีน (Codeine) เป็นยาระงับปวดกลุ่มสารเสพติดที่ถูกนำมาใช้ในการบรรเทาอาการปวด ยาออกฤทธิ์ที่ opioid receptor ที่สมองส่วนกลาง ยาถูกนำมาใช้ในการระงับอาการปวดขนาดปานกลางถึงรุนแรงในโรคข้อเสื่อม โดยอาจใช้ในลักษณะเป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมยาระงับปวดอื่น ๆ นอกจากนั้นได้แก่ยาทรามาดอล (Tramadol) เป็นยาที่ออกฤทธิ์ในการบรรเทาอาการปวดผ่านระบบประสาทส่วนกลาง ตัวยามีคุณสมบัติเป็น  $\mu$ -opioid agonist และยับยั้ง norepinephrine และ serotonin re-uptake ยาสามารถบรรเทาอาการปวดปานกลางถึงอาการปวดรุนแรงได้ดี นอกจากนี้การใช้ยาในผู้ป่วยที่ยังคงมีอาการปวดข้ออยู่แม้ว่าจะได้รับยา NSAIDs ทำให้สามารถลดขนาดยา NSAIDs ได้ด้วย (7,28)

ผลข้างเคียงที่สำคัญ คือ อาการคลื่นไส้ อาเจียน ท้องผูก บัสสาวะไม่ออก อาการมีเหงื่อซึม และกดการหายใจ และเนื่องจากการใช้ยาเหล่านี้เป็นระยะเวลานานอาจก่อให้เกิดการติดยาและติดยาได้ ดังนั้นควรพิจารณาใช้ในรายที่จำเป็นเท่านั้น และการใช้ควรเริ่มที่ขนาดต่ำกว่าก่อนเสมอ

#### 1.1.2.1.4 ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดฉีดเข้าช่องข้อ (Intra-articular corticosteroids)

การฉีดยาชนิดนี้เข้าช่องข้อในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม มีการใช้อย่างกว้างขวางโดยมีรายงานการรักษาด้วยวิธีนี้มานานกว่า 50 ปี (33) ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ที่ใช้ฉีดเข้าช่องข้อนั้นมีทั้งชนิดที่ออกฤทธิ์สั้น เช่น ไฮโดรคอร์ติโซน อะซิเตต (Hydrocortisone acetate) และชนิดที่ออกฤทธิ์นาน เช่น เมทิลเพรดนิโซโลน (Methylprednisolone) ไตรแอมซิโนโลน เฮกซาโตไนด์ (Triamcinolone hexatonide) เป็นต้น ผลการสำรวจปริมาณการฉีดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เข้าช่องข้อของแพทย์รุมมาโตโลจิสต์ในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่า ความถี่ของการใช้ยาเป็นบางครั้ง พบสูงถึงร้อยละ 95 และใช้เป็นประจำบ่อย ๆ ร้อยละ 53 (34)

กลไกการออกฤทธิ์จากการฉีดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เข้าช่องข้อยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่จากการรักษาด้วยวิธีนี้สามารถลดความเจ็บปวดได้อย่างรวดเร็วน่าจะเป็นผลมาจากการลดการอักเสบโดยตรง ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์จะมีผลต่อตัวรับสเตียรอยด์ (Corticosteroid receptor) ที่อยู่บนนิวเคลียส และมีผลต่อการควบคุมอัตราการสร้างโปรตีนในเซลล์ โดยเฉพาะ T cell และ B cell ทำให้มีการทำงานเปลี่ยนแปลงไป ยายังสามารถลดการทำงานของเม็ดเลือดขาวชนิดอื่น ๆ ในการเคลื่อนตัวเข้าหาตำแหน่งที่มีการอักเสบ และลดการสร้างเอนไซม์ และซัยโตคายน์ นอกจากนี้ยายังมีผลในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ phospholipase A<sub>2</sub> จึงสามารถยับยั้งการสร้าง prostaglandin (35) สำหรับระยะเวลาในการออกฤทธิ์ (Time to onset of efficacy and carryover effect) จากการศึกษาลายการศึกษาพบว่าระยะเวลาออกฤทธิ์ของยาดังกล่าวค่อนข้างเร็วใช้เวลาประมาณ 24-48 ชั่วโมง ประสิทธิภาพสูงสุดภายในช่วง 1 สัปดาห์ โดยจะมีฤทธิ์อยู่ได้นานเป็นระยะเวลา 1-4 สัปดาห์ เท่านั้น (34-36)

รายงานเกี่ยวกับประสิทธิผลการรักษาโดยใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ฉีดเข้าช่องข้อในโรคข้อเสื่อมนั้น ในช่วงแรกมีรายงาน พบว่าการฉีดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เข้าช่องข้อสามารถลดอาการปวดข้อได้ร้อยละ 60-87 (33)

อาการไม่พึงประสงค์ในระยะยาว พบว่าการฉีดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เข้าช่องข้อหลายครั้ง จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการทำลายกระดูกอ่อนผิวข้อ เพราะผู้ป่วยจะมีการใช้ข้อเพิ่มขึ้นเนื่องจากไม่มีอาการปวด นอกจากนี้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เองก็สามารถทำลายกระดูกผิวข้อได้โดยตรง ดังนั้นหากจำเป็นต้องฉีดยาเข้าช่องข้อซ้ำควรทิ้งระยะห่างอย่างน้อย 4-6 เดือน นอกจากนี้ผู้ป่วยบางรายอาจเกิดการอักเสบเพิ่มขึ้นเนื่องจากผลึกยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ (Crystal steroid) เรียกว่า การอักเสบหลังการฉีดยาเข้าช่องข้อ (Post-injection flare) ซึ่งส่วนใหญ่มักไม่รุนแรง และเป็นเพียงชั่วคราว สามารถรักษาได้โดยการให้ยาระงับปวด และประคบเย็น (Cold compression) ส่วนการติดเชื้อในช่องข้อภายหลังการฉีดยานั้นพบได้น้อยหากฉีดยาด้วยวิธีปลอดเชื้อ (Aseptic technique) ดังนั้นในปัจจุบัน การฉีดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เข้าช่องข้อในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมนั้นเป็นที่ยอมรับโดย ACR (11) และ EULAR (12) ให้เป็นแนวทางการรักษาหนึ่งในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม โดย ACR แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมที่มีอาการปวดข้อเฉียบพลัน และมีการอักเสบ โดยแนะนำให้สูดน้ำในช่องข้อออกก่อนฉีดยาเสมอ

อาจฉีดยาเข้าช่องข้อเพียงอย่างเดียวหรือรักษาร่วมกับการให้ยา NSAIDs และไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมที่มีอาการปวดข้อคงที่เรื้อรัง

### 1.2.3.2 ยาระงับอาการปวดที่ออกฤทธิ์ช้า และยาปรับเปลี่ยนโครงสร้างข้อหรือการดำเนินโรค (Symptomatic slow-acting and Structure or Disease Modifying Drugs; DMOADs)

จากการที่ผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมเป็นผู้ป่วยที่พบได้มากที่สุดในโรคข้อ ดังนั้นการรักษาโรคนี้จึงเป็นเรื่องสำคัญมากในทางเวชปฏิบัติ ยาระงับปวดที่ใช้ในการรักษาไม่สามารถทำให้การเป็นโรคหยุดหรือชะลอได้ นอกจากนี้ยังมีผลข้างเคียงที่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วยโดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้สูงอายุ

อย่างไรก็ตามแพทย์ผู้รักษามักมุ่งหวังที่จะหายาที่สามารถชะลอ หรือหยุดยั้งการเป็นโรคเพื่อคงสภาพโครงสร้าง และการทำงานของข้อ ปัจจุบันจึงได้มีการค้นคว้าเกี่ยวกับบทบาทของกลุ่มยาระงับอาการปวดที่ออกฤทธิ์ช้า และยาปรับเปลี่ยนโครงสร้างข้อหรือการดำเนินโรค โดยเฉพาะอย่างยิ่งการมุ่งผลิตยาในกลุ่มนี้เพื่อให้การทำงานของข้อดีขึ้น ชะลอความหนาของกระดูกอ่อนไม่ให้ลดลง และทำให้อาการปวดลดลง ยากลุ่มดังกล่าวเป็นยาที่มีคุณสมบัติปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคหรือโครงสร้างภายในข้อ (7,14,16,30) (Disease-modifying anti-osteoarthritic drugs, DMOADs or structure-modifying antiosteoarthritic drugs) เป็นยาที่ออกฤทธิ์ช้า แต่สามารถป้องกันการเกิดข้อเสื่อมและช่วยชะลอการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างที่เป็นผลให้เกิดโรคได้ ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ ยาที่มีคุณสมบัติสามารถยับยั้งขบวนการสลายตัวของ proteoglycan และ collagen และกระตุ้นการสร้าง extracellular matrix ในกระดูกอ่อนนอกจากนี้ยากลุ่มดังกล่าวยังเป็นยาที่ออกฤทธิ์ช้าบรรเทาอาการปวดขัดตึงได้ แต่ออกฤทธิ์ประสิทธิผลในการบรรเทาอาการปวดได้ช้ากว่า และสามารถคงผลการรักษาอยู่ต่อไปแม้จะหยุดยาไปแล้ว (Carry over effect) ยาต่างๆ ในกลุ่มนี้กำลังเป็นที่สนใจและได้รับการศึกษาวิจัยกันอย่างกว้างขวางในปัจจุบัน ได้แก่ กรดไฮยาลูโรนิก กลูโคซามีน ซัลเฟต คอนดรอยติน ซัลเฟต และ ไตอะเซอริน เป็นต้น

#### 1.1.3. การผ่าตัดข้อ

โรคข้อเข่าเสื่อมในระยะท้ายที่มีการทำลายกระดูกอ่อนไปมากอาจจำเป็นต้องให้การรักษาโดยการผ่าตัด แก้ไขชีวกลศาสตร์ของข้อ หรือเปลี่ยนข้อเทียม (Total joint replacement) พบว่าได้ผลดีแต่มีราคาค่อนข้างแพง ซึ่งปัจจุบันค่าข้อเทียมอยู่ระหว่าง 60,000 ถึง 80,000 บาท โดยยังไม่รวมอุปกรณ์การใช้ห้องผ่าตัดและค่าใช้จ่ายอื่น ๆ (66) ซึ่งการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าเทียมทั้งหมด (Total knee arthroplasty , TKA) เหมาะกับผู้ป่วยสูงอายุที่มีอาการปวดข้อเข่ามาก และสูญเสียความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันอย่างปกติ แม้จะได้รับการรักษาด้วยวิธีอื่นรักษา โดยทั่วไปนิยมทำในผู้ป่วยสูงอายุ มักจะได้ผลดีหลายประการเนื่องจากสามารถลดอาการปวดได้เร็ว สามารถเพิ่มประสิทธิผลทำให้เหยียดเข้าได้ตรง และงอเข้าได้ดีแต่การทำการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าเทียมทั้งหมด ก็อาจมีปัญหากเกิดขึ้นหลายประการ เช่น ปัญหาการอักเสบติดเชื้อ ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 1 และถือว่าเป็นปัญหาที่ร้ายแรงมาก หรืออาจเกิดปัญหาข้อเข่าหลวมหลุดต้องทำการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเทียมใหม่ (38) นอกจากนี้ยังต้องดำเนินการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าเทียมซ้ำทุก ๆ 5-10 ปี

## 2. ยากรดไฮยาลูโรนิก ชนิดฉีดเข้าช่องข้อในโรคข้อเสื่อม

ในปัจจุบันมีการนำเอากรดไฮยาลูโรนิกมาใช้ในการรักษาอาการปวดข้อในโรคข้อเสื่อมโดยการฉีดเข้าช่องข้อ สาร hyaluronic acid เป็นสารที่มีความหนืดสูงทำให้เรียกวิธีการรักษาที่ว่า การทดแทนน้ำไขข้อ (Viscosupplementation) โดยมีจุดประสงค์ (34,39) เพื่อบรรเทาอาการปวดข้อ และเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานข้อ โดยแก้ไขความผิดปกติทางชีวภาพ (Biology) และทางกลศาสตร์ (Mechanic) ของน้ำไขข้อในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม นอกจากนั้นยังมีจุดประสงค์เพื่อลดปริมาณการฉีดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เข้าช่องข้อซ้ำ (34-35) และลดปริมาณการใช้ยา NSAIDs ที่อาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

Hyaluronic acid เป็น glycosaminoglycan ที่สร้างจากเซลล์กระดูกอ่อน (Chondocyte) เซลล์เยื่อข้อ (Synovinocyte) และเซลล์ไฟโบรบลาสต์ (Fibroblast) เป็นสาร polysaccharide ที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูง สร้างมาจาก disaccharide ประกอบด้วย N-acetyl glucosamine และ glucuronic acid น้ำไขข้อและกระดูกอ่อนมีข้อบริเวณ 1-2 มกม. จากพื้นผิวชั้นบนมี hyaluronic acid เป็นสารประกอบหลัก hyaluronic acid มีน้ำหนักโมเลกุล  $4-5 \times 10^6$  daltons และมีความเข้มข้น 2.5-4 มก./มล. hyaluronic acid จะซึมผ่านกระดูกอ่อนผิวข้อและแทรกอยู่ระหว่างช่องว่างระหว่างเซลล์ โดยยามีคุณสมบัติแตกต่างกันในแรงเสียดสีที่ต่างกัน ในสภาวะที่มีแรงเสียดสีต่ำจะมีความหนืดสูงแต่จะมีความยืดหยุ่นต่ำ ส่วนในสภาวะที่มีแรงเสียดสีสูงจะมีความยืดหยุ่นสูง ดังนั้น hyaluronic acid จึงทำหน้าที่เป็นสารหล่อลื่น (Lubricants) ขณะที่ข้อมีการเคลื่อนไหวช้า ๆ และทำหน้าที่ช่วยรับน้ำหนัก (Shock absorbers) ในขณะที่มีการเคลื่อนไหวเร็ว ๆ

ในน้ำไขข้อผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม hyaluronic acid จะมีน้ำหนักโมเลกุลลดลงเหลือ  $0.2 \times 10^6$  daltons และมีความเข้มข้นลดลง ทำให้น้ำไขข้อมีความยืดหยุ่นและความหนืดลดลง (40-44) ทำให้คุณสมบัติการหล่อลื่นและการรับน้ำหนักลดลง ส่งผลให้กระดูกอ่อนผิวข้อต้องรับน้ำหนักมากขึ้นและเกิดบาดเจ็บได้ง่าย (5,7)

hyaluronic acid ที่ใช้ในการรักษาโรคข้อเสื่อมในปัจจุบันแบ่งออกเป็น 2 ชนิดใหญ่ ๆ คือ ชนิดที่มีน้ำหนักโมเลกุลน้อย (น้ำหนักโมเลกุล  $0.5-2 \times 10^6$  daltons) และชนิดที่มีน้ำหนักโมเลกุลมาก (น้ำหนักโมเลกุล  $6 \times 10^6$  daltons) เตรียมมาจากสัตว์ปีกประเภทไก่ หรือแบคทีเรีย โดยคุณสมบัติของ hyaluronic acid ทั้ง 2 ชนิดมีลักษณะที่คล้ายกัน และต่างกันดังรายละเอียดตามตารางที่ 1

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## ตารางที่ 1 ชื่อทางการค้าและน้ำหนักโมเลกุลของกรดไฮยาลูโรนิก

ชื่อการค้า (Trade name)	บริษัท และ ประเทศที่ผลิต(Manufacturer)	น้ำหนักโมเลกุล (Molecular weight) ดาลตัน (Daltons)	จำนวนครั้งที่ ฉีด (Injections)
Arzt®	Seikagaku (Japan)	600,000-1,200,000	3-5
Adant®	Meiji Seika (Japan)	600,000-1,200,000	5
Healon®	Biotrics (USA)	2,000,000	2
Hyalgan®	Fidia (Italy)	500,000-730,000	3-5
Synvisc®	Genzyme (USA)	7,000,000	3
Go-on®	Rotta (Italy)	800,000-1,200,000	3-5
Orthovisc®	Anika (USA)	1,700,000-2,000,000	3

ความแตกต่างของน้ำหนักโมเลกุล จากการศึกษานี้ของ Weiss C และคณะ (46) พบว่าน้ำหนักโมเลกุลยิ่งมากก็ยิ่งมีประสิทธิภาพมากพร้อมกับมีฤทธิ์ที่ยาวนานกว่า แต่ Aviad และ Haupt พบว่าความเข้มข้นของ hyaluronic acid มีความสำคัญมากกว่าน้ำหนักโมเลกุล (43)

### 2.1 กลไกการออกฤทธิ์ในโรคข้อเสื่อม

#### 2.1.1 เกสัชวิทยาของยากรดไฮยาลูโรนิก

โรคข้อเข่าเสื่อมเป็นโรคที่เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะทุพพลภาพในผู้ป่วยสูงอายุ ปัจจุบันได้มีการศึกษาถึงแนวทางการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อมโดย American College of Rheumatology (ACR) (11) และ European League Against Rheumatism (EULAR) (12) โดย ACR จึงได้แนะนำให้รักษาด้วยวิธีการฉีดยา hyaluronic acid เข้าช่องข้อในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาโดยวิธีการรักษาโดยไม่ใช้ยา การรับประทานยาแก้ปวดทั่วไป หรือในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้หรือผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียงจากการใช้ยา NSAIDs ในขณะเดียวกัน EULAR ได้แนะนำว่าการใช้ยาอาจมีประสิทธิผลในผู้ป่วยข้อเข่าเสื่อมได้เช่นกัน แต่ผลการศึกษาที่ผ่านมายังมีค่อนข้างน้อย และยังไม่แน่ชัดแนวทางการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อมโดยวิธีการใช้ยา ประกอบด้วย กลุ่มยาที่บรรเทาอาการที่ออกฤทธิ์เร็ว และช้า กลุ่มยาที่ออกฤทธิ์ปรับเปลี่ยนโครงสร้างข้อ ซึ่งรูปแบบของยาทั้ง 2 กลุ่ม คือ ยาในรูปแบบยารับประทาน ยาฉีดเข้าช่องข้อ และยาทาเฉพาะที่ ซึ่งกำลังได้รับความสนใจและการศึกษาเพิ่มขึ้นมากในปัจจุบัน (30,47-48)

แนวทางการปฏิบัติการรักษาโดยวิธีการฉีดยาเข้าช่องข้อเริ่มต้นตั้งแต่ปี ค.ศ. 1938 (49) เช่น คอร์ติโคสเตียรอยด์ (Corticosteroid) กรดไฮยาลูโรนิก เป็นต้น

ในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมจะพบการเปลี่ยนแปลงลดลงของน้ำหนักโมเลกุลและความเข้มข้นของ hyaluronic acid สำหรับคุณสมบัติทางกายภาพและคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของยาดังกล่าวได้รับการศึกษาอย่างมากในปัจจุบัน (40-44)

แนวคิดของการริเริ่มใช้สารทดแทนน้ำไขข้อ (45-46) (Viscosupplement) ซึ่งได้มีการศึกษาถึงกลไกการออกฤทธิ์ของ hyaluronic acid แต่ยังไม่สามารถอธิบายได้ถึงกลไกของยาที่ทำให้เกิดประโยชน์และผลการรักษาที่พบในระยะยาว เนื่องจากยาดังกล่าวมีคุณสมบัติทาง biological ที่ค่อนข้างซับซ้อน

นอกจากนี้ยังมีสมมุติฐานที่ว่า hyaluronic acid ที่มีความเข้มข้นสูง อาจเป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อประสิทธิภาพในการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อม Aviad และ Houpt พบว่า ความเข้มข้นของ hyaluronic acid มีความสำคัญมากกว่าน้ำหนักโมเลกุล (Molecular weight) และการศึกษาเมื่อเร็ว ๆ นี้ พบว่า ไม่มีหลักฐานทางคลินิกที่สนับสนุนว่า ประโยชน์ของการใช้ยา hyaluronic acid ในการรักษาข้อเข่าเสื่อม ไม่มีความเกี่ยวข้องกับน้ำหนักโมเลกุลของยา (40,43)

การศึกษาแรกเกี่ยวกับ hyaluronic acid ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมได้ทำการศึกษาในช่วงต้น ๆ ของค.ศ. 1970 โดย Rydell และ Balasz (39) การศึกษาผลการรักษาของยา hyaluronic acid ทางคลินิกในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมที่ผ่านมามีทั้งหมดหลายการศึกษา ในช่วง 25 ปีที่ผ่านมา โดยมีการเลือกใช้ hyaluronic acid ในรูปแบบที่แตกต่างกันออกไป

### 2.1.2 ฤทธิ์รักษาคุณสมบัติรีโอลอจิก (Rheologic properties)

ยากรดไฮยาลูโรนิกจะมีฤทธิ์รักษาคุณสมบัติรีโอลอจิก (Rheologic properties) เป็นคุณสมบัติการยืดหยุ่น (Elasticity) และความหนืด (Viscosity) ของน้ำไขข้อ ดังนั้น hyaluronic acid ทำหน้าที่เป็นสารหล่อลื่น (Lubricants) ขณะที่ข้อมีการเคลื่อนไหวช้า ๆ และทำหน้าที่ช่วยรับน้ำหนัก (Shock absorbers) ในขณะที่มีการเคลื่อนไหวเร็ว ๆ ซึ่งกลไกนี้ระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของยาน่าจะมีระยะเวลาเท่ากับอายุของ hyaluronic acid ที่ฉีดเข้าไป เนื่องจากพบว่า hyaluronic acid ที่ฉีดเข้าไปในข้อมีอายุสั้นมาก คือมีระยะเวลาครึ่งชีวิต 1.5 วัน ดังนั้นจึงเชื่อว่าน่าจะมีกลไกการออกฤทธิ์อื่นร่วมด้วย สำหรับระยะเวลาในการออกฤทธิ์ (Time to onset of efficacy and carry over effect) การศึกษาหลายการศึกษาพบว่าระยะเวลาออกฤทธิ์ของยาดังกล่าวค่อนข้างช้าใช้เวลาประมาณ 2-5 สัปดาห์ โดยจะมีฤทธิ์อยู่ได้นานเป็นระยะเวลา 4-12 เดือน (38,45)

### 2.1.3 ฤทธิ์ลดการอักเสบ (Anti-inflammatory effect)

จากการศึกษาของ Balasz (39) พบว่ายาน hyaluronic acid ที่ฉีดเข้าข้อข้อมีคุณสมบัติลดการเคลื่อนไหว และการกิน (Phagocytosis) ของเม็ดเลือดขาว รวมทั้งลดระดับพลาสมาแกลนดิน (Prostaglandin E<sub>2</sub>) และไซคลิก เอ เอ็ม พี (Cyclic AMP) ในน้ำไขข้อ ดังนั้นยาจึงมีคุณสมบัติช่วยลดการอักเสบ ซึ่งภายหลังมีการศึกษาแบบสุ่มที่มีการควบคุมเปรียบเทียบการฉีด hyaluronic acid เทียบกับยาหลอก พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ hyaluronic acid มีอาการปวดข้อเข่าลดลงมากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีน้ำในข้อข้อ (Joint effusion) ลดลงมากกว่า เมื่อเจาะน้ำไขข้อไปตรวจ

พบว่าน้ำไขข้อจากผู้ป่วยที่ได้รับ hyaluronic acid มีจำนวนเม็ดเลือดขาวลดลง ในขณะที่กลุ่มยาหลอก มีมีจำนวนเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้น

#### 2.1.4 ฤทธิ์การลดการรับความเจ็บปวด (Anti-nociceptive) (14,35)

เชื่อว่า hyaluronic acid สามารถเข้าไปจับกับปลายประสาทรับความเจ็บปวด จึงขวางกั้นการส่งกระแสไฟฟ้าของเส้นประสาทนั้น ๆ เป็นผลให้มีคุณสมบัติลดความเจ็บปวดได้ (45) ซึ่งมีหลักฐานว่า hyaluronic acid มีผลต่อกระบวนการลดการอักเสบและอาการปวดโดยมีผลต่อตัวรับบนผิวเซลล์ (Cell receptor) มีผลในการทำให้เซลล์กระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์เยื่อข้อ ลดการหลั่งสาร bradykinin ที่ทำให้เกิดอาการปวด โดย hyaluronic acid อาจจับกับสารที่ทำให้เกิดอาการปวดและกำจัดออกจากน้ำไขข้อทางท่อน้ำเหลือง สิ่งเหล่านี้อาจมีส่วนทำให้กระตุ้นการยับยั้งการปล่อยของ hyaluronic acid จะจับกับตัวรับเฉพาะ (Specific receptors) ที่อยู่บนเยื่อข้อ คือ CD44 hyaluronic acid receptors และ receptor for hyaluronate-mediate motility ซึ่งพบได้ในเซลล์ต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเกิดข้อเสื่อม การจับเซลล์ทำให้เกิด intracellular signal ต่าง ๆ ซึ่งมีผลต่อการทำงานของเซลล์ การเคลื่อนย้ายของเซลล์ การแบ่งตัวของเซลล์ endocytosis และลดการแบ่งตัวของเยื่อข้อ นอกจากนี้ยังมีผลต่อการทำงานของเซลล์ในหลอดเลือด ซึ่งผลต่อโรคข้อเสื่อม เช่น PGE<sub>2</sub> ที่เกิดจากการกระตุ้น IL-1 ต่อต้านการทำลาย proteoglycan hyaluronic acid ยังมีผลทั้งโดยตรงและโดยอ้อมกับสาร substance P ซึ่งเกี่ยวข้องกับอาการปวดด้วย

#### 2.1.5 ฤทธิ์กระตุ้นการสร้าง hyaluronic acid จากเซลล์ภายในข้อให้ใกล้เคียงปกติ

จากการศึกษาในหลอดทดลองโดยการนำ hyaluronic acid น้ำหนักโมเลกุลน้อยเติมลงไป ในเซลล์กระตุ้นที่เลี้ยงไว้ พบว่าเซลล์เหล่านั้นมีการสร้างสาร proteoglycan มากขึ้น

### 2.2 ผลการรักษาทางคลินิก

#### 2.2.1 ผลการรักษาทางคลินิกของยากรดไฮยาลูโรนิก

การศึกษาทางคลินิกถึงประสิทธิผลการรักษาของยา hyaluronic acid เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมยาหลอก

การศึกษาประสิทธิผลการรักษาของยา hyaluronic acid เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมยาหลอก ในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมมีทั้งหมด 17 การศึกษา (38,51-66,99) ดังแสดงในตารางที่ 2 โดยการศึกษาทั้งหมดมีรูปแบบเป็นแบบ parallel และ randomized design ซึ่ง 2 การศึกษาแรกเป็นการศึกษาแบบปลายปิดหนึ่งด้าน (Single-blind randomization) และ 12 การศึกษาเป็นการศึกษาแบบปลายปิดสองด้าน (Double-blind randomization) และ 3 การศึกษาเป็นการศึกษาแบบปลายเปิด (Open trial) ดังแสดงในตารางที่ 2

การศึกษาแรก Bragantini และคณะ (51) ปีค.ศ. 1987 ได้ทำการศึกษาแบบปลายปิดหนึ่งด้าน ในผู้ป่วยข้อเข่าเสื่อมจำนวน 55 ราย โดยทำการศึกษาเปรียบเทียบถึงประสิทธิผลของ hyaluronic acid ขนาด 20 มิลลิกรัมและ 40 มิลลิกรัมกับยาหลอก จำนวน 5 ครั้ง เป็นระยะเวลา 5 สัปดาห์ และติดตามผลเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ พบว่า ผู้ป่วยมีอาการปวดขณะพัก และอาการปวดขณะเดินดีขึ้น

แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกในสัปดาห์ที่ 3 และอาการยังคงดีขึ้นตลอดการติดตามผลการรักษา นอกจากนี้ยังไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญจากการใช้ยาทั้ง 2 ขนาด Grecomoro และคณะ (52) ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบถึงประสิทธิผลของ hyaluronic acid ขนาด 40 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยจำนวน 34 ราย จำนวน 3 ครั้งเป็นระยะเวลา 3 สัปดาห์ และติดตามผลเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา hyaluronic acid มีอาการปวดขณะพัก ขณะเดินดีขึ้นเริ่มตั้งแต่สัปดาห์ที่ 3 แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก

การศึกษาแบบปลายปิดแบบสองด้านโดยทำการศึกษาในผู้ป่วยข้อเข่าเสื่อม 63 ราย โดยทำการศึกษาเปรียบเทียบถึงประสิทธิผลของ hyaluronic acid กับยาหลอก จำนวน 11 ครั้ง เป็นระยะเวลา 11 สัปดาห์ และติดตามผลเป็นระยะเวลา 23 สัปดาห์โดย Dixon และคณะ (53) พบว่ากลุ่มที่ได้รับ hyaluronic acid สามารถลดอาการปวดได้เมื่อประเมินด้วย Visual Analog Scale การทำงานของข้อในการทำงานชีวิตประจำวันแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกได้ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 5 จนถึงสิ้นสุดการศึกษา

Dougados และคณะ (54) ทำการศึกษาทางคลินิกแบบปลายปิดด้านเดียว ในผู้ป่วยข้อเข่าเสื่อมจำนวน 110 ราย และพบน้ำในข้อ (Effusion) โดยทำการศึกษาเปรียบเทียบถึงประสิทธิผลของ hyaluronic acid กับยาหลอก จำนวน 4 ครั้ง เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ และติดตามผลเป็นระยะเวลา 52 สัปดาห์ พบว่า จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับ hyaluronic acid ตรวจไม่พบปริมาณน้ำในข้ออีกต่อไปมากกว่าจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คิดเป็นร้อยละ 61 และร้อยละ 41 ตามลำดับ ( $p=0.026$ ) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ hyaluronic acid มีอาการปวดลดลงและการทำงานของข้อดีขึ้นเมื่อประเมินด้วย Lequesne algofunctional index score และผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ hyaluronic acid มีความต้องการยานีโคติโคสเตียรอยด์เพื่อลดอาการปวดและอาการอักเสบน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.019$ )

Graf และคณะ (55) ศึกษาในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมจำนวน 60 ราย เปรียบเทียบประสิทธิผลของยา hyaluronic acid กับยาหลอก ทำการศึกษาแบบ randomized, placebo – controlled, parallel group ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม พบว่าประสิทธิผลในการลดอาการปวดของยา hyaluronic acid ดีกว่ายาหลอกแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Henderson และคณะ (56) ได้ทำการศึกษาแบบปลายปิดสองด้าน ในผู้ป่วยข้อเข่าเสื่อมจำนวน 91 ราย โดยทำการศึกษาเปรียบเทียบถึงประสิทธิผลของ hyaluronic acid กับยาหลอก จำนวน 5 ครั้ง เป็นระยะเวลา 5 สัปดาห์ และติดตามผลเป็นระยะเวลา 20 สัปดาห์ พบว่า ผู้ป่วยไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในการลดอาการปวดเมื่อประเมินด้วย Visual Analog Scale scores และจำนวนยาเม็ดแก้ปวดที่รับประทาน ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ hyaluronic acid กับยาหลอกแต่เนื่องจากการศึกษาดังกล่าวมีผู้ป่วยประมาณ 35 ราย คิดเป็นร้อยละ 38 ไม่มาติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่องจนครบ

Adams และคณะ (57) ศึกษาในผู้ป่วยที่มีข้อเข่าเสื่อม จำนวน 102 ราย เพื่อเปรียบเทียบฤทธิ์ของ hyaluronic acid กับยาหลอก โดยใช้ hyaluronic acid ชนิดเดี่ยว หรือใช้ร่วมกับ NSAIDs ทำการศึกษาแบบ randomized, double blind, placebo – controlled เป็นระยะเวลานาน 180 วัน

พบว่ายา hyaluronic acid ให้ประสิทธิผลในการบรรเทาอาการของผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมได้ดีกว่า NSAIDs และพบว่าการใช้ยา hyaluronic acid ร่วมกับ NSAIDs จะให้ผลการรักษาในการรักษาระยะยาวได้ดีกว่า โดยพบว่าอาการที่ดีขึ้นจะอยู่ได้นาน 6 เดือน ถึงแม้ว่ายา hyaluronic acid จะหายไปจากข้อภายหลังจากใช้ยา 7-14 วัน

Formiguera และคณะ (58) ได้ทำการศึกษาแบบปลายปิดสองด้าน ในผู้ป่วยข้อเข่าเสื่อมจำนวน 36 ราย โดยทำการศึกษาเปรียบเทียบถึงประสิทธิผลของ hyaluronic acid กับยาหลอกจำนวน 5 ครั้ง เป็นระยะเวลา 5 สัปดาห์ และติดตามผลเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ พบว่า ผู้ป่วยมีอาการปวดขณะพัก อาการปวดขณะกด และอาการปวดเวลาเคลื่อนไหวข้อดีขึ้นแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก ตั้งแต่วันที่ 90

จากการศึกษาแบบย้อนหลัง (Retrospective) ของ Lussier A. และคณะ (59) ศึกษาติดตามประสิทธิผลของการตอบสนองผลของการรักษาของยา hyaluronic acid ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมจำนวน 336 รายโดยแพทย์ชาวแคนาดาเป็นระยะเวลา 2.5 ปี พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาส่วนใหญ่มีระดับความรุนแรงของโรคตามภาพถ่ายรังสีวิทยาอยู่ในระดับเกรด 2 และเกรด 3 คิดเป็นร้อยละ 31 และ 41 ตามลำดับ จากการติดตามผลการตอบสนองต่อยา พบว่าผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นร้อยละ 77 ของผู้ป่วยทั้งหมด และพบว่าการตอบสนองได้ดีในผู้ป่วยที่มีระดับความรุนแรงของโรคอยู่ในเกรด 2 และ 3 คิดเป็นร้อยละ 72 และ 75 ตามลำดับ

อย่างไรก็ตาม การศึกษาของ Lohmander และคณะ (60) ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของยา hyaluronic acid กับยาหลอก ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม จำนวน 240 ราย พบว่าประสิทธิผลในการลดอาการปวดของยา hyaluronic acid และยาหลอกไม่แตกต่างกันระหว่างยาทั้งสองกลุ่ม

Altman และคณะ (62) ได้ทำการศึกษาแบบปลายปิดสองด้าน โดยปิดผู้สังเกต (Masked-observer) ในผู้ป่วยข้อเข่าเสื่อมจำนวน 495 ราย โดยทำการศึกษาเปรียบเทียบถึงประสิทธิผลของ hyaluronic acid กับยาหลอก และยานาพรอกเซน จำนวน 5 ครั้ง เป็นระยะเวลา 5 สัปดาห์ และติดตามผลเป็นระยะเวลา 26 สัปดาห์ พบว่า ผู้ป่วยมีอาการปวดขณะเดินเป็นระยะทาง 50 ฟุต ( $p < 0.005$ ) อาการปวดเมื่อใช้แบบประเมินสุขภาพ WOMAC Score ( $p = 0.041$ ) ความสามารถในการงานในชีวิตประจำวันเมื่อใช้แบบประเมินสุขภาพ WOMAC Score ( $p = 0.047$ ) ในสัปดาห์ที่ 26 พบว่าไม่พบอาการปวดอีกต่อไปในผู้ป่วยที่ได้รับยา hyaluronic acid ยาหลอก และยานาพรอกเซน คิดเป็นร้อยละ 47.6 ร้อยละ 33.1 ( $p = 0.039$ ) และ ร้อยละ 38.9 ( $p = 0.022$ ) ตามลำดับ สำหรับการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ hyaluronic acid เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับนาพรอกเซน ซึ่งมีผู้ป่วยจำนวน 14 รายที่ต้องออกจากการศึกษาเนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารในกลุ่มที่ได้รับ naproxen

Huskisson และ Donnelly (64) ได้ทำการศึกษาแบบปลายปิดสองด้าน โดยปิดผู้สังเกต (masked-observer) ในผู้ป่วยข้อเข่าเสื่อมจำนวน 100 ราย โดยทำการศึกษาเปรียบเทียบถึงประสิทธิผลของ hyaluronic acid กับยาหลอก จำนวน 5 ครั้ง เป็นระยะเวลา 5 สัปดาห์ และติดตามผลเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ พบว่า ผู้ป่วยมีอาการปวดขณะเดินเมื่อประเมินด้วย Visual Analog

Scale และการทำงานของข้อ เมื่อประเมินด้วย Lequesne index ดีขึ้นตั้งแต่ สัปดาห์ที่ 5 จนถึง 6 เดือน แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับยาหลอก ( $p=0.0087$  และ  $p=0.0049$  ตามลำดับ)

Bunyaratavej และคณะ (65) ทำการศึกษาวิจัยร่วมระหว่างประเทศไทย ฮังกง และมาเลเซีย ในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม จำนวน 49 ราย เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของยา hyaluronic acid กับยาหลอก ทำการศึกษาแบบ randomized, double blind, placebo – controlled, parallel group โดยการฉีดยา hyaluronic acid เข้าข้อ 2 มิลลิลิตร ต่อสัปดาห์ รวม 4 ครั้ง เปรียบเทียบกับกลุ่มยาหลอกโดยใช้ น้ำเกลือ 2 มิลลิลิตร พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ hyaluronic acid อาการปวดเข่าลดลงและการเคลื่อนไหวคล่องขึ้น ตั้งแต่วันที่ 49 แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.01$ ) เมื่อครบ 3 เดือนกลุ่มที่ได้รับ hyaluronic acid อาการดีขึ้นชัดเจนเกือบปกติแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.03$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

Wikakul และคณะ (66) ทำการศึกษาในผู้ป่วยคนไทยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคข้อเข่าเสื่อม จำนวน 39 ราย เพื่อติดตามประสิทธิผลของยา hyaluronic acid ทำการศึกษาแบบ open trial โดยการฉีดยา hyaluronic acid เข้าข้อ 2.5 มิลลิลิตร ต่อสัปดาห์ รวม 5 ครั้ง พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ hyaluronic acid อาการปวดเข่าลดลงโดยพบว่าผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นอยู่ในกลุ่ม much improved (ผู้ป่วยไม่มีอาการปวด และไม่จำเป็นต้องใช้ยาแก้ปวด) และกลุ่ม improved (มีอาการปวดอยู่บ้าง และใช้พาราเซตามอล ก็สามารถควบคุมอาการอยู่ได้) รวมคิดเป็นร้อยละ 72 เมื่อครบ 6 เดือน

Day และคณะ (99) ได้ทำการศึกษาแบบปลายปิดสองด้านในผู้ป่วยข้อเข่าเสื่อมจำนวน 240 ราย โดยทำการศึกษาเปรียบเทียบถึงประสิทธิผลของ hyaluronic acid กับยาหลอก จำนวน 5 ครั้ง เป็นระยะเวลา 5 สัปดาห์ และติดตามผลเป็นระยะเวลา 18 สัปดาห์ พบว่า ประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการปวดและเพิ่มการเคลื่อนไหวของข้อแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับยาหลอก

จากการศึกษาข้อมูลทางคลินิกที่ผ่านมา ในปัจจุบัน ACR guideline (11) และ EULAR recommendation (12) ได้กำหนดไว้ให้การรักษา hyaluronic acid ให้เป็นแนวทางการรักษาด้วยยาในการรักษาข้อเข่าเสื่อม โดยมีหลักฐานที่ใช้สนับสนุนถึงประสิทธิผลของ hyaluronic acid ในการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อมทั้งในด้านประสิทธิผลในการลดอาการปวดและเพิ่มความสามารถในการทำงานของข้อ

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2 ผลการศึกษาทางคลินิกของยากรดไฮยาลูโรนิกเปรียบเทียบกับยาหลอก

ผู้วิจัย	ปีที่ตีพิมพ์	จำนวนผู้ป่วย	ระยะเวลาที่ศึกษา	รูปแบบการศึกษา	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	ตัวชี้วัดเกณฑ์การประเมิน	ผลการศึกษา
1. Bragantini และคณะ (51)	1987	55	8 สัปดาห์	SB,RCT, Paralleled Placebo-controlled Prospective	กรดไฮยาลูโรนิก (Hyalgan®), HA 5-7.3 x10 <sup>5</sup> ) 20 mg / 2 ml 3 สัปดาห์ กรดไฮยาลูโรนิก (Hyalgan®), HA 5-7.3 x10 <sup>5</sup> ) 40 mg / 2 ml 3 สัปดาห์	ยาหลอก (สารละลาย น้ำเกลือ 0.9%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>อาการปวดขณะพัก ประเมินด้วยVAS</li> <li>อาการปวดขณะเดิน</li> <li>อาการปวดขณะลงน้ำหนัก</li> <li>การประเมินอาการโดยรวม</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HA ทั้งขนาด 20 mg และ 40 mg มีประสิทธิผลในการลดอาการปวดและเพิ่มความสามารถในการเคลื่อนไหวข้อดีกว่ายาหลอกแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่สัปดาห์ที่ 3-สัปดาห์ที่ 12</li> <li>ไม่พบความแตกต่างระหว่างการใช้ยา HA ทั้งสองขนาด</li> </ul>
2. Grecomoro และคณะ (52)	1987	32	8 สัปดาห์	DB,RCT, Paralleled Placebo-controlled Prospective	กรดไฮยาลูโรนิก (Hyalgan®), HA 5-7.3 x10 <sup>5</sup> ) 20 mg/2 ml 3 สัปดาห์	ยาหลอก (สารละลาย บัฟเฟอร์)	<ul style="list-style-type: none"> <li>อาการปวดขณะพัก ประเมินด้วย VAS</li> <li>การประเมินประสิทธิผลการรักษาโดยผู้ป่วย</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HA มีประสิทธิผลในการลดอาการปวดดีกว่ายาหลอกแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่สัปดาห์ที่ 3</li> </ul>

ตารางที่ 2 ผลการศึกษาทางคลินิกของยากรดไฮยาลูโรนิกเปรียบเทียบกับยาหลอก (ต่อ)

ผู้วิจัย	ปีที่ตีพิมพ์	จำนวนผู้ป่วย	ระยะเวลาที่ศึกษา	รูปแบบการศึกษา	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	ตัวชี้วัดเกณฑ์การประเมิน	ผลการศึกษา
3. Dixon และคณะ (53)	1988	63	23 สัปดาห์	DB,RCT, Paralleled Placebo-controlled Prospective	กรดไฮยาลูโรนิก (Hyalgan®), HA 5-7.3 x10 <sup>5</sup> ) 20 mg / 2 ml 11 สัปดาห์	ยาหลอก (สารละลายน้ำเกลือ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>อาการปวดขณะพัก ประเมินโดย VAS</li> <li>อาการปวดขณะเคลื่อนไหว</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HA มีประสิทธิผลในการลดอาการปวดดีกว่ายาหลอกแตกต่างกันเล็กน้อยตั้งแต่สัปดาห์ที่ 3</li> </ul>
4.Dougados และคณะ (54)	1993	110	52 สัปดาห์	DB,RCT, Paralleled Placebo-controlled Prospective	กรดไฮยาลูโรนิก (Hyalgan®), HA 5- 7.3 x 10 <sup>5</sup> ) 3 สัปดาห์	ยาหลอก (สารละลายน้ำเกลือ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>อาการปวดขณะพัก, ออกกำลังกาย</li> <li>ปริมาตรของน้ำไขข้อ (volume of joint effusion)</li> <li>ความสามารถในการเคลื่อนไหวข้อประเมินด้วย Lequesne functional index</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HA มีประสิทธิผลในการลดอาการปวดและเพิ่มความสามารถในการเคลื่อนไหวข้อได้ดีกว่ายาหลอกแตกต่างกันเล็กน้อยที่สัปดาห์ที่ 7</li> <li>HA มีประสิทธิผลในการลดปริมาณน้ำไขข้อ อาการปวด และเพิ่มความสามารถในการเคลื่อนไหวข้อมากกว่ายาหลอกตั้งแต่สัปดาห์ที่ 7</li> </ul>



ตารางที่ 2 ผลการศึกษาทางคลินิกของยากรดไฮยาลูโรนิกเปรียบเทียบกับยาหลอก (ต่อ)

ผู้วิจัย	ปีที่ตีพิมพ์	จำนวนผู้ป่วย	ระยะเวลาที่ศึกษา	รูปแบบการศึกษา	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	ตัวชี้วัดเกณฑ์การประเมิน	ผลการศึกษา
5.Graf และคณะ (55)	1993	60	-	DB,RCT, Paralleled Placebo-controlled Prospective	กรดไฮยาลูโรนิก	ยาหลอก	●อาการปวด	● HA มีประสิทธิผลในการลด อาการปวด และเพิ่มความสามารถในการเคลื่อนไหว ข้อดีกว่ายาหลอกแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ
6.Henderson และคณะ (56)	1994	91	20 สัปดาห์	DB,RCT, Paralleled Placebo-controlled Prospective	กรดไฮยาลูโรนิก (Hyalgan®), HA 5-7.3 x 10 <sup>5</sup> ) 20 mg / 2ml 5 สัปดาห์	ยาหลอก (สารละลาย น้ำเกลือ 0.9%)	● อาการปวดขณะเดิน ประเมินด้วย VAS	● HA มีประสิทธิผลในการลดอาการปวด และเพิ่มความสามารถในการเคลื่อนไหวข้อ ไม่แตกต่างจากหลอกตั้งแต่สัปดาห์ที่ 5 – สัปดาห์ที่ 20
7.Adam และคณะ (57)	1995	102	24 สัปดาห์	DB,RCT, Paralleled Placebo-controlled Prospective	กรดไฮยาลูโรนิก	ยาหลอก NSAIDs	●อาการปวด	●พบว่ากรดไฮยาลูโรนิกมีประสิทธิผลในการบรรเทาอาการปวดได้ดีกว่า NSAIDs

ตารางที่ 2 ผลการศึกษาทางคลินิกของยากรดไฮยาลูโรนิกเปรียบเทียบกับยาหลอก (ต่อ)

ผู้วิจัย	ปีที่ตีพิมพ์	จำนวนผู้ป่วย	ระยะเวลาที่ศึกษา	รูปแบบการศึกษา	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	ตัวชี้วัดเกณฑ์การประเมิน	ผลการศึกษา
8. Formiguera และคณะ (58)	1995	40	12 สัปดาห์	DB, RCT, Paralleled Placebo-controlled Prospective	กรดไฮยาลูโรนิก (Hyalgan®), HA 5-7.3 x 10 <sup>5</sup> ) 20 mg / 2 ml 5 สัปดาห์	ยาหลอก (สารละลาย น้ำเกลือ 0.9%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>อาการปวดขณะพัก ประเมินด้วย VAS</li> <li>อาการปวดขณะลงน้ำหนัก</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HA มีประสิทธิภาพในการลดอาการปวด ดีกว่ายาหลอกแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 5-สัปดาห์ที่ 12</li> </ul>
9. Lussier และคณะ (59)	1996	336 (1,537 ครั้ง)	30 เดือน	Open study Retrospectivenon-controlled	กรดไฮยาลูโรนิก (Synvisc®), HA 6.0 x 10 <sup>6</sup> ) 3 สัปดาห์ 1 รอบ หรือ 2-3 รอบ	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>ประสิทธิผลโดยรวม ประเมินโดยตัวผู้ป่วยเอง</li> <li>อาการไม่พึงประสงค์จากยา</li> <li>ลักษณะทั่วไปผู้ป่วย</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ผู้ป่วยสามารถตอบสนองต่อการรักษา 1 รอบ ร้อยละ 77 และ ต่อการรักษา 2 รอบ ร้อยละ 87</li> <li>การติดตามอาการไม่พึงประสงค์ ทั้งหมด 28 ราย คิดเป็นร้อยละ 2.7 ต่อการฉีด 1 ครั้ง ร้อยละ 8.3 ต่อ 1 ราย</li> </ul>
10. Lohmander และคณะ (60)	1996	240	20 สัปดาห์	DB, RCT, Paralleled Placebo-controlled Prospective	กรดไฮยาลูโรนิก (Artzal®), HA 7.53 x 10 <sup>5</sup> ) 5 สัปดาห์	ยาหลอก (สารละลาย น้ำเกลือ 0.9%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>อาการปวดขณะพัก</li> <li>อาการปวดขณะเคลื่อนไหวข้อ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HA มีประสิทธิภาพในการลดอาการปวด และเพิ่มความสามารถในการเคลื่อนไหวข้อ ไม่แตกต่างกับยาหลอก</li> </ul>

ตารางที่ 2 ผลการศึกษาทางคลินิกของยากรดไฮยาลูโรนิกเปรียบเทียบกับยาหลอก (ต่อ)

ผู้วิจัย	ปีที่ตีพิมพ์	จำนวนผู้ป่วย	ระยะเวลาที่ศึกษา	รูปแบบการศึกษา	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	ตัวชี้วัดเกณฑ์การประเมิน	ผลการศึกษา
11.Puhl และคณะ (61)	1996	209	14 สัปดาห์	DB,RCT, Paralleled Placebo-controlled Prospective	กรดไฮยาลูโรนิก (Hyalgan®), HA 5-7.3 x10 <sup>5</sup> ) 25 mg / 2.5 ml 5 สัปดาห์	กรดไฮยาลูโรนิก (Hyalgan®, HA 5-7.3 x 10 <sup>5</sup> ) 0.25 mg / 2.5 ml 5 สัปดาห์	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ความสามารถในการเคลื่อนไหวข้อประเมินด้วย Lequesne functional index</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HA 25 mg / 2.5ml มีประสิทธิภาพในการลดอาการปวดและเพิ่มความสามารถในการเคลื่อนไหวข้อดีกว่ายาHA 0.25 / 2.5 ml แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่สัปดาห์ที่ 3 ไปตลอดการติดตามผลรักษา</li> </ul>
12.Altman RD และคณะ (62)	1998	495	26 สัปดาห์	DB,RCT, Paralleled Placebo-controlled	กรดไฮยาลูโรนิก (Hyalgan®, HA 5-7.3 x10 <sup>5</sup> ) 5 สัปดาห์	นาพรอกเซน ยาหลอก (สารละลายน้ำเกลือ0.9%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• อาการปวดขณะเดินระยะทาง 50 ฟุต</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HA มีประสิทธิภาพในการลดอาการปวดขณะเดินได้ดีกว่ายาหลอกที่สัปดาห์ที่ 4</li> <li>• HA มีประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการปวดเทียบเท่ากับนาพรอกเซน</li> </ul>
13.Frizziero และคณะ (63)	1998	40	24 สัปดาห์	Open study Prospective Non –controlled	กรดไฮยาลูโรนิก (Hyalgan®, HA 5-7.3 x 10 <sup>5</sup> ) 5 สัปดาห์	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• อาการปวดประเมินด้วย VAS</li> <li>• การส่องกล้องตรวจลักษณะจุลภาคของกระดูก</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HA สามารถลดการอักเสบภายในน้ำไขข้อ (p=0.001)</li> <li>• HA สามารถลดอาการปวดได้ดีกว่ายาหลอก</li> </ul>

ตารางที่ 2 ผลการศึกษาทางคลินิกของยากรดไฮยาลูโรนิกเปรียบเทียบกับยาหลอก (ต่อ)

ผู้วิจัย	ปีที่ตีพิมพ์	จำนวนผู้ป่วย	ระยะเวลาที่ศึกษา	รูปแบบการศึกษา	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	ตัวชี้วัดเกณฑ์การประเมิน	ผลการศึกษา
14. Huskisson และคณะ (64)	1999	100	24 สัปดาห์	SB,RCT, Paralleled Placebo-controlled Prospective	กรดไฮยาลูโรนิก (Hyalgan®), HA 5-7.3 x 10 <sup>5</sup> 5 สัปดาห์	ยาหลอก (สารละลายบัฟเฟอร์)	<ul style="list-style-type: none"> <li>อาการปวดขณะเดิน</li> <li>ความสามารถในการเคลื่อนไหวข้อ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HA มีประสิทธิภาพในการลดอาการปวดและเพิ่มความสามารถในการเคลื่อนไหวข้อดีกว่ายาหลอกตั้งแต่สัปดาห์ที่ 5</li> </ul>
15. Bunyaratavej และคณะ (65)	2001	49	12 สัปดาห์	DB,RCT, Paralleled Placebo-controlled Prospective	กรดไฮยาลูโรนิก (Hyalgan®), HA 5-7.3 x 10 <sup>5</sup> 20 mg / 2 ml 5 สัปดาห์	ยาหลอก (สารละลายน้ำเกลือ 0.9%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>อาการปวด</li> <li>การเคลื่อนไหวของข้อเข่า</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HA มีประสิทธิภาพในการลดอาการปวดและเพิ่มความสามารถในการเคลื่อนไหวข้อดีกว่ายาหลอกแตกต่างกัน มีนัยสำคัญตั้งแต่วันที่ 49</li> </ul>
16. Wikakul และคณะ (66)	2002	39	48 สัปดาห์	Open trial	กรดไฮยาลูโรนิก (Go-on®) 5 สัปดาห์	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>อาการปวด</li> <li>การเคลื่อนไหวของข้อเข่า</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ผู้ป่วยที่ได้รับ HA มีอาการ improve และ much improve ร้อยละ 72 เมื่อครบ 6 เดือน</li> </ul>
17. Day และคณะ (99)	2004	240	18 สัปดาห์	DB,RCT, Paralleled Placebo-controlled	กรดไฮยาลูโรนิก (Hyalgan®), HA 5-7.3 x 10 <sup>5</sup> )	ยาหลอก (สารละลายน้ำเกลือ 0.9%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>อาการปวด</li> <li>การเคลื่อนไหวของข้อเข่า</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HA มีประสิทธิภาพในการลดอาการปวดและเพิ่มความสามารถในการเคลื่อนไหวข้อดีกว่ายาหลอกแตกต่างกัน มีนัยสำคัญ</li> </ul>

### การศึกษาทางคลินิกถึงประสิทธิผลการรักษาของยา hyaluronic acid เปรียบเทียบกับยา คอร์ติโคสเตียรอยด์ฉีดเข้าข้อ (Intraarticular Corticosteroid)

ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ฉีดเข้าข้อ เป็นยาที่มักนำมาใช้ในการบรรเทาอาการปวดในโรคข้อเข้าเสื่อมเนื่องจากยามีคุณสมบัติสามารถออกฤทธิ์ได้รวดเร็วและออกฤทธิ์ได้นานถึง 1-4 สัปดาห์ (34,43,57) สำหรับการศึกษาทางคลินิกถึงประสิทธิผลการรักษาของยา hyaluronic acid เปรียบเทียบกับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ฉีดเข้าข้อ (Intraarticular Corticosteroid) มีหลายการศึกษาดังแสดงในตารางที่ 3

Leardini และคณะ (67) ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของ hyaluronic acid กับ methylprednisolone acetate ขนาด 40 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยข้อเข้าเสื่อมจำนวน 36 ราย และติดตามเป็นระยะเวลา 1 ปี พบว่า ประสิทธิผลของยา hyaluronic acid ในการลดอาการปวดและเพิ่มความสามารถในการทำงานของข้อ ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับ methylprednisolone acetate ที่ระยะเวลาต่าง ๆ เนื่องจากฤทธิ์ของยา intraarticular corticosteroid สามารถออกฤทธิ์บรรเทาอาการได้เร็วแต่ออกฤทธิ์ได้สั้น (57)

Jones และคณะ (68) ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลยา hyaluronic acid กับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ที่สามารถออกฤทธิ์ได้นานขึ้น เช่น ไตรแอมซิโนโลน เฮกซะโทไนด์ (Triamcinolone hexacetonide) (39) โดยทำการศึกษาแบบปลายปิดสองด้าน ในผู้ป่วยข้อเข้าเสื่อมที่ตรวจพบอาการอักเสบและพบน้ำในข้อจำนวน 63 ราย และติดตามผลเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ เมื่อประเมินด้วย Visual Analog Scale ระยะเวลาที่มีอาการปวดตึงของข้อ ความสามารถในการเคลื่อนไหวข้อ และปริมาณน้ำในข้อ พบว่า ประสิทธิภาพในการรักษาด้วยยาทั้งสองชนิดมีประสิทธิผลเท่ากันตั้งแต่สัปดาห์ที่ 5

Kolarz และคณะ (69) ได้ทำการศึกษาติดตามประสิทธิผลของยา hyaluronic acid โดยทำการศึกษาแบบปลายเปิด เป็นระยะเวลา 52 สัปดาห์ พบว่ายามีประสิทธิผลในการรักษาทั้งหัวข้อ อาการปวดและการเคลื่อนไหวข้อโดย พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 59 รายที่พบประสิทธิผลยังคงอยู่จนถึงสัปดาห์ที่ 52

Leopold และคณะ (70) ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลยา hyaluronic acid กับ betamethasone sodium phosphate โดยทำการศึกษาแบบปลายปิดด้านเดียว ในผู้ป่วยข้อเข้าเสื่อมจำนวน 100 ราย เป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ เมื่อประเมินด้วย VAS และ WOMAC พบว่า ประสิทธิภาพในการลดอาการปวดและเพิ่มความสามารถในการเคลื่อนไหวข้อไม่แตกต่างกับยา betamethasone sodium phosphate

Carborn และคณะ (71) ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลยา hyaluronic acid กับ triamcinolone hexacetonide โดยทำการศึกษาแบบปลายปิดด้านเดียว ในผู้ป่วยข้อเข้าเสื่อมจำนวน 215 ราย เป็นระยะเวลา 26 สัปดาห์ เมื่อประเมินด้วย VAS และ WOMAC พบว่า ประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการของ TH สูงสุดที่สัปดาห์ที่ 1-2 และสำหรับยา hyaluronic acid พบประสิทธิภาพสูงสุดที่สัปดาห์ที่ 12 สัปดาห์ตลอดจนถึงสัปดาห์ที่ 26 และพบว่า hyaluronic acid มีประสิทธิผลมากกว่า TH เมื่อประเมินด้วย WOMAC ในสัปดาห์ที่ 12 และ 26 ( $p=0.007$  และ  $p=0.0129$ ) ตามลำดับ

ตารางที่ 3 ผลการศึกษาทางคลินิกของกรดไฮยาลูโรนิกเปรียบเทียบกับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์

ผู้วิจัย	ปีที่ตีพิมพ์	จำนวนผู้ป่วย	ระยะเวลาที่ศึกษา	รูปแบบการศึกษา	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	ตัวชี้วัดเกณฑ์การประเมิน	ผลการศึกษา
1. Leardini และคณะ (67)	1987	36	12 เดือน	SB,RCT, Paralleled Placebo-controlled Prospective	กรดไฮยาลูโรนิก (Hyalgan®), HA 5-7.3 x10 <sup>5</sup> ) 20 mg / 2 ml 3 สัปดาห์	เมทิลเพรดนิโซโลน อะซิเตต (Methylprednisolone acetate)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● อาการปวดขณะพักประเมินโดย VAS</li> <li>● การประเมินความสามารถในการเคลื่อนไหวของข้อ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● HA มีประสิทธิผลในการลดอาการปวดไม่แตกต่างกับ Methylprednisolone acetate</li> </ul>
2. Jones และคณะ (68)	1995	63	24 สัปดาห์	DB,RCT, Paralleled Placebo-controlled Prospective	กรดไฮยาลูโรนิก (Hyalgan®), HA 5-7.3 x10 <sup>5</sup> ) 20 mg / 2 ml 5 สัปดาห์	ไตรแอมซิโนโลน เฮกซะเซโตไนด์ (Triamcinolone hexacetonide)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● อาการปวดประเมินด้วย VAS</li> <li>● การเพิ่มความสามารถในการเคลื่อนไหวของข้อ</li> <li>● จำนวนยาเม็ดแก้ปวดที่รับประทาน</li> <li>● ระยะเวลาที่มีอาการฝืดตึงข้อ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● TA มีประสิทธิผลในการบรรเทาอาการดีกว่า HA ในวันที่ 7</li> <li>● HA มีประสิทธิผลในการบรรเทาอาการไม่แตกต่างจากยา TA ตั้งแต่วันที่ 7 ถึงสัปดาห์ที่ 5</li> <li>● HA มีประสิทธิผลในการบรรเทาอาการดีกว่า TH ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 5 ถึงเดือนที่ 6 ในการลดอาการปวดและเพิ่มความสามารถในการเคลื่อนไหวของข้อและจำนวนยาเม็ดแก้ปวดที่รับประทาน</li> </ul>

ตารางที่ 3 ผลการศึกษาทางคลินิกของกรดไฮยาลูโรนิกเปรียบเทียบกับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ (ต่อ)

ผู้วิจัย และคณะ (69)	ปีที่ ตีพิมพ์	จำนวน ผู้ป่วย	ระยะเวลาที่ ศึกษา	รูปแบบ การศึกษา	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	ตัวชี้วัดเกณฑ์การประเมิน	ผลการศึกษา
3.Kolarz และคณะ (69)	2003	108	52 สัปดาห์	Observational study	กรดไฮยาลูโรนิก (Hyalgan®, HA 5 x10 <sup>5</sup> ) 5 สัปดาห์	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>●อาการปวดขณะเคลื่อนไหว</li> <li>●อาการปวดขณะพัก</li> <li>●การเคลื่อนไหวของข้อ</li> <li>●ระยะเวลาที่ใช้เดิน</li> </ul>	ประสิทธิผลในการบรรเทาอาการทุกหัวข้อดีขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับค่าพื้นฐาน และพบว่าประสิทธิผล ยังคงอยู่ตลอดจนถึงสัปดาห์ที่ 52 ผู้ป่วยจำนวน 59 ราย จากทั้งหมด 108 ราย
4.Leopold และคณะ (70)	2004	100	24 สัปดาห์	SB,RCT, Paralelled-group Prospective	กรดไฮยาลูโรนิก (Synvisc®, HA 6 x10 <sup>6</sup> ) 3 สัปดาห์	Betametha- sone sodium phosphate- betametha- sone acetate	<ul style="list-style-type: none"> <li>●อาการปวด (VAS)</li> <li>●แบบประเมินสุขภาพ (WOMAC)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● HA มีประสิทธิผลในการลดอาการปวดและเพิ่มความสามารถในการเคลื่อนไหวข้อไม่แตกต่างกับยาสเตียรอยด์</li> </ul>

ตารางที่ 3 ผลการศึกษาทางคลินิกของกรดไฮยาลูโรนิกเปรียบเทียบกับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ (ต่อ)

ผู้วิจัย	ปีที่ตีพิมพ์	จำนวนผู้ป่วย	ระยะเวลาที่ศึกษา	รูปแบบการศึกษา	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	ตัวชี้วัดเกณฑ์การประเมิน	ผลการศึกษา
5.Caborn และคณะ (71)	2004	215	26 สัปดาห์	SB,RCT, Paralelled-group Prospective	กรดไฮยาลูโรนิก (Synvisc®), HA 6 x10 <sup>6</sup> 3 สัปดาห์	ไตรแอมซิโนโลน เฮกซะเซโตไนด์ (Triamcinolone hexacetonide)	<ul style="list-style-type: none"> <li>●อาการปวด (VAS)</li> <li>●แบบประเมินสุขภาพ (WOMAC)</li> </ul>	ประสิทธิผลในการบรรเทาอาการของ TH สูงสุดที่สัปดาห์ที่ 1-2 และสำหรับยา hyaluronic acid พบประสิทธิภาพสูงสุด สัปดาห์ที่ 12 สัปดาห์ตลอดจนถึงสัปดาห์ที่ 26 และพบว่า hyaluronic acid มีประสิทธิผลมากกว่า TH เมื่อประเมินด้วย WOMAC ในสัปดาห์ที่ 12 และ 26



## การศึกษาทางคลินิกถึงประสิทธิผลการรักษาของยา Hyaluronic acid เปรียบเทียบกับยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (Anti-inflammatory Drugs)

Altman และคณะ (62) ได้ทำการศึกษาแบบปลายปิดสองด้าน ในผู้ป่วยข้อเข่าเสื่อมจำนวน 495 ราย โดยทำการศึกษาเปรียบเทียบถึงประสิทธิผลของ hyaluronic acid ยาหลอก และยา naproxen ขนาด 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน และติดตามผลเป็นระยะเวลา 26 สัปดาห์ พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยานาพรอกเซนมีอาการปวดลดลงและดีขึ้นเร็วกว่า hyaluronic acid ในสัปดาห์ที่ 2 อย่างไรก็ตาม hyaluronic acid มีประสิทธิผลในการลดอาการปวดขณะเดินเป็นระยะทาง 50 ฟุตเทียบเท่ากับนาพรอกเซนตลอดระยะเวลาติดตามผลการรักษา 26 สัปดาห์

ในภาวะที่มีอาการอักเสบเฉียบพลัน ยาที่สามารถบรรเทาอาการได้เร็ว คือ intraarticular corticosteroid ควรจะได้รับการเลือกให้ใช้เป็นอันดับแรก (first line treatment) (11,12) สำหรับยาที่ออกฤทธิ์ช้า เช่น hyaluronic acid อาจจะมีการใช้ร่วมกับ intraarticular corticosteroid หรืออาจใช้สัปดาห์ภายหลังจากที่เกิดภาวะที่เข่าไม่มีน้ำแล้ว เพื่อช่วยเสริมฤทธิ์ทำให้คอร์ติโคสเตียรอยด์และออกฤทธิ์ได้นานมากขึ้น

### 2.3 เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic)

จากการศึกษาพบว่า กรดไฮยาลูโรนิกที่ฉีดเข้าไปในช่องข้อมีอายุสั้นมาก คือ มีระยะเวลาครึ่งชีวิตนาน 1.5 วัน สำหรับ hyaluronan และ 8.8 วัน สำหรับ hylan-20 ดังนั้นจึงเชื่อว่าน่าจะมีกลไกการออกฤทธิ์อื่นร่วมด้วย (35)

### 2.4 การบริหารยา (Administration)

วิธีการบริหารกรดไฮยาลูโรนิกโดยการฉีดยาเข้าช่องข้อในขนาด 2.5 มิลลิลิตร ต่อเนื่องกันเป็นระยะเวลา 5 สัปดาห์ (35)

### 2.5 อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการฉีดกรดไฮยาลูโรนิก เข้าช่องข้อเกิดขึ้นได้น้อยและเป็นชั่วคราว ผลข้างเคียงที่พบมีรายงาน คือ ผิวหนังบริเวณที่ฉีดยาบวมแดง พบอุบัติการณ์ร้อยละ 2- 27 (35) ซึ่งความรุนแรงมีตั้งแต่อาการเล็กน้อย เช่น ผิวหนังบริเวณที่ฉีดยาบวมแดง จนถึงอาการรุนแรงมีข้อบวมแดงร้อนและมีระดับเม็ดเลือดขาวในไขข้อสูงขึ้น มากกว่า 50,000 เซลล์ / มม. คล้ายกับข้ออักเสบติดเชื้อ (Septic arthritis) เรียกรวมการอักเสบหลังฉีดยาเข้าข้อ (Post-injection flare) เนื่องจากมีรายงานอุบัติการณ์ในการเกิดแตกต่างกันมากกระหว่างการศึกษาแต่ละการศึกษาจึงเชื่อว่าปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นน่าจะขึ้นอยู่กับวิธีการฉีดมากที่สุด เช่น ขณะฉีดยาปลายเข็มอาจอยู่ในตำแหน่งที่ไม่เหมาะสม ปลายเข็มไม่ได้อยู่ในช่องข้อขณะฉีดยา เป็นต้น และจากการศึกษาถึงความปลอดภัยจากการใช้ยา hyaluronic acid จากผลการศึกษาทางคลินิกที่ผ่านมา พบว่า มีผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 13 รายที่ต้องออกจากการศึกษาก่อนครบกำหนดระยะเวลาติดตามผลการรักษาเนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ดังแสดงในตารางที่ 4 ผู้ป่วยจำนวน 12 รายจากทั้งหมด 13 ราย เกิดอาการปวดและบวมหลังจากฉีดยา (Transient painful reaction and swelling) Dixon และคณะ (53) รายงานพบผู้ป่วย

จำนวน 1 รายที่ภาวะ heamarthrosis ซึ่งเป็นอาการแสดงของอาการอักเสบ อาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่มีอาการไม่รุนแรงมักเกิดอาการปวดบริเวณที่ฉีด (Post - injection site) อุบัติการณ์เกิดประมาณร้อยละ 1-2 ของผู้ป่วย อาการปวดเกิดได้ตั้งแต่อาการน้อยจนถึงอาการปานกลางและบางครั้งอาจเกิดอาการปวด บวม แดง ร้อน ตามมา อาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวมักจะหายไปได้เองภายใน 1-3 วัน

Dougados และคณะ (54) รายงานอุบัติการณ์เกิดปฏิกิริยาเฉพาะที่ (Local reaction) ร้อยละ 33 ทั้งในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ hyaluronic acid และยาหลอก

Henderson และคณะ (56) รายงานอุบัติการณ์เกิดปฏิกิริยาเฉพาะที่ พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ hyaluronic acid และยาหลอก (ร้อยละ 47 และร้อยละ 22) ตามลำดับ

สำหรับผู้ป่วยอื่น ๆ ได้รายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวพบในช่วงร้อยละ 0 ถึงร้อยละ 10 แต่ Graf และคณะ (55) ซึ่งสังเกตพบอุบัติการณ์ถึงร้อยละ 18 ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ hyaluronic acid

Altman และคณะ (62) ได้รายงานอุบัติการณ์การเกิดอาการปวดบริเวณที่ฉีดพบร้อยละ 23 ในกลุ่มที่ได้รับ hyaluronic acid ร้อยละ 13 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก และร้อยละ 9 ในกลุ่มที่ได้รับยา นานาพรอกเซน ในการติดตามการศึกษาแบบปลายเปิด (Open trial study) เป็นระยะเวลา 30 เดือน ผู้ป่วยจะได้รับยาฉีด hyaluronic acid จำนวน 5 ครั้ง พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 5 รายจากทั้งหมด 75 ราย คิดเป็นร้อยละ 6.3 มีอาการปวดหลังจากฉีดยา (59) และอาการปวดดังกล่าวจะเกิดขึ้นไม่นานเกิน 72 ชั่วโมง

มีรายงาน 3 รายงานการศึกษาที่มีการตีพิมพ์และรายงานการเกิดผลึกเกลือแคลเซียม (Calcium pyrophosphate dihydrate, CPPD) Crystal deposition arthritis (Pseudogout) หลังจากการใช้ผลิตภัณฑ์ Synvisc® และ Hyalgan® และในอีก 2 ผู้วิจัยไม่ได้ระบุชื่อผลิตภัณฑ์ที่แน่นอนลงไป (55) การเกิดปฏิกิริยาดังกล่าวมีโอกาสเกิดขึ้นได้หลังจากฉีดยาไปได้เข็มที่ 2 และเข็มที่ 3 สำหรับ กลไกการเกิดยังไม่แน่ชัด

Puttick และคณะ (72) ไม่พบรายงานการเกิด chondrocalcinosis หรือ pseudogout ในผู้ป่วยที่ได้รับยา hyaluronic acid

สำหรับ acute local reaction และ inflammatory synovial fluid โดยที่ไม่พบผลึก CPPD (Aseptic post-injection arthritis) เคยมีรายงานการเกิดขึ้นภายหลังการฉีดยา Hylan G-F20 โดยอาการปวดและบวมมักเกิดเริ่มต้นภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากฉีดยา และมักจะเกิดนาน 2-3 วัน หลังการฉีด hyaluronic acid สำหรับ acute local reaction ของ Hylan G-F20 มักจะเกิดนาน 3-7 วัน และบางที่อาจจะใช้เวลาถึง 3 สัปดาห์ (68)

วิธีการรักษาอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวขึ้นอยู่กับความรุนแรงของอาการ ในกรณีที่มีอาการปวดไม่รุนแรงมาก และมีน้ำในข้อ (Effusion) โดยที่ไม่มีลักษณะทางคลินิกที่มีลักษณะเป็นการติดเชื้อที่ข้อเข่า ก็ไม่จำเป็นต้องทำเจาะน้ำข้อ (Arthrocentesis) ให้ผู้ป่วยรักษาตามอาการโดยการให้ผู้ป่วยพักเข่า (Rest) ประคบน้ำแข็ง (Ice pack) และยาแก้ปวด (Analgesic) เท่าที่จำเป็น (68) ในกรณีที่มีอาการปวดรุนแรงและบวมมาก arthrocentesis ควรทำเพื่อประเมินการติดเชื้อที่เข่าและ

ติดตามจำนวนเซลล์และผลึกเกลือ แต่ถ้าอาการปวดและปริมาณน้ำในไขข้อยังมีอยู่อาจจำเป็นต้องรักษาด้วยการฉีดคอร์ติโคสเตียรอยด์เข้าข้อข้อเพื่อบรรเทาอาการ อย่างไรก็ตามยังไม่พบรายงานอุบัติการณ์เกิดภาวะติดเชื้อที่ข้อเข้าในการวิจัยเชิงคลินิก

#### ตารางที่ 4 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบจากการใช้ยากรดไฮยาลูโรนิก ชนิดฉีดเข้าข้อ

ผู้วิจัย	จำนวนผู้ป่วยที่ถูกออกจากการศึกษาเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ (ร้อยละ)	จำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ (ร้อยละ) กลุ่มที่ได้รับ Hyaluronic acid เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม
1. Henderson และคณะ (56)	5	47% และ 22%
2. Dougados และคณะ (54)	2	37% และ 39%
3. Graf และคณะ (55)	0	18% และ 22%
4. Carrabba และคณะ (74)	0	5% และ 5 %
5. Jones และคณะ (68)	0	ไม่รายงาน
6. Altman และคณะ (62)	6	อาการไม่พึงประสงค์เฉพาะที่ 23% (Hyaluronic acid) 13%(ยาหลอก) และ 9% (นาพรอกเซน) อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร 29% (Hyaluronic acid) 36% (ยาหลอก) และ 41% (นาพรอกเซน)
7. Huskisson และคณะ (64)	0	34% และ 28%

## 2. ยากลูโคซามีน ซัลเฟต ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อในโรคข้อเสื่อม

### 2.1 กลไกการออกฤทธิ์ในโรคข้อเสื่อม (14 ,79)

Glucosamine sulfate เป็นส่วนประกอบใน glycoaminoglycans ใน matrix ของกระดูกอ่อน ไขข้อ และเป็นส่วนประกอบในเนื้อเยื่อของร่างกาย โดยเป็นสารที่มีประสิทธิผลทำให้โครงสร้างข้อ การทำงานของข้อดีขึ้น glucosamine sulfate เป็นสารตัวกลางในกระบวนการสังเคราะห์ mucopolysaccharide สามารถบริหารยาได้โดยการรับประทาน ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ และฉีดเข้าข้อ ช่วยทำให้อาการปวดข้อ ข้ออักเสบ องศาการเคลื่อนไหว และความเร็วของการเดินดีขึ้น โดยยานี้จะกระตุ้นให้มีการสร้าง hyaluronic acid และสามารถเพิ่มการสร้าง proteoglycan ในกระดูกอ่อน glucosamine sulfate เป็นเกลือ sulfate ของ amino-monosaccharide glucosamine ที่มีอยู่ในธรรมชาติ ยาถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร และกระจายไปทั่วร่างกาย รวมทั้งกระดูกอ่อนผิวข้อ glucosamine sulfate เพิ่มการสร้าง proteoglycan โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่ทำลายกระดูกอ่อน เช่น collagenase ,phospholipase A<sub>2</sub> เป็นต้น ในร่างกาย glucosamine sulfate จะแตกตัวเป็น

glucosamine ion และ sulfate ion glucosamine จะถูกสร้างจากเซลล์กระดูกอ่อนและน้ำตาล (glucose) ในภาวะที่มี glutamine ต่อจากนั้น glucosamine ได้ถูกนำไปสังเคราะห์เป็น glycosaminoglycans และ proteoglycan

### 2.1.1 เกสัชวิทยาของยาไกลูโคซามีน ซัลเฟต

พบว่า glucosamine sulfate ที่ได้รับจากนอกร่างกายเป็นวัตถุดิบในการสร้าง glycoaminoglycans ซึ่งต่อมาถูกนำไปใช้สร้าง proteoglycans โดยเซลล์กระดูกอ่อน ซึ่งมีความสำคัญต่อความยืดหยุ่นของกระดูกอ่อนและมีบทบาทต่อการยับยั้งเอนไซม์ที่ย่อยสลายกระดูกอ่อน

### 2.1.2 ผลต่อเมตาบอลิซึมในการสร้างกระดูกอ่อน (Anabolic effects on cartilage metabolism)

ในการศึกษาพบว่า C-labelled glucosamine มีส่วนในการสร้าง glycosaminoglycans ส่งเสริมให้มีการสร้าง proteoglycans ซึ่งผลการทำงานนี้สามารถพบได้ในการเพาะเลี้ยงเซลล์กระดูกอ่อนของมนุษย์ที่เป็นโรคข้อเสื่อม การเติม glucosamine sulfate ลงไปในน้ำเลี้ยงเซลล์กระดูกอ่อนจะกระตุ้นให้เซลล์กระดูกอ่อนสร้าง proteoglycan ตามสัดส่วน glucosamine sulfate ที่เพิ่มเข้าไปโดยพบว่าสารที่ถูกสร้างขึ้นนี้มีคุณสมบัติทางสรีรวิทยาเหมือนกับที่สร้างด้วยเซลล์กระดูกอ่อนที่ปกติทั้งขนาดโมเลกุลและความสามารถที่จะจับกับ hyaluronic acid

### 2.1.3 ผลต่อเมตาบอลิซึมในการสลายกระดูกอ่อน (Catabolic effects on cartilage metabolism)

glucosamine sulfate ลดการสลายกระดูกอ่อน ในกระดูกอ่อนของคนเป็นโรคข้อเสื่อม glucosamine sulfate ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ collagenase และ phospholipase A<sub>2</sub> ซึ่งเอนไซม์ phospholipase A<sub>2</sub> สามารถกระตุ้นการทำงานของ collagenase ซึ่งเท่ากับยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ collagenase อย่างสมบูรณ์ ในการศึกษาทางพันธุกรรม พบว่า glucosamine sulfate สามารถลดระดับ stromelysin mRNA และ matrix metalloproteinases 1 และ 3 (MMP-1, MMP-3) ในกระดูกอ่อนของมนุษย์ที่เป็นโรคข้อเสื่อม นอกจากนี้ยังสามารถยับยั้งการทำงานของ aggrecanase ในกระดูกอ่อนของวัวได้อีกด้วย

### 2.1.4 ฤทธิ์ลดการอักเสบ (anti-inflammatory effect)

ได้มีศึกษาพบว่า glucosamine sulfate สามารถลดการอักเสบในข้ออักเสบจากการทำงานข้ออักเสบจากปฏิกิริยาของเชื้อโรคที่มากกระตุ้นและข้ออักเสบทั่วไป ในการศึกษาจากหลอดทดลองพบว่า glucosamine sulfate สามารถยับยั้งผลของสารก่ออักเสบ (Proinflammatory effects) ต่าง ๆ เช่น carragenin , dextran , formalin และ acetic acid (69-71) พบว่า glucosamine sulfate ไม่มีผลต่อการสร้าง prostaglandin แต่สามารถยับยั้ง lysosomal enzymes และการสร้าง superoxide radicals โดย macrophages การศึกษาข้อมูลในด้านประสิทธิผล และความปลอดภัย พบว่า glucosamine sulfate ดีกว่ายาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์

### 2.1.5 ผลต่อเมตาบอลิซึมของกระดูกอ่อน (Effects on cartilage metabolism)

glucosamine sulfate จะมีปริมาณเพิ่มขึ้นในกระดูกอ่อนภายหลังจากรับประทาน โดยยาจะแทรกเข้าสู่ผิวกระดูกอ่อน และสัมผัสโดยตรงกับเซลล์กระดูกอ่อน ปฏิกริยาระหว่างเซลล์กระดูกอ่อนกับ matrix มีบทบาทสำคัญต่อเมตาบอลิซึมของกระดูกอ่อน เพราะการเปลี่ยนแปลงสิ่งแวดล้อมรอบ ๆ เซลล์ สามารถมีผลต่อการทำงานของเซลล์ได้

## 2.2 ผลการรักษาทางคลินิก

### 2.2.1 ผลการรักษาทางคลินิกของยา glucosamine sulfate

ยา glucosamine sulfate ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อเป็นยาในกลุ่มระงับปวดที่ออกฤทธิ์ช้าและสามารถปรับเปลี่ยนโครงสร้างข้อ โดยยาดังกล่าวมีผลต่อเมตาบอลิซึมในการสร้างกระดูกอ่อน ส่งเสริมให้มีการสร้าง proteoglycan นอกจากนี้ยังมีผลต่อเมตาบอลิซึมในการสลายกระดูกอ่อนโดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่ทำลายกระดูกอ่อน เช่น เอนไซม์คอลลาจีเนส (Collagenase) และ ฟอสโฟไลเปส เอ ทู (Phospholipase A<sub>2</sub>) ทำให้ลดการทำลายกระดูกอ่อน นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์อื่น ๆ เช่น ลดอาการอักเสบในข้ออักเสบจากการทำงานเมื่อทำการศึกษาในสัตว์ทดลองได้อีกด้วย โดยพบว่า glucosamine สามารถยับยั้งการอักเสบที่เกิดจากการกระตุ้นด้วย carragenin dextran และ formalin นอกจากนี้ยายังสามารถยับยั้งการสร้าง superoxide radicals และลดระดับของ IL-1 $\beta$  ในน้ำไขข้อได้ (75-77) ยาดังกล่าวสามารถออกฤทธิ์ระงับปวดและบรรเทาอาการปวดขัดตึงได้ แต่ออกฤทธิ์ได้ช้า

การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ในมนุษย์และสัตว์ทดลอง (14,79,81) พบว่ายา glucosamine sulfate ที่ได้รับจากภายนอกร่างกายจะมีการดูดซึมเข้าสู่อย่างรวดเร็วโดยมีการกระจายของตัวยาคู่เข้าสู่ส่วนของ articular cartilage ข้อและไต การให้ยาทางหลอดเลือดดำ พบว่ายาจะมีความเข้มข้นสูงสุดภายในบริเวณข้อต่อและจะขับออกทางไตภายใน 12 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา ยาดังกล่าวสามารถบริหารยาได้โดยการรับประทานในขนาด 1,500 มิลลิกรัมต่อวัน หรือบริหารโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 400-800 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ เป็นระยะเวลา 4-6 สัปดาห์ นอกจากนี้ยังสามารถบริหารยาโดยวิธีการฉีดเข้าหลอดเลือดดำและฉีดเข้าข้ออีกด้วย สำหรับข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของการให้ยาทางหลอดเลือดดำไม่แตกต่างกันกับการให้ยาเข้าทางกล้ามเนื้อและการฉีดเข้าข้อโดยการศึกษาที่ผ่านมาของ Reichelt และคณะ (82) พบว่าการฉีดยา glucosamine Sulfate เข้ากล้ามเนื้อจะใช้ยาในขนาดที่ต่ำกว่าและออกฤทธิ์ได้เร็วกว่ารับประทาน

การศึกษาทางคลินิกถึงประสิทธิผลการรักษาของยา glucosamine sulfate ทั้งในรูปแบบรับประทานและยาฉีด เปรียบเทียบกับยาหลอกและยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ มีหลายการศึกษา ดังแสดงในตารางที่ 5 และ 6

Rovati LC และคณะ (83) ศึกษาในผู้ป่วยที่มีข้อเข่าเสื่อม จำนวน 319 ราย เพื่อเปรียบเทียบฤทธิ์ของ glucosamine กับยาหลอก โดยใช้ glucosamine ชนิดเดี่ยว หรือใช้ร่วมกับ piroxicam ทำการศึกษาแบบ randomized, double blind, placebo – controlled เป็นระยะเวลา 90 วัน พบว่ายาทั้งสองให้ประสิทธิผลในการบรรเทาอาการของผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมได้ดีกว่ายาหลอก ผู้ป่วยใช้ข้อได้ดีขึ้น พบความแตกต่างระหว่างการรักษาแต่ละกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

( $p=0.0001$ ) การติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาไกลูโคซามีนเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ( $p=0.16$ )

Forster KK และคณะ (84) ศึกษาในผู้ป่วยที่มีข้อเสื่อม จำนวน 160 ราย เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา glucosamine ในการบรรเทาอาการ ทำการศึกษาแบบ randomized , double blind , placebo – controlled , parallel group เป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ พบว่า ประสิทธิภาพของยา glucosamine ในการบรรเทาอาการของผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมได้ดีกว่ายาหลอกแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.03$ ) โดยผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นหลังจากได้รับยา Glucosamine และยาหลอกร้อยละ 52 และร้อยละ 33.7 ตามลำดับ

การศึกษาระยะสั้น พบว่ายา glucosamine ทำให้อาการโรคข้อเสื่อมดีขึ้น อย่างไรก็ตามในการศึกษาของ Hughes และ Carr (85) ไม่พบความแตกต่างระหว่างยา glucosamine กับยาหลอกในการบรรเทาอาการปวด

การศึกษาระยะยาวของ Reginster และคณะ (86) เปรียบเทียบระหว่างยา glucosamine 1500 มิลลิกรัมต่อวันกับยาหลอกเป็นระยะเวลา 3 ปี พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา glucosamine พบความกว้างของช่องข้อเพิ่มขึ้น 0.11 มิลลิเมตร ในขณะที่กลุ่มยาหลอกพบช่องข้อแคบลง โดยพบมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.003$ ) และเมื่อศึกษาประสิทธิผลของยาต่ออาการปวด พบว่าดีกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ( $p=0.047$ ) จากการประเมินความเจ็บปวดด้วย Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) พบว่าความเจ็บปวดลดลง ในขณะที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

Reichelt และคณะ (82) ศึกษาในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมจำนวน 155 ราย เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา glucosamine ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อขนาด 400 มิลลิกรัม 2 ครั้งต่อสัปดาห์กับยาหลอก ทำการศึกษาแบบ randomized , double blind , placebo – controlled , parallel group เป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ พบว่า ยา glucosamine และยาหลอกมีประสิทธิผลในการลดอาการปวดเมื่อวัดด้วย Lequesne algofunctional index ได้ 3.3 และ 2.0 คะแนน ตามลำดับ พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) สำหรับอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาของยาทั้งสองไม่แตกต่างกัน

Vajranetra และคณะ (87) ศึกษาในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมในคนไทยจำนวน 108 ราย เพื่อติดตามประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา glucosamine ชนิดฉีดเข้าข้อขนาด 400 มิลลิกรัม สัปดาห์ละ 2 ครั้งเป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ ทำการศึกษาแบบ open Trial โดยผู้ป่วยจำนวน 29 รายได้รับการฉีดยา glucosamine เข้าข้อเข่าเพียงอย่างเดียว และผู้ป่วยอีกจำนวน 45 ราย หลังจากได้รับการฉีดยาเข้าข้อเข่าเป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ หลังจากนั้นได้รับยา glucosamine ในรูปแบบรับประทานขนาดวันละ 1,000 มิลลิกรัมแบ่งให้วันละ 2 ครั้งต่ออีกเป็นระยะเวลา 3 เดือน และติดตามผลทางคลินิกอีกเป็นระยะเวลา 3-6 เดือน พบว่า การติดตามผลทางคลินิกเป็นที่น่าพอใจโดยผู้ป่วยร้อยละ 60 มีอาการปวดลดลงหลังจากฉีดยาเข็มที่ 4 และพบว่าเกิดอาการแทรกซ้อนจากการใช้น้อยมาก

จากการศึกษาที่ผ่านมา glucosamine มักจะมีการศึกษาและใช้ในรูปแบบยารับประทาน โดยศึกษาถึงประสิทธิผลในการรักษาที่มีรูปแบบการวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกโดยเปรียบเทียบกับยา

หลอกและ NSAIDs สำหรับการศึกษาดังกล่าวถึงประสิทธิผลการใช้ยา glucosamine ที่ให้ในรูปแบบการฉีดเข้ากล้ามเนื้อเพื่อใช้ในการรักษาโรคข้อเสื่อมในการลดอาการปวดและการเคลื่อนไหวของข้อยังมีการศึกษาไม่มากนัก อย่างไรก็ตามจากข้อมูลที่มีอยู่ระยะเวลาที่ใช้ยังไม่เพียงพอที่จะบอกถึงประสิทธิผลของยา จึงต้องการการศึกษาเพิ่มเติม (14,87)

### 2.3 เกสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic)

จากการศึกษาในสัตว์ทดลองและในมนุษย์พบว่า glucosamine sulfate ถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร ถึงระดับสูงสุดในเวลา 8-10 ชม. หลังจากนั้นจะค่อย ๆ ลดลงมีระยะเวลาครึ่งชีวิตนาน 68 ชม. หลังรับประทานยา ร้อยละ 10 ถูกขับออกทางปัสสาวะ และร้อยละ 11.3 ขับออกทางอุจจาระ

### 2.4 การบริหารยา (Administration)

Glucosamine sulfate ชนิดรับประทานวันละ 1,500 มิลลิกรัมต่อวัน หรือบริหารโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อในขนาด 400-800 มิลลิกรัม ต่อเนื่องกันเป็นระยะเวลา 4-6 สัปดาห์

### 2.5 อาการไม่พึงประสงค์

จากการศึกษาทั้งระยะสั้นและระยะยาว สำหรับยาในรูปแบบรับประทาน พบว่าผู้ป่วยสามารถรับประทานยาได้ดี มีผลข้างเคียงน้อยกว่าการใช้ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ผลข้างเคียงมักเกิดเพียงชั่วคราว พบได้ร้อยละ 15 เช่น อาการไม่สบายท้อง อาการปวดท้อง อาการท้องผูก อาการถ่ายเหลว อาการคลื่นไส้ อาเจียน อาการแพ้ยาแบบ hypersensitivity reactions มีรายงานบ้าง เช่น ผื่นคัน และผื่นแดงที่ผิวหนัง อาการปวดศีรษะ เป็นต้น สำหรับยาในรูปแบบยาฉีด พบว่าผู้ป่วยอาจเกิดอาการปวดบวมบริเวณที่ฉีดและอาการดังกล่าวสามารถหายไปได้เองเมื่อเวลาผ่านไป 1-2 วัน

ตารางที่ 5 ผลการศึกษาทางคลินิกของยาไกลูโคซามีน ซัลเฟต ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ และชนิดฉีดเข้าช่องข้อ

ผู้วิจัย	ปีที่ตีพิมพ์	จำนวนผู้ป่วยที่เข้าการศึกษา	ระยะเวลาที่ศึกษา	รูปแบบการศึกษา	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	ตัวชี้วัดเกณฑ์การประเมิน	ผลการศึกษา
1.Vajara-dul และคณะ (77)	1981	54	9 สัปดาห์	DB,RCT, Paralleled Placebo-controlled Prospective	ไกลูโคซามีนซัลเฟต 400 มิลลิกรัม ฉีดเข้าข้อ สัปดาห์ละครั้ง	สารละลาย น้ำเกลือ	<ul style="list-style-type: none"> <li>อาการปวดเมื่อประเมินโดยใช้ VAS</li> <li>อาการบวมของข้อเข่า(knee swelling)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>อัตราการตอบสนองในการบรรเทาอาการปวดของไกลูโคซามีน ซัลเฟต เปรียบเทียบกับยา-หลอกคิดเป็นร้อยละ 46.4 และ 7.7 ตามลำดับ</li> <li>การบวมของข้อเข่าไม่แตกต่างกัน</li> </ul>
2.Reich-elt และคณะ (82)	1994	155	6 สัปดาห์	DB,RCT, Paralleled Placebo-controlled Prospective	ไกลูโคซามีนซัลเฟต 400 มิลลิกรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ สัปดาห์ละ 2 ครั้ง	สารละลาย น้ำเกลือ	แบบประเมินสุขภาพ WOMAC Score	<ul style="list-style-type: none"> <li>อัตราการตอบสนองในการบรรเทาอาการปวดของไกลูโคซามีนเปรียบเทียบกับยาหลอกคิดเป็นร้อยละ 51 และ 30 ตามลำดับ</li> </ul>



ตารางที่ 6 ผลการศึกษาทางคลินิกของยาไกลูโคซามีน ซัลเฟต ชนิดรับประทาน

ผู้วิจัย	ปีที่ตีพิมพ์	จำนวนผู้ป่วยที่เข้าการศึกษา	ระยะเวลาที่ศึกษา	รูปแบบการศึกษา	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	ตัวชี้วัดเกณฑ์การประเมิน	ผลการศึกษา
1.Rovati และคณะ (83)	1994	319	12 สัปดาห์	DB,RCT, Paralleled Placebo-controlled Prospective	ไกลูโคซามีน ซัลเฟต 1,500 มิลลิกรัม รับประทานวันละ ครั้ง	ยาหลอก ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์	แบบประเมินความสามารถในการทำงานของข้อโดยใช้ Lequesne Algofunctional Indices อาการปวดเมื่อประเมินด้วย VAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>อัตราการตอบสนองในการบรรเทาอาการปวดของไกลูโคซามีนคิดเป็นร้อยละ 48.3</li> <li>ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ร้อยละ 37.9</li> <li>ไกลูโคซามีน ซัลเฟตร่วมกับยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ร้อยละ 46.3</li> <li>และยาหลอก 13.9 (p=0.0001)</li> </ul>
2. Forster และคณะ (84)		160	6 สัปดาห์	DB,RCT, Paralleled Placebo-controlled Prospective	ไกลูโคซามีน ซัลเฟต 1,500 มิลลิกรัม รับประทานวันละ ครั้ง	ยาหลอก	แบบประเมินสุขภาพ (WOMAC score)	<ul style="list-style-type: none"> <li>อัตราการตอบสนองในการบรรเทาอาการปวดของไกลูโคซามีนเปรียบเทียบกับยาหลอกคิดเป็นร้อยละ 52 และยาหลอกร้อยละ 33.7 (p&lt;0.03)</li> </ul>

ตารางที่ 6 ผลการศึกษาทางคลินิกของยาไกลูโคซามีน ซัลเฟต ชนิดรับประทาน

ผู้วิจัย	ปีที่ตีพิมพ์	จำนวนผู้ป่วยที่เข้าการศึกษา	ระยะเวลาที่ศึกษา	รูปแบบการศึกษา	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	ตัวชี้วัดเกณฑ์การประเมิน	ผลการศึกษา
3.Hughes และคณะ (85)	1998	80	24 สัปดาห์	DB,RCT, Paralleled Placebo-controlled Prospective	ไกลูโคซามีน ซัลเฟต 1,500 มิลลิกรัม รับประทานวันละ ครั้ง	ยาหลอก	แบบประเมินสุขภาพ (WOMAC score)	<ul style="list-style-type: none"> <li>อัตราการตอบสนองในการบรรเทาอาการปวดของไกลูโคซามีนเปรียบเทียบกับยาหลอก คิดเป็นร้อยละ 32 และ 33 ตามลำดับ (p&gt;0.05)</li> </ul>

ตารางที่ 7 อาการไม่พึงประสงค์ยาไกลูโคซามีน ซัลเฟต ชนิดฉีด

การศึกษา	Reichert และคณะ (82)	Vajaradul และคณะ (77)
1.จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา	155	54
2.จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาไกลูโคซามีน ซัลเฟต	79	27
3.จำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ (ร้อยละ)	5 (6.33)	9 (33.33)
4.จำนวนผู้ป่วยที่ถูกออกจากการศึกษา เนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ (ร้อยละ)	3 (3.80)	0 (0)
5.อาการปวดบวมบริเวณที่ฉีดยา (ร้อยละ)	2 (2.53)	ไม่ได้ระบุรายละเอียดไว้
6.อาการทางผิวหนัง		
- Local skin reaction (ร้อยละ)	1 (1.26)	ไม่ได้ระบุรายละเอียดไว้
- ผื่นคัน (Pruritus) (ร้อยละ)	1 (1.26)	ไม่ได้ระบุรายละเอียดไว้
7.อาการทางระบบทางเดินอาหาร		
- คลื่นไส้ / อาเจียน	1 (1.26)	ไม่ได้ระบุรายละเอียดไว้

## บทที่ 3

### วิธีดำเนินการวิจัย

#### 1. รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้มีรูปแบบการวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกแบบสุ่ม (Randomization double-blind clinical trial) โดยศึกษาผู้ป่วยนอกที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคข้อเข่าเสื่อมที่เข้ารับการรักษาในคลินิกโรคข้อและภูมิแพ้ หน่วยงานโรคข้อและภูมิแพ้ กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี ซึ่งทำการศึกษาในระหว่างเดือน กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2547 ถึง ตุลาคม พ.ศ. 2547

#### 2. กลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยที่ได้รับการคัดเลือกเข้าร่วมการวิจัยเป็นผู้ป่วยนอกที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคข้อเข่าเสื่อมตามเกณฑ์ของ ACR (89) ปีค.ศ.1986 และเข้ารับการรักษาในคลินิกโรคข้อและภูมิแพ้ หน่วยงานโรคข้อและภูมิแพ้ กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม ดังนี้

##### เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย

ผู้ป่วยที่คัดเข้าร่วมการวิจัย คือ ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบดังต่อไปนี้

- (1) ผู้ป่วยที่รับทราบและยินยอมเข้าร่วมการวิจัย
- (2) ผู้ป่วยเพศหญิงหรือชายที่มีอายุระหว่าง 50-70 ปี
- (3) ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยอาการทางคลินิกและทางรังสีวิทยาว่าเป็นโรคข้อเสื่อมตามเกณฑ์วินิจฉัยโรคข้อเสื่อม (Diagnostic Criteria) ตาม American College of Rheumatology , ACR ปี คศ. 1987 (75)
- (4) ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นข้อเสื่อมชนิดปฐมภูมิซึ่งเป็นชนิดที่ไม่ทราบสาเหตุแน่นอน (Primary Osteoarthritis)
- (5) ผู้ป่วยที่มีระดับความรุนแรงของโรคตาม Kellgren and Lawrence radiographic system Grade III
- (6) ผู้ป่วยมีอาการปวดมากกว่า 50 มม. เมื่อประเมินโดยใช้ Visual Analogue Scale 100 มม.
- (7) ผู้ป่วยที่มีอาการปวดอย่างน้อย 1 ปี
- (8) ผู้ป่วยที่ต้องการยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) เพื่อบรรเทาอาการมาโดยตลอดอย่างน้อย 3 เดือน

##### เกณฑ์การคัดกลุ่มตัวอย่างออกจากการศึกษา

ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้จะถูกคัดออกจากการศึกษา

- (1) ผู้ป่วยที่แพ้ หรือมีประวัติแพ้ยาเกลือโคชาซีน ซัลเฟต ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ กรดไฮยาลูโรนิก ชนิดฉีดเข้าข้อ และยาพาราเซตามอล
- (2) ผู้ป่วยที่อยู่ในระหว่างการตั้งครรภ์และให้นมบุตร

- (3) ผู้ป่วยที่เป็นโรคทางรูมาติซั่มอื่น ๆ ที่จะเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดโรคข้อเสื่อมชนิดทุติยภูมิ (Secondary Osteoarthritis) โรคข้ออักเสบอื่น ๆ ที่รุนแรงและมีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ คือ
- Erythrocyte sedimentation rate (ESR) > 40 mm / h
  - Serum rheumatoid factor titer > 1:40
- (4) ผู้ป่วยที่มีภาวะเข่าได้รับบาดเจ็บ (Traumatic knee lesions) ช่วง 3 เดือนก่อนเข้าการวิจัย
- (5) ผู้ป่วยที่ได้รับการฉีดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เข้าข้อ หรือได้รับคอร์ติโคสเตียรอยด์เข้าระบบเลือดภายในช่วง 3 เดือนก่อนเข้าการวิจัย
- (6) ผู้ป่วยที่เคยได้รับยาปรับเปลี่ยนโครงสร้างของข้อในรูปแบบรับประทาน เช่น กลูโคซามีน ซัลเฟต คอนดรอยติน หรือยาในรูปแบบฉีดเข้าข้อ เช่น กลูโคซามีน ซัลเฟต กรดไฮยาลูโรนิก ภายในช่วง 3 เดือนก่อนเข้าการศึกษา รวมทั้งผู้ป่วยที่ได้รับการล้างข้อ 6 เดือนก่อนเข้ารับการรักษา
- (7) ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักมากหรือภาวะอ้วนโดยมีค่า Body Mass Index > 30
- (8) ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของไต (Serum Creatinine  $\geq$  1.8 mg/dl) หรือภาวะ Proteinuria > 2<sup>+</sup> มากกว่า 1 ครั้ง
- (9) ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการทำงานของตับ (Transaminase >2.5 เท่าของค่าปกติ) ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการทำงานของ Metabolic function ได้แก่ ความผิดปกติของสมดุลระดับน้ำตาลในเลือด (Glycaemic Homoeostasis), ความผิดปกติของระดับอิเล็กโทรไลต์ (Electrolyte disorders) และ Metabolic Acidosis
- (10) ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อที่ข้อเข่า (Septic arthritis) (35,38)
- (11) ผู้ป่วยที่ได้รับยาแก้ปวดอื่น ๆ ยกเว้น ยาพาราเซตามอล ไม่เกินวันละ 4,000 มิลลิกรัม
- (12) ผู้ป่วยที่มีการรับประทานยาสมุนไพร ยาสมุนไพร ยาชุด หรือ ยาหม้อ
- (13) ผู้ป่วยที่มีปัญหาโรคอื่นที่เป็นร่วมด้วยและมีอาการรุนแรง

ผู้ป่วยที่ได้รับการคัดเลือกเข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการแบ่งกลุ่มแบบสุ่มออกเป็น 3 กลุ่ม คือ

- |                   |   |
|-------------------|---|
| <b>กลุ่มที่ 1</b> | กลุ่มที่ได้รับยา กลูโคซามีน ซัลเฟต ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ร่วมกับยาหลอก (ยากรดไฮยาลูโรนิก ชนิดฉีดเข้าข้อ)  |
| <b>กลุ่มที่ 2</b> | กลุ่มที่ได้รับยา กรดไฮยาลูโรนิก ชนิดฉีดเข้าข้อ ร่วมกับยาหลอก (ยา กลูโคซามีน ซัลเฟต ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ) |
| <b>กลุ่มที่ 3</b> | กลุ่มที่ได้รับยา กลูโคซามีน ซัลเฟต ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ร่วมกับยา กรดไฮยาลูโรนิก ชนิดฉีดเข้าข้อ          |

**หมายเหตุ** ยาหลอก (กรดไฮยาลูโรนิก) ได้แก่ สารละลายน้ำเกลือ 0.9 % (0.9% Normal Saline)

ยาหลอก (กลูโคซามีน ซัลเฟต) ใต้แก่ น้ำบริสุทธิ์สำหรับฉีดยา (Water for injection)

โดยจำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มคำนวณได้จากสูตรข้างล่าง

การคำนวณขนาดตัวอย่างจากสูตรการหาขนาดตัวอย่างการวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกของ Cohen J.(1988) (90) (F TEST ON MEAN IN THE ANALYSIS OF VARIANCE AND COVARIANCE)

จำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มคำนวณได้จากสูตรข้างล่าง

$$n = \frac{n_{0.05} + 1}{400 f^2} \quad \begin{array}{l} n_{0.05} - \text{ขนาดกลุ่มตัวอย่าง เมื่อ } f = 0.05 \\ f - \text{Effect size} \end{array}$$

แทนค่า

$$n = \frac{1286 + 1}{400 (0.40)^2} = 21 \text{ ราย ต่อกลุ่ม}$$

หรือจากตารางการวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกของ Cohen J.(1988) (90) (F TEST ON MEAN IN THE ANALYSIS OF VARIANCE AND COVARIANCE)

$\alpha = 0.05$  เมื่อ  $\alpha - \text{Significance criterion}$

$u = k-1, 3-1 = 2$   $u - \text{Degree of Freedom of the Numerator of the F Ratio}$

$f = 0.40$  (Effect size)  $f - \text{Effect size}$

power 0.80  $n = \text{Sample size}$

$n = 21$  ราย ต่อกลุ่ม

เมื่อนำมาแทนค่าในสูตรและจากตารางจะได้ จำนวนผู้ป่วยต่อกลุ่มประมาณกลุ่มละ 21 ราย และเมื่อรวมจำนวนผู้ป่วยที่คาดว่าจะออกจากการวิจัยได้ร้อยละ 10 จึงได้กำหนดจำนวนผู้ป่วยต่อกลุ่มประมาณกลุ่มละ 25 ราย จำนวน 3 กลุ่ม รวมจำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้น 75 ราย

### 3. เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

#### 3.1 ยาที่ใช้ในการวิจัย ประกอบด้วย

(1) ยา กลูโคซามีน ซัลเฟต ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 400 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร (Glucosamine sulfate , Viartil-S®) บริษัท Rotta pharmaceuticals ขนาดยาที่ใช้คือ สัปดาห์ละ 400 มิลลิกรัม ติดต่อกันเป็นระยะเวลา 5 สัปดาห์

(2) ยา กรดไฮยาลูโรนิก ขนาดโมเลกุลปานกลาง  $8 \times 10^5 - 1.5 \times 10^6$  ตาลตัน ชนิดฉีดเข้าข้อ (Hyaluronic acid, GO-ON®) บริษัท Rotta pharmaceuticals ขนาดยาที่ใช้คือ สัปดาห์ละ 1 เข็ม (25 มิลลิกรัม /มิลลิลิตร) ติดต่อกันเป็นระยะเวลา 5 สัปดาห์

(3) ยาหลอก ผลิตจาก น้ำเกลือ 0.9 % NSS เป็นส่วนประกอบหลัก เพื่อแทนยา กรดไฮยาลูโรนิก ชนิดฉีดเข้าข้อ และน้ำกลั่นสำหรับฉีดเพื่อแทนยาไกลูโคซามีน ซัลเฟต ชนิดฉีดเข้า กล้ามเนื้อ 400 มิลลิกรัม

(4) ยาพาราเซตามอล องค์การเภสัชกรรม เพื่อใช้เป็นยาบรรเทาอาการปวด

### 3.2 เอกสารที่ใช้ในการวิจัย

(1) แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (ภาคผนวก ข)

(2) แบบประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยตัวผู้ป่วยเอง (ภาคผนวก ค)

(3) แบบประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ (ภาคผนวก ง)

(4) แบบประเมินสภาวะสุขภาพ ได้แก่ แบบสอบถาม Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) ฉบับภาษาไทย เพื่อให้เหมาะสมกับผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม ในประเทศไทย<sup>91</sup> ประกอบด้วย 24 คำถามโดย 5 คำถามเกี่ยวกับอาการปวด 2 คำถามเกี่ยวกับผิดตึง ของข้อ 17 คำถามเกี่ยวกับกิจกรรมทางกายภาพ การประเมินในแต่ละคำถามใช้ เป็น Visual Analog Scale (ภาคผนวก จ) ฉบับภาษาไทย

(5) แบบประเมินเวลาที่ใช้ในการเดิน 50 ฟุตและการขึ้นลงบันได (ภาคผนวก ฉ)

(6) แบบสรุปผลประเมินการตอบสนองตามเกณฑ์ OMERACT III (ภาคผนวก ช)

(7) แบบบันทึกการให้คำปรึกษาแก่ผู้ป่วย (ภาคผนวก ซ)

(8) แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากยา (Naranjo' s Algorithm) (ภาคผนวก ฉ)

(9) เอกสารแสดงรายละเอียดเกี่ยวกับงานวิจัย และใบยินยอมสำหรับผู้ป่วยที่เข้าร่วม

โครงการวิจัย (ภาคผนวก ญ)

(10) สมุดบันทึกจำนวนเม็ดยาแก้ปวดที่ต้องรับประทาน (ภาคผนวก ฎ)

(11) แผ่นพับการให้ความรู้เรื่องโรคข้อเสื่อม (92) (ภาคผนวก ฏ)

## 4. ขั้นตอนการวิจัย

4.1 ทบทวนเอกสารและวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องโดยทบทวนเอกสารและวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง เพื่อเตรียมข้อมูลต่าง ๆ งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง สถิติและวิธีวิจัยและรูปแบบการดำเนินงานโดยเสนอ โครงการวิจัยดังกล่าวผ่านคณะกรรมการจริยธรรมของโรงพยาบาลราชวิถี

4.2 ประสานกับหน่วยงานต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องในโรงพยาบาลราชวิถี เช่น กลุ่มงานอายุรศาสตร์ กลุ่มงานเวชระเบียนและสถิติ กลุ่มงานเภสัชกรรม และกลุ่มงานการพยาบาล

4.3 จัดทำเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยตามที่ระบุไว้ในหัวข้อที่ 3 (เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย)

4.4 ทดสอบเครื่องมือวิจัยที่ใช้ในการวิจัยในผู้ป่วยนอกโรคข้อเสื่อมจำนวน 10 คนเพื่อแก้ไข เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

4.5 คัดเลือกผู้ป่วยนอกโรคข้อเสื่อมโดยใช้เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยตามที่ระบุ ไว้ในเกณฑ์คัดเลือกเข้าการศึกษา ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับทราบข้อมูลและความรู้ต่าง ๆ เกี่ยวกับการใช้ ยาและการปฏิบัติตัวในช่วงเตรียมตัวก่อนเข้าร่วมการวิจัยและในระหว่างที่ทำการวิจัย พร้อมกับลงนาม ในใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย (รายละเอียดของขั้นตอนการวิจัยทั้งหมดตั้งแสดงในรูปที่ 1)

4.6 เตรียมผู้ป่วยก่อนเข้าร่วมการวิจัยโดยทำการปรับแผนการให้ยาซึ่งการปรับแผนการให้ยาจะมีเงื่อนไขดังนี้

(1) ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs , NSAIDs) มาก่อนต้องปรับแผนการให้ยาตามค่าครึ่งชีวิตของยาต้านการอักเสบที่ผู้ป่วยได้รับมาก่อนเข้าการวิจัย โดยหยุดยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ประมาณ 3-5 เท่าของครึ่งชีวิต ซึ่งระยะเวลาที่ใช้ในการปรับแผนการให้ยาคือขึ้นอยู่กับระยะเวลาครึ่งชีวิตของยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ที่ผู้ป่วยได้รับแต่ละชนิด (ภาคผนวก ก)

(2) ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาแก้ปวดพาราเซตามอลมาก่อนจะต้องหยุดยาเป็นเวลาอย่างน้อย 8 ชั่วโมงก่อนการประเมินประสิทธิผลทุกครั้ง

(3) ผู้ป่วยสามารถปรับขนาดยาพาราเซตามอลได้เองตามอาการปวดในขนาดไม่เกินวันละ 4 กรัม

(4) ในกรณีที่ผู้ป่วยมีน้ำคั่ง (Effusion) ในข้อเข่าของผู้ป่วยอาจต้องมีการดูดเอาน้ำออกจากข้อก่อนฉีดยาเข้าข้อทุกครั้ง

(5) เกสซอร์ผู้วิจัยให้คำปรึกษา ความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับเรื่องการให้ยา การปฏิบัติตัวเกี่ยวกับโรคข้อเสื่อมพร้อมกับแจกแผ่นพับการให้ความรู้เรื่องโรคข้อเสื่อมและสมุดบันทึกจำนวนเม็ดยาแก้ปวดที่ต้องรับประทานในครั้งแรกที่ผู้ป่วยเซ็นยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

4.7 เมื่อคัดเลือกผู้ป่วยที่เข้าตามเกณฑ์การเข้าร่วมการวิจัยแล้ว แบ่งกลุ่มผู้ป่วยโดยทำการสุ่มเป็นกลุ่มตัวอย่าง 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟต ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ร่วมกับ ยาหลอก (กรดไฮยาลูโรนิก ชนิดฉีดเข้าข้อ) กลุ่มที่ได้รับกรดไฮยาลูโรนิก ชนิดฉีดเข้าข้อ ร่วมกับ ยาหลอก (กลูโคซามีน ซัลเฟต ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ) และกลุ่มที่ได้รับยากลูโคซามีน ซัลเฟต ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อร่วมกับยากรดไฮยาลูโรนิก ชนิดฉีดเข้าข้อ ทั้งนี้เกสซอร์ผู้วิจัยจะเป็นผู้ให้คำปรึกษาแก่ผู้ป่วยทุกคนเกี่ยวกับการปฏิบัติตัวและอาการไม่พึงประสงค์จากการให้ยาโดยที่ผู้ป่วยและแพทย์ไม่ทราบชนิดของยา

4.8 ดำเนินการฉีดยาให้ผู้ป่วยโดยใช้วิธีปราศจากเชื้อ (Aseptic Technique) โดยแพทย์เฉพาะทางโรคข้อและรูมาติสซั่มโดยผู้ป่วยจะได้รับยากลูโคซามีน ซัลเฟต เข้ากล้ามเนื้อ ขนาด 400 มิลลิกรัม ติดต่อกันเป็นระยะเวลา 5 สัปดาห์ และกรดไฮยาลูโรนิก 1 ซีเอ็ม ติดต่อกันเป็นระยะเวลา 5 สัปดาห์เช่นกัน

4.9 วัดประสิทธิผลและอาการไม่พึงประสงค์จากการให้ยา โดยบันทึกข้อมูลการตอบสนองทั้งทางคลินิกและทางห้องปฏิบัติการตั้งแต่สัปดาห์แรก (สัปดาห์ที่ 0) เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐาน และติดตามข้อมูลทั้งหมดอีก 8 ครั้ง เป็นระยะเวลา 6 เดือนที่เข้าร่วมโครงการ โดยจะต้องมาพบแพทย์ในสัปดาห์ที่ 1, 2, 3, 4, 5, 9, 13 และ 25 ตามลำดับ และการติดตามความร่วมมือในการให้ยาโดยการประเมินผู้ป่วยจะต้องให้ความร่วมมือในการให้ยามากกว่าร้อยละ 70 (93) สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ให้ความร่วมมือในการให้ยา การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงมากขึ้นจะหยุดการให้ยาทันที และสามารถติดต่อผู้วิจัยเพื่อนัดผู้ป่วยเข้ารับการรักษาฉุกเฉินทันที สำหรับการวิเคราะห์ข้อมูลจะวิเคราะห์ตามกลุ่มยาที่ผู้ป่วยได้รับเป็นครั้งแรก



4.10 ในกรณีที่ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา หรือเกิดภาวะแทรกซ้อนที่มีผลต่อการวิจัยได้แก่ อาการปวดบวมบริเวณที่ฉีดยา การติดเชื้อที่ข้อเข่า ผู้ป่วยจะได้รับการหยุดยาทั้งหมดและคัดออกจากการวิจัยทันที เช่นเดียวกับในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการวิจัย หรือไม่สามารถติดตามผู้ป่วยได้จนครบตลอดการวิจัย ซึ่งผู้ป่วยจะได้รับการคัดออกจากการวิจัยเช่นเดียวกัน

4.11 รวบรวมข้อมูล วิเคราะห์ข้อมูล และสรุปผลการวิจัย

## 5. การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลทั้งหมดจะถูกวิเคราะห์แบบ Intention-to-treat analysis (93) และการทดสอบสมมุติฐานโดยโปรแกรมสำเร็จรูป SPSS for windows version 10.0 การวิเคราะห์ข้อมูลมีรายละเอียดดังนี้

5.1 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง ได้แก่ อายุ เพศ ระยะเวลาของโรค ระดับความรุนแรงของโรค ทำการวิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนาและสถิติเชิงอนุมาน เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างทั้ง 3 กลุ่ม ดังนี้

5.1.1 Analysis of variance (ANOVA) สำหรับข้อมูลทั่วไป อายุ และระยะเวลาของโรค

5.1.2 Chi square สำหรับข้อมูลทั่วไป เพศ ระดับความรุนแรงของโรค

5.2 การเปรียบเทียบประสิทธิผลของการรักษาด้วยกลูโคซามีน ซัลเฟต ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ กรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อ และกลูโคซามีน ซัลเฟต ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิกชนิดฉีดเข้าข้อ ทำการวิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา และสถิติเชิงอนุมานเพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างทั้ง 3 กลุ่ม

5.2.1 Chi-square สำหรับการวิเคราะห์จำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาตามเกณฑ์ โดยผลการประเมินสภาวะสุขภาพลดลงอย่างน้อยร้อยละ 20 เมื่อเทียบกับก่อนรักษา การประเมินความรุนแรงของโรคโดยดูจากการเปลี่ยนแปลงทางภาพรังสี การตรวจเข้า

5.2.2 Analysis of covariance (ANCOVA) สำหรับการวิเคราะห์ความแตกต่างในหัวข้อต่าง ๆ ตามเกณฑ์ ประกอบด้วย การประเมินสภาวะสุขภาพ การประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ การประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยตัวผู้ป่วยเอง (โดยกำจัดตัวแปรแทรกซ้อน (Covariate) ซึ่งได้แก่ ความรุนแรงของอาการปวดเมื่อประเมินด้วย VAS ที่ค่าเริ่มต้นของการศึกษา) จำนวนยาเม็ดแก้ปวดที่รับประทานต่อเดือน เวลาที่ใช้ในการเดินและขึ้นบันได (โดยกำจัดตัวแปรแทรกซ้อนได้แก่ค่าข้อมูลพื้นฐานที่เริ่มต้นของการศึกษา) ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 0 (ข้อมูลพื้นฐาน) สัปดาห์ที่ 1, 2, 3, 4, 5, 9,13 และ 25 ตามลำดับ

5.2.3 Repeated Measure Analysis of covariance สำหรับการวิเคราะห์ความแตกต่างในหัวข้อต่าง ๆ เกี่ยวกับอาการปวดและการทำงานของข้อ ตามเกณฑ์ ประกอบด้วย การประเมินสภาวะสุขภาพ การประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ การประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยตัวผู้ป่วยเอง ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 0 (ข้อมูลพื้นฐาน) สัปดาห์ที่ 1, 2, 3, 4, 5, 9,13 และ 25 ตามลำดับ

5.3 การเปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์ของการรักษาด้วยกลูโคซามีน ซัลเฟต ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ กลูโคซามีน ซัลเฟตร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิก ชนิดฉีดเข้าข้อ ในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม ทำการวิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา และสถิติเชิงอนุมานเพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างทั้ง 3 กลุ่ม

5.3.1 Chi square สำหรับการวิเคราะห์จำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยา กลูโคซามีน ซัลเฟต ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ กรดไฮยาลูโรนิก ชนิดฉีดเข้าข้อ และกลูโคซามีน ซัลเฟตร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิก ชนิดฉีดเข้าข้อ ตามเกณฑ์ของ Naranjo algorithm

5.3.2 Analysis of variance(ANOVA) สำหรับการวิเคราะห์ตัววัดทางห้องปฏิบัติการต่างๆ เพื่อติดตามการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ประกอบด้วย การวัดชีวเคมีของเลือด และการวัดองค์ประกอบของเลือด ในสัปดาห์ที่ 0 (ข้อมูลพื้นฐาน) และสัปดาห์ที่ 5



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย





### ตารางที่ 9 การติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

หัวข้อ	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8	Visit 9	Visit 10
	เดือนที่ 0		เดือนที่ 1				เดือนที่ 2		เดือนที่ 3	เดือนที่ 6
	Screen -ing	Base -line								
		สัปดาห์ ที่ 0	สัปดาห์ ที่ 1	สัปดาห์ ที่ 2	สัปดาห์ ที่ 3	สัปดาห์ ที่ 4	สัปดาห์ที่ 5	สัปดาห์ที่ 9	สัปดาห์ ที่ 13	สัปดาห์ ที่ 25
<b>ความปลอดภัยของการใช้ยา</b>										
1.การตรวจร่างกาย	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
2.น้ำหนักตัวและอุณหภูมิร่างกาย	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
3. ความดันโลหิตและชีพจร	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
4.การตรวจปัสสาวะ Bilirubin,Ketone,Glucose,Protein,Blood,pH	✓	✓	-	-	-	-	✓	-	-	-
5. การตรวจระดับอิเล็กโทรไลต์ Na, K, Cl,CO <sub>2</sub> , Alk., Uric acid , Glucose	✓	✓	-	-	-	-	✓	-	-	-
6.การตรวจชีวเคมีของเลือด* SCr, BUN, SGOT, SGPT, AP, Alb, Glb , TB, DB	✓	✓	-	-	-	-	✓	-	-	-
7.การตรวจองค์ประกอบของเลือด** Hb, Hct, WBC, Plt, ESR	✓	✓	-	-	-	-	✓	-	-	-
8.ซักถามอาการไม่พึงประสงค์	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	-	-
<b>การให้คำแนะนำปรึกษา</b>										
9.ความรู้เรื่องโรค, การใช้ยา, การปฏิบัติตัว	✓									
10.ติดตามความร่วมมือในการใช้ยา	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	-	-

\* การตรวจชีวเคมีของเลือด: SCr = serum creatinine, BUN = blood urea nitrogen, SGOT = serum glutamic oxaloacetic transaminase or AST = aspartate aminotransferase, SGPT = serum glutamic pyruvic transaminase or ALT = alanine aminotransferase, AP = alkaline phosphatase, Alb = albumin, Glb = globulin, TB = total bilirubin, DB = direct bilirubin

\*\* การตรวจองค์ประกอบของเลือด: WBC = white blood cell, Hb = hemoglobin, Hct = hematocrit, Plt = platelet

### ระยะเวลาดำเนินการวิจัย

ตั้งแต่เดือน มกราคม 2547 ถึง กุมภาพันธ์ 48 รวม 13 เดือน โดยเริ่มเก็บข้อมูลระหว่าง  
มกราคม 2547 ถึงกุมภาพันธ์ 2548

### สถานที่ทำการวิจัย

คลินิกโรคข้อและโรคภูมิแพ้หน่วยงานโรคข้อและภูมิแพ้ กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาล  
ราชวิถี

### แผนการดำเนินการวิจัย

ขั้นตอนการดำเนินงาน	เดือน													
	มค. 47	กพ. 47	มีค. 47	เม.ย. 47	พค. 47	มิย. 47	กค. 47	สค. 47	กย. 47	ตค. 47	พย. 47	ธค. 47	มค. 48	กพ. 48
1. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	←											→		
2. จัดเตรียมเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย	←	→												
3. ติดต่อประสานงาน	←	→												
4. เก็บรวบรวมข้อมูล		←												→
5. วิเคราะห์ข้อมูล													←	→
6. สรุปผลการวิจัย													←	→
7. เขียนรายงานผลการวิจัย													←	→

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 4

### ผลการวิจัยและการอภิปรายผล

ผลการวิจัยและการอภิปรายผลแบ่งออกเป็น 3 ส่วน ประกอบด้วย

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไป และข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ส่วนที่ 2 การเปรียบเทียบประสิทธิผลของการรักษาด้วยยาากลูโคซามีน ซัลเฟต และกรดไฮยาลูโรนิก เมื่อใช้เดี่ยวหรือใช้ร่วมกันในการรักษาข้อเข่าเสื่อม

ส่วนที่ 3 การเปรียบเทียบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาากลูโคซามีน ซัลเฟตกับยาหลอกกลูโคซามีน ซัลเฟต และกรดไฮยาลูโรนิกกับยาหลอกกรดไฮยาลูโรนิกในการรักษาข้อเข่าเสื่อม

#### ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไป และข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

##### 1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ผู้ป่วยทั้งหมดที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย 64 ราย ซึ่งได้รับการสุ่มตามกลุ่มยาออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มยาากลูโคซามีน ซัลเฟต กลุ่มยากรดไฮยาลูโรนิก และกลุ่มยาหลอกกลูโคซามีน ซัลเฟตร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิก จำนวน 20 ราย 22 ราย และ 22 ราย ตามลำดับ มีจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยจนครบทั้งหมด 61 ราย โดยผู้ป่วยจำนวน 3 รายได้รับการคัดออกตามเกณฑ์การคัดกลุ่มตัวอย่างออกการวิจัย ซึ่งเป็นผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกกลูโคซามีน ซัลเฟตร่วมกับยาหลอกกรดไฮยาลูโรนิกทั้งหมด 3 ราย ประกอบด้วยผู้ป่วย 2 รายที่มีสภาวะโรคข้อเสื่อมจากผลึกซีพีพีดีรุนแรงเกิดขึ้นจนแพทย์ตัดสินใจให้ออกจากการการวิจัย และผู้ป่วยอีก 1 รายไม่ให้ความร่วมมือในการวิจัยในสัปดาห์ที่ 2 ของการรักษา ดังแสดงในตารางที่ 10

ตารางที่ 10 จำนวนผู้ป่วยแยกตามกลุ่มยา

	ความถี่	ร้อยละ
ยาากลูโคซามีน ซัลเฟต	20	31.26
ยากรดไฮยาลูโรนิก	22	34.37
ยาากลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับ กรดไฮยาลูโรนิก	22	34.37
รวม	64	100.00

จากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 64 ราย มีผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 61 รายที่เข้าร่วมการวิจัยจนครบ 25 สัปดาห์ ประกอบด้วยผู้ป่วยจำนวน 17 ราย (ร้อยละ 85) ในกลุ่มยาากลูโคซามีน ซัลเฟต ผู้ป่วยจำนวน 22 ราย (ร้อยละ 100) ในกลุ่มกรดไฮยาลูโรนิก และผู้ป่วยจำนวน 22 ราย (ร้อยละ 100) ในกลุ่มยาหลอกกลูโคซามีน ซัลเฟตร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิก

ตารางที่ 11 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยจำแนกตามกลุ่มยา

ข้อมูลทั่วไป	กลูโคซามีน	กรดไฮยาลูโรนิก	กลูโคซามีน	รวม	p value
	ซัลเฟต		ซัลเฟต ร่วมกับ กรดไฮยาลูโรนิก		
	20	22	22	64	
1. อายุ (Age)					
(ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD, ปี)	57.75 $\pm$ 8.14	60.00 $\pm$ 7.88	55.59 $\pm$ 6.50	57.78 $\pm$ 7.63	0.160
ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	50.00 – 70.00	50.00 – 70.00	50.00 – 70.00	50.00 – 70.00	
2. เพศ (Sex)*					
หญิง (ร้อยละ)	18 (28.10)	18 (28.10)	16 (25.00)	52(81.3)	0.357
ชาย (ร้อยละ)	2(3.10)	4(6.30)	6(9.40)	12(18.8)	
3. น้ำหนัก (Weight)					
(ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD, ปี)	60.57 $\pm$ 11.02	65.17 $\pm$ 9.39	64.17 $\pm$ 10.57	63.39 $\pm$ 10.35	0.327
ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	40.00 – 81.90	44.70 – 82.00	45.00 – 85.00	40.00 – 85.00	
4. ส่วนสูง (Height)					
(ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD, ปี)	156.70 $\pm$ 5.56	158.14 $\pm$ 5.19	158.05 $\pm$ 6.49	157.66 $\pm$ 5.72	0.672
ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	150.00 – 170.00	150.00 – 170.00	150.00 – 172.00	150.00 -172.00	
5. ค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ย					
(BMI) ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )					
(ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD, ปี)	24.49 $\pm$ 3.40	25.99 $\pm$ 2.95	25.58 $\pm$ 3.07	25.60 $\pm$ 2.99	0.290
ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	17.09 - 29.13	19.09 – 29.68	19.48 – 29.96	17.09 - 29.96	
6. ค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ย*					
(BMI) ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )					
BMI < 25 $\text{kg}/\text{m}^2$	12	8	8	28	0.445
BMI $\geq$ 25 $\text{kg}/\text{m}^2$	8	14	14	36	0.240
7. ระยะเวลามีอาการปวด					
(Duration of pain)					
(ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD, ปี)	3.00 $\pm$ 1.59	3.14 $\pm$ 2.08	3.36 $\pm$ 1.94	3.17 $\pm$ 1.86	0.819
ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	1.00 – 8.00	1.00 – 8.00	1.00 – 8.00	1.00 – 8.00	
8. บริเวณเข่าที่เป็น*					
(Target Knee)					
เข่าขวา (ร้อยละ)	10 (15.60)	12 (18.80)	7 (10.90)	29 (45.30)	0.401
เข่าซ้าย (ร้อยละ)	10 (15.60)	10 (15.60)	15 (23.40)	33 (54.70)	0.410
9. ระดับความรุนแรงของ					
โรคข้อเข่าเสื่อม					
เกรด III (ร้อยละ)	20 (31.26)	22 (34.37)	22 (34.37)	64(100)	

One-way ANOVA,\*Pearson Chi-square



ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุ  $57.78 \pm 7.63$  (50 – 70) ปี อยู่ในช่วงอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม 50 – 70 ปี (1) โดยที่อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน ( $p = 0.160$ ) เมื่อวิเคราะห์ด้วย One-way ANOVA ดังแสดงในตารางที่ 11 ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิงร้อยละ 81.30 ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลโดยทั่วไปแล้วผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมที่มีอายุมากกว่า 54 ปีจะมีสัดส่วนเพศหญิงมากกว่าเพศชาย (2) อย่างไรก็ตามสัดส่วนเพศหญิงต่อเพศชายไม่มีความแตกต่างกันระหว่างทั้ง 3 กลุ่ม ( $p = 0.357$ ) เมื่อวิเคราะห์ด้วย Pearson Chi-Square

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีน้ำหนักเฉลี่ย ส่วนสูงเฉลี่ย ดัชนีมวลกายเฉลี่ย มีค่าอยู่ในเกณฑ์ปกติ และพบว่าค่าเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน เมื่อวิเคราะห์ด้วย One-way ANOVA สำหรับข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยากรดไฮยาลูโรนิกเพียงอย่างเดียวอาจพบความแตกต่างจากข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาก่อนหน้านี้ (62-65,70-72) ที่ทำการศึกษาในประเทศแถบทางยุโรป และอเมริกาพบว่าผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ยที่มากกว่า นอกจากนั้นยังพบว่าน้ำหนักตัว และดัชนีมวลกายเฉลี่ยมากกว่าด้วย ซึ่งอาจทำให้มีผลต่อการตอบสนองของผู้ป่วยจากการใช้ยากรดไฮยาลูโรนิก สำหรับระยะเวลาของการเป็นโรคข้อเข่าเสื่อมเฉลี่ย  $3.17 \pm 1.86$  ปี พบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มเช่นกัน ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยมีระดับความรุนแรงของโรคตามภาพถ่ายทางรังสีวิทยายู่ในระดับเกรด 3 และพบสัดส่วนของบริเวณเข่าที่พบอาการข้อเข่าเสื่อมเข่าซ้ายมากกว่าเข่าขวา อย่างไรก็ตาม ระดับความรุนแรงของโรค และสัดส่วนของบริเวณเข่าที่พบของผู้ป่วยไม่มีความแตกต่างกัน ( $p = 0.279$ , Pearson Chi-Square)

## 2. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยจำแนกตามกลุ่มยาดังแสดงในตารางที่ 12 ข้อมูลพื้นฐานเป็นข้อมูลสำหรับการประเมินประสิทธิผลของยา ซึ่งเริ่มต้นในการพบแพทย์ตามนัดครั้งแรกสัปดาห์ที่ 0 ก่อนที่ผู้ป่วยจะเริ่มได้รับยา ผู้วิจัยเริ่มทำการเก็บข้อมูลพื้นฐานโดยอิงตามเกณฑ์ของการประเมินผลการรักษา โดยใช้ตัววัดผลอาการทางคลินิกในโรคข้อเสื่อมจากผลการประชุม Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trial ครั้งที่ 3 (OMERACT III) (48) โดยการวินิจฉัยการตอบสนองต่อการรักษา ดังต่อไปนี้

1. แบบประเมินสุขภาพโรคข้อเข่าเสื่อมใช้ Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) ประกอบด้วยหัวข้ออาการปวดข้อ 5 ข้อ อาการฝืดตึงข้อ 2 ข้อ และคำถามเกี่ยวกับกิจกรรมทางกายภาพ 17 ข้อ โดยการประเมินแต่ละข้อใช้ Visual Analog Scale (ไม่มีอาการ = 0 คะแนน, อาการรุนแรง = 100 คะแนน) หรือ Likert Scale (ไม่มีอาการ = 0 คะแนน, อาการรุนแรง = 5 คะแนน) มีทั้งหมด 24 ข้อ โดยผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น หรือมีคะแนนรวมเฉลี่ยลดลงอย่างน้อยร้อยละ 20 เมื่อเทียบกับคะแนนก่อนรักษา

2. การประเมินความรุนแรงของโรคทางรังสีวิทยา แบ่งเป็น 5 ระดับ (ภาคผนวก ก)
3. การตรวจเข่า ได้แก่ การตรวจพบปริมาณน้ำไขข้อ
4. จำนวนเม็ดยาแก้ปวดพาราเซตามอลที่ต้องรับประทานต่อสัปดาห์
5. การประเมินสภาพโรคทั่วไปโดยผู้ป่วยเอง ใช้ VAS หรือ Likert Scale

6. การประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ผู้ตรวจใช้ VAS หรือ Likert Scale

7. การประเมินเวลาที่ใช้ในการเดิน 50 ฟุต และขึ้นลงบันได

ตารางที่ 12 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยแยกตามกลุ่มยา (Baseline)

ข้อมูลทั่วไป	กลูโคซามีน ซัลเฟต	กรดไฮยาลูโรนิก	กลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับ กรดไฮยาลูโรนิก	รวม	p value
	20	22	22	64	
1. การประเมินสภาวะสุขภาพ หัวข้ออาการปวด (0-25 คะแนน) (Pain WOMAC Score, point) (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD) ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	10.29 $\pm$ 2.79 5 - 16	10.95 $\pm$ 3.43 5- 17	11.32 $\pm$ 2.97 8 – 20	10.84 $\pm$ 3.07 5- 20	0.557
2. การประเมินสภาวะสุขภาพ หัวข้ออาการตึงข้อ (0-10 คะแนน) (Stiff WOMAC Score, point) (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD, มม./ชม.) ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	3.88 $\pm$ 0.72 2 – 5	4.27 $\pm$ 1.55 0 – 7	4.36 $\pm$ 1.36 2 – 9	4.11 $\pm$ 1.20 0 – 9	0.440
3. การประเมินสภาวะสุขภาพ หัวข้อ ความลำบากในการทำกิจกรรม (0-85 คะแนน) (Disability WOMAC Score, point) (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD, มม./ชม.) ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	28.35 $\pm$ 7.09 14 - 42	32.09 $\pm$ 7.33 17 – 45	29.55 $\pm$ 7.48 14 -43	30.03 $\pm$ 7.38 14 – 45	0.253
4. การประเมินสภาวะสุขภาพ โดยรวม (0-120 คะแนน) (Total WOMAC Score, point) (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD, มก./ล) ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	42.53 $\pm$ 8.88 28 - 59	47.32 $\pm$ 10.31 29 – 66	45.23 $\pm$ 9.83 26 – 63	44.99 $\pm$ 9.83 26 – 66	0.296
5. การประเมินสภาวะทั่วไปของโรค โดยผู้ป่วย (0-100 คะแนน) (Visual Analog Score; mm.) (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD) ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	58.83 $\pm$ 9.02 50 – 80	61.59 $\pm$ 15.07 50-100	62.00 $\pm$ 14.22 50 – 90	60.87 $\pm$ 13.02 50 – 100	0.704
6. การประเมินสภาวะทั่วไปของโรค โดยแพทย์ (0-100 คะแนน) (Visual Analog Score; mm.) (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD) ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	59.05 $\pm$ 9.41 50 – 80	60.68 $\pm$ 13.12 50 – 100	60.91 $\pm$ 13.77 50 – 90	60.56 $\pm$ 12.41 50 – 100	0.870

ตารางที่ 12 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยแยกตามกลุ่มยา (Baseline) (ต่อ)

ข้อมูลทั่วไป	กลูโคซามีน	กรดไฮยาลูโรนิก	กลูโคซามีน ซัลเฟต	รวม	p value
	ซัลเฟต		ร่วมกับ กรดไฮยาลูโรนิก		
	20	22	22	64	
7.จำนวนยาพาราเซตามอลที่ผู้ป่วย รับประทานต่อสัปดาห์ (เม็ด) (Number of paracetamol tablets taken per week ; tabs / week) (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD) ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	7.12 $\pm$ 2.60 4 - 12	5.91 $\pm$ 3.68 0 - 10	8.50 $\pm$ 4.20 0 - 20	7.18 $\pm$ 3.74 0 - 20	0.060
8.ระยะเวลาที่ใช้ในการเดิน 50 ฟุต (วินาที) ( 50 feet-walk time ; sec) (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD) ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	29.41 $\pm$ 4.55 20 - 35	29.59 $\pm$ 6.97 20 - 45	28.50 $\pm$ 9.28 20 - 40	29.30 $\pm$ 6.11 20 - 45	0.869
9.ระยะเวลาที่ใช้ในการเดินลงบันได 10 ชั้น (วินาที) (Descending walking time) (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD) ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	17.41 $\pm$ 5.09 10 - 35	16.54 $\pm$ 6.42 10 - 35	15.73 $\pm$ 6.04 8 - 30	16.53 $\pm$ 5.84 8 - 35	0.655
10.ระยะเวลาที่ใช้ในการเดินขึ้นบันได 10 ชั้น (วินาที) (Ascending walking time) (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD, มก./ล) ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	16.64 $\pm$ 6.26 8 - 35	15.46 $\pm$ 6.89 5 - 35	15.13 $\pm$ 5.02 10 - 30	15.56 $\pm$ 5.57 5 - 35	0.490

P &gt; 0.05 -One way Analysis of Variance

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยจำแนกตามกลุ่มยาโดยข้อมูลดังกล่าวเป็นข้อมูลสำหรับการประเมินประสิทธิผลของยา ซึ่งเริ่มต้นในการพบแพทย์ตามนัดครั้งแรกสัปดาห์ที่ 0 ก่อนที่ผู้ป่วยจะเริ่มได้รับยา ผู้วิจัยเริ่มทำการเก็บข้อมูลพื้นฐานโดยอิงตามเกณฑ์ของการประเมินผลการรักษาโดยใช้ตัววัดผลอาการทางคลินิกในโรคข้อเสื่อมจากผลการประชุม Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trial ครั้งที่ 3 (OMERACT III) (48) โดยการวินิจฉัยการตอบสนองต่อการรักษาพบว่าข้อมูลพื้นฐานทั้งหมด 10 หัวข้อของผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม พบว่าค่าเฉลี่ยของข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน เมื่อวิเคราะห์ด้วย One-way ANOVA ดังแสดงในตารางที่ 12

## ส่วนที่ 2 การเปรียบเทียบประสิทธิผลการรักษาด้วยยากูโคซามีน ซัลเฟต และ กรดไฮยาลูโรนิก เมื่อใช้เดี่ยว หรือใช้ร่วมกันในการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อม

การเปรียบเทียบประสิทธิผลของการรักษาด้วยยากูโคซามีน ซัลเฟต ยากรดไฮยาลูโรนิก และกลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิก ผู้ป่วยทุกรายที่เข้าร่วมการวิจัยได้รับการปรับรูปแบบการช้ยา ก่อนเริ่มการวิจัย โดยที่ผู้ป่วยทุกรายที่เคยได้รับยากลุ่มต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ก่อนเริ่มการวิจัยต้องหยุดยาเป็นช่วงระยะเวลาดังแสดงในตารางภาคผนวก ก และ พาราเซตามอลอย่างน้อย 8 ชั่วโมงก่อนจะมีการประเมินประสิทธิผลทุกครั้งที่มาพบแพทย์ ทั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อควบคุมการใช้ยาอื่นๆ ที่จะมีผลต่อผลการรักษาตลอดการวิจัย

### 1. สัดส่วนของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 20 ตามเกณฑ์ของ OMERACT III

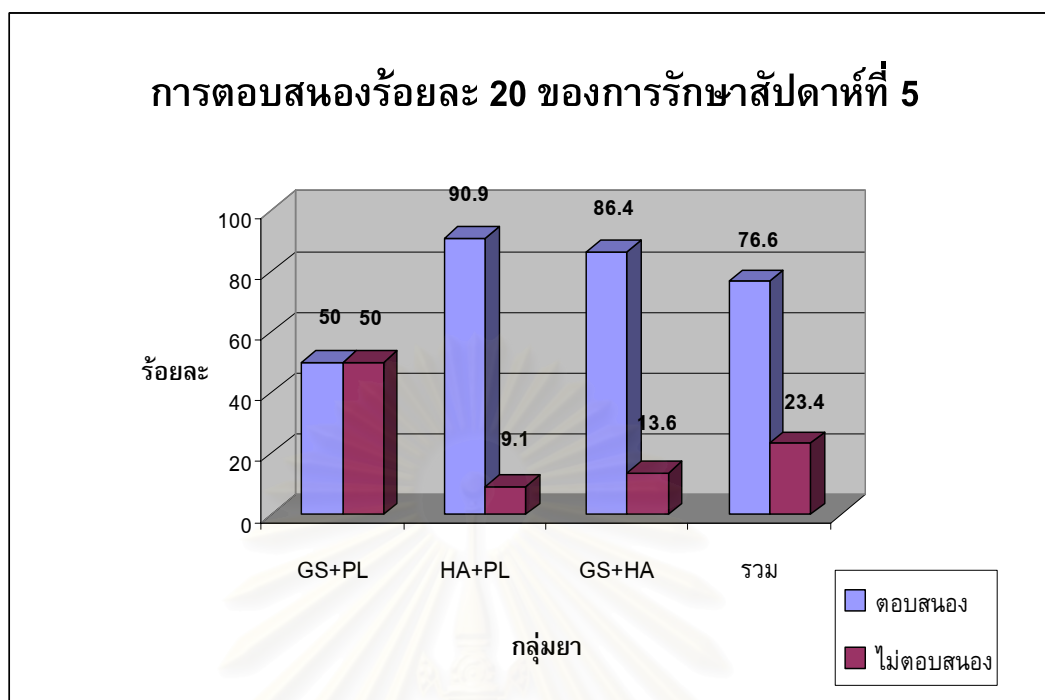
การตอบสนองต่อการรักษาอย่างน้อยร้อยละ 20 ตามเกณฑ์ของ OMERACT III (48) ประกอบด้วย โดยผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น หรือมีคะแนนรวมเฉลี่ยลดลงอย่างน้อยร้อยละ 20 เมื่อเทียบกับคะแนนก่อนรักษา โดยใช้แบบประเมินสภาวะทางสุขภาพที่วัดโดยแบบสอบถาม Western Ontario McMaster Universities การประเมินผลการตอบสนองต่อการรักษาตามเกณฑ์ของ OMERACT III สามารถทำได้โดยการคำนวณร้อยละของการเปลี่ยนแปลงในหัวข้อต่างๆ ดังกล่าวข้างต้นเปรียบเทียบกับข้อมูลในสัปดาห์แรก ก่อนที่จะนำมาวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงร้อยละ 20 ตามเกณฑ์ของ OMERACT III ทั้งนี้การคำนวณ และการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงในหัวข้อต่างๆ นั้น เริ่มตั้งแต่สัปดาห์ที่ 0, 1, 2, 3, 4, 5, 9, 13 และ 25 ตามลำดับ โดยช่วงระยะเวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์ของยาใช้เวลาอย่างช้าประมาณ 5 สัปดาห์และยาจะมีฤทธิ์อยู่ได้นานเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 เดือนจึงติดตามประสิทธิผลของยาที่สัปดาห์ที่ 5 และ สัปดาห์ที่ 25 ดังแสดงในตารางที่ 13 และตารางที่ 14

#### ตารางที่ 13 สัดส่วนของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 20 สัปดาห์ที่ 5

	กลูโคซามีน ซัลเฟต	กรดไฮยาลูโรนิก	กลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับ กรดไฮยาลูโรนิก	รวม	p value
	20	22	22	64	
<b>สัปดาห์ที่ 5</b>					
จำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนอง (ร้อยละ) ต่อจำนวนผู้ป่วยที่ ได้รับยากลุ่มเดียวกัน	10 (50.00)	20 (90.90)	19 (86.40)	49 (76.60)	0.003***
จำนวนผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนอง (ร้อยละ) ต่อจำนวนผู้ป่วยที่ ได้รับยากลุ่มเดียวกัน	10 (50.00)	2 (9.10)	3 (13.60)	15 (23.40)	

Note: N = 64

\*\*\* significant p < 0.05, Chi-square ,Pearson Chi -square



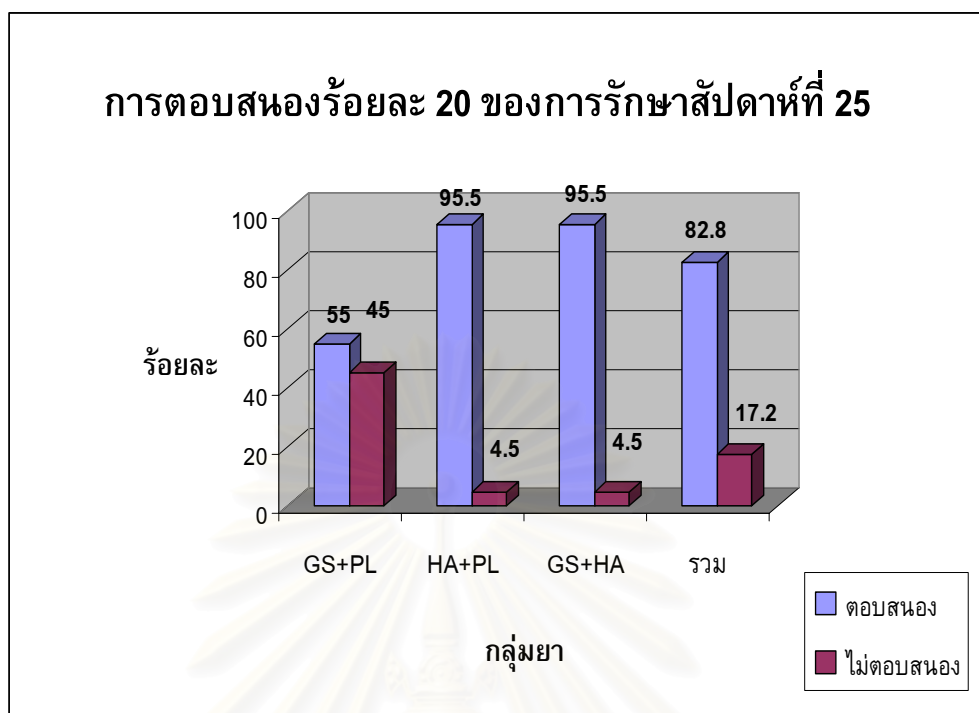
รูปที่ 2 การตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 20 ตามเกณฑ์ OMERACT III สัปดาห์ที่ 5

ตารางที่ 14 สัดส่วนของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 20 สัปดาห์ที่ 25

	กลูโคซามีน ซัลเฟต	กรดไฮยาลูโรนิก	กลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับ กรดไฮยาลูโรนิก	รวม	p value
	20	22	22	64	
<b>สัปดาห์ที่ 25</b>					
จำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนอง (ร้อยละ) ต่อจำนวนผู้เข้าร่วม การวิจัยทั้งหมด	11 (55.00)	21 (95.50)	21 (95.50)	53 (82.80)	0.000***
จำนวนผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนอง (ร้อยละ) ต่อจำนวนผู้เข้าร่วม การวิจัยทั้งหมด	9 (45.00)	1 (4.50)	1 (4.50)	11 (17.20)	

Note: N = 64

\*\*\* significant  $p < 0.05$  , Chi-square , Pearson Chi -square



รูปที่ 3 การตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 20 ตามเกณฑ์ OMERACT III สัปดาห์ที่ 25

จากตารางที่ 13,14 และรูปที่ 2,3 จะพบว่าผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 20 ในสัปดาห์ที่ 5 และสัปดาห์ที่ 25 คิดเป็นร้อยละ 76.60 และ 82.80 ตามลำดับ

อย่างไรก็ตามมีแนวโน้มว่าในสัปดาห์ที่ 5 และ 25 สัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่มยา กลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิก และกลุ่มยากรดไฮยาลูโรนิกที่ตอบสนองต่อการรักษา ร้อยละ 20 มีสัดส่วนมากกว่าผู้ป่วยในกลุ่มยา กลูโคซามีน ซัลเฟต เพียงอย่างเดียว พบความแตกต่างทางสถิติ  $p=0.003$  ในสัปดาห์ที่ 5 และ  $p<0.001$  ในสัปดาห์ที่ 25 ตามลำดับ หลังจากการวิเคราะห์ด้วยสถิติ Chi Square (Pearson Chi Square)

## 2. การตอบสนองต่อการรักษาในหัวข้อต่าง ๆ ตามเกณฑ์ของ OMERACT III

### 2.1 คะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพ (The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index)

คะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพได้จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยโดยตรง ซึ่งผู้ป่วยเป็นผู้ตอบคำถามในข้อต่างๆ เกี่ยวกับความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันจำนวนทั้งหมด 24 คำถามโดยประเมินอาการในช่วงระยะเวลา 2 วันก่อนได้รับการรักษา ซึ่งเริ่มตั้งแต่สัปดาห์ที่ 0,1, 2, 3, 4, 5, 9,13 และ 25 การให้คะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพทำโดยใช้แบบสอบถามที่มีสเกลการวัดแบบ Likert Scale ซึ่งแบ่งเป็น 6 ระดับ (0-5 คะแนน) ทั้งนี้ผลคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้ออาการปวดตึงแสดงในตารางที่ 15

## 2.1.1 คะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้ออาการปวด

ตารางที่ 15 ค่าสถิติเชิงพรรณนาของคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้ออาการปวด

	กลูโคซามีน ซัลเฟต	กรดไฮยาลูโรนิก	กลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับ กรดไฮยาลูโรนิก	รวม	p value
	20	22	22	64	
สัปดาห์ที่ 0					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	10.29 $\pm$ 2.79	10.95 $\pm$ 3.43	11.32 $\pm$ 2.97	10.84 $\pm$ 3.07	
สัปดาห์ที่ 1					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	10.29 $\pm$ 2.79	10.91 $\pm$ 3.42	11.27 $\pm$ 2.99	10.84 $\pm$ 3.07	0.642
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-0.00 $\pm$ 0.00	-0.00 $\pm$ 0.00	-0.00 $\pm$ 0.00	-0.00 $\pm$ 0.00	
สัปดาห์ที่ 2					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	8.65 $\pm$ 2.95	7.95 $\pm$ 3.44	9.09 $\pm$ 3.38	8.56 $\pm$ 3.25	0.347
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-1.64 $\pm$ 2.75	-3.00 $\pm$ 3.51	-2.23 $\pm$ 2.09	-2.31 $\pm$ 2.85	
สัปดาห์ที่ 3					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	7.08 $\pm$ 3.04	6.27 $\pm$ 2.29	6.32 $\pm$ 3.51	6.54 $\pm$ 2.96	0.163
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-3.11 $\pm$ 3.00	-4.68 $\pm$ 3.05	-5.00 $\pm$ 2.65	-4.30 $\pm$ 2.97	
สัปดาห์ที่ 4					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	7.00 $\pm$ 2.49	5.50 $\pm$ 2.61	4.50 $\pm$ 3.05**	5.62 $\pm$ 2.88	0.003***
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-3.29 $\pm$ 2.70	-5.45 $\pm$ 3.75	-6.82 $\pm$ 3.16	-5.24 $\pm$ 3.50	
สัปดาห์ที่ 5					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	6.12 $\pm$ 2.47	3.91 $\pm$ 2.41*	4.09 $\pm$ 2.94**	4.66 $\pm$ 2.76	0.005***
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-4.17 $\pm$ 2.66	-7.05 $\pm$ 3.95	-7.23 $\pm$ 3.44	-6.21 $\pm$ 3.62	
สัปดาห์ที่ 9					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	6.11 $\pm$ 2.31	3.86 $\pm$ 2.83*	3.41 $\pm$ 3.19**	4.41 $\pm$ 3.01	0.001***
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-4.11 $\pm$ 2.59	-7.09 $\pm$ 3.78	-7.91 $\pm$ 3.37	-6.46 $\pm$ 3.71	
สัปดาห์ที่ 13					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	6.18 $\pm$ 2.18	3.64 $\pm$ 2.28*	2.95 $\pm$ 2.80**	4.19 $\pm$ 2.76	0.000***
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-4.11 $\pm$ 2.59	-7.32 $\pm$ 3.15	-8.36 $\pm$ 3.00	-6.67 $\pm$ 3.39	
สัปดาห์ที่ 25					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	5.88 $\pm$ 2.42	3.32 $\pm$ 2.30*	3.05 $\pm$ 2.61**	4.02 $\pm$ 2.72	0.000***
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-4.41 $\pm$ 3.00	-7.64 $\pm$ 3.53	-8.27 $\pm$ 2.88	-6.84 $\pm$ 3.52	

\*\*\* มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยา ( $p < 0.05$ ) , Analysis of covariance, Multiple comparisons: Bonferroni

\*\* มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยา กลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับ กรดไฮยาลูโรนิก และกลุ่มยา กลูโคซามีน ซัลเฟต ( $p < 0.05$ )

\* มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยา กรดไฮยาลูโรนิก และกลุ่มยา กลูโคซามีน ซัลเฟต ( $p < 0.05$ )

ตารางที่ 16 คะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้ออาการปวดสัปดาห์ที่ 25

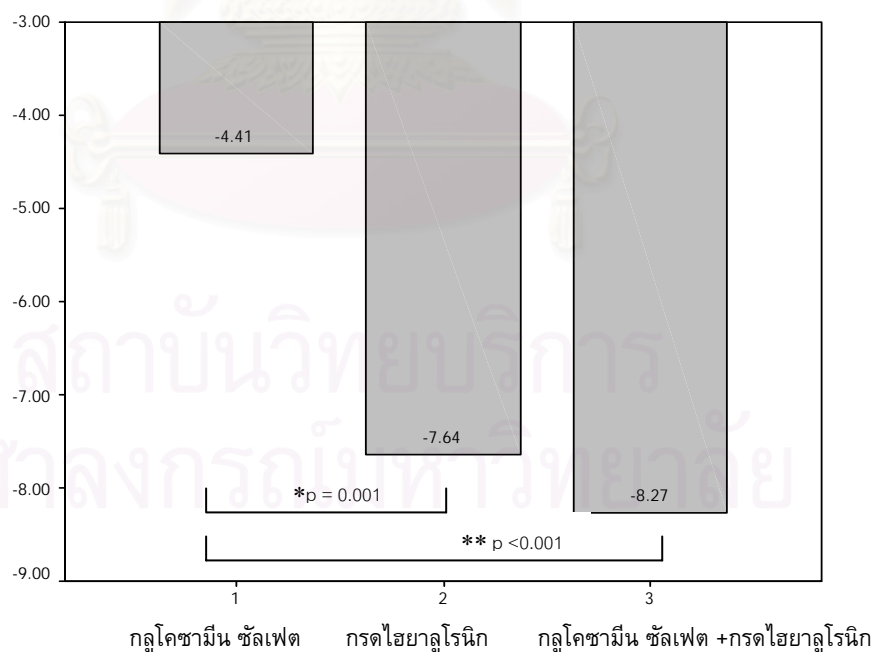
แหล่งของความแปรปรวน	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p value
ระหว่างกลุ่ม (Contrast)	118.718	2	59.359	11.256	0.000***
ภายในกลุ่ม (Error)	316.426	60	5.274		

Note: N = 64

\*\*\* p < 0.05 Analysis of covariance, Multiple Comparisons: Bonferroni

จากตารางที่ 15,16 และรูปที่ 4 พบว่าคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้ออาการปวดในสัปดาห์ที่ 25 ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิกมีแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยของคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้ออาการปวดลดลง ( $-8.27 \pm 2.88$  จุด) มากกว่ากลุ่มกรดไฮยาลูโรนิก ( $-7.64 \pm 3.53$  จุด) และกลุ่มกลูโคซามีน ซัลเฟต ( $-4.41 \pm 3.00$  จุด) พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.001$ ) หลังจากทำการวิเคราะห์ด้วย Analysis of covariance โดยพบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟตร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิกกับกลุ่มที่ได้รับยากลูโคซามีนซัลเฟตเพียงอย่างเดียว ( $p < 0.001$ ) และระหว่างกลุ่มที่ได้รับกรดไฮยาลูโรนิกกับกลุ่มที่ได้รับยากลูโคซามีน ซัลเฟตเพียงอย่างเดียว ( $p = 0.001$ ) อย่างไรก็ตามกลับไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิกกับกลุ่มที่ได้รับกรดไฮยาลูโรนิกเพียงอย่างเดียว ( $p = 1.000$ )

#### คะแนน (จุด)



#### กลุ่มยา

- \*\* มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยา กลูโคซามีน ซัลเฟตร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิกและกลุ่มยา กลูโคซามีน ซัลเฟต ( $p < 0.05$ )
- \* มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยา กรดไฮยาลูโรนิก และกลุ่มยา กลูโคซามีน ซัลเฟต ( $p < 0.05$ )

รูปที่ 4 เปรียบเทียบคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้ออาการปวดข้อสัปดาห์ที่ 25  
เปรียบเทียบกับสัปดาห์แรก



ตารางที่ 17 การเปลี่ยนแปลงของคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้อการปวด (จุด ; point)

	Type III of SS	df	MS	F	p value
ระหว่างสมาชิก (Between Subjects)					
กลุ่มยา (Group) (A)	40.684	2	20.342	8.598	0.001***
สมาชิก (Residual between)	141.954	60	2.366		
ภายในสมาชิก (Within Subjects)					
เวลา (Time) (B)	408.978	8	51.122	18.388	0.000***
ปฏิสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มยาและเวลา (A x B interaction)	197.624	16	12.352	4.443	0.000***
ปฏิสัมพันธ์ระหว่างเวลาและสมาชิก (Residual within)	1334.524	480	2.780		

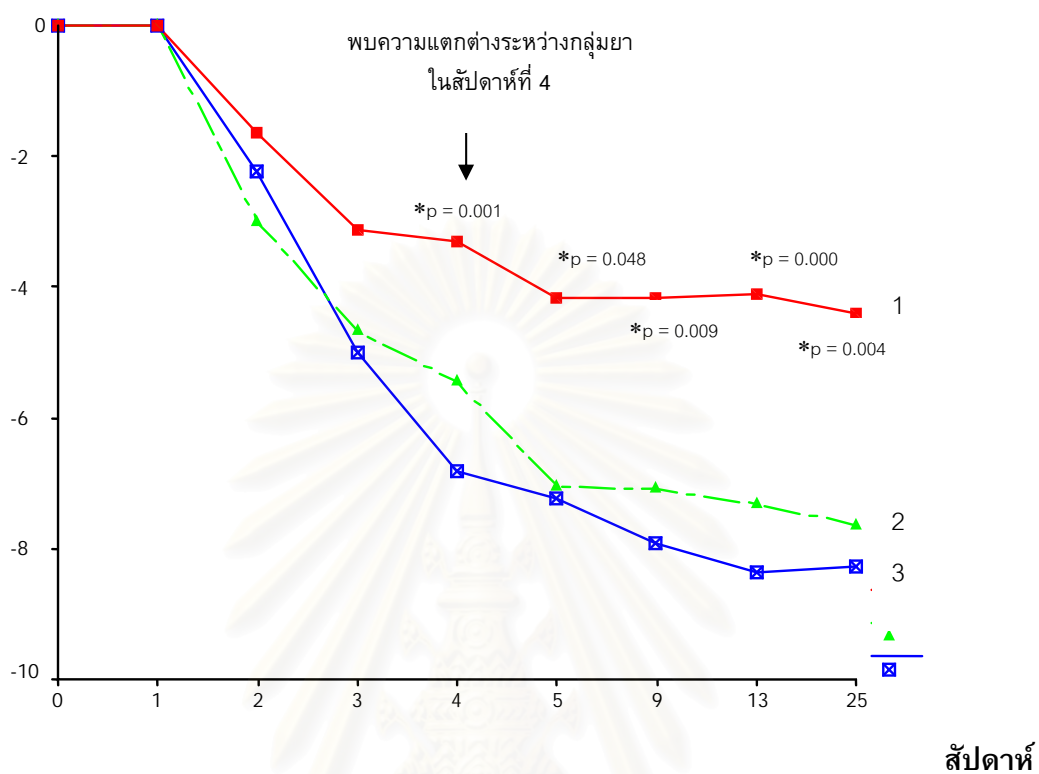
Note: N = 64

\*\*\* significant  $p < 0.05$  , Repeated Measure Analysis of covariance

จากตารางที่ 17 และรูปที่ 5 ผลการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้อการปวดโดยใช้สถิติ repeated measure ANCOVA พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มยาและระยะเวลา 25 สัปดาห์ ต่อการเปลี่ยนแปลงคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้อการปวดอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งมีค่า  $F_{(16,480)} = 4.443$  ที่ค่า  $p < 0.001$  และพบว่ากลุ่มยามีผลต่อการเปลี่ยนแปลงคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้อการปวด ซึ่งมีค่า  $F_{(2,60)} = 8.598$  ที่ค่า  $p = 0.001$  และในระยะเวลา 25 สัปดาห์ ยังมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้อการปวดด้วยค่า  $F_{(8,480)} = 18.388$  ที่ค่า  $p < 0.001$  และการวิเคราะห์ด้วย Post-hoc contrasts พบว่าการเปลี่ยนแปลงของคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้อการปวดลดลงในสัปดาห์ที่ 2 ( $p = 0.002$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0

ผลการรักษาด้วยกลุ่มยาทั้ง 3 กลุ่มต่อการเปลี่ยนแปลงคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้อการปวดนั้นหลังจากวิเคราะห์ด้วย repeated measure ANCOVA พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.001$ ) โดยพบความแตกต่างของการรักษาของกลุ่มยาตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 ( $p = 0.001$ ) และมีแนวโน้มว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยากรดไฮยาลูโรนิก ซัลเฟตร่วมกับยากรดไฮยาลูโรนิก จะมีคะแนนการประเมินสุขภาพลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยากรดไฮยาลูโรนิก และ ยากรดไฮยาลูโรนิก ซัลเฟตเพียงอย่างเดียว โดยพบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับกรดไฮยาลูโรนิกและกลุ่มที่ได้รับกรดไฮยาลูโรนิก ซัลเฟตร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิกกับกลุ่มที่ได้รับกรดไฮยาลูโรนิก ซัลเฟตเพียงอย่างเดียว  $p = 0.004$  และ  $p = 0.001$  ตามลำดับ อย่างไรก็ตามตลอดระยะเวลา 25 สัปดาห์ ทำให้ผู้ป่วยมีความรับรู้ต่อสภาพทั่วไปของโรคดีขึ้น ซึ่งเป็นผลให้คะแนนการประเมินสุขภาพในภาพรวมลดลงในสัปดาห์ที่ 25 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์แรก

## การเปลี่ยนแปลงคะแนน (จุด)



### กลุ่มยา

1. กลูโคซามีน ซัลเฟต+ยาหลอก
2. กรดไฮยาลูโรนิก + ยาหลอก
3. กลูโคซามีน ซัลเฟต + กรดไฮยาลูโรนิก

\* significant  $p < 0.05$ , Repeated Measure Analysis of covariance

รูปที่ 5 การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้ออาการปวด 25 สัปดาห์

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## 2.1.2 คะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้ออาการผื่นคัน

ตารางที่ 18 ค่าสถิติเชิงพรรณนาของคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้ออาการผื่นคัน

	กลูโคซามีน ซัลเฟต	กรดไฮยาลูโรนิก	กลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับ กรดไฮยาลูโรนิก	รวม	p value
	20	22	22	64	
สัปดาห์ที่ 0					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	3.88 $\pm$ 0.72	4.27 $\pm$ 1.55	4.36 $\pm$ 1.36	4.11 $\pm$ 1.20	
สัปดาห์ที่ 1					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	3.88 $\pm$ 0.72	4.27 $\pm$ 1.55	4.18 $\pm$ 1.36	4.11 $\pm$ 1.20	0.484
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	
สัปดาห์ที่ 2					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	3.47 $\pm$ 1.08	3.27 $\pm$ 1.39	3.55 $\pm$ 1.77	3.42 $\pm$ 1.43	0.616
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-0.41 $\pm$ 0.79	-1.00 $\pm$ 1.69	-0.82 $\pm$ 1.59	-0.75 $\pm$ 1.43	
สัปดาห์ที่ 3					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	3.23 $\pm$ 1.87	2.91 $\pm$ 1.01	2.59 $\pm$ 1.59	2.90 $\pm$ 1.52	0.181
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-0.64 $\pm$ 1.94	-1.36 $\pm$ 1.56	-1.77 $\pm$ 1.31	-1.28 $\pm$ 1.65	
สัปดาห์ที่ 4					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	2.88 $\pm$ 1.11	2.59 $\pm$ 2.06	1.77 $\pm$ 1.02	2.40 $\pm$ 1.53	0.066
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-1.00 $\pm$ 1.25	-1.68 $\pm$ 2.87	-2.59 $\pm$ 1.65	-1.78 $\pm$ 2.13	
สัปดาห์ที่ 5					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	2.17 $\pm$ 0.93	2.23 $\pm$ 2.00	1.55 $\pm$ 1.01	1.97 $\pm$ 1.42	0.225
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-1.70 $\pm$ 0.84	-2.05 $\pm$ 2.70	-2.82 $\pm$ 1.62	-2.20 $\pm$ 1.93	
สัปดาห์ที่ 9					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	2.53 $\pm$ 0.80	2.09 $\pm$ 2.41	1.14 $\pm$ 1.04**	1.89 $\pm$ 1.68	0.021***
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-1.35 $\pm$ 0.79	-2.18 $\pm$ 3.03	-3.23 $\pm$ 1.48	-2.28 $\pm$ 2.13	
สัปดาห์ที่ 13					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	2.64 $\pm$ 0.85	1.45 $\pm$ 0.91*	0.95 $\pm$ 0.95**	1.61 $\pm$ 1.13	0.000***
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-1.23 $\pm$ 0.94	-2.82 $\pm$ 1.68	-3.41 $\pm$ 1.44	-2.52 $\pm$ 1.65	
สัปดาห์ที่ 25					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	2.53 $\pm$ 0.73	1.45 $\pm$ 1.01*	0.86 $\pm$ 0.99**	1.58 $\pm$ 1.14	0.000***
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-1.35 $\pm$ 0.79	-2.82 $\pm$ 1.65	-3.50 $\pm$ 1.41	-2.59 $\pm$ 1.59	

\*\*\*มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยา ( $p < 0.05$ ) Analysis of covariance, Multiple Comparisons: Bonferroni

\*\* มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยา กลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับ กรดไฮยาลูโรนิก และกลุ่มยา กลูโคซามีน ซัลเฟต ( $p < 0.05$ )

\* มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยา กรดไฮยาลูโรนิก และกลุ่มยา กลูโคซามีน ซัลเฟต ( $p < 0.05$ )

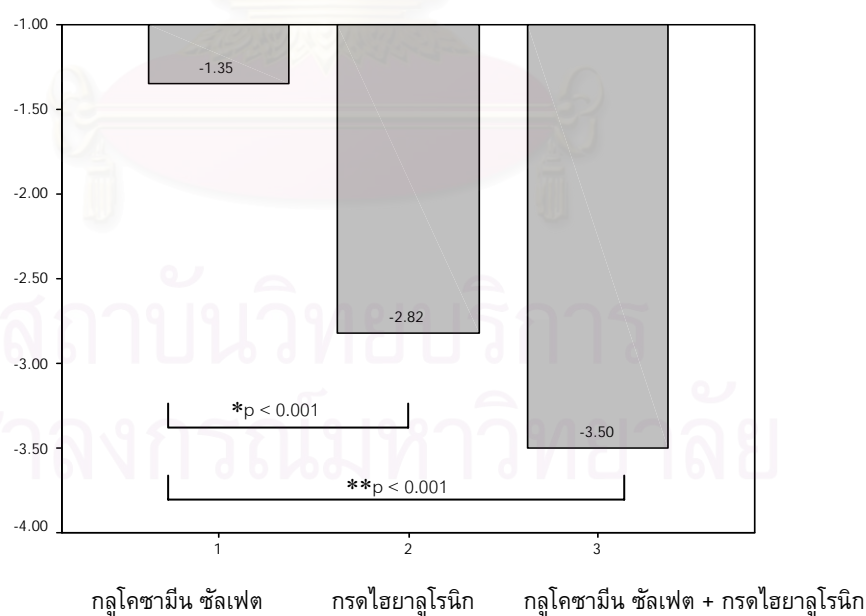
ตารางที่ 19 คะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้ออาการผื่นตึงข้อสัปดาห์ที่ 25

แหล่งของความแปรปรวน	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p value
ระหว่างกลุ่ม (Contrast)	32.544	2	16.272	20.308	0.000***
ภายในกลุ่ม (Error)	48.077	60	0.801		

Note: N = 64 ,\*\*\* significant  $p < 0.05$  Analysis of covariance, Multiple Comparisons: Bonferroni

จากตารางที่ 18,19 และรูปที่ 6 พบว่าคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้ออาการผื่นตึงข้อในสัปดาห์ที่ 25 ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิกมีแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยของคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้ออาการผื่นตึงข้อลดลง ( $-3.50 \pm 1.41$  จุด) มากกว่ากลุ่มกรดไฮยาลูโรนิก ( $-2.82 \pm 1.65$  จุด) และกลุ่มกลูโคซามีน ซัลเฟต ( $-1.35 \pm 0.79$  จุด) พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.001$ ) หลังจากทำการวิเคราะห์ด้วย Analysis of covariance โดยพบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิก กับกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟตเพียงอย่างเดียว ( $p < 0.001$ ) และระหว่างกลุ่มที่ได้รับกรดไฮยาลูโรนิก กับกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟตเพียงอย่างเดียว ( $p < 0.001$ ) อย่างไรก็ตามกลับไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับ กรดไฮยาลูโรนิก กับกลุ่มที่ได้รับกรดไฮยาลูโรนิก เพียงอย่างเดียว ( $p = 0.083$ )

#### คะแนน (จุด)



#### กลุ่มยา

\*\*มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยา กลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับ กรดไฮยาลูโรนิก และกลุ่มยา กลูโคซามีน ซัลเฟต ( $p < 0.05$ )

\* มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยา กรดไฮยาลูโรนิก และกลุ่มยา กลูโคซามีน ซัลเฟต ( $p < 0.05$ )

รูปที่ 6 เปรียบเทียบคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพ หัวข้ออาการผื่นตึงข้อสัปดาห์ที่ 25

เปรียบเทียบกับสัปดาห์แรก

ตารางที่ 20 การเปลี่ยนแปลงของแบบประเมินสุขภาพในหัวข้ออาการผื่นคัน (จุด ; point)

	Type III of SS	df	MS	F	p value
ระหว่างสมาชิก (Between Subjects)					
กลุ่มยา (Group) (A)	7.592	2	3.796	7.516	0.001***
สมาชิก (Residual between)	30.307	60	0.505		
ภายในสมาชิก (Within Subjects)					
เวลา (Time) (B)	123.959	8	15.495	15.639	0.000***
ปฏิสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มยาและเวลา (A x B interaction)	47.124	16	2.945	2.973	0.000***
ปฏิสัมพันธ์ระหว่างเวลาและสมาชิก (Residual within)	475.588	480	0.991		

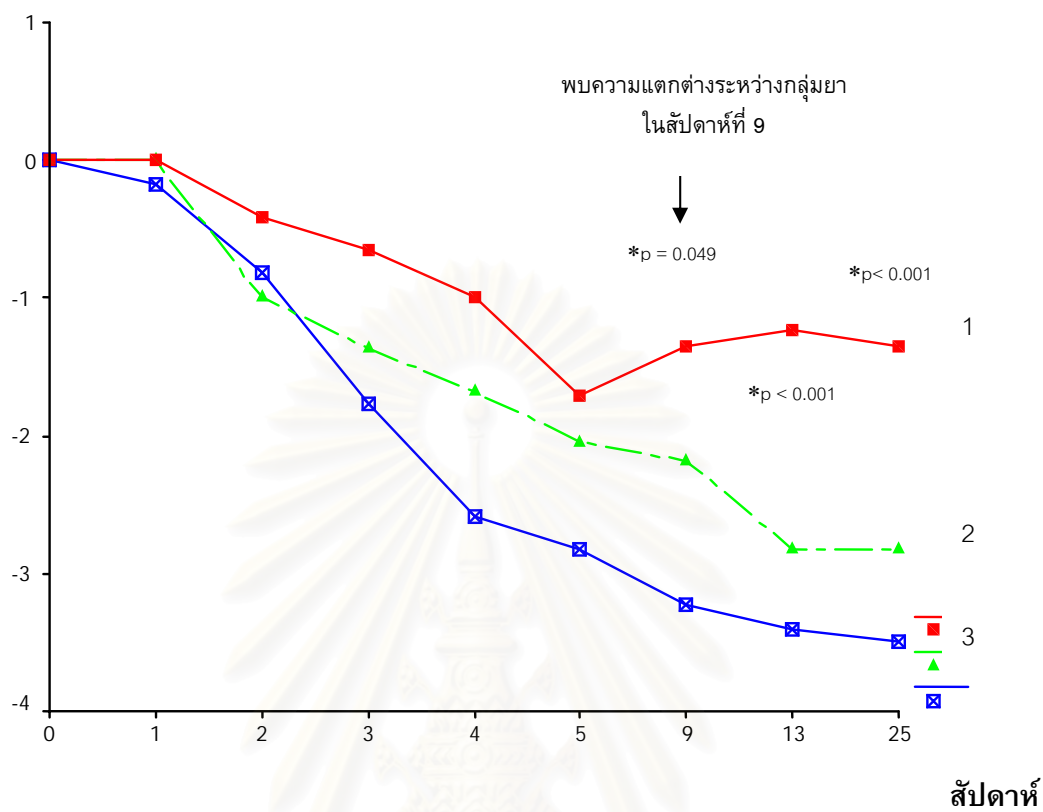
Note: N = 64

\*\*\* significant  $p < 0.05$  ,Repeated Measure Analysis of covariance

จากตารางที่ 20 และรูปที่ 7 ผลการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้ออาการผื่นคันโดยใช้สถิติ repeated measure ANCOVA พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มยาและระยะเวลา 25 สัปดาห์ ต่อการเปลี่ยนแปลงคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้ออาการผื่นคันอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งมีค่า  $F_{(16, 480)}=2.973$  ที่ค่า  $p<0.001$  และพบว่ากลุ่มยามีผลต่อการเปลี่ยนแปลงคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้ออาการผื่นคัน ซึ่งมีค่า  $F_{(2,60)}=7.516$  ที่ค่า  $p=0.001$  และในระยะเวลา 25 สัปดาห์ ยังมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้ออาการผื่นคันแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญด้วยค่า  $F_{(8,480)}=15.639$  ที่ค่า  $p<0.001$  และการวิเคราะห์ด้วย Post-hoc contrasts พบว่า มีการเปลี่ยนแปลงของคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้ออาการผื่นคันลดลงในสัปดาห์ที่ 2 ( $p=0.002$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0

ผลการรักษาด้วยกลุ่มยาทั้ง 3 กลุ่มต่อการเปลี่ยนแปลงคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้ออาการผื่นคันนั้นหลังจากวิเคราะห์ด้วย repeated measure ANCOVA พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.001$ ) โดยพบความแตกต่างของการรักษาของกลุ่มยาตั้งแต่สัปดาห์ที่ 9 ( $p=0.049$ ) และมีแนวโน้มว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาคลูโคซามีน ซัลเฟตร่วมกับยากรดไฮยาลูโรนิก จะมีคะแนนการประเมินสุขภาพลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยากรดไฮยาลูโรนิก และ ยาคลูโคซามีน ซัลเฟตเพียงอย่างเดียว โดยพบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับ กลูโคซามีน ซัลเฟตร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิกกับกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟตเพียงอย่างเดียว  $p=0.001$  อย่างไรก็ตามตลอดระยะเวลา 25 สัปดาห์ ทำให้ผู้ป่วยมีความรับรู้ต่อสภาพทั่วไปของโรคดีขึ้น ซึ่งเป็นผลให้คะแนนการประเมินสุขภาพในภาพรวมลดลงในสัปดาห์ที่ 25 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์แรก

## การเปลี่ยนแปลง (จุด)



## กลุ่มยา

1. กลูโคซามีน ซัลเฟต+ยาหลอก    2. กรดไฮยาลูโรนิก + ยาหลอก    3. กลูโคซามีน ซัลเฟต + กรดไฮยาลูโรนิก

\* significant  $p < 0.05$ , Repeated Measure Analysis of covariance

รูปที่ 7 การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้ออาการปวดตึงข้อ 25 สัปดาห์

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## 2.3 คะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้อความลำบากในการทำกิจกรรม

ตารางที่ 21 ค่าสถิติเชิงพรรณนาของคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้อการทำกิจกรรม

	กลุ่มโคซามีน ซัลเฟต	กรดไฮยาลูโรนิก	กลุ่มโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับ กรดไฮยาลูโรนิก	รวม	p value
	20	22	22	64	
<b>สัปดาห์ที่ 0</b>					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	28.35 $\pm$ 7.09	32.09 $\pm$ 7.33	29.55 $\pm$ 7.48	30.03 $\pm$ 7.38	
<b>สัปดาห์ที่ 1</b>					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	28.35 $\pm$ 7.09	32.09 $\pm$ 7.33	29.50 $\pm$ 7.55	30.03 $\pm$ 7.38	0.590
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	
<b>สัปดาห์ที่ 2</b>					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	25.94 $\pm$ 6.91	27.23 $\pm$ 7.67	24.23 $\pm$ 9.31	25.79 $\pm$ 8.03	0.438
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-2.47 $\pm$ 3.71	-4.86 $\pm$ 6.03	-5.32 $\pm$ 8.78	-4.27 $\pm$ 6.59	
<b>สัปดาห์ที่ 3</b>					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	25.94 $\pm$ 12.67	23.95 $\pm$ 8.23	18.68 $\pm$ 7.94**	22.76 $\pm$ 10.07	0.013***
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-2.47 $\pm$ 9.82	-8.14 $\pm$ 7.04	-10.86 $\pm$ 9.20	-7.30 $\pm$ 9.26	
<b>สัปดาห์ที่ 4</b>					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	22.58 $\pm$ 10.00	20.14 $\pm$ 8.53	14.05 $\pm$ 7.41**	18.81 $\pm$ 9.26	0.002***
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-5.82 $\pm$ 6.14	-11.95 $\pm$ 9.35	-15.50 $\pm$ 9.76	-11.25 $\pm$ 9.38	
<b>สัปดาห์ที่ 5</b>					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	19.64 $\pm$ 7.18	16.50 $\pm$ 7.26	12.59 $\pm$ 7.41**	16.13 $\pm$ 7.73	0.005***
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-8.76 $\pm$ 6.68	-15.59 $\pm$ 9.03	-16.95 $\pm$ 9.74	-13.92 $\pm$ 9.21	
<b>สัปดาห์ที่ 9</b>					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	18.65 $\pm$ 6.84	15.50 $\pm$ 7.73	9.73 $\pm$ 6.51**	14.49 $\pm$ 7.86	0.000***
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-9.76 $\pm$ 6.18	-16.59 $\pm$ 8.69	-19.82 $\pm$ 8.94	-15.56 $\pm$ 8.98	
<b>สัปดาห์ที่ 13</b>					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	19.65 $\pm$ 6.73	13.36 $\pm$ 7.66*	9.59 $\pm$ 6.38**	14.03 $\pm$ 7.99	0.000***
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-8.76 $\pm$ 6.19	-18.73 $\pm$ 9.04	-19.95 $\pm$ 8.27	-16.03 $\pm$ 9.28	
<b>สัปดาห์ที่ 25</b>					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	18.94 $\pm$ 6.46	12.64 $\pm$ 7.76*	9.32 $\pm$ 6.00**	13.46 $\pm$ 7.77	0.000***
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-9.47 $\pm$ 6.05	-19.45 $\pm$ 9.29	-20.23 $\pm$ 8.18	-16.60 $\pm$ 9.25	

\*\*\*มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยา(p<0.05) Analysis of covariance, Multiple contrasts Bonferroni

\*\* มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยาโคซามีน ซัลเฟตร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิกและกลุ่มยาโคซามีน ซัลเฟต(p < 0.05)

\* มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยากรดไฮยาลูโรนิก และกลุ่มยาโคซามีน ซัลเฟต (p< 0.05)

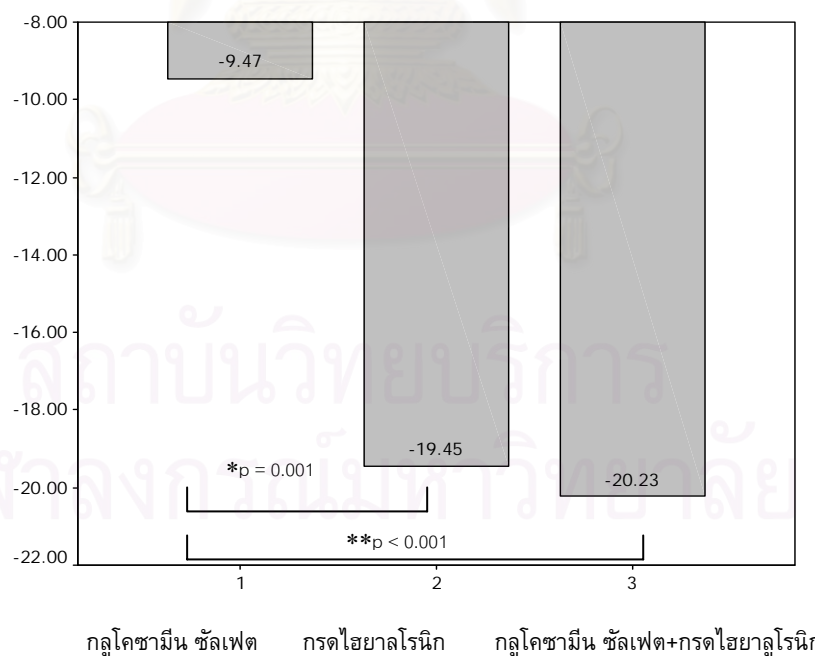
ตารางที่ 22 คะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้อความลำบากในการทำกิจกรรมสัปดาห์ที่ 25

แหล่งของความแปรปรวน	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p value
ระหว่างกลุ่ม (Contrast)	1108.873	2	554.437	13.556	0.000***
ภายในกลุ่ม (Error)	2454.073	60	40.901		

Note: N = 64, \*\*\* significant  $p < 0.05$  Analysis of covariance, Post hoc contrasts Bonferroni

จากตารางที่ 21,22 และรูปที่ 8 พบว่าคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้อความลำบากในการทำกิจกรรมในสัปดาห์ที่ 25 ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิก มีแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยของคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้อความลำบากในการทำกิจกรรมลดลง ( $-20.23 \pm 8.18$  จุด) มากกว่ากลุ่มกรดไฮยาลูโรนิก ( $-19.45 \pm 9.29$  จุด) และกลุ่มกลูโคซามีน ซัลเฟต ( $-9.47 \pm 6.05$  จุด) พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.001$ ) หลังจากทำการวิเคราะห์ด้วย Analysis of covariance โดยพบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิกกับกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟตเพียงอย่างเดียว ( $p < 0.001$ ) และระหว่างกลุ่มที่ได้รับกรดไฮยาลูโรนิกกับกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟตเพียงอย่างเดียว ( $p = 0.001$ ) อย่างไรก็ตามกลับไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีนซัลเฟตร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิกกับกลุ่มที่ได้รับกรดไฮยาลูโรนิกเพียงอย่างเดียว ( $p = 0.628$ )

#### คะแนน (จุด)



#### กลุ่มยา

\*\*มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยา กลูโคซามีน ซัลเฟตร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิกและกลุ่มยา กลูโคซามีน ซัลเฟต ( $p < 0.05$ )

\* มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยา กรดไฮยาลูโรนิก และกลุ่มยา กลูโคซามีน ซัลเฟต ( $p < 0.05$ )

รูปที่ 8 เปรียบเทียบคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้อความลำบากในการทำกิจกรรม สัปดาห์ที่ 25

เปรียบเทียบกับสัปดาห์แรก



ตารางที่ 23 การเปลี่ยนแปลงของแบบประเมินสุขภาพในหัวข้อความลำบากในการทำกิจกรรม

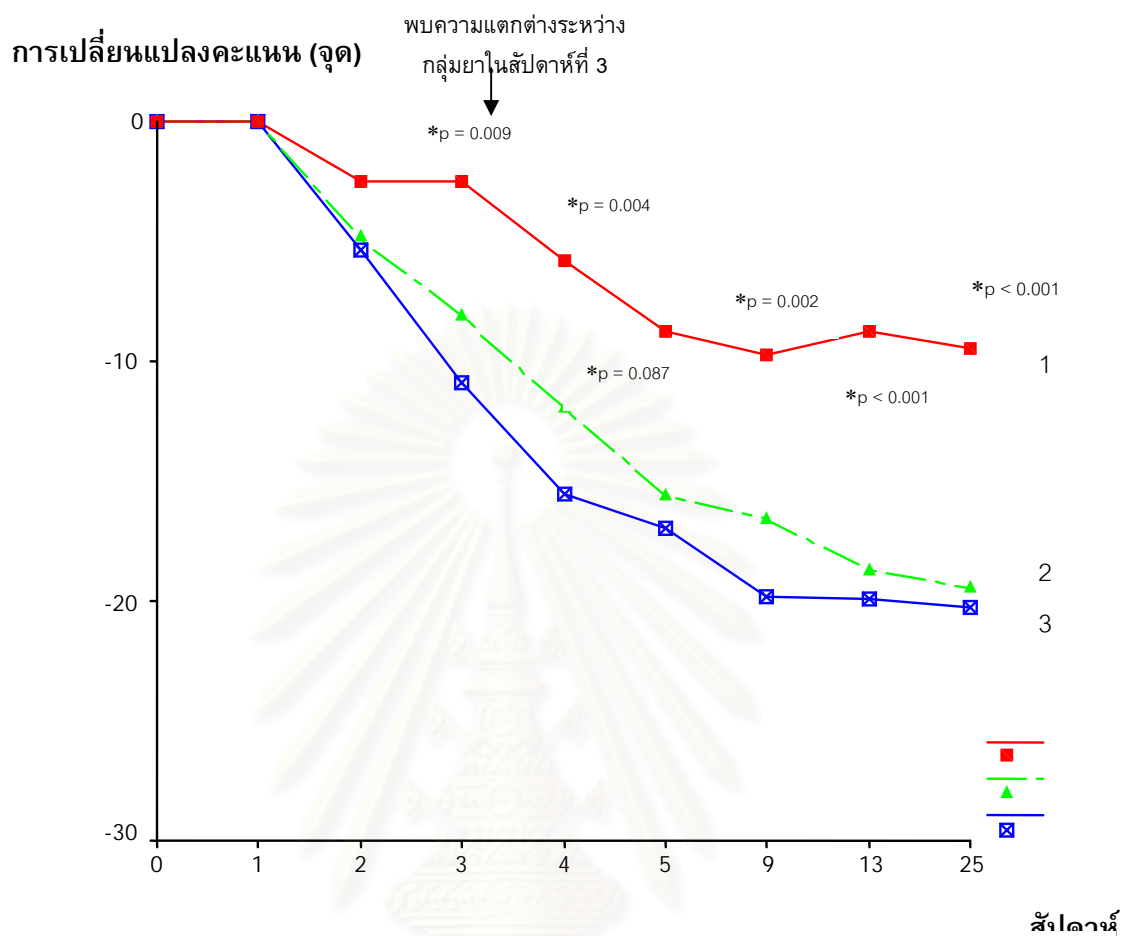
	Type III of SS	df	MS	F	p value
ระหว่างสมาชิก (Between Subjects)					
กลุ่มยา (Group) (A)	418.490	2	209.245	9.694	0.000***
สมาชิก (Residual between)	1295.120	60	21.585		
ภายในสมาชิก (Within Subjects)					
เวลา (Time) (B)	2042.267	8	255.283	13.157	0.000***
ปฏิสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มยาและเวลา (A x B interaction)	1636.022	16	102.251	5.270	0.000***
ปฏิสัมพันธ์ระหว่างเวลาและสมาชิก (Residual within)	9313.186	480	19.402		

Note: N = 64

\*\*\* significant  $p < 0.05$  ,Repeated Measure Analysis of covariance

จากตารางที่ 23 และรูปที่ 9 ผลการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้อความลำบากในการทำกิจกรรมโดยใช้สถิติ repeated measure ANCOVA พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มยาและระยะเวลา 25 สัปดาห์ ต่อการเปลี่ยนแปลงคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้อความลำบากในการทำกิจกรรมอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งมีค่า  $F_{(16, 480)}=5.270$  ที่ค่า  $p < 0.001$  และพบว่ากลุ่มยามีผลต่อการเปลี่ยนแปลงคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้อความลำบากในการทำกิจกรรม ซึ่งมีค่า  $F_{(2,60)}=9.694$  ที่ค่า  $p < 0.001$  และในระยะเวลา 25 สัปดาห์ ยังมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้ออาการปวดตึงข้อแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ด้วยค่า  $F_{(8,480)} = 13.157$  ที่ค่า  $p < 0.001$  และการวิเคราะห์ด้วย Post-hoc contrasts พบว่า มีการเปลี่ยนแปลงของคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้อความลำบากในการทำกิจกรรมลดลงในสัปดาห์ที่ 2 ( $p=0.008$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0

ผลการรักษาด้วยกลุ่มยาทั้ง 3 กลุ่มต่อการเปลี่ยนแปลงคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้อความลำบากในการทำกิจกรรมนั้นหลังจากวิเคราะห์ด้วย repeated measure ANCOVA พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) โดยพบความแตกต่างของการรักษาของกลุ่มยาตั้งแต่สัปดาห์ที่ 3 ( $p=0.009$ ) และมีแนวโน้มว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาคลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิก จะมีคะแนนการประเมินสุขภาพลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยากรดไฮยาลูโรนิก และยาคลูโคซามีนซัลเฟตเพียงอย่างเดียว โดยพบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับกรดไฮยาลูโรนิกและกลุ่มที่ได้รับยาคลูโคซามีน ซัลเฟตร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิกกับกลุ่มที่ได้รับยาคลูโคซามีน ซัลเฟตเพียงอย่างเดียว  $p=0.038$  และ  $p < 0.001$  ตามลำดับ อย่างไรก็ตามตลอดระยะเวลา 25 สัปดาห์ ทำให้ผู้ป่วยมีความรับรู้ต่อสภาพทั่วไปของโรคดีขึ้น ซึ่งเป็นผลให้คะแนนการประเมินสุขภาพในภาพรวมลดลงในสัปดาห์ที่ 25 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์แรก



#### กลุ่มยา

1. กลูโคซามีน ซัลเฟต+ยาหลอก 2. กรดไฮยาลูโรนิก + ยาหลอก 3. กลูโคซามีน ซัลเฟต + กรดไฮยาลูโรนิก

\* significant  $p < 0.05$ , Repeated Measure Analysis of covariance

รูปที่ 9 การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้อความลำบากในการทำกิจกรรม  
25 สัปดาห์

สถาบันวิจัยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## 2.4 คะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้อโดยรวม

ตารางที่ 24 ค่าสถิติเชิงพรรณนาของคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้อโดยรวม

	กลูโคซามีน ซัลเฟต	กรดไฮยาลูโรนิก	กลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับ กรดไฮยาลูโรนิก	รวม	p value
	20	22	22	64	
สัปดาห์ที่ 0					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	42.53 $\pm$ 8.88	47.32 $\pm$ 10.31	45.23 $\pm$ 9.38	44.99 $\pm$ 9.83	
สัปดาห์ที่ 1					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	42.53 $\pm$ 8.88	47.27 $\pm$ 10.17	44.95 $\pm$ 10.21	44.99 $\pm$ 9.83	0.351
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	
สัปดาห์ที่ 2					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	38.05 $\pm$ 8.92	38.45 $\pm$ 10.80	36.86 $\pm$ 12.78	37.78 $\pm$ 10.85	0.456
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-4.52 $\pm$ 5.85	-8.86 $\pm$ 9.71	-8.36 $\pm$ 10.69	-7.33 $\pm$ 9.14	
สัปดาห์ที่ 3					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	36.35 $\pm$ 16.31	33.14 $\pm$ 9.75	27.59 $\pm$ 11.77**	32.23 $\pm$ 13.09	0.010***
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-6.23 $\pm$ 13.15	-14.18 $\pm$ 9.37	-17.64 $\pm$ 10.79	-12.88 $\pm$ 11.94	
สัปดาห์ที่ 4					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	32.47 $\pm$ 12.29	28.23 $\pm$ 11.07	20.32 $\pm$ 10.54**	26.83 $\pm$ 12.20	0.001***
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-10.11 $\pm$ 8.46	-19.09 $\pm$ 14.06	-24.91 $\pm$ 18.69	-18.28 $\pm$ 13.28	
สัปดาห์ที่ 5					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	27.94 $\pm$ 9.17	22.64 $\pm$ 9.25	18.23 $\pm$ 10.36**	22.77 $\pm$ 10.26	0.004***
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-14.64 $\pm$ 8.74	-24.68 $\pm$ 13.54	-27.00 $\pm$ 12.94	-22.34 $\pm$ 12.96	
สัปดาห์ที่ 9					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	27.29 $\pm$ 8.98	21.45 $\pm$ 10.34*	14.27 $\pm$ 10.12**	20.81 $\pm$ 11.06	0.000***
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-15.29 $\pm$ 8.28	-25.86 $\pm$ 13.27	-30.95 $\pm$ 11.86	-24.31 $\pm$ 12.97	
สัปดาห์ที่ 13					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	28.47 $\pm$ 8.42	18.45 $\pm$ 9.60*	13.50 $\pm$ 9.61**	19.88 $\pm$ 11.01	0.000***
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-14.11 $\pm$ 7.80	-28.86 $\pm$ 12.12	-31.73 $\pm$ 10.94	-25.24 $\pm$ 12.87	
สัปดาห์ที่ 25					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	27.35 $\pm$ 8.47	17.41 $\pm$ 9.90*	13.23 $\pm$ 8.97**	19.07 $\pm$ 10.76	0.000***
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-15.23 $\pm$ 8.21	-29.91 $\pm$ 12.66	-32.00 $\pm$ 10.65	-26.04 $\pm$ 12.89	

\*\*\* มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยา ( $p < 0.05$ ) Analysis of covariance, Multiple comparison: Bonferroni

\*\* มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยา กลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับ กรดไฮยาลูโรนิก และกลุ่มยา กลูโคซามีน ซัลเฟต ( $p < 0.05$ )

\* มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยา กรดไฮยาลูโรนิก และกลุ่มยา กลูโคซามีน ซัลเฟต ( $p < 0.05$ )

ตารางที่ 25 คะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้อโดยรวมสัปดาห์ที่ 25

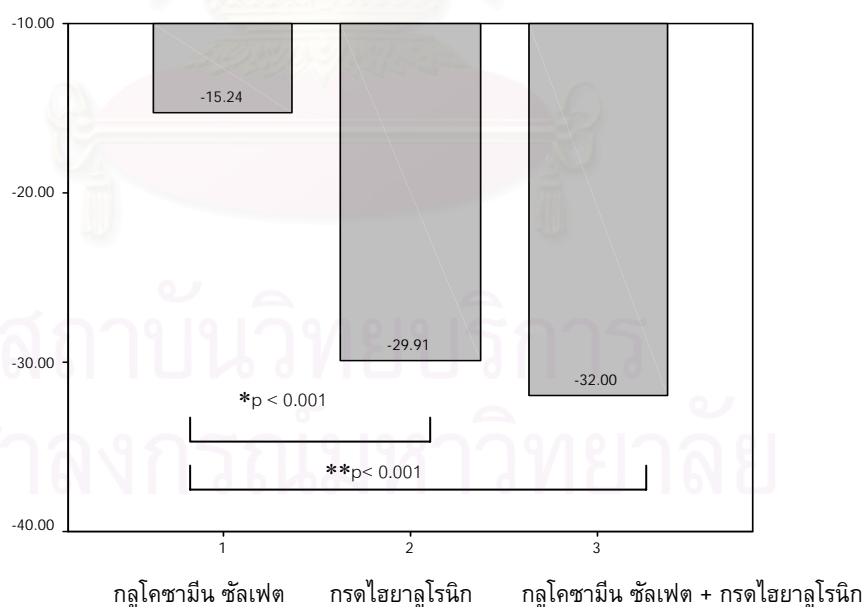
แหล่งของความแปรปรวน	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p value
ระหว่างกลุ่ม (Contrast)	2494.669	2	1247.334	16.746	0.000***
ภายในกลุ่ม (Error)	4469.053	60	74.484		

Note: N = 64

\*\*\* significant  $p < 0.05$  Analysis of covariance, Multiple comparison: Bonferroni

จากตารางที่ 24,25 และรูปที่ 10 พบว่าคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้ออาการโดยรวมในสัปดาห์ที่ 25 ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิกมีแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยของคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้ออาการโดยรวมลดลง (-32.00±10.65 จุด)มากกว่ากลุ่มกรดไฮยาลูโรนิก (-29.91±12.66 จุด) และกลุ่มกลูโคซามีน ซัลเฟต (-15.23±8.21 จุด) พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.001$ ) หลังจากทำการวิเคราะห์ด้วย Analysis of covariance โดยพบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีนซัลเฟต ร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิกกับกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟตเพียงอย่างเดียว ( $p < 0.001$ ) และระหว่างกลุ่มที่ได้รับกรดไฮยาลูโรนิกกับกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟต เพียงอย่างเดียว ( $p < 0.001$ ) อย่างไรก็ตามกลับไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับ กรดไฮยาลูโรนิก กับกลุ่มที่ได้รับกรดไฮยาลูโรนิกเพียงอย่างเดียว ( $p = 0.563$ )

## คะแนน (จุด)



## กลุ่มยา

\*\*มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยา กลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับ กรดไฮยาลูโรนิก และกลุ่มยา กลูโคซามีน ซัลเฟต ( $p < 0.05$ )\* มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยา กรดไฮยาลูโรนิก และกลุ่มยา กลูโคซามีน ซัลเฟต ( $p < 0.05$ )

รูปที่ 10 เปรียบเทียบคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้อโดยรวมสัปดาห์ที่ 25

เปรียบเทียบกับสัปดาห์แรก

ตารางที่ 26 การเปลี่ยนแปลงของคะแนนประเมินสุขภาพในหัวข้อโดยรวม (จุด ; point)

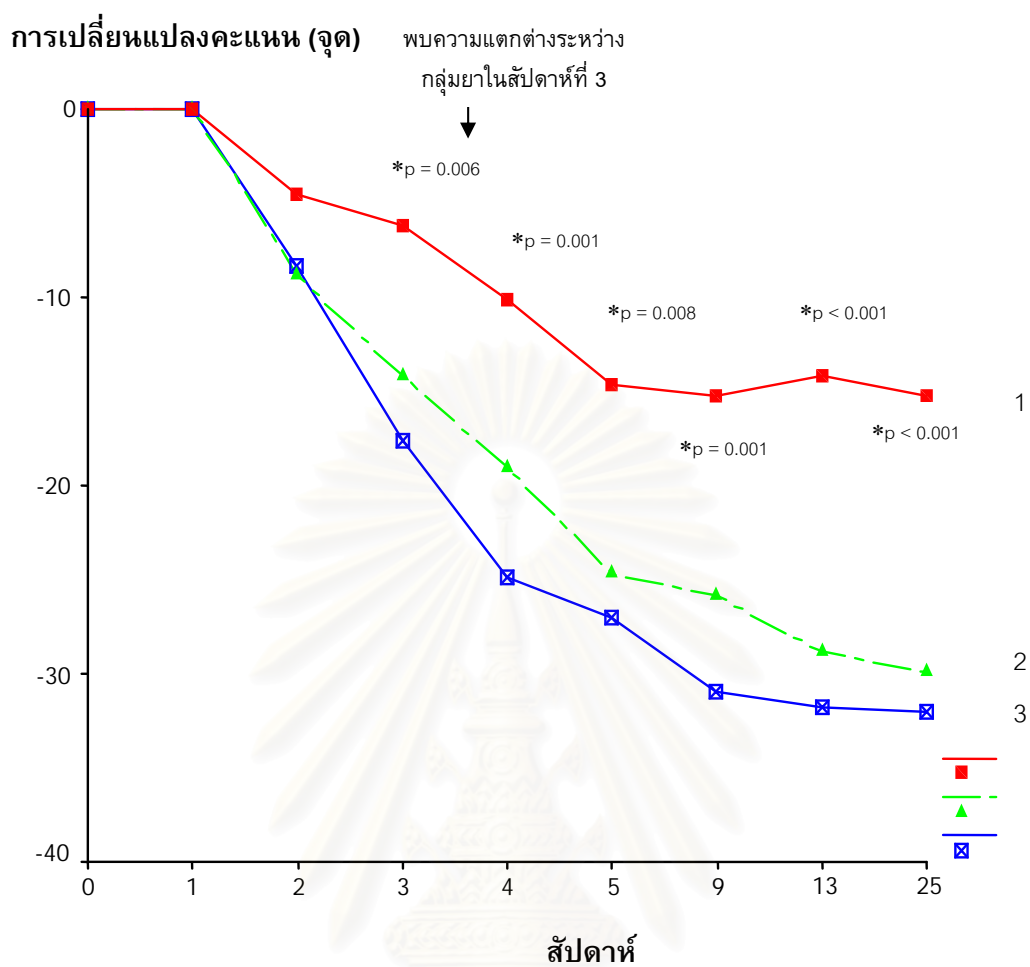
	Type III of SS	df	MS	F	p value
ระหว่างสมาชิก (Between Subjects)					
กลุ่มยา (Group) (A)	877.630	2	438.815	11.180	0.000***
สมาชิก (Residual between)	2354.933	60	39.249		
ภายในสมาชิก (Within Subjects)					
เวลา (Time) (B)	4113.031	8	514.129	14.662	0.000***
ปฏิสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มยาและเวลา (A x B interaction)	3594.254	16	224.641	6.407	0.000***
ปฏิสัมพันธ์ระหว่างเวลาและสมาชิก (Residual within)	16830.946	480	35.064		

Note: N = 64

\*\*\* significant  $p < 0.05$  ,Repeated Measure Analysis of covariance

จากตารางที่ 26 และรูปที่ 11 ผลการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้ออาการโดยรวมโดยใช้สถิติ repeated measure ANCOVA พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มยาและระยะเวลา 25 สัปดาห์ ต่อการเปลี่ยนแปลงคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้ออาการโดยรวมอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งมีค่า  $F_{(16, 480)}=6.407$  ที่ค่า  $p<0.001$  และพบว่ากลุ่มยามีผลต่อการเปลี่ยนแปลงคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้ออาการโดยรวม ซึ่งมีค่า  $F_{(2,60)}=11.180$  ที่ค่า  $p < 0.001$  และในระยะเวลา 25 สัปดาห์ ยังมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้ออาการโดยรวมค่า  $F_{(8,480)}=14.662$  ที่ค่า  $p<0.001$  และการวิเคราะห์ด้วย Post-hoc contrasts พบว่า มีการเปลี่ยนแปลงของคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้ออาการโดยรวมลดลงในสัปดาห์ที่ 4 ( $p<0.001$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0

ผลการรักษาด้วยกลุ่มยาทั้ง 3 กลุ่มต่อการเปลี่ยนแปลงคะแนนการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้ออาการโดยรวมนั้นหลังจากวิเคราะห์ด้วย repeated measure ANCOVA พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.001$ ) โดยพบความแตกต่างของการรักษาของกลุ่มยาตั้งแต่สัปดาห์ที่ 3 ( $p=0.006$ ) และมีแนวโน้มว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาเกลือโคซามิน ซัลเฟตร่วมกับยากรดไฮยาลูโรนิก จะมีคะแนนการประเมินสุขภาพลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยากรดไฮยาลูโรนิก และ ยาเกลือโคซามิน ซัลเฟตเพียงอย่างเดียว โดยพบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับกรดไฮยาลูโรนิกและกลุ่มที่ได้รับเกลือโคซามิน ซัลเฟตร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิกกับกลุ่มที่ได้รับเกลือโคซามิน ซัลเฟตเพียงอย่างเดียว  $p=0.013$  และ  $p<0.001$  ตามลำดับ อย่างไรก็ตามตลอดระยะเวลา 25 สัปดาห์ ทำให้ผู้ป่วยมีความรับรู้ต่อสภาพทั่วไปของโรคดีขึ้น ซึ่งเป็นผลให้คะแนนการประเมินสุขภาพในภาพรวมลดลงในสัปดาห์ที่ 25 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์แรก



#### กลุ่มยา

1. กลูโคซามีน ซัลเฟต+ยาหลอก 2. กรดไฮยาลูโรนิก + ยาหลอก 3. กลูโคซามีน ซัลเฟต + กรดไฮยาลูโรนิก

\* significant  $p < 0.05$ , Repeated Measure Analysis of covariance

รูปที่ 11 การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของการประเมินสภาวะสุขภาพหัวข้ออาการโดยรวม 25 สัปดาห์

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## 2.5 คะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วยเอง

คะแนนอาการปวดข้อได้จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วย โดยผู้ป่วยเป็นผู้ให้คะแนนอาการปวดข้อที่เกิดขึ้นในช่วงเวลาประมาณ 2 วันก่อนมาพบแพทย์ ซึ่งเริ่มตั้งแต่สัปดาห์ที่ 0, 1, 2, 3, 4, 5, 9, 13 และ 25 ผู้วิจัยได้ทำการซักถามผู้ป่วยและอธิบายคะแนนอาการปวดข้อของสัปดาห์ที่แล้ว หรืออีกนัยหนึ่งคือคะแนนอาการปวดข้อของการมาพบแพทย์ตามนัดในครั้งที่ผ่านมา เพื่อเป็นการเตือนความรู้สึกของอาการปวดข้อในครั้งก่อน ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยสามารถให้คะแนนอาการปวดข้อได้อย่างต่อเนื่องจากครั้งที่ผ่านมา

การให้คะแนนอาการปวดข้อทำโดยใช้แบบสอบถามที่มีสเกลการวัดแบบ Visual Analog Scale (VAS) ซึ่งอยู่ในช่วง 0-10 เซนติเมตร (0-100 คะแนน) ร่วมกับการใช้สเกลการวัดแบบ Likert Scale ซึ่งแบ่งเป็น 5 ระดับ (0-100คะแนน) คือ 1 = ไม่เจ็บปวดเลย (0 คะแนน) 2 = เจ็บปวดบ้าง (25 คะแนน) 3 = เจ็บปวดปานกลาง (50 คะแนน) 4 = เจ็บปวดค่อนข้างมาก (75 คะแนน) และ 5 = เจ็บปวดมากที่สุด (100 คะแนน) โดยทั้งนี้ผู้วิจัยได้ทำแบบสอบถามที่มีสเกลการวัดทั้ง 2 แบบ เพื่อเป็นการช่วยให้ผู้ป่วยสามารถแสดงความรู้สึกของอาการปวดข้อออกมาเป็นค่าคะแนนให้ได้มากที่สุด ผู้วิจัยจึงทำการรวบรวมคะแนนอาการปวดข้อจากสเกลทั้ง 2 แบบ จากนั้นนำมาคำนวณให้เหลือเพียง 0-100 คะแนน เพื่อความสะดวกในการวิเคราะห์และแปลผล คะแนนอาการปวดข้อทั้งหมดจากผู้ป่วยทั้งสามกลุ่มดังแสดงในตารางที่ 27

ตารางที่ 27 ค่าสถิติเชิงพรรณนาของคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วยเอง

	กลุ่มโคซามีน ซัลเฟต	กรดไฮยาลูโรนิก	กลุ่มโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับ กรดไฮยาลูโรนิก	รวม	p value
	20	22	22	64	
<b>สัปดาห์ที่ 0</b>					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	58.83 $\pm$ 9.02	61.59 $\pm$ 15.07	62.00 $\pm$ 14.22	60.87 $\pm$ 13.02	
<b>สัปดาห์ที่ 1</b>					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	58.83 $\pm$ 9.02	61.59 $\pm$ 15.07	62.00 $\pm$ 14.22	60.87 $\pm$ 13.02	0.658
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	
<b>สัปดาห์ที่ 2</b>					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	45.37 $\pm$ 12.82	47.72 $\pm$ 18.56	51.55 $\pm$ 18.59	48.30 $\pm$ 16.91	0.564
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-13.60 $\pm$ 9.83	-13.86 $\pm$ 13.97	-10.45 $\pm$ 10.56	-12.61 $\pm$ 11.57	
<b>สัปดาห์ที่ 3</b>					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	42.72 $\pm$ 13.72	35.09 $\pm$ 19.52*	37.59 $\pm$ 20.12	38.33 $\pm$ 18.13	0.058
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-16.23 $\pm$ 10.42	-26.50 $\pm$ 16.06	-24.41 $\pm$ 14.31	-22.57 $\pm$ 14.36	
<b>สัปดาห์ที่ 4</b>					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	36.47 $\pm$ 13.25	30.23 $\pm$ 20.15	30.18 $\pm$ 19.19**	32.17 $\pm$ 17.87	0.043***
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-22.51 $\pm$ 12.03	-31.36 $\pm$ 13.11	-31.77 $\pm$ 13.37	-28.73 $\pm$ 13.35	
<b>สัปดาห์ที่ 5</b>					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	30.88 $\pm$ 12.48	23.18 $\pm$ 15.78	21.59 $\pm$ 16.43**	25.04 $\pm$ 15.36	0.008***
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-28.18 $\pm$ 12.34	-38.41 $\pm$ 14.34	-40.41 $\pm$ 11.42	-35.87 $\pm$ 13.65	
<b>สัปดาห์ที่ 9</b>					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	26.47 $\pm$ 11.55	15.68 $\pm$ 12.56*	12.05 $\pm$ 13.86**	17.80 $\pm$ 13.92	0.000***
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-32.51 $\pm$ 13.82	-45.91 $\pm$ 15.09	-49.95 $\pm$ 13.35	- 43.11 $\pm$ 15.73	
<b>สัปดาห์ที่ 13</b>					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	27.05 $\pm$ 11.92	13.86 $\pm$ 12.72*	9.55 $\pm$ 11.64**	16.50 $\pm$ 14.02	0.000***
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-31.92 $\pm$ 15.51	-47.72 $\pm$ 15.79	-52.45 $\pm$ 13.68	-44.41 $\pm$ 17.14	
<b>สัปดาห์ที่ 25</b>					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	26.75 $\pm$ 12.45	12.50 $\pm$ 12.51*	7.73 $\pm$ 9.60**	15.31 $\pm$ 13.93	0.000***
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-32.32 $\pm$ 16.39	-49.09 $\pm$ 16.08	-54.27 $\pm$ 13.56	-45.60 $\pm$ 17.77	

\*\*\*มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยา(p<0.05) Analysis of covariance, Multiple comparison: Bonferroni

\*\* มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยาโคซามีน ซัลเฟตร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิกและกลุ่มยาโคซามีน ซัลเฟต(p<0.05)

\* มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยากรดไฮยาลูโรนิก และกลุ่มยาโคซามีน ซัลเฟต (p<0.05)



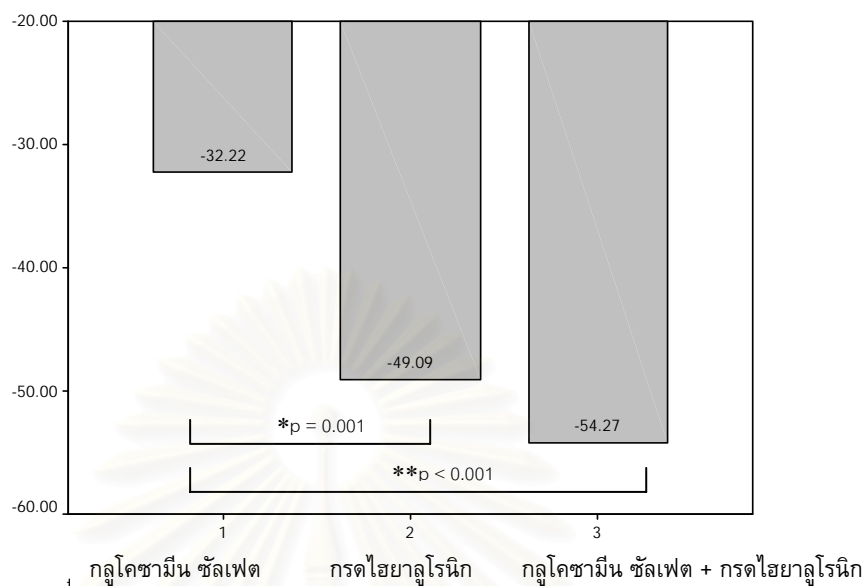
ตารางที่ 28 คะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วยเองสัปดาห์ที่ 25

แหล่งของความแปรปรวน	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p value
ระหว่างกลุ่ม (Contrast)	4305.557	2	2152.778	16.715	0.000***
ภายในกลุ่ม (Error)	7727.506	60	128.792		

N=64 ,\*\*\* significant p < 0.05 Analysis of covariance, Multiple comparison: Bonferroni

คะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มในสัปดาห์ที่ 0 มีคะแนนใกล้เคียงกัน ซึ่งโดยรวมมีค่าคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคเฉลี่ย  $60.87 \pm 13.02$  คะแนน แสดงให้เห็นว่าส่วนใหญ่แล้วผู้ป่วยมีความรู้สึกรู้สึกว่าสภาวะทั่วไปของโรคอยู่ในระดับพอใช้ถึงแย (50-75 คะแนน) และจากตารางที่ 27,28 และรูปที่ 11 พบว่าคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคในสัปดาห์ที่ 25 ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิกมีแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยของคะแนนการประเมินสภาวะสภาวะทั่วไปของโรคโดยตัวผู้ป่วยเองลดลง ( $-54.27 \pm 13.56$  คะแนน) มากกว่ากลุ่มกรดไฮยาลูโรนิก ( $-49.09 \pm 16.08$  คะแนน) และกลุ่มกลูโคซามีน ซัลเฟต ( $-32.32 \pm 16.39$  คะแนน) พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.001$ ) หลังจากทำการวิเคราะห์ด้วย Analysis of covariance โดยพบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิกกับกลุ่มที่ได้รับ กลูโคซามีนซัลเฟตเพียงอย่างเดียว ( $p < 0.001$ ) และระหว่างกลุ่มที่ได้รับกรดไฮยาลูโรนิกกับกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟต เพียงอย่างเดียว ( $p = 0.001$ ) อย่างไรก็ตามกลับไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับ กรดไฮยาลูโรนิก กับกลุ่มที่ได้รับกรดไฮยาลูโรนิก ( $p = 0.507$ )

### คะแนน (ซม.)



### กลุ่มยา

\*\*มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยาโคซามีน ซัลเฟตร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิกและกลุ่มยาโคซามีน ซัลเฟต ( $p < 0.05$ )

\* มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยากรดไฮยาลูโรนิก และกลุ่มยาโคซามีน ซัลเฟต ( $p < 0.05$ )

รูปที่ 12 เปรียบเทียบคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปโดยผู้ป่วยเองสัปดาห์ที่ 25  
เปรียบเทียบกับสัปดาห์แรก

### ตารางที่ 29 การเปลี่ยนแปลงของคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยตัวผู้ป่วยเอง

	Type III of SS	df	MS	F	p value
ระหว่างสมาชิก (Between Subjects)					
กลุ่มยา (Group) (A)	926.507	2	463.253	8.231	0.001***
สมาชิก (Residual between)	3377.007	60	56.283		
ภายในสมาชิก (Within Subjects)					
เวลา (Time) (B)	9081.504	8	1135.188	16.694	0.000***
ปฏิสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มยาและเวลา (A x B interaction)	6365.340	16	397.834	5.850	0.000***
ปฏิสัมพันธ์ระหว่างเวลาและสมาชิก (Residual within)	32640.004	480	68.000		

Note: N = 61

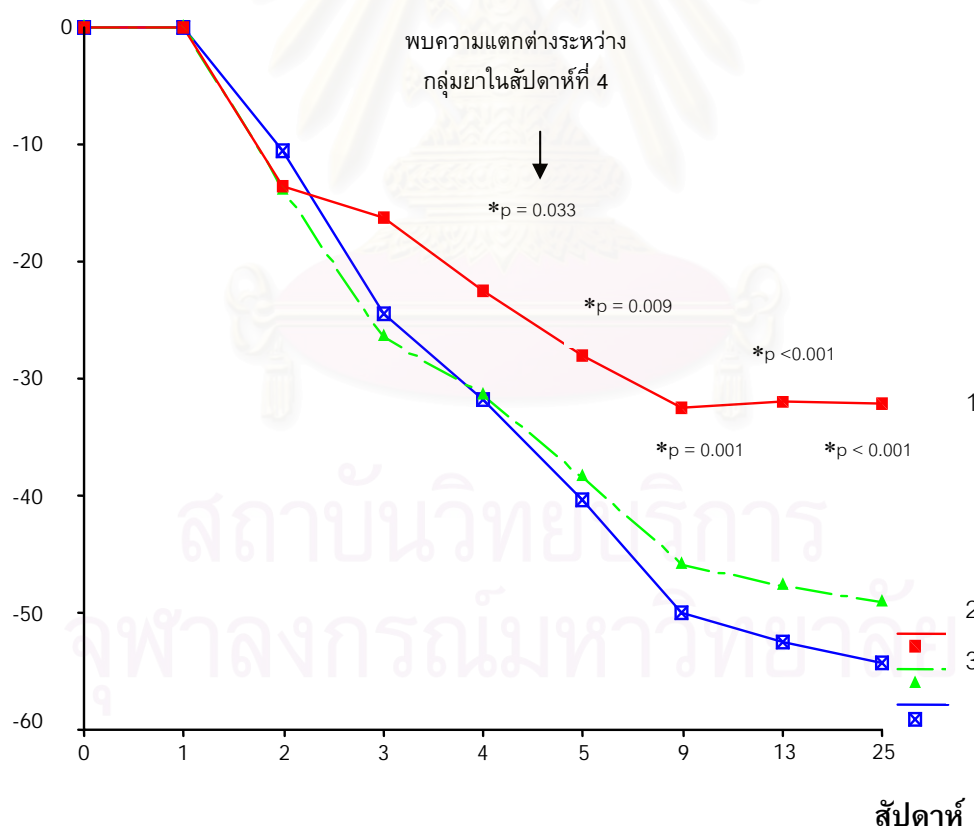
\*\*\* significant  $p < 0.05$ , Repeated Measure Analysis of covariance

จากตารางที่ 29 และรูปที่ 13 ผลการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยตัวผู้ป่วยเอง โดยใช้สถิติ repeated measure ANCOVA พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มยาและระยะเวลา 25 สัปดาห์ ต่อการเปลี่ยนแปลงคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยตัวผู้ป่วยเองอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งมีค่า  $F_{(16, 480)} = 5.850$  ที่ค่า  $p < 0.001$  และพบว่ากลุ่มยามีผลต่อการเปลี่ยนแปลงคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยตัวผู้ป่วยเอง ซึ่งมีค่า  $F_{(2,60)} = 8.231$  ที่ค่า  $p = 0.001$  และในระยะเวลา 25 สัปดาห์ ยังมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไป

ของโรคโดยตัวผู้ป่วยเองแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญด้วยค่า  $F_{(8,480)}=16.694$  ที่ค่า  $p<0.001$  และการวิเคราะห์ด้วย Post-hoc contrasts พบว่า มีการเปลี่ยนแปลงของคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยตัวผู้ป่วยเองลดลงในสัปดาห์ที่ 5 ( $p=0.003$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0

ผลการรักษาด้วยกลุ่มยาทั้ง 3 กลุ่มต่อการเปลี่ยนแปลงคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยตัวผู้ป่วยเองนั้นหลังจากวิเคราะห์ด้วย repeated measure ANCOVA พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.001$ ) โดยพบความแตกต่างของการรักษาของกลุ่มยาตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 ( $p=0.033$ ) และมีแนวโน้มว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยากลูโคซามีน ซัลเฟตร่วมกับยากรดไฮยาลูโรนิก จะมีคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยตัวผู้ป่วยเองลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับกรดไฮยาลูโรนิก และ ยากลูโคซามีน ซัลเฟตเพียงอย่างเดียว โดยพบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับกรดไฮยาลูโรนิกและกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟตร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิกกับกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟตเพียงอย่างเดียว  $p=0.005$  และ  $p=0.001$  ตามลำดับ อย่างไรก็ตามตลอดระยะเวลา 25 สัปดาห์ ทำให้ผู้ป่วยมีความรับรู้ต่อสภาพทั่วไปของโรคดีขึ้น ซึ่งเป็นผลให้คะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยตัวผู้ป่วยเองลดลงในสัปดาห์ที่ 25 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์แรก

#### การเปลี่ยนแปลงคะแนนเฉลี่ย(ชม.)



#### กลุ่มยา

1. กลูโคซามีน ซัลเฟต+ยาหลอก 2. กรดไฮยาลูโรนิก + ยาหลอก 3. กลูโคซามีน ซัลเฟต + กรดไฮยาลูโรนิก

\* significant  $p < 0.05$ , Repeated Measure Analysis of covariance

รูปที่ 13 การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยตัวผู้ป่วยเอง 25 สัปดาห์

ตารางที่ 30 ความแตกต่างของข้อมูลพื้นฐาน และการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยอาการปวดของการศึกษาการดไฮยาลูโรนิกที่ผ่านมา

ผู้วิจัย	ประเทศที่ศึกษา	อายุเฉลี่ย Mean age		น้ำหนักเฉลี่ย (Body weight)	ดัชนีมวลกายเฉลี่ย (BMI )	ความรุนแรงของโรค (OA grade severity)	การเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยอาการปวดจากค่าพื้นฐาน ประเมินที่ 6 เดือน (mean change VAS )	
		กรดไฮยาลูโรนิก	กลุ่มควบคุม				กรดไฮยาลูโรนิก	ยาหลอก
1.Frizziero และคณะ (63)	อิตาลี	49.50 ± 9.61 (18-60)	ไม่มี	-	-	เกรด 1,2,3	-29.33	-
2.Huskisson และคณะ (64) *	อังกฤษ	65.8 ± 8.8	64.8 ± 9.3	-	-	เกรด 2,3	-29.65	-8.29
3.Bunyaratavej และคณะ (65) *	ไทย,ฮ่องกง,มาเลเซีย	59 ± 10	61±9	66±12	65±12	เกรด 1,2,3,4	-40	-28
4.Altman และคณะ (62)	สหรัฐอเมริกา	62 ± 10 (41-90)	65 ± 10 (44-85)	89 ±18 (48-139)	-	เกรด 2,3	-36	-31
5. Kolarz และคณะ (69)	ออสเตรีย	57.7 ±10.6	ไม่มี	80.1±13.7	-	เกรด 1,2,3	-33	-
6.Leopoid และคณะ (70)**	สหรัฐอเมริกา	66 (39-79)	64 (40-83)	86 (48-141)	28.8 (21-51)	เกรด 1,2	WOMAC-10 ,VAS -18	WOMAC-15 ,VAS -12
7.Caborn และคณะ (71)	สหรัฐอเมริกา	62.5±12.1	63.7±11.6	89.59±21.31	30.8±6.7	Minimal ,Moderate,Severe	-41	-18
8.This study	ไทย	60.0±7.88 (50-70)	-	65.17±9.39	25.99±2.95	เกรด 3	-49.09 ±16.08	-

หมายเหตุ - ไม้ได้ระบุข้อมูล, \*placebo, \*\*corticosteroid

จากการศึกษานี้พบว่า มีการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยของอาการปวดของผู้ป่วยเองมีค่าลดลง  $49.09 \pm 16.08$  คะแนน ซึ่งพบการเปลี่ยนแปลงลดลงมากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น ๆ ก่อนหน้านี้ (62-65,69-71) ดังตารางที่ 30 ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากความแตกต่างระหว่างข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยที่อาจทำให้มีผลต่อการตอบสนองของผู้ป่วยจากการใช้ยากรดไฮยาลูโรนิก โดยจะพบความแตกต่างระหว่างอายุ น้ำหนักตัว และดัชนีมวลกายเฉลี่ยของผู้ป่วย โดยผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยในประเทศแถบทางยุโรป และอเมริกาจะมีอายุเฉลี่ยที่มากกว่า นอกจากนั้นยังพบว่าน้ำหนักตัว และดัชนีมวลกายเฉลี่ยมากกว่า ซึ่งเหตุผลดังกล่าวอาจจะเป็นปัจจัยเสริมทำให้เกิดโรคข้อเสื่อมมากยิ่งขึ้นและเกิดอาการปวดมากยิ่งขึ้น เนื่องจากแรงกดทับที่เพิ่มมากขึ้นอันเป็นผลจากน้ำหนักตัวและการมีแรงผ่านข้อซ้ำ ๆ กันทุกวัน จึงทำให้ข้อที่รับน้ำหนักเกิดโรคข้อเสื่อมได้เร็วกว่าปกติ การควบคุมน้ำหนักตัวร่วมกับการรักษาด้วยยาอาจจะมีผลทำให้ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาได้ดียิ่งขึ้น นอกจากนั้นอายุของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาของต่างประเทศมีอายุเฉลี่ยที่ค่อนข้างมากกว่า โดยเป็นที่ทราบกันว่า สาเหตุที่พบโรคข้อเสื่อมในผู้สูงอายุมากกว่าคนอายุน้อย อาจเนื่องมาจากเมื่ออายุมากขึ้นมีการเปลี่ยนแปลงองค์ประกอบในกระดูกอ่อนผิวอ่อน เช่น proteoglycan มีจำนวน glycoaminoglycan มีจำนวน glycosaminoglycan ลดลง และมีขนาดสั้นลง hyaluronic acid มีจำนวนมากขึ้น แต่ความยาวเฉลี่ยสั้นลง มีการแตกสลายของโปรตีนเป็นท่อน collagen มีเส้นใยที่บางลง มีการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติในการยืดขยาย และเจือจางลง ประกอบกับในคนสูงอายุมีการลดลงของเลือดที่มาเลี้ยงบริเวณกระดูกใต้กระดูกอ่อน จึงทำให้การซ่อมแซมบริเวณรอยต่อกระดูกอ่อนผิวข้อกับกระดูกลดลง ทำให้ง่ายต่อการเกิดโรคข้อเสื่อมมากยิ่งขึ้น สิ่งที่แตกต่างกันประการหนึ่งคือ ระดับความรุนแรงของโรคข้อเสื่อมอาจจะมีผลต่อการตอบสนองต่อการใช้ยากรดไฮยาลูโรนิก จากการศึกษาแบบย้อนหลังของ Luisser<sup>(59)</sup> พบว่า การตอบสนองจากการใช้ยากระดับความรุนแรงของโรค เกรด 1 เกรด 2 เกรด 3 และ เกรด 4 คิดเป็นร้อยละ 91, 80, 76 และ 58 ตามลำดับ ดังนั้นการศึกษางานการศึกษาที่ศึกษาในผู้ป่วยที่มีระดับความรุนแรงของโรคอยู่ในระดับที่รุนแรงมากเกินไปอาจจะทำให้การตอบสนองไม่ดีเท่าที่ควร

## 2.6 คะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ผู้ตรวจ

การประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ทำการประเมินโดยแพทย์ผู้ทำการรักษาเพียงท่านเดียว เริ่มต้นตั้งแต่สัปดาห์ที่ 0 ,1, 2, 3, 4, 5, 9, 13 และ 25 ตามลำดับ ผู้วิจัยได้เตรียมผลคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ของสัปดาห์ที่แล้ว หรืออีกนัยหนึ่งคือคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ของการมาพบแพทย์ตามนัดในครั้งที่ผ่านๆ มา เพื่อให้แพทย์สามารถให้คะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคได้อย่างต่อเนื่อง

การประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ทำโดยใช้แบบสอบถามเหมือนกับการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย ซึ่งมีสเกลการวัด 2 แบบ ดังนี้ สเกลการวัดแบบ Visual Analog Scale (VAS) ซึ่งอยู่ในช่วง 0-10 เซนติเมตร (0-100 คะแนน) ร่วมกับการใช้สเกลการวัดแบบ Likert Scale ซึ่งแบ่งเป็น 5 ระดับ (0-100คะแนน) คือ 1 = ดีมาก (0 คะแนน) 2 = ดี (25 คะแนน) 3 = พอใช้ (50 คะแนน) 4 = แย่ (75 คะแนน) และ 5 = แย่มาก (100 คะแนน) จากนั้นนำมาคำนวณให้เหลือเพียง 0-100 คะแนน เพื่อความสะดวกในการวิเคราะห์และแปลผล ผลคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วยดังแสดงในตารางที่ 31

ตารางที่ 31 ค่าสถิติเชิงพรรณนาของคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ผู้ตรวจ

	กลุ่มโคซามิน ซัลเฟต	กรดไฮยาลูโร นิก	กลุ่มโคซามิน ซัลเฟต ร่วมกับ กรดไฮยาลูโรนิก	รวม	p value
	20	22	22	64	
สัปดาห์ที่ 0					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	59.05 $\pm$ 9.41	61.59 $\pm$ 15.07	62.00 $\pm$ 14.22	60.56 $\pm$ 12.41	
สัปดาห์ที่ 1					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	59.05 $\pm$ 9.41	60.68 $\pm$ 13.12	61.82 $\pm$ 14.35	60.56 $\pm$ 12.41	0.396
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	
สัปดาห์ที่ 2					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	45.20 $\pm$ 12.49	47.50 $\pm$ 18.37	49.55 $\pm$ 20.35	47.48 $\pm$ 17.34	0.794
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-13.97 $\pm$ 9.44	-13.18 $\pm$ 13.23	-11.36 $\pm$ 12.46	-12.80 $\pm$ 11.75	
สัปดาห์ที่ 3					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	42.64 $\pm$ 13.58	35.09 $\pm$ 19.52	38.64 $\pm$ 20.07	38.66 $\pm$ 18.16	0.070
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-16.52 $\pm$ 10.25	-25.59 $\pm$ 15.21	-22.27 $\pm$ 11.93	-21.61 $\pm$ 13.04	
สัปดาห์ที่ 4					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	36.47 $\pm$ 13.25	30.23 $\pm$ 20.15	30.18 $\pm$ 19.19**	32.16 $\pm$ 17.87	0.047***
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-22.72 $\pm$ 12.02	-30.45 $\pm$ 13.88	-30.72 $\pm$ 11.39	-28.13 $\pm$ 12.83	
สัปดาห์ที่ 5					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	30.88 $\pm$ 12.48	23.18 $\pm$ 15.78	21.36 $\pm$ 16.98**	24.96 $\pm$ 15.58	0.010***
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-28.30 $\pm$ 12.22	-37.50 $\pm$ 12.79	-39.54 $\pm$ 11.32	-35.33 $\pm$ 12.88	
สัปดาห์ที่ 9					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	26.47 $\pm$ 11.55	17.05 $\pm$ 15.48*	12.05 $\pm$ 13.85**	18.27 $\pm$ 14.81	0.000***
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-32.72 $\pm$ 14.38	-43.63 $\pm$ 11.87	-48.86 $\pm$ 12.53	-42.02 $\pm$ 14.36	
สัปดาห์ที่ 13					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	27.05 $\pm$ 11.92	13.86 $\pm$ 12.72*	9.55 $\pm$ 11.64**	16.50 $\pm$ 14.02	0.000***
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-32.13 $\pm$ 16.02	-46.81 $\pm$ 13.67	-51.36 $\pm$ 12.36	-43.79 $\pm$ 16.03	
สัปดาห์ที่ 25					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	26.76 $\pm$ 12.45	12.50 $\pm$ 12.51*	7.73 $\pm$ 9.60**	15.31 $\pm$ 13.93	0.000***
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-32.42 $\pm$ 16.87	-48.18 $\pm$ 13.76	-53.18 $\pm$ 12.39	-44.97 $\pm$ 16.65	

\*\*\* มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยา ( $p < 0.05$ ) Analysis of covariance, Multiple comparison: Bonferroni

\*\* มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยา กลุ่มยาโคซามิน ซัลเฟต ร่วมกับ กรดไฮยาลูโรนิก และ กลุ่มยาโคซามิน ซัลเฟต ( $p < 0.05$ )

\* มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยา กรดไฮยาลูโรนิก และ กลุ่มยาโคซามิน ซัลเฟต ( $p < 0.05$ )

ตารางที่ 32 คะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ผู้ตรวจ (VAS;ชม.) สัปดาห์ที่ 25

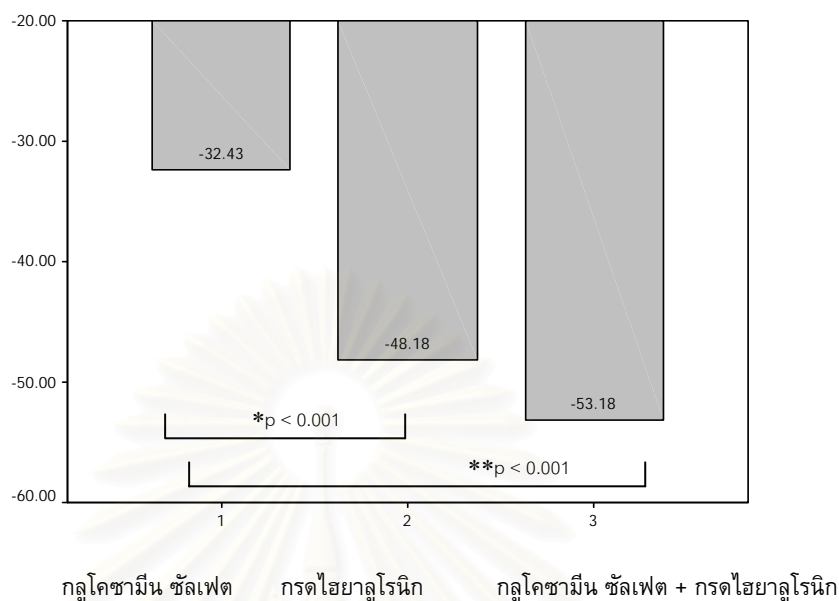
แหล่งของความแปรปรวน	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p value
ระหว่างกลุ่ม (Contrast)	4261.252	2	2130.626	16.950	0.000***
ภายในกลุ่ม (Error)	7541.961	60	125.699		

Note: N = 64, \*\*\* significant p < 0.05 Analysis of covariance, Post hoc contrasts Bonferroni

คะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ทั้ง 3 กลุ่มในสัปดาห์ที่ 0 มีคะแนนใกล้เคียงกัน ซึ่งโดยรวมมีค่าคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคเฉลี่ย  $60.56 \pm 12.41$  คะแนน ซึ่งแพทย์ทำการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคอยู่ในระดับพอใช้ถึงแย (50-75คะแนน) และจากตารางที่ 31,32 และรูปที่ 14 พบว่าคะแนนการประเมินสภาวะสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ ในสัปดาห์ที่ 25 ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิกมีแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยของคะแนนการประเมินสภาวะสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ผู้ตรวจลดลง ( $-53.18 \pm 12.39$  คะแนน) มากกว่ากลุ่มกรดไฮยาลูโรนิก ( $-48.18 \pm 13.76$  คะแนน) และกลุ่มกลูโคซามีน ซัลเฟต ( $-32.42 \pm 16.87$  คะแนน) พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.001$ ) หลังจากทำการวิเคราะห์ด้วย Analysis of covariance โดยพบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิกกับกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟตเพียงอย่างเดียว ( $p < 0.001$ ) และระหว่างกลุ่มที่ได้รับกรดไฮยาลูโรนิกกับกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟตเพียงอย่างเดียว ( $p < 0.001$ ) อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับ กรดไฮยาลูโรนิก กับกลุ่มที่ได้รับกรดไฮยาลูโรนิก ( $p = 0.474$ )



## คะแนน (ชม.)



## กลุ่มยา

\*\*มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยาโคชามิน ซัลเฟตร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิกและกลุ่มยาโคชามิน ซัลเฟต ( $p < 0.05$ )

\* มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยากรดไฮยาลูโรนิก และกลุ่มยาโคชามิน ซัลเฟต ( $p < 0.05$ )

รูปที่ 14 การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์สัปดาห์ที่ 25 เปรียบเทียบกับสัปดาห์แรก

ตารางที่ 33 การเปลี่ยนแปลงของคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ผู้ตรวจ

	Type III of SS	df	MS	F	p value
ระหว่างสมาชิก (Between Subjects)					
กลุ่มยา (Group) (A)	890.873	2	445.437	7.759	0.001***
สมาชิก (Residual between)	3444.494	60	57.408		
ภายในสมาชิก (Within Subjects)					
เวลา (Time) (B)	7476.911	8	934.614	13.701	0.000***
ปฏิสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มยาและเวลา (A x B interaction)	6069.320	16	379.332	5.561	0.000***
ปฏิสัมพันธ์ระหว่างเวลาและสมาชิก (Residual within)	32743.240	480	68.215		

Note: N = 64

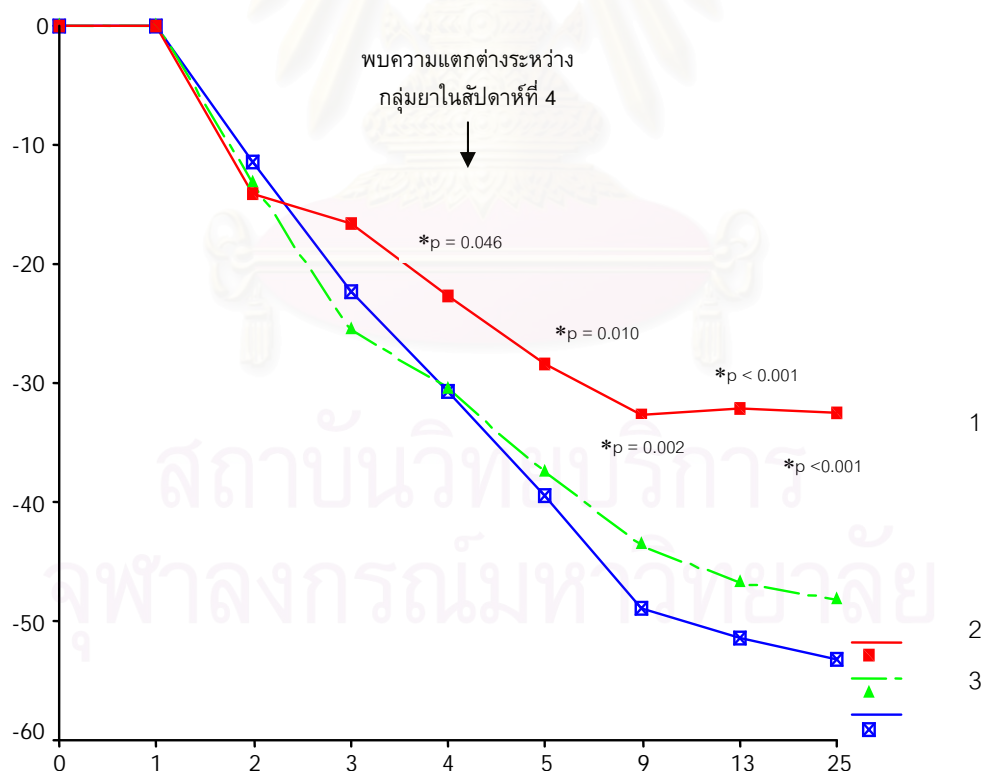
\*\*\* significant  $p < 0.05$ , Repeated Measure Analysis of covariance

จากตารางที่ 33 และรูปที่ 15 ผลการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ผู้ตรวจ โดยใช้สถิติ repeated measure ANCOVA พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มยาและระยะเวลา 25 สัปดาห์ ต่อการเปลี่ยนแปลงคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ผู้ตรวจอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งมีค่า  $F_{(16, 480)} = 5.561$  ที่ค่า  $p < 0.001$  และพบว่ากลุ่มยามีผลต่อการเปลี่ยนแปลงคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ผู้ตรวจ ซึ่งมีค่า  $F_{(2,60)} = 7.759$

ที่ค่า  $p=0.001$  และในระยะเวลา 25 สัปดาห์ ยังมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ผู้ตรวจแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญด้วยค่า  $F_{(8,480)}=13.701$  ที่ค่า  $p<0.001$  และการวิเคราะห์ด้วย Post-hoc contrasts พบว่า มีการเปลี่ยนแปลงของคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ผู้ตรวจลดลงในสัปดาห์ที่ 5 ( $p=0.027$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0

ผลการรักษาด้วยกลุ่มยาทั้ง 3 กลุ่มต่อการเปลี่ยนแปลงคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ผู้ตรวจนั้นหลังจากวิเคราะห์ด้วย repeated measure ANCOVA พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.001$ ) โดยพบความแตกต่างของการรักษาของกลุ่มยาตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 ( $p=0.045$ ) และมีแนวโน้มว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาไกลโคซามีน ซัลเฟตร่วมกับยากรดไฮยาลูโรนิก จะมีคะแนนการประเมินสุขภาพลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยากรดไฮยาลูโรนิก และ ยาไกลโคซามีน ซัลเฟตเพียงอย่างเดียว โดยพบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับกรดไฮยาลูโรนิกและกลุ่มที่ได้รับไกลโคซามีน ซัลเฟตร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิกกับกลุ่มที่ได้รับไกลโคซามีน ซัลเฟตเพียงอย่างเดียว  $p=0.013$  และ  $p=0.001$  ตามลำดับ อย่างไรก็ตามตลอดระยะเวลา 25 สัปดาห์ ทำให้ผู้ป่วยมีความรับรู้ต่อสภาพทั่วไปของโรคดีขึ้น ซึ่งเป็นผลให้คะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ผู้ตรวจลดลงในสัปดาห์ที่ 25 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์แรก

**การเปลี่ยนแปลงคะแนน (ชม.)**



**กลุ่มยา**

1 กลโคซามีน ซัลเฟต+ยาหลอก 2. กรดไฮยาลูโรนิก + ยาหลอก 3. กลโคซามีน ซัลเฟต + กรดไฮยาลูโรนิก

\* significant  $p < 0.05$  ,Repeated Measure Analysis of covariance

รูปที่15 การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของคะแนนการประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ 25 สัปดาห์

## 2.7 จำนวนยาพาราเซตามอลที่ใช้ต่อสัปดาห์ (tablet;เม็ด)

ตารางที่ 34 ค่าสถิติเชิงพรรณนาของจำนวนยาพาราเซตามอลที่ใช้ต่อสัปดาห์ (tablet;เม็ด)

	กลูโคซามีน ซัลเฟต	กรดไฮยาลูโรนิก	กลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับ กรดไฮยาลูโรนิก	รวม	p value
	20	22	22	64	
<b>สัปดาห์ที่ 0</b>					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	7.12 $\pm$ 2.60	5.91 $\pm$ 3.68	8.50 $\pm$ 4.21	7.18 $\pm$ 3.74	
<b>สัปดาห์ที่ 1</b>					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	4.82 $\pm$ 3.37	3.52 $\pm$ 4.08	5.32 $\pm$ 7.13	4.56 $\pm$ 5.16	0.687
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-1.35 $\pm$ 2.40	-3.18 $\pm$ 4.38	-1.27 $\pm$ 2.65	-1.95 $\pm$ 3.36	
<b>สัปดาห์ที่ 2</b>					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	3.05 $\pm$ 3.56	1.36 $\pm$ 2.34	3.77 $\pm$ 6.86	3.52 $\pm$ 4.26	0.825
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-3.64 $\pm$ 3.38	-5.82 $\pm$ 5.30	-4.64 $\pm$ 5.62	-4.73 $\pm$ 4.91	
<b>สัปดาห์ที่ 3</b>					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	3.53 $\pm$ 4.26	1.55 $\pm$ 2.54	2.82 $\pm$ 4.32	2.60 $\pm$ 3.81	0.281
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-5.41 $\pm$ 3.41	-7.81 $\pm$ 4.05	-6.36 $\pm$ 5.22	-6.56 $\pm$ 4.36	
<b>สัปดาห์ที่ 4</b>					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	3.70 $\pm$ 3.45	1.45 $\pm$ 2.15	2.27 $\pm$ 3.85**	2.43 $\pm$ 3.30	0.037***
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-4.94 $\pm$ 4.27	-7.63 $\pm$ 3.89	-7.40 $\pm$ 3.50	-6.71 $\pm$ 4.01	
<b>สัปดาห์ที่ 5</b>					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	4.73 $\pm$ 2.55	1.34 $\pm$ 2.22*	1.89 $\pm$ 2.14**	2.59 $\pm$ 2.70	0.000***
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-4.76 $\pm$ 2.46	-7.72 $\pm$ 3.83	-7.95 $\pm$ 3.41	-6.87 $\pm$ 3.56	
<b>สัปดาห์ที่ 9</b>					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	4.19 $\pm$ 1.94	1.54 $\pm$ 41.93*	2.20 $\pm$ 2.1**	2.59 $\pm$ 2.26	0.000***
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-4.80 $\pm$ 3.84	-7.79 $\pm$ 3.64	-8.33 $\pm$ 3.05	-6.68 $\pm$ 4.11	
<b>สัปดาห์ที่ 13</b>					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	2.75 $\pm$ 1.68	1.11 $\pm$ 1.79*	0.95 $\pm$ 1.05**	1.57 $\pm$ 1.71	0.000***
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-4.27 $\pm$ 3.19	-7.79 $\pm$ 3.64	-8.33 $\pm$ 3.05	-6.72 $\pm$ 3.75	
<b>สัปดาห์ที่ 25</b>					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	2.18 $\pm$ 1.10	1.52 $\pm$ 2.10*	1.16 $\pm$ 1.05**	1.60 $\pm$ 1.54	0.046***
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-5.71 $\pm$ 3.60	-8.16 $\pm$ 4.27	-9.27 $\pm$ 3.16	-7.78 $\pm$ 3.94	

\*\*\* มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยา ( $p < 0.05$ ) Analysis of covariance, Multiple comparisons: Bonferroni

\*\* มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยา กลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับ กรดไฮยาลูโรนิก และกลุ่มยา กลูโคซามีน ซัลเฟต ( $p < 0.05$ )

\* มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยา กรดไฮยาลูโรนิก และกลุ่มยา กลูโคซามีน ซัลเฟต ( $p < 0.05$ )

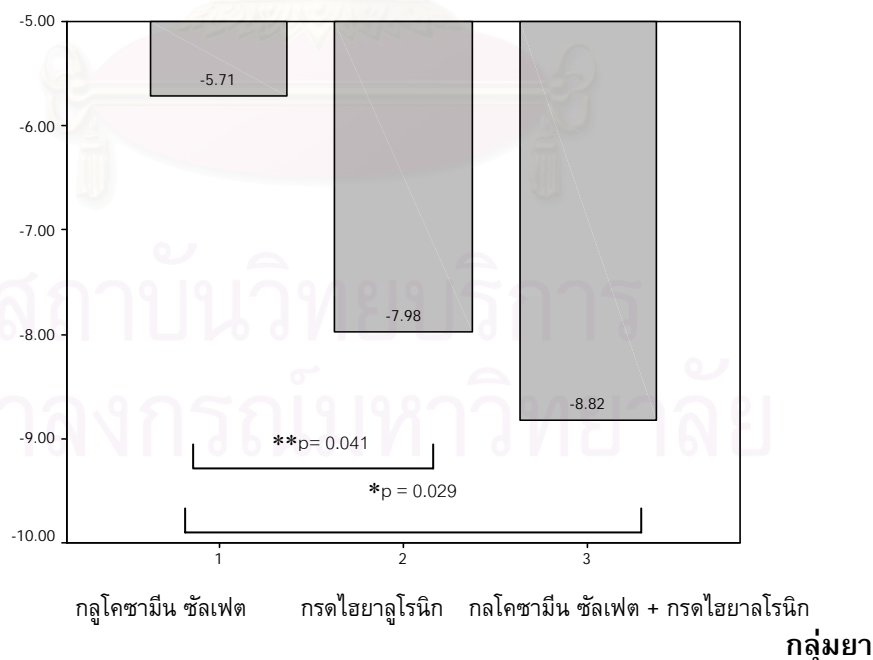
ตารางที่ 35 จำนวนยาพาราเซตามอลที่ใช้ต่อสัปดาห์สัปดาห์ที่ 25

แหล่งของความแปรปรวน	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p value
ระหว่างกลุ่ม (Contrast)	11.830	2	5.915	2.558	0.046***
ภายในกลุ่ม (Error)	138.733	60	2.312		

Note: N = 64,\*\*\* significant p < 0.05 Analysis of covariance, Post hoc Contrast ,Bonferoni

จากตารางที่ 34,35 และรูปที่ 16 พบว่าจำนวนยาเม็ดแก้ปวดยาพาราเซตามอลที่ใช้ต่อสัปดาห์ ในสัปดาห์ที่ 25 ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิกมีแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยของจำนวนยาเม็ดแก้ปวดยาพาราเซตามอลที่ใช้ต่อสัปดาห์ลดลง (-9.27±3.16 เม็ด) มากกว่ากลุ่มกรดไฮยาลูโรนิก (-8.16±4.27 เม็ด) และกลุ่มกลูโคซามีน ซัลเฟต (-5.71±3.60 เม็ด) พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ (p=0.046) หลังจากทำการวิเคราะห์ด้วย Analysis of covariance โดยพบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิกกับกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟตเพียงอย่างเดียว (p=0.029) และระหว่างกลุ่มที่ได้รับกรดไฮยาลูโรนิกกับกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟตเพียงอย่างเดียว (p=0.041) อย่างไรก็ตามกลับไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับ กรดไฮยาลูโรนิกกับกลุ่มที่ได้รับยา กรดไฮยาลูโรนิกเพียงอย่างเดียว (p=1.000)

### จำนวนเม็ดยา



\*\*มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยา กลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิกและกลุ่มยา กลูโคซามีน ซัลเฟต (p< 0.05)

\* มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยา กรดไฮยาลูโรนิก และกลุ่มยา กลูโคซามีน ซัลเฟต (p< 0.05)

รูปที่ 16 เปรียบเทียบปริมาณการใช้จำนวนยาพาราเซตามอลที่ใช้ต่อสัปดาห์สัปดาห์ที่ 25

เปรียบเทียบกับสัปดาห์แรก

ตารางที่ 36 การเปลี่ยนแปลงของจำนวนยาพาราเซตามอลที่ใช้ต่อสัปดาห์ (เม็ด/ สัปดาห์)

	Type III of SS	df	MS	F	p value
ระหว่างสมาชิก (Between Subjects)					
กลุ่มยา (Group) (A)	25.994	2	12.997	5.007	0.010***
สมาชิก (Residual between)	153.145	60	2.596		
ภายในสมาชิก (Within Subjects)					
เวลา (Time) (B)	829.436	8	103.680	23.486	0.000***
ปฏิสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มยาและเวลา (A x B interaction)	117.633	16	7.352	1.665	0.05***
ปฏิสัมพันธ์ระหว่างเวลาและสมาชิก (Residual within)	2086.638	480	4.414		

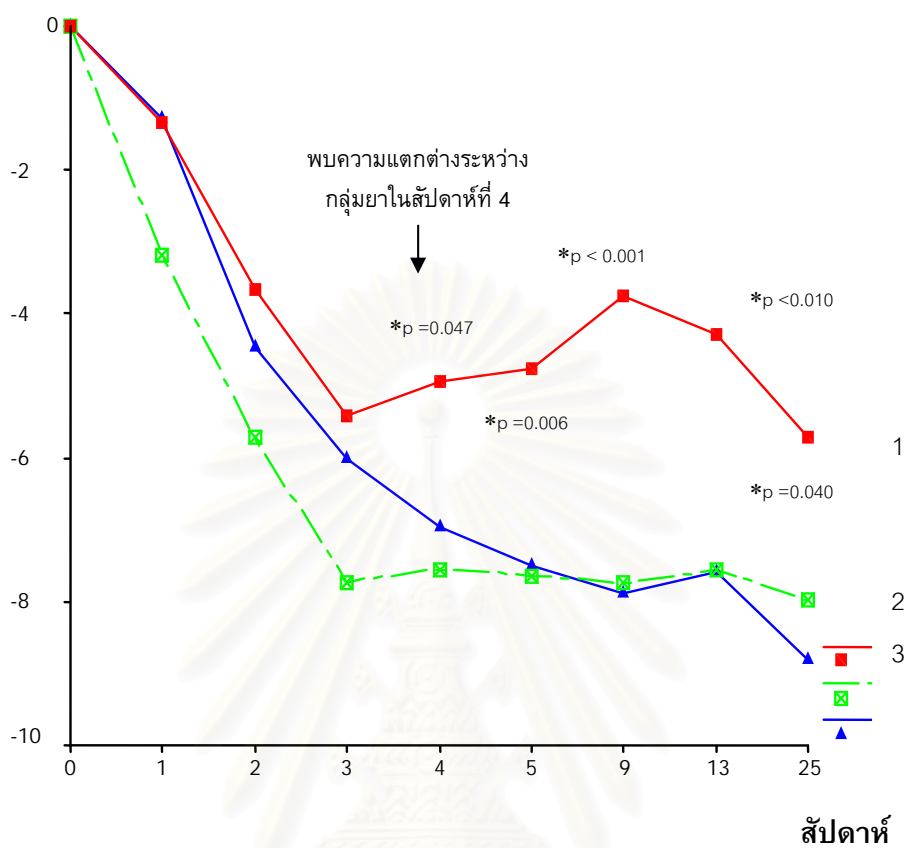
Note: N = 64

\*\*\* significant  $p < 0.05$  ,Repeated Measure Analysis of covariance

จากตารางที่ 36 และรูปที่ 17 ผลการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงจำนวนยาเม็ดแก้ปวดพาราเซตามอลที่ใช้ต่อสัปดาห์ โดยใช้สถิติ repeated measure ANCOVA พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มยาและระยะเวลา 25 สัปดาห์ ต่อการเปลี่ยนแปลงจำนวนยาเม็ดแก้ปวดพาราเซตามอลที่ใช้ต่อสัปดาห์ อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งมีค่า  $F_{(16,480)}=1.665$  ที่ค่า  $p=0.05$  และพบว่ากลุ่มยามีผลต่อการเปลี่ยนแปลงจำนวนยาเม็ดแก้ปวดพาราเซตามอลที่ใช้ต่อสัปดาห์ ซึ่งมีค่า  $F_{(2,60)}=5.007$  ที่ค่า  $p=0.010$  และในระยะเวลา 25 สัปดาห์ ยังมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงจำนวนยาเม็ดแก้ปวดพาราเซตามอลที่ใช้ต่อสัปดาห์ ด้วยค่า  $F_{(8,480)}=23.486$  ที่ค่า  $p<0.001$  และการวิเคราะห์ด้วย Post-hoc contrasts พบว่าการเปลี่ยนแปลงของจำนวนยาเม็ดแก้ปวดพาราเซตามอลที่ใช้ต่อสัปดาห์ ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 3 ( $p<0.001$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0

ผลการรักษาด้วยกลุ่มยาทั้ง 3 กลุ่มต่อการเปลี่ยนแปลงจำนวนยาเม็ดแก้ปวดพาราเซตามอลที่ใช้ต่อสัปดาห์นั้นหลังจากวิเคราะห์ด้วย repeated measure ANCOVA พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.010$ ) โดยพบความแตกต่างของการรักษาของกลุ่มยาตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 ( $p=0.047$ ) และมีแนวโน้มว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาเกลือโคซามิน ซัลเฟตร่วมกับยากรดไฮยาลูโรนิก จะใช้จำนวนยาเม็ดแก้ปวดพาราเซตามอลที่ใช้ต่อสัปดาห์ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยากรดไฮยาลูโรนิก และยาเกลือโคซามิน ซัลเฟตเพียงอย่างเดียวโดยพบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับเกลือโคซามิน ซัลเฟตร่วมกับยากรดไฮยาลูโรนิกกับกลุ่มที่ได้รับเกลือโคซามิน ซัลเฟตเพียงอย่างเดียว  $p=0.012$  อย่างไรก็ตามตลอดระยะเวลา 25 สัปดาห์ ทำให้ผู้ป่วยมีความรับรู้ต่อสภาพทั่วไปของโรคดีขึ้นโดยผู้ป่วยมีอาการปวดลดลงและใช้จำนวนยาเม็ดแก้ปวดพาราเซตามอลปริมาณลดลงในสัปดาห์ที่ 25 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์แรก

### การเปลี่ยนแปลงจำนวนเม็ดยาพาราเซตามอล



#### กลุ่มยา

1. กลูโคซามีน ซัลเฟต+ยาหลอก 2. กรดไฮยาลูโรนิก + ยาหลอก 3. กลูโคซามีน ซัลเฟต + กรดไฮยาลูโรนิก

\* significant  $p < 0.05$ , Repeated Measure Analysis of covariance

รูปที่ 17 การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของจำนวนเม็ดยาพาราเซตามอลที่ใช้ต่อสัปดาห์ 25 สัปดาห์

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## 2.8 ระยะเวลาที่ใช้เดิน 50 ฟุต (sec;วินาที)

ตารางที่ 37 ค่าสถิติเชิงพรรณนาของระยะเวลาที่ใช้เดิน 50 ฟุต (sec;วินาที)

	กลูโคซามีน ซัลเฟต	กรดไฮยาลูโรนิก	กลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับ กรดไฮยาลูโรนิก	รวม	p value
	20	22	22	64	
สัปดาห์ที่ 0					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	29.41 $\pm$ 4.55	29.59 $\pm$ 6.97	28.50 $\pm$ 9.28	29.30 $\pm$ 6.11	
สัปดาห์ที่ 1					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	29.41 $\pm$ 4.55	29.18 $\pm$ 6.17	29.32 $\pm$ 7.45	29.30 $\pm$ 6.11	0.302
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	
สัปดาห์ที่ 2					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	27.35 $\pm$ 4.89	26.04 $\pm$ 4.89	27.18 $\pm$ 7.81	26.84 $\pm$ 5.98	0.256
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-1.47 $\pm$ 3.55	-3.55 $\pm$ 4.40	-1.32 $\pm$ 5.41	-1.66 $\pm$ 3.70	
สัปดาห์ที่ 3					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	27.23 $\pm$ 5.84	23.68 $\pm$ 5.09*	23.68 $\pm$ 5.36	24.79 $\pm$ 5.59	0.021***
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-2.17 $\pm$ 2.36	-5.91 $\pm$ 5.43	-4.82 $\pm$ 7.40	-3.50 $\pm$ 3.92	
สัปดาห์ที่ 4					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	26.82 $\pm$ 6.63	22.82 $\pm$ 5.52*	21.77 $\pm$ 4.14**	23.71 $\pm$ 5.81	0.004***
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-2.76 $\pm$ 3.64	-6.77 $\pm$ 5.17	-6.73 $\pm$ 7.88	-4.64 $\pm$ 4.86	
สัปดาห์ที่ 5					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	24.70 $\pm$ 4.82	22.50 $\pm$ 5.47	20.27 $\pm$ 3.82**	22.42 $\pm$ 5.01	0.008***
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-4.17 $\pm$ 3.65	-7.09 $\pm$ 4.85	-8.23 $\pm$ 8.39	-5.24 $\pm$ 7.46	
สัปดาห์ที่ 9					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	23.70 $\pm$ 4.37	21.00 $\pm$ 4.09	18.86 $\pm$ 4.17**	21.11 $\pm$ 4.59	0.001***
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-4.70 $\pm$ 5.36	-8.59 $\pm$ 4.75	-9.64 $\pm$ 9.29	- 5.90 $\pm$ 5.04	
สัปดาห์ที่ 13					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	24.05 $\pm$ 4.43	20.41 $\pm$ 4.03*	18.41 $\pm$ 3.71**	20.81 $\pm$ 4.62	0.000***
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-4.29 $\pm$ 6.11	-9.18 $\pm$ 4.99	-10.09 $\pm$ 9.47	- 5.88 $\pm$ 5.32	
สัปดาห์ที่ 25					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	24.05 $\pm$ 4.43	20.54 $\pm$ 4.07*	18.32 $\pm$ 3.75**	20.87 $\pm$ 4.65	0.000***
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-4.29 $\pm$ 6.11	-9.05 $\pm$ 4.46	-10.18 $\pm$ 9.45	-5.98 $\pm$ 5.32	

\*\*\*มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยา(p<0.05) Analysis of covariance, Multiple comparison: Bonferroni

\*\* มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยา กลูโคซามีน ซัลเฟตร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิกและกลุ่มยา กลูโคซามีน ซัลเฟต(p<0.05)

\* มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยา กรดไฮยาลูโรนิก และกลุ่มยา กลูโคซามีน ซัลเฟต (p<0.05)

ตารางที่ 38 ระยะเวลาที่ใช้เดิน 50 ฟุต (sec;วินาที) สัปดาห์ที่ 25

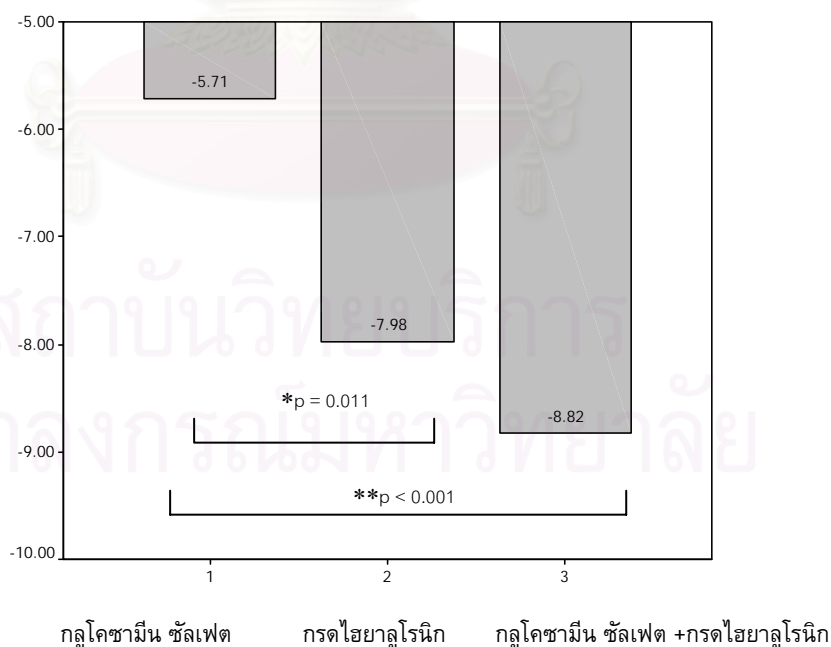
แหล่งของความแปรปรวน	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p value
ระหว่างกลุ่ม (Contrast)	327.109	2	163.554	11.403	0.000***
ภายในกลุ่ม (Error)	860.613	60	14.344		

Note: N = 64

\*\*\* significant p &lt; 0.05 Analysis of covariance, Post hoc contrasts Bonferroni

จากตารางที่ 37,38 และรูปที่ 18 พบว่าระยะเวลาที่ใช้เดิน 50 ฟุต ในสัปดาห์ที่ 25 ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิกมีแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่ใช้เดิน 50 ฟุตลดลง (-10.18±9.45 วินาที) มากกว่ากลุ่มกรดไฮยาลูโรนิก (-9.05±4.46 จุด) และกลุ่มกลูโคซามีน ซัลเฟต (-4.29±6.11 วินาที) พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.001$ ) หลังจากทำการวิเคราะห์ด้วย Analysis of covariance โดยพบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิกกับกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟตเพียงอย่างเดียว ( $p < 0.001$ ) และระหว่างกลุ่มที่ได้รับกรดไฮยาลูโรนิกกับกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟตเพียงอย่างเดียว ( $p = 0.011$ ) อย่างไรก็ตามกลับไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิก กับกลุ่มที่ได้รับกรดไฮยาลูโรนิกเพียงอย่างเดียว ( $p = 0.262$ )

### ระยะเวลา (วินาที)



### กลุ่มยา

\*\*มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยา กลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิก และกลุ่มยา กลูโคซามีน ซัลเฟต ( $p < 0.05$ )

\* มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยา กรดไฮยาลูโรนิก และกลุ่มยา กลูโคซามีน ซัลเฟต ( $p < 0.05$ )

รูปที่ 18 เปรียบเทียบระยะเวลาที่ใช้เดิน 50 ฟุต สัปดาห์ที่ 25 เปรียบเทียบกับสัปดาห์แรก



ตารางที่ 39 การเปลี่ยนแปลงของระยะเวลาที่ใช้เดิน 50 ฟุต (วินาที)

	Type III of SS	df	MS	F	p value
ระหว่างสมาชิก (Between Subjects)					
กลุ่มยา (Group) (A)	101.938	2	50.969	7.614	0.001***
สมาชิก (Residual between)	401.663	60	6.694		
ภายในสมาชิก (Within Subjects)					
เวลา (Time) (B)	2050.335	8	256.292	33.743	0.000***
ปฏิสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มยาและเวลา (A x B interaction)	615.440	16	38.465	5.064	0.000***
ปฏิสัมพันธ์ระหว่างเวลาและสมาชิก (Residual within)	3645.823	480	7.595		

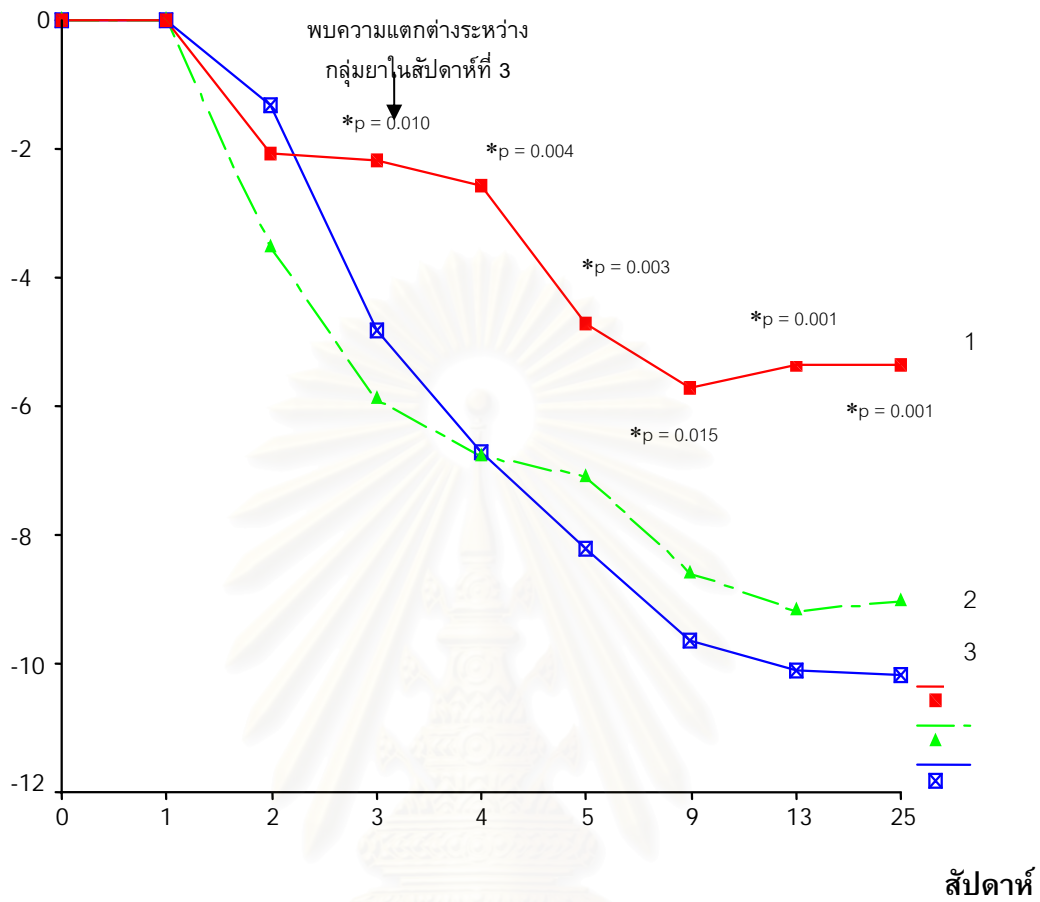
Note: N = 64

\*\*\* significant  $p < 0.05$  ,Repeated Measure Analysis of covariance

จากตารางที่ 39 และรูปที่ 19 ผลการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงระยะเวลาที่ใช้ในการเดิน 50 ฟุต โดยใช้สถิติ repeated measure ANCOVA พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มยาและระยะเวลา 25 สัปดาห์ ต่อการเปลี่ยนแปลงระยะเวลาที่ใช้ในการเดิน 50 ฟุต อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งมีค่า  $F_{(16, 480)} = 5.064$  ที่ค่า  $p < 0.001$  และพบว่ากลุ่มยามีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระยะเวลาที่ใช้ในการเดิน 50 ฟุต ซึ่งมีค่า  $F_{(2,60)} = 7.614$  ที่ค่า  $p = 0.001$  และในระยะเวลา 25 สัปดาห์ ยังมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระยะเวลาที่ใช้ในการเดิน 50 ฟุต แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญด้วยค่า  $F_{(8,480)} = 33.743$  ที่ค่า  $p < 0.001$  และการวิเคราะห์ด้วย Post-hoc contrasts พบว่า มีการเปลี่ยนแปลงของระยะเวลาที่ใช้ในการเดิน 50 ฟุต ใช้เวลาดลดลงในสัปดาห์ที่ 2 ( $p < 0.001$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0

ผลการรักษาด้วยกลุ่มยาทั้ง 3 กลุ่มต่อการเปลี่ยนแปลงระยะเวลาที่ใช้ในการเดิน 50 ฟุตนั้น หลังจากวิเคราะห์ด้วย repeated measure ANCOVA พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.001$ ) โดยพบความแตกต่างของการรักษาของกลุ่มยาตั้งแต่สัปดาห์ที่ 3 ( $p = 0.010$ ) และมีแนวโน้มว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยากลูโคซามีน ซัลเฟตร่วมกับยากรดไฮยาลูโรนิก จะใช้ระยะเวลาที่ใช้ในการเดิน 50 ฟุตลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยากรดไฮยาลูโรนิก และ ยากลูโคซามีน ซัลเฟตเพียงอย่างเดียว โดยพบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับกรดไฮยาลูโรนิกและกลุ่มที่ได้รับยากลูโคซามีน ซัลเฟตร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิกกับกลุ่มที่ได้รับยากลูโคซามีน ซัลเฟตเพียงอย่างเดียว  $p = 0.011$  และ  $p = 0.001$  ตามลำดับ อย่างไรก็ตามตลอดระยะเวลา 25 สัปดาห์ ทำให้ผู้ป่วยมีความรับรู้ต่อสภาพทั่วไปของโรคดีขึ้น ซึ่งเป็นผลให้ผู้ป่วยใช้ระยะเวลาในการเดิน 50 ฟุตลดลงในภาพรวมในสัปดาห์ที่ 25 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์แรก

การเปลี่ยนแปลงระยะเวลาเดิน



กลุ่มยา

1. กลูโคซามีน ซัลเฟต+ยาหลอก 2. กรดไฮยาลูโรนิก + ยาหลอก 3. กลูโคซามีน ซัลเฟต + กรดไฮยาลูโรนิก

\* significant  $p < 0.05$ , Repeated Measure Analysis of covariance

รูปที่ 19 การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยระยะเวลาที่ใช้เดิน 50 ฟุต 25 สัปดาห์

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## 2.9 ระยะเวลาที่ใช้เดินลงบันได 10 ชั้น (sec;วินาที)

ตารางที่ 40 ค่าสถิติเชิงพรรณนาของระยะเวลาที่ใช้เดินลงบันได 10 ชั้น (sec;วินาที)

	กลุ่มโคซามีน ซัลเฟต	กรดไฮยาลูโรนิก	กลุ่มโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับ กรดไฮยาลูโรนิก	รวม	p value
	20	22	22	64	
<b>สัปดาห์ที่ 0</b>					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	17.41 $\pm$ 5.09	16.54 $\pm$ 6.42	15.73 $\pm$ 6.04	16.53 $\pm$ 5.84	
<b>สัปดาห์ที่ 1</b>					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	17.41 $\pm$ 5.09	16.55 $\pm$ 6.42	15.73 $\pm$ 6.04	16.53 $\pm$ 5.84	0.655
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	
<b>สัปดาห์ที่ 2</b>					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	15.94 $\pm$ 2.79	14.36 $\pm$ 5.19	14.41 $\pm$ 5.81	14.87 $\pm$ 4.80	0.494
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-2.28 $\pm$ 4.61	-2.18 $\pm$ 4.52	-1.32 $\pm$ 2.98	-1.77 $\pm$ 4.37	
<b>สัปดาห์ที่ 3</b>					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	15.23 $\pm$ 4.58	12.09 $\pm$ 4.56	11.96 $\pm$ 4.73	13.02 $\pm$ 4.79	0.143
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-2.73 $\pm$ 3.87	-4.45 $\pm$ 4.72	-3.77 $\pm$ 4.02	-3.60 $\pm$ 4.21	
<b>สัปดาห์ที่ 4</b>					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	14.64 $\pm$ 4.98	10.50 $\pm$ 5.29	10.77 $\pm$ 4.75	11.84 $\pm$ 5.27	0.116
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-3.81 $\pm$ 3.83	-6.05 $\pm$ 5.43	-4.95 $\pm$ 4.90	-4.48 $\pm$ 4.50	
<b>สัปดาห์ที่ 5</b>					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	13.23 $\pm$ 5.02	10.45 $\pm$ 5.29	10.36 $\pm$ 4.30	11.29 $\pm$ 4.98	0.108
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-4.52 $\pm$ 4.06	-6.09 $\pm$ 5.57	-5.36 $\pm$ 4.82	-5.05 $\pm$ 4.55	
<b>สัปดาห์ที่ 9</b>					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	12.70 $\pm$ 5.10	10.00 $\pm$ 4.48	9.36 $\pm$ 3.97	10.62 $\pm$ 4.67	0.075
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-5.70 $\pm$ 4.78	-6.54 $\pm$ 5.40	-6.36 $\pm$ 4.36	-5.75 $\pm$ 4.59	
<b>สัปดาห์ที่ 13</b>					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	13.11 $\pm$ 5.73	9.82 $\pm$ 4.35	9.23 $\pm$ 3.78**	10.64 $\pm$ 4.88	0.020***
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-5.29 $\pm$ 4.93	-6.73 $\pm$ 5.23	-6.50 $\pm$ 4.49	-5.68 $\pm$ 4.63	
<b>สัปดาห์ที่ 25</b>					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	13.11 $\pm$ 5.73	9.55 $\pm$ 4.45*	9.23 $\pm$ 3.78**	10.55 $\pm$ 4.93	0.017***
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-5.29 $\pm$ 4.93	-7.00 $\pm$ 5.20	-6.50 $\pm$ 4.49	-5.71 $\pm$ 4.68	

\*\*\*มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยา(p<0.05) Analysis of covariance, Multiple comparisons: Bonferroni

\*\* มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยา กลุ่มยาโคซามีน ซัลเฟตร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิกและกลุ่มยาโคซามีน ซัลเฟต(p<0.05)

\* มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยา กรดไฮยาลูโรนิก และกลุ่มยาโคซามีน ซัลเฟต (p<0.05)

ตารางที่ 41 ระยะเวลาที่ใช้เดินลงบันได 10 ชั้น (sec;วินาที)

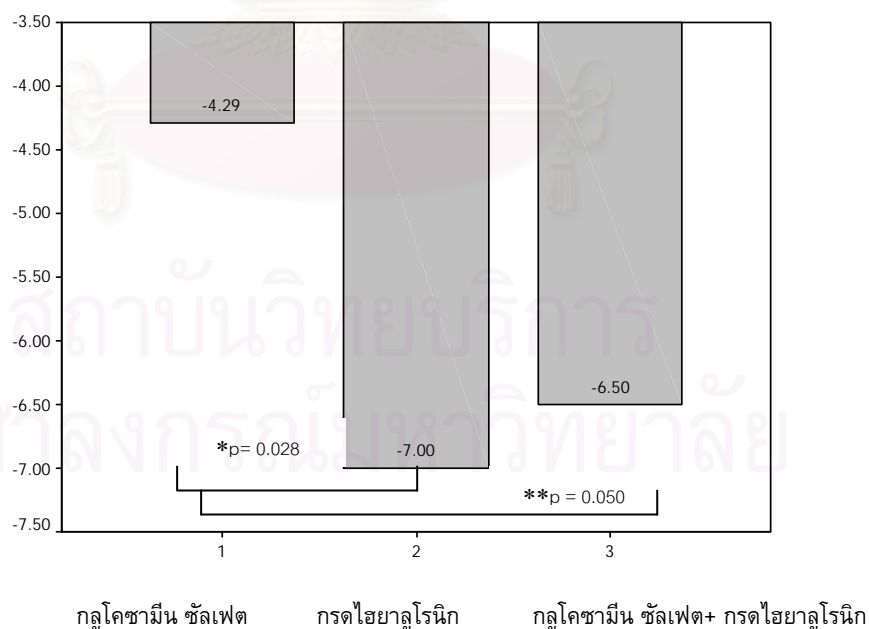
แหล่งของความแปรปรวน	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p value
ระหว่างกลุ่ม (Contrast)	192.430	2	96.215	4.376	0.017***
ภายในกลุ่ม (Error)	1341.083	60	21.985		

Note: N = 64

\*\*\* significant  $p < 0.05$  Analysis of covariance, Post hoc contrasts Bonferroni

จากตารางที่ 40,41 และรูปที่ 20 พบว่าระยะเวลาที่ใช้เดินลงบันได 10 ชั้น ในสัปดาห์ที่ 25 ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับกรดไฮยาลูโรนิกมีแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่ใช้เดินลงบันได 10 ชั้น พดลดลง ( $-7.00 \pm 5.20$  วินาที) มากกว่ากลุ่มกลูโคซามีน ซัลเฟตร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิก ( $-6.50 \pm 4.49$  วินาที) และกลุ่มกลูโคซามีน ซัลเฟต ( $-5.29 \pm 4.93$  วินาที) และพบความแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ ( $p=0.017$ ) หลังจากทำการวิเคราะห์ด้วย Analysis of covariance โดยพบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิกกับกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟตเพียงอย่างเดียว ( $p=0.028$ ) และระหว่างกลุ่มที่ได้รับกรดไฮยาลูโรนิกกับกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟตเพียงอย่างเดียว ( $p=0.050$ ) อย่างไรก็ตามกลับไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟตร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิก กับกลุ่มที่ได้รับกรดไฮยาลูโรนิกเพียงอย่างเดียว ( $p=1.000$ )

## ระยะเวลา (วินาที)

\*\*มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยา กลูโคซามีน ซัลเฟตร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิกและกลุ่มยา กลูโคซามีน ซัลเฟต ( $p < 0.05$ )\* มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยา กรดไฮยาลูโรนิก และกลุ่มยา กลูโคซามีน ซัลเฟต ( $p < 0.05$ )

รูปที่ 20 เปรียบเทียบระยะเวลาที่ใช้เดินลงบันได 10 ชั้น สัปดาห์ที่ 25 เปรียบเทียบกับสัปดาห์แรก

ตารางที่ 42 การเปลี่ยนแปลงของระยะเวลาที่ใช้ในการเดินลงบันได 10 ชั้น (วินาที)

	Type III of SS	df	MS	F	p value
ระหว่างสมาชิก (Between Subjects)					
กลุ่มยา (Group) (A)	21.315	2	10.657	1.970	0.027
สมาชิก (Residual between)	324.667	60	5.411		
ภายในสมาชิก (Within Subjects)					
เวลา (Time) (B)	916.757	8	114.595	19.501	0.000***
ปฏิสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มยาและเวลา (A x B interaction)	141.907	16	8.869	1.203	0.014***
ปฏิสัมพันธ์ระหว่างเวลาและสมาชิก (Residual within)	3596.406	480	7.370		

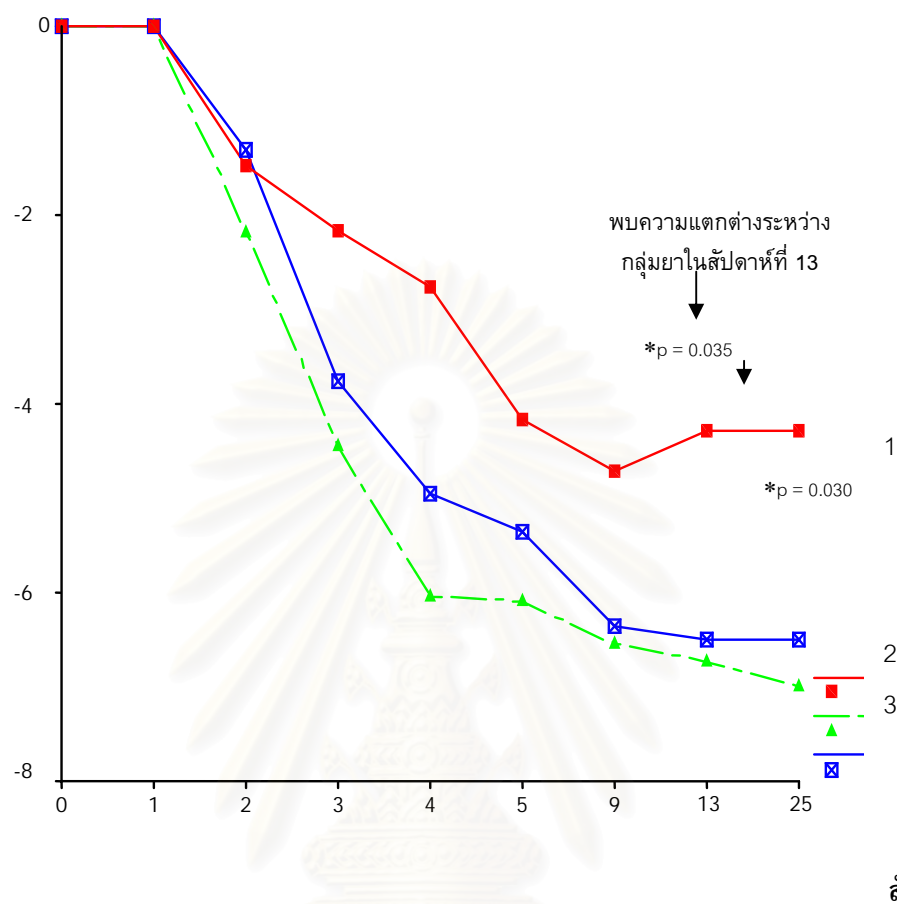
Note: N = 64

\*\*\* significant  $p < 0.05$  ,Repeated Measure Analysis of covariance

จากตารางที่ 42 และรูปที่ 21 ผลการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงระยะเวลาที่ใช้ในการเดินลงบันได 10 ชั้น โดยใช้สถิติ repeated measure ANCOVA พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มยาและระยะเวลา 25 สัปดาห์ ต่อการเปลี่ยนแปลงระยะเวลาที่ใช้ในการเดินลงบันได 10 ชั้นอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งมีค่า  $F_{(16, 480)}=1.203$  ที่ค่า  $p=0.014$  และพบว่ากลุ่มยามีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระยะเวลาที่ใช้ในการเดินลงบันได 10 ชั้น ซึ่งมีค่า  $F_{(2,60)}=1.970$  ที่ค่า  $p=0.027$  และในระยะเวลา 25 สัปดาห์ ยังมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระยะเวลาที่ใช้ในการเดินลงบันได 10 ชั้น แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญด้วยค่า  $F_{(8,480)}=19.501$  ที่ค่า  $p<0.001$  และการวิเคราะห์ด้วย Post-hoc contrasts พบว่า มีการเปลี่ยนแปลงของระยะเวลาที่ใช้ในการเดินลงบันได 10 ชั้น ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 2 ( $p<0.001$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0

ผลการรักษาด้วยกลุ่มยาทั้ง 3 กลุ่มต่อการเปลี่ยนแปลงระยะเวลาที่ใช้ในการเดินลงบันได 10 ชั้น นั้นหลังจากวิเคราะห์ด้วย repeated measure ANCOVA พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.027$ ) โดยพบความแตกต่างของการรักษาของกลุ่มยาตั้งแต่สัปดาห์ที่ 13 ( $p=0.020$ ) และมีแนวโน้มว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับกลุ่มที่ได้รับยากรดไฮยาลูโรนิกเพียงอย่างเดียว จะใช้ระยะเวลาที่ใช้ในการเดินลงบันได 10 ชั้นลดลงมากกว่ายาากลูโคซามีน ซัลเฟตเพียงอย่างเดียว พบความแตกต่างระหว่างยากรดไฮยาลูโรนิกกับกรดไฮยาลูโรนิกกับกลุ่มกลูโคซามีน ซัลเฟต ( $p=0.05$ ) และกรดไฮยาลูโรนิกกับกลุ่มกลูโคซามีน ซัลเฟต ( $p=0.030$ ) อย่างไรก็ตามตลอดระยะเวลา 25 สัปดาห์ ทำให้ผู้ป่วยสามารถเดินใช้เวลาลดลงและรู้สึกเดินได้คล่องมากขึ้น ซึ่งเป็นผลให้ผู้ป่วยใช้ระยะเวลาที่ใช้ในการเดินขึ้นบันได 10 ชั้น ในภาพรวมลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 25 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์แรก

### การเปลี่ยนแปลงระยะเวลาเดิน



#### กลุ่มยา

1. กลูโคซามีน ซัลเฟต + ยาหลอก 2. กรดไฮยาลูโรนิก + ยาหลอก 3. กลูโคซามีน ซัลเฟต + กรดไฮยาลูโรนิก

\* significant  $p < 0.05$ , Repeated Measure Analysis of covariance

รูปที่ 21 การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยระยะเวลาที่ใช้เดินลงบันได 10 ชั้น 25 สัปดาห์

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## 2.10 ระยะเวลาที่ใช้เดินขึ้นบันได 10 ชั้น (sec;วินาที)

ตารางที่ 43 ค่าสถิติเชิงพรรณนาของระยะเวลาที่ใช้เดินขึ้นบันได 10 ชั้น (sec;วินาที)

	กลุ่มโคซามีน ซัลเฟต	กรดไฮยาลูโรนิก	กลุ่มโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับ กรดไฮยาลูโรนิก	รวม	p value
	20	22	22	64	
สัปดาห์ที่ 0					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	16.64 $\pm$ 6.26	15.46 $\pm$ 6.89	15.14 $\pm$ 5.02	15.56 $\pm$ 5.57	
สัปดาห์ที่ 1					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	16.64 $\pm$ 6.26	15.91 $\pm$ 6.48	14.23 $\pm$ 3.56	15.56 $\pm$ 5.57	0.165
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-0.50 $\pm$ 2.24	-0.45 $\pm$ 2.13	-0.91 $\pm$ 3.32	-0.31 $\pm$ 2.65	
สัปดาห์ที่ 2					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	14.64 $\pm$ 2.78	14.23 $\pm$ 5.28	13.27 $\pm$ 3.94	14.03 $\pm$ 4.14	0.686
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-2.25 $\pm$ 4.63	-1.22 $\pm$ 4.60	-1.86 $\pm$ 4.03	-1.76 $\pm$ 4.38	
สัปดาห์ที่ 3					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	14.47 $\pm$ 4.70	11.73 $\pm$ 4.63	10.86 $\pm$ 4.20	12.28 $\pm$ 4.69	0.068
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-2.62 $\pm$ 3.88	-3.72 $\pm$ 4.73	-4.27 $\pm$ 4.02	-3.57 $\pm$ 4.22	
สัปดาห์ที่ 4					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	13.28 $\pm$ 4.81	10.72 $\pm$ 5.15	10.27 $\pm$ 4.36	11.35 $\pm$ 4.88	0.219
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-3.95 $\pm$ 3.81	-4.72 $\pm$ 5.38	-4.86 $\pm$ 4.23	-4.53 $\pm$ 4.49	
สัปดาห์ที่ 5					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	12.70 $\pm$ 5.05	10.27 $\pm$ 5.36	9.73 $\pm$ 3.82	10.84 $\pm$ 4.87	0.235
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-4.61 $\pm$ 4.07	-5.18 $\pm$ 5.32	-5.41 $\pm$ 4.33	-5.08 $\pm$ 4.55	
สัปดาห์ที่ 9					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	11.52 $\pm$ 4.20	9.73 $\pm$ 4.17	9.32 $\pm$ 3.97	10.14 $\pm$ 4.15	0.399
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-5.71 $\pm$ 4.78	-5.73 $\pm$ 5.00	-5.82 $\pm$ 4.18	-5.75 $\pm$ 4.59	
สัปดาห์ที่ 13					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	11.94 $\pm$ 4.18	9.68 $\pm$ 4.10	9.18 $\pm$ 3.75	10.21 $\pm$ 4.12	0.139
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-5.35 $\pm$ 4.94	-5.77 $\pm$ 5.03	-5.95 $\pm$ 4.09	-5.70 $\pm$ 4.63	
สัปดาห์ที่ 25					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	11.91 $\pm$ 4.18	9.59 $\pm$ 4.04	9.18 $\pm$ 3.75	10.18 $\pm$ 4.10	0.127
ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย $\pm$ SD	-5.36 $\pm$ 4.94	-5.86 $\pm$ 5.17	-5.95 $\pm$ 4.09	-5.74 $\pm$ 4.67	

\*\*\*มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยา Analysis of covariance, Multiple comparisons: Bonferoni

\*\* มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยา กลุ่มโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับ กรดไฮยาลูโรนิก และกลุ่มยา กลุ่มโคซามีน ซัลเฟต (p<0.05)

\* มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยา กรดไฮยาลูโรนิก และกลุ่มยา กลุ่มโคซามีน ซัลเฟต (p<0.05)

ตารางที่ 44 ระยะเวลาที่ใช้เดินขึ้นบันได 10 ชั้น สัปดาห์ที่ 25

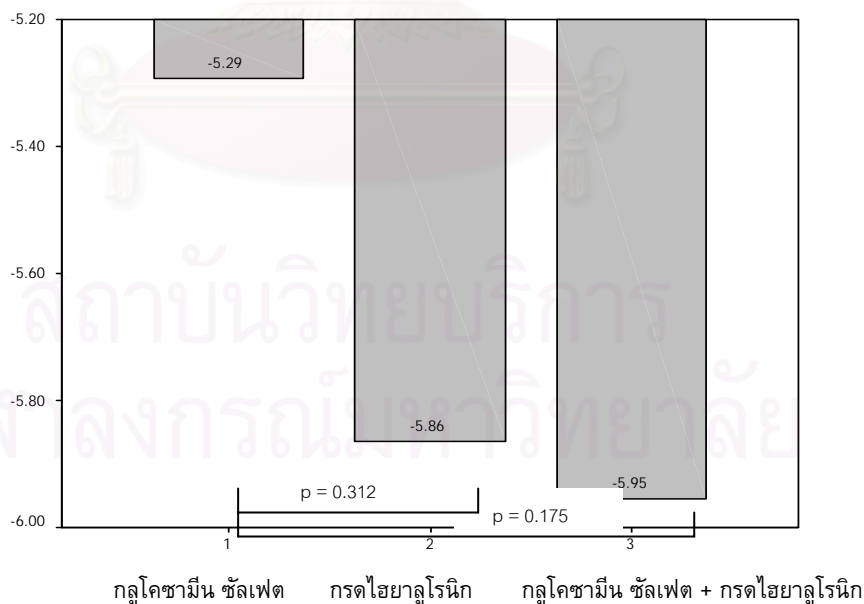
แหล่งของความแปรปรวน	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p value
ระหว่างกลุ่ม (Contrast)	42.465	2	21.232	2.133	0.127
ภายในกลุ่ม (Error)	597.280	60	9.95		

Note: N = 64

\*\*\* significant  $p < 0.05$  Analysis of covariance, Post hoc contrasts Bonferroni

จากตารางที่ 43,44 และรูปที่ 22 พบว่าระยะเวลาที่ใช้เดินขึ้นบันได 10 ชั้น ในสัปดาห์ที่ 25 ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิกมีแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่ใช้เดินขึ้นบันได 10 ชั้นลดลง ( $-5.95 \pm 4.09$  วินาที) มากกว่ากลุ่มกรดไฮยาลูโรนิก ( $-5.86 \pm 5.17$  วินาที) และกลุ่มกลูโคซามีน ซัลเฟต ( $-5.36 \pm 4.94$  วินาที) แต่ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มยาอย่างมีนัยสำคัญ ( $p=0.127$ ) หลังจากทำการวิเคราะห์ด้วย Analysis of covariance โดยไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิก กับกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟต เพียงอย่างเดียว ( $p=0.175$ ) และระหว่างกลุ่มที่ได้รับกรดไฮยาลูโรนิกกับ กลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟตเพียงอย่างเดียว ( $p=0.312$ ) และไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิก กับกลุ่มที่ได้รับกรดไฮยาลูโรนิก เพียงอย่างเดียว ( $p=1.000$ )

### ระยะเวลา (วินาที)



### กลุ่มยา

\*\*มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยากรูโคซามีน ซัลเฟตร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิกและกลุ่มยากรูโคซามีน ซัลเฟต ( $p < 0.05$ )

\* มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มยากรดไฮยาลูโรนิก และกลุ่มยากรูโคซามีน ซัลเฟต ( $p < 0.05$ )

รูปที่ 22 เปรียบเทียบระยะเวลาที่ใช้เดินขึ้นบันได 10 ชั้นสัปดาห์ที่ 25เปรียบเทียบกับสัปดาห์แรก



ตารางที่ 45 การเปลี่ยนแปลงของระยะเวลาที่ใช้เดินขึ้นบันได 10 ชั้น (วินาที)

	Type III of SS	df	MS	F	p value
ระหว่างสมาชิก (Between Subjects)					
กลุ่มยา (Group) (A)	103.232	2	51.616	2.755	0.148
สมาชิก (Residual between)	1142.678	60	18.732		
ภายในสมาชิก (Within Subjects)					
เวลา (Time) (B)	746.350	8	93.294	22.775	0.000***
ปฏิสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มยาและเวลา (A x B interaction)	98.640	16	6.165	1.505	0.093
ปฏิสัมพันธ์ระหว่างเวลาและสมาชิก (Residual within)	1966.226	480	4.096		

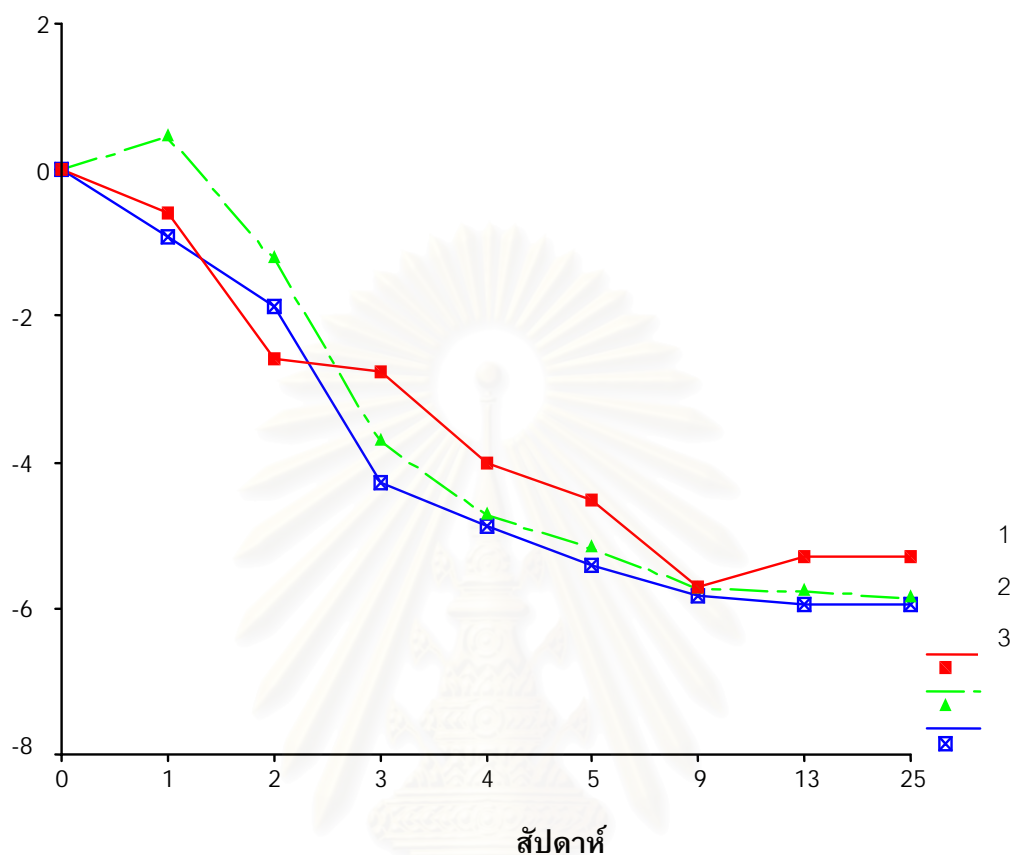
Note: N = 64

\*\*\* significant  $p < 0.05$ , Repeated Measure Analysis of covariance

จากตารางที่ 45 และรูปที่ 23 ผลการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงระยะเวลาที่ใช้ในการเดินขึ้นบันได 10 ชั้น โดยใช้สถิติ repeated measure ANCOVA พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มยาและระยะเวลา 25 สัปดาห์ ต่อการเปลี่ยนแปลงระยะเวลาที่ใช้เดินขึ้นบันได 10 ชั้น ซึ่งมีค่า  $F_{(16, 480)} = 1.505$  ที่ค่า  $p=0.093$  และพบว่ากลุ่มยายังไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระยะเวลาที่ใช้ในการเดินขึ้นบันได 10 ชั้น ซึ่งมีค่า  $F_{(2,60)}=2.755$  ที่ค่า  $p=0.148$  แต่ระยะเวลา 25 สัปดาห์ มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระยะเวลาที่ใช้ในการเดินขึ้นบันได 10 ชั้น แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญด้วยค่า  $F_{(8,480)}=23.489$  ที่ค่า  $p<0.001$  และการวิเคราะห์ด้วย Post-hoc contrasts พบว่า มีการเปลี่ยนแปลงของระยะเวลาที่ใช้ในการเดินขึ้นบันได 10 ชั้น ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 2 ( $p<0.001$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0

ผลการรักษาด้วยกลุ่มยาทั้ง 3 กลุ่มต่อการเปลี่ยนแปลงระยะเวลาที่ใช้ในการเดินขึ้นบันได 10 ชั้นนั้นหลังจากวิเคราะห์ด้วย repeated measure ANCOVA ไม่พบความแตกต่างกัน ( $p=0.148$ ) แต่มีแนวโน้มว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาเกลือโคซามิน ซัลเฟตร่วมกับยากรดไฮยาลูโรนิก จะใช้ระยะเวลาที่ใช้ในการเดินขึ้นบันได 10 ชั้น ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยากรดไฮยาลูโรนิก และ ยาเกลือโคซามิน ซัลเฟตเพียงอย่างเดียว แต่ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มเกลือโคซามิน ซัลเฟต ร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิก และกลุ่มกรดไฮยาลูโรนิกกับเกลือโคซามิน ซัลเฟต เพียงอย่างเดียว  $p=0.617$  และ  $p=0.162$  ตามลำดับ อย่างไรก็ตามตลอดระยะเวลา 25 สัปดาห์ ทำให้ผู้ป่วยสามารถเดินใช้เวลาลดลงและรู้สึกเดินได้คล่องมากขึ้น ซึ่งเป็นผลให้ผู้ป่วยใช้ระยะเวลาที่ใช้ในการเดินขึ้นบันได 10 ชั้น ในภาพรวมลดลงในสัปดาห์ที่ 25 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์แรก

## การเปลี่ยนแปลง (วินาที)



### กลุ่มยา

1 กลูโคซามีน ซัลเฟต+ยาหลอก 2. กรดไฮยาลูโรนิก + ยาหลอก 3. กลูโคซามีน ซัลเฟต + กรดไฮยาลูโรนิก

\* significant  $p < 0.05$  ,Repeated Measure Analysis of covariance

รูปที่ 23 การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยระยะเวลาที่ใช้เดินขึ้นบันได 10 ชั้น 25 สัปดาห์

จากผลการวิจัยครั้งนี้พบว่าการใช้ยา กลูโคซามีน ซัลเฟต และกรดไฮยาลูโรนิกสามารถบรรเทาอาการปวดและเพิ่มความสามารถในการเคลื่อนไหวของข้อผู้ป่วยได้ดีขึ้นซึ่งมีประโยชน์แก่ผู้ป่วย ซึ่งจากการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของยา กลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับ กรดไฮยาลูโรนิก และ กรดไฮยาลูโรนิก เพียงอย่างเดียว พบว่าแนวโน้มของประสิทธิผลของการใช้ยาทั้งสองร่วมกันมีแนวโน้ม บรรเทาอาการปวดและเพิ่มความสามารถในการเคลื่อนไหวของข้อได้ดีกว่าการใช้กรดไฮยาลูโรนิก เพียงอย่างเดียว แต่กลับไม่พบความแตกต่างทางสถิติทั้งนี้อาจเนื่องมาจากกลไกการออกฤทธิ์ของยา hyaluronic acid ที่สามารถออกฤทธิ์ลดอาการปวดได้ทั้งในด้าน physical และ biological อีกทั้งยายัง มีฤทธิ์ที่แตกต่างจากกลูโคซามีน ซัลเฟต ในการจับกับตัวรับที่ปลายประสาทรับความเจ็บปวด จึงขวาง กั้นการส่งกระแสประสาทซึ่งอาจมีผลทำให้ลดอาการปวดได้ดีกว่า สำหรับระยะเวลาออกฤทธิ์ค่อนข้าง เร็วกว่าใช้เวลา 2-5 สัปดาห์ สำหรับกลูโคซามีน ซัลเฟตนั้นออกฤทธิ์เฉพาะทาง biological และยังคง ต้อง ใช้ระยะเวลาในการออกฤทธิ์อย่างน้อย 4-6 สัปดาห์ และใช้ระยะเวลาในการสร้าง proteoglycan ซึ่ง

เป็นองค์ประกอบของเซลล์กระดูกอ่อน ดังนั้นการใช้กรดไฮยาลูโรนิกเพียงตัวเดียวอาจจะเพียงพอต่อการรักษาในการบรรเทาอาการปวด นอกจากนี้ยังมีข้อจำกัดเกี่ยวกับขนาดยาไกลูโคซามีน ซัลเฟต เนื่องจากขนาดยาที่ใช้ได้ คือ ขนาด 400-800 มิลลิกรัม สำหรับการวิจัยนี้ใช้ยาในขนาด 400 มิลลิกรัม ซึ่งถือเป็นขนาดยาต่ำสุดทั้งนี้เนื่องจากเหตุผลเพื่อความเหมาะสมของผู้ป่วยไทยที่มีขนาดตัวน้อย และข้อจำกัดในการฉีดยาหลอกของกลูโคซามีน ซัลเฟต (น้ำกลั่นสำหรับฉีดยา) ต้องฉีดในปริมาณที่เท่ากับกับปริมาณของยา อาจทำให้เกิดอาการปวดบริเวณที่ฉีด หรือเกิด trauma กับผู้ป่วยนอกจากนี้ยังเป็นขนาดยาที่แพทย์ทั่วไปใช้ในทางเวชปฏิบัติอีกด้วย ซึ่งเป็นเหตุผลของการเลือกขนาดยาเพื่อใช้ในการวิจัยนี้

สำหรับประสิทธิผลของการรักษาในหัวข้อต่าง ๆ ตามเกณฑ์ ประกอบด้วย อาการปวด อาการฝืดตึงข้อ ความลำบากในการทำกิจกรรมต่าง ๆ และอาการโดยรวม การประเมินสภาวะทั่วไปของผู้ป่วย และแพทย์ ปริมาณยาพาราเซตามอลที่ใช้ ซึ่งส่วนใหญ่เป็นการประเมินที่เกี่ยวกับอาการปวดของโรคที่เป็น subjective data อาจพบความแตกต่างระหว่างกลุ่มยาได้ค่อนข้างเร็วสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาในสัปดาห์ที่ 2-5 (38,45) แต่สำหรับประสิทธิผลในการรักษาในหัวข้อการเดินลงบันได และการเดินขึ้นบันได อาจจะไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มยาค่อนข้างช้ากว่ากลุ่มอื่นหรือไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มยา เนื่องจากพยาธิสภาพของโรคที่ต้องอาศัยระยะเวลาในการสร้างเซลล์กระดูกอ่อน และพยาธิสภาพของโรคที่มีการเสื่อมของข้อที่มากร่วมกับน้ำหนักที่กระทำต่อข้อขณะเดินลงหรือขึ้นบันไดทำให้ผู้ป่วยยังเดินได้ช้าเมื่อเทียบกับการเดินบนพื้นราบ

### 3.ความคิดเห็นของผลการรักษา (Global efficacy judgement)

ตารางที่ 46 ความคิดเห็นของแพทย์รูมาโตโลจิสต์สัปดาห์ที่ 5 (Rheumatologist opinion at week 5)

ความคิดเห็นของแพทย์ผู้รักษา	การรักษา			รวม	p value
	กลูโคซามีน ซัลเฟต N=20	กรดไฮยาลูโรนิก N=22	กลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิก N=22		
ดีมาก (จำนวน) (ร้อยละ)ผู้ป่วยที่ได้ รับยากลุ่มเดียวกัน	2 (10.00)	13 (59.10)	15 (68.20)	30 (46.90)	0.001*
ดี (จำนวน) (ร้อยละ)ผู้ป่วยที่ได้ รับยากลุ่มเดียวกัน	8 (40.00)	5 (22.70)	6 (27.30)	19 (29.70)	
พอใช้ (จำนวน) (ร้อยละ)ผู้ป่วยที่ได้ รับยากลุ่มเดียวกัน	10 (50.00)	4 (18.20)	1 (4.50)	15 (23.40)	
รวม (ร้อยละ)ผู้ป่วยที่ได้ รับยากลุ่มเดียวกัน	20 (100)	22 (100)	22 (100)	64 (100)	

\* significant p < 0.05, Pearson Chi square

จากตารางที่ 46 จะเห็นได้ว่าความคิดเห็นของการประเมินผลการรักษาโดยรวมของแพทย์ผู้รักษาสัปดาห์ที่ 5 หลังจากผู้ป่วยได้เข้ารับการรักษาพบว่าผู้ป่วยทุกกลุ่มมีอาการดีขึ้น โดยพบว่าผู้ป่วยมีอาการดีและดีมากทั้งหมด 49 ราย คิดเป็นร้อยละ 76.60 จากผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 64 ราย ซึ่งมีแนวโน้มในสัปดาห์ที่ 5 สัดส่วนของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาไกลูโคซามีน ซัลเฟตร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิก และผู้ป่วยที่ได้รับยากรดไฮยาลูโรนิกเพียงอย่างเดียวจะมีอาการดีและดีมาก มีสัดส่วนมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาไกลูโคซามีน ซัลเฟต เพียงอย่างเดียวแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p=0.001$  (Pearson Chi Square) หลังจากวิเคราะห์ด้วยสถิติ Chi Square

สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยากรดไฮยาลูโรนิกเพียงอย่างเดียว พบว่าผู้ป่วยมีอาการดีและดีมากทั้งหมด 18 ราย จากผู้ป่วยจำนวน 22 ราย คิดเป็นร้อยละ 81.80 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาแบบย้อนหลังของ Luisser<sup>(64)</sup> พบว่า การตอบสนองจากการใช้ยาระดับความรุนแรงของโรค เกรต 3 คิดเป็นร้อยละ 76 โดยพบการตอบสนองต่อการรักษาที่ใกล้เคียงกัน

ตารางที่ 47 ความคิดเห็นของแพทย์รูมาโตโลจิสต์สัปดาห์ที่ 25 (Rheumatologist opinion at week 25)

ความคิดเห็นของแพทย์ผู้รักษา	การรักษา			รวม N=64	p value
	ไกลูโคซามีน ซัลเฟต N=20	กรดไฮยาลูโรนิก N=22	ไกลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับ กรดไฮยาลูโรนิก N=22		
ดีมาก (จำนวน) (ร้อยละต่อผู้ป่วยที่ ได้รับยาทุกกลุ่มเดียวกัน)	1 (5.00)	16 (72.70)	17 (77.30)	34 (53.10)	0.000*
ดี (จำนวน) (ร้อยละต่อผู้ป่วยที่ ได้รับยาทุกกลุ่มเดียวกัน)	15 (75.00)	4 (18.20)	4 (18.20)	23 (35.90)	
พอใช้ (จำนวน) (ร้อยละต่อผู้ป่วยที่ ได้รับยาทุกกลุ่มเดียวกัน)	4 (20.00)	2 (9.10)	1 (4.50)	4 (10.90)	
รวม (จำนวน) (ร้อยละต่อผู้ป่วยที่ ได้รับยาทุกกลุ่มเดียวกัน)	20 (100)	22 (100)	22 (100)	64 (100)	

\* significant  $p < 0.05$ , Pearson Chi square

จากตารางที่ 47 จะเห็นได้ว่าความคิดเห็นของการประเมินผลการรักษาโดยรวมของแพทย์ผู้รักษาสัปดาห์ที่ 25 หลังจากผู้ป่วยได้เข้ารับการรักษาพบว่าผู้ป่วยทุกกลุ่มมีอาการดีขึ้น โดยพบว่าผู้ป่วยมีอาการดีและดีมากทั้งหมด 57 ราย คิดเป็นร้อยละ 89 จากผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 64 ราย ซึ่งมีแนวโน้มว่าในสัปดาห์ที่ 25 สัดส่วนของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาไกลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิก และผู้ป่วยที่ได้รับยากรดไฮยาลูโรนิกเพียงอย่างเดียวจะมีอาการดีและดีมาก มี

สัดส่วนมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟต เพียงอย่างเดียวแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p < 0.001$  (Pearson Chi Square) หลังจากวิเคราะห์ด้วยสถิติ Chi Square ตารางที่ 48 ความคิดเห็นของผู้ป่วยสัปดาห์ที่ 5 (Patient opinion at week 5)

ความคิดเห็นของผู้ป่วย	การรักษา			รวม N=64	p value
	กลูโคซามีน ซัลเฟต N=20	กรดไฮยาลูโรนิก N=22	กลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับ กรดไฮยาลูโรนิก N=22		
ดีมาก (จำนวน) (ร้อยละต่อผู้ป่วยที่ ได้รับยาในกลุ่มเดียวกัน)	3 (15.00)	11 (50.00)	16 (72.70)	30 (46.90)	0.002*
ดี (จำนวน) (ร้อยละต่อผู้ป่วยที่ ได้รับยาในกลุ่มเดียวกัน)	8 (40.00)	7 (31.80)	5 (22.70)	20 (31.30)	
พอใช้ (จำนวน) (ร้อยละต่อผู้ป่วยที่ ได้รับยาในกลุ่มเดียวกัน)	9 (45.00)	4 (18.20)	1 (4.50)	14 (21.90)	
รวม (จำนวน) (ร้อยละต่อผู้ป่วยที่ ได้รับยาในกลุ่มเดียวกัน)	20 (100)	22 (100)	22 (100)	64 (100)	

\* significant  $p < 0.05$ , Pearson Chi square

จากตารางที่ 48 จะเห็นได้ว่า ความคิดเห็นของการประเมินผลการรักษาโดยรวมของผู้ป่วยสัปดาห์ที่ 25 หลังจากผู้ป่วยได้เข้ารับการรักษาพบว่าผู้ป่วยทุกกลุ่มมีอาการดีขึ้น โดยพบว่าผู้ป่วยมีอาการดีและดีมากทั้งหมด 50 ราย คิดเป็นร้อยละ 78.20 จากผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 64 ราย ซึ่งมีแนวโน้มว่าในสัปดาห์ที่ 5 สัดส่วนของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา กลูโคซามีน ซัลเฟตร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิก และผู้ป่วยที่ได้รับยา กรดไฮยาลูโรนิก เพียงอย่างเดียวจะมีอาการดีและดีมาก มีสัดส่วนมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟต เพียงอย่างเดียวแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p = 0.002$  หลังจากวิเคราะห์ด้วยสถิติ Chi Square (Pearson Chi Square)

ตารางที่ 49 ความคิดเห็นของผู้ป่วยสัปดาห์ที่ 25 (Patient opinion at week 25)

ความคิดเห็นของผู้ป่วย	การรักษา			รวม N=64	p value
	กลูโคซามีน ซัลเฟต N=20	กรดไฮยาลูโรนิก N=22	กลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับ กรดไฮยาลูโรนิก N=22		
ดีมาก (จำนวน) (ร้อยละต่อผู้ป่วยที่ ได้รับยาทุกกลุ่มเดียวกัน)	2 (10.00)	14 (63.60)	16 (72.70)	32 (50.00)	0.001*
ดี (จำนวน) (ร้อยละต่อผู้ป่วยที่ได้ รับยาทุกกลุ่มเดียวกัน)	12 (60.00)	6 (27.30)	5 (22.70)	23 (35.90)	
พอใช้ (จำนวน) (ร้อยละต่อผู้ป่วยที่ได้ รับยาทุกกลุ่มเดียวกัน)	6 (30.00)	2 (9.10)	1 (4.50)	9 (14.10)	
รวม (จำนวน) ร้อยละต่อผู้ป่วยที่ได้ รับยาทุกกลุ่มเดียวกัน)	20 (100)	22 (100)	22 (100)	64 (100)	

\* significant  $p < 0.05$ , Pearson Chi square

จากตารางที่ 49 จะเห็นได้ว่าความคิดเห็นของการประเมินผลการรักษาโดยรวมของผู้ป่วยสัปดาห์ที่ 25 หลังจากผู้ป่วยได้เข้ารับการรักษพบว่าผู้ป่วยทุกกลุ่มมีอาการดีขึ้น โดยพบว่าผู้ป่วยมีอาการดีและดีมากทั้งหมด 55 ราย คิดเป็นร้อยละ 85.90 จากผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 64 ราย ซึ่งมีแนวโน้มว่าในสัปดาห์ที่ 25 สัดส่วนของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา กลูโคซามีน ซัลเฟตร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิก และผู้ป่วยที่ได้รับยากรดไฮยาลูโรนิกเพียงอย่างเดียวจะมีอาการดีและดีมาก มีสัดส่วนมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา กลูโคซามีน ซัลเฟต เพียงอย่างเดียวแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p=0.001$  หลังจากวิเคราะห์ด้วยสถิติ Chi Square (Pearson Chi Square)

จากการประเมินผลการรักษาโดยรวมทั้งจากของแพทย์ผู้รักษา และจากตัวผู้ป่วยเองมีความคิดเห็นสอดคล้องกันพบว่ามีอาการดีขึ้น

### 3. ประสิทธิภาพการรักษาในการลดอาการอักเสบของข้อเข่า (Anti-inflammation)

ตารางที่ 50 การตรวจปริมาณน้ำในเข่าก่อนการรักษาสัปดาห์ที่ 0 (Effusion before treatment at week 0)

	การรักษา			รวม N=64	p value
	กลูโคซามีน ซัลเฟต N=20	กรดไฮยาลู โรนิก N=22	กลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับ กรดไฮยาลูโรนิก N=22		
ตรวจพบน้ำในข้อเข่า (Effusion) จำนวน (ร้อยละต่อจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด)	9 (14.10)	8 (12.50)	5 (7.80)	22 (34.40)	0.307
ตรวจไม่พบน้ำในข้อเข่า (No effusion ) จำนวน (ร้อยละต่อจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด)	11 (17.20)	14 (21.90)	17 (26.60)	42 (65.60)	
รวม (Total) จำนวน (ร้อยละต่อจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด)	20 (31.30)	22 (34.40)	22 (34.40)	64 (100.00)	

\*significant p < 0.05, Pearson Chi square

จากตารางที่ 50 จะเห็นได้ว่าผลการตรวจเข่า พบว่า การตรวจพบปริมาณน้ำในเข่าก่อนได้รับการรักษาที่สัปดาห์ที่ 0 ของผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มพบสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีปริมาณน้ำในเข่าในผู้ป่วยที่ได้รับการยากกลุ่มกรดไฮยาลูโรนิก ค่อนข้างสูงกว่ากลุ่มอื่น อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มมีสัดส่วนไม่แตกต่างกัน p=0.307 หลังจากวิเคราะห์ด้วยสถิติ Chi Square (Pearson Chi Square)

ตารางที่ 51 การตรวจปริมาณน้ำในเข่าหลังการรักษาสัปดาห์ที่ 5 (Effusion after treatment at week5)

	การรักษา			รวม	p value
	กลูโคซามีน ซัลเฟต N=20	กรดไฮยาลูโรนิก N=22	กลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับ กรดไฮยาลูโรนิก N=22		
ตรวจพบน้ำในข้อเข่า(Effusion) จำนวน (ร้อยละต่อจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด)	6 (9.40)	1 (1.60)	1 (1.60)	8 (12.50)	0.017*
ตรวจไม่พบน้ำในข้อเข่า (No effusion ) จำนวน (ร้อยละต่อจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด)	14 (21.90)	21 (32.80)	21 (32.80)	56 (87.50)	
รวม (Total) จำนวน (ร้อยละต่อจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด)	20 (27.86)	22 (36.06)	22 (36.06)	64 (100.00)	

\* significant p < 0.05, Pearson Chi square

จากตารางที่ 51 จะเห็นได้ว่าผลการตรวจเข้า พบว่า การตรวจพบปริมาณน้ำในเข้าหลังได้รับการรักษาที่สัปดาห์ที่ 5 ของผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มพบสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีปริมาณน้ำในเข้าในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านกรดไฮยาลูโรนิกร่วมกับกลูโคซามีน ซัลเฟต และกลุ่มกรดไฮยาลูโรนิก น้อยกว่ากลุ่มอื่น โดยพบว่ามีสัดส่วนแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p=0.017$  หลังจากวิเคราะห์ด้วยสถิติ Chi Square (Pearson Chi square)

สำหรับฤทธิ์การลดอาการอักเสบ จากการตรวจพบปริมาณน้ำในเข้า (effusion) ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านกรดไฮยาลูโรนิกเพียงอย่างเดียว พบว่า จำนวนผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบน้ำในเข้าอีกต่อไป 7 ราย (ร้อยละ 87.5) จากเดิมทั้งหมด 8 ราย สอดคล้องกับการศึกษาของ Frizziero<sup>63</sup> ที่ตรวจไม่พบน้ำในเข้าอีกต่อไป (ร้อยละ 90)

#### 4. การติดตามภาพถ่ายทางรังสีวิทยา

การเปลี่ยนแปลงทางภาพรังสีในโรคข้อเสื่อมนั้น ตรวจพบได้จากการถ่ายภาพถ่ายรังสีธรรมดา (plain radiograph) ซึ่งเป็นการตรวจที่ใช้ในงานวิจัยทางคลินิกและเวชปฏิบัติ เพื่อประกอบกับตัววัดอาการทางคลินิก และใช้ประกอบการวินิจฉัยกับการประเมินการดำเนินโรคในการติดตามผู้ป่วยสำหรับการศึกษานี้ดำเนินการถ่ายภาพรังสีเข้าได้ทำการติดตาม 2 ครั้ง ในสัปดาห์ที่ 0 ก่อนได้รับการรักษาด้วยยาทั้ง 3 กลุ่มโดยเปรียบเทียบภาพถ่ายรังสีอีกครั้งในสัปดาห์ที่ 25 เพื่อติดตามการดำเนินของโรคข้อเข่าเสื่อม ซึ่งโดยปกติแล้วหากเป็นโรคข้อเข่าเสื่อมชนิดปฐมภูมิเพียงอย่างเดียวมักจะไม่เกิดการทำลายของข้อเพิ่มรวดเร็ว แต่ถ้าผู้ป่วยเป็นโรคข้อเข่าเสื่อมชนิดทุติยภูมิ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักจะเกิดการเปลี่ยนแปลงการทำลายของข้อและเกิดขึ้นภายในระยะเวลาที่รวดเร็ว ผลการติดตามภาพถ่ายทางรังสีวิทยาคั้งนี้พบว่า ไม่มีผู้ป่วยรายใดซึ่งพบการเปลี่ยนแปลงความรุนแรงของโรคเพิ่มมากขึ้นเป็นเกรด 4 และเพื่อเป็นการยืนยันว่าการใช้ยาในการรักษากลุ่มนี้มีประสิทธิผลดีกับผู้ป่วยที่เป็นโรคข้อเสื่อมชนิดปฐมภูมิมากกว่าโรคข้อเสื่อมชนิดทุติยภูมิ



### ส่วนที่ 3 ข้อมูลเปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์ของการรักษาด้วยยากลุ่มโคซามีน ซัลเฟต และกรดไฮยาลูโรนิก เมื่อใช้เดี่ยว หรือใช้ร่วมกันในการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อม

#### 1. อาการไม่พึงประสงค์ทางห้องปฏิบัติการ

การติดตามอาการไม่พึงประสงค์ทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ การติดตามตัววัดทางชีวเคมีของเลือด และการวัดองค์ประกอบของเลือด ตั้งแต่ในสัปดาห์ที่ 0 และ 5 ตามลำดับ และนำมาวิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างกลุ่มยาด้วยสถิติ One way ANOVA ดังแสดงในตารางที่ 52 ซึ่งแสดงข้อมูลในสัปดาห์ที่ 0 และ 5

การติดตามการทำงานของไตด้วยการวัดระดับ BUN และ SCr พบว่า ผู้ป่วยมีค่าอยู่ในระดับปกติตั้งแต่สัปดาห์แรก และไม่มี ความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มยา เช่นเดียวกับการติดตามการวัดองค์ประกอบของเลือด ประกอบด้วย Hb, Hct, Plt และ WBC ก็มีค่าอยู่ในเกณฑ์ปกติ พบว่าไม่มี ความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มยา สำหรับการทำงานของตับด้วยการวัดระดับเอนไซม์ SGOT และ SGPT ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีค่าอยู่ในเกณฑ์ปกติเช่นกัน แต่มีผู้ป่วย 2 ราย ซึ่งได้แก่ ผู้ป่วยลำดับที่ 34 และ ผู้ป่วยลำดับที่ 61 ที่มีระดับเอนไซม์ตับได้แก่ SGOT, SGPT , Total bilirubin และ Direct bilirubin สูงขึ้นมากกว่าผู้ป่วยรายอื่นก่อนได้รับการรักษาและระดับเอนไซม์ยังสูงเพิ่มขึ้นอีกเล็กน้อยหลังจากได้รับการรักษา ซึ่งไม่ทราบสาเหตุของการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ตับที่แน่นอนอาจเนื่องจากผู้ป่วยได้รับยากลุ่มอื่นที่อาจจะมีผลต่อการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ตับ ได้แก่ ยากลุ่ม Statins ระหว่างการวิจัย หรือยากลุ่ม NSAIDs ก่อนเข้าการวิจัย ร่วมด้วย อย่างไรก็ตามแพทย์ได้มีการติดตามต่อจนระดับเอนไซม์กลับมาสู่ระดับปกติ โดยติดตามเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์

ตารางที่ 52 การติดตามอาการไม่พึงประสงค์ทางห้องปฏิบัติการ

ผลทางห้องปฏิบัติการ	กลูโคซามีน ซัลเฟต	กรดไฮยาลูโรนิก	กลูโคซามีน ซัลเฟต กับกรดไฮยาลูโรนิก	P
	20	22	22	
1. BUN (5-20 มก./ดล.)				
สัปดาห์ที่ 0 ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	14.23 $\pm$ 3.21	16.13 $\pm$ 6.06	14.31 $\pm$ 4.93	0.385
ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด	(8 - 18)	(8 - 36)	(8 - 28)	
สัปดาห์ที่ 5 ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	14.00 $\pm$ 3.92	15.95 $\pm$ 5.78	13.90 $\pm$ 4.25	0.298
ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด	(7 - 21)	(8 - 30)	(8 - 26)	
2. SCr (0.5-2.0 มก./ดล.)				
สัปดาห์ที่ 0 ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	1.06 $\pm$ 0.24	1.11 $\pm$ 0.29	1.01 $\pm$ 0.27	0.444
ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด	(0.6 - 1.6)	(0.7 - 1.8)	(0.6 - 1.8)	
สัปดาห์ที่ 5 ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	1.05 $\pm$ 0.21	1.05 $\pm$ 0.30	1.00 $\pm$ 0.22	0.708
ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด	(0.7 - 1.6)	(0.5 - 1.6)	(0.6 - 1.5)	
3. SGOT (0-40 มก./ดล.)				
สัปดาห์ที่ 0 ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	26.41 $\pm$ 14.89	28.45 $\pm$ 8.93	27.36 $\pm$ 7.32	0.831
ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด	(14 - 79)	(15 - 49)	(16 - 42)	
สัปดาห์ที่ 5 ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	29.23 $\pm$ 13.05	27.63 $\pm$ 9.52	26.36 $\pm$ 12.69	0.752
ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด	(13 - 70)	(13 - 50)	(12 - 60)	
4. SGPT (0-40 มก./ดล.)				
สัปดาห์ที่ 0 ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	24.76 $\pm$ 14.33	29.00 $\pm$ 14.30	28.45 $\pm$ 12.32	0.593
ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด	(11 - 68)	(6 - 57)	(10 - 62)	
สัปดาห์ที่ 5 ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	28.82 $\pm$ 18.38	26.18 $\pm$ 14.32	24.59 $\pm$ 14.25	0.700
ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด	(12 - 73)	(10 - 50)	(9 - 71)	
5. Hb (12.0-16.5 ก./ดล.)				
สัปดาห์ที่ 0 ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	12.74 $\pm$ 1.72	12.84 $\pm$ 1.19	13.06 $\pm$ 1.65	0.793
ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด	(9.5 - 14.8)	(11.0 - 15.2)	(8.10 - 15.7)	
สัปดาห์ที่ 5 ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	12.64 $\pm$ 1.66	12.71 $\pm$ 1.12	13.05 $\pm$ 1.74	0.667
ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด	(9.0 - 14.7)	(10.0 - 14.6)	(8.1 - 16.1)	
6. Hct (ร้อยละ 36-50)				
สัปดาห์ที่ 0 ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	38.39 $\pm$ 5.04	38.86 $\pm$ 3.42	39.45 $\pm$ 4.49	0.746
ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด	(29.4 - 44.5)	(34.5 - 45.5)	(26.4 - 47)	
สัปดาห์ที่ 5 ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	38.20 $\pm$ 4.70	38.41 $\pm$ 3.35	39.17 $\pm$ 4.69	0.744
ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด	(28 - 43.5)	(30.1 - 44.3)	(26.4 - 47.8)	
7. Plt ( $150-450 \times 10^3$ /ลบ.มม.)				
สัปดาห์ที่ 0 ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	250.12 $\pm$ 66.98	273.27 $\pm$ 67.45	267.95 $\pm$ 81.11	0.598
ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด	(162 - 449)	(190 - 406)	(164 - 510)	
สัปดาห์ที่ 5 ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	249.53 $\pm$ 66.78	246.51 $\pm$ 71.09	275.82 $\pm$ 81.90	0.370
ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด	(154 - 418)	(140 - 336)	(173 - 510)	
8. WBC ( $3.8-10.5 \times 10^3$ /ลบ.มม.)				
สัปดาห์ที่ 0 ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	7.12 $\pm$ 1.45	6.89 $\pm$ 1.40	6.85 $\pm$ 1.00	0.790
ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด	(4.5 - 10.10)	(5.4 - 10.80)	(4.8 - 8.50)	
สัปดาห์ที่ 5 ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	6.57 $\pm$ 1.56	6.69 $\pm$ 1.20	6.60 $\pm$ 1.17	0.951
ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด	(4.32 - 9.30)	(4.8 - 8.7)	(5 - 9.1)	

ตารางที่ 52 การติดตามอาการไม่พึงประสงค์ทางห้องปฏิบัติการ (ต่อ)

ผลทางห้องปฏิบัติการ	กลูโคซามีน ซัลเฟต	กรดไฮยาลูโรนิก	กลูโคซามีน ซัลเฟต กับกรดไฮยาลูโรนิก	P	
	20	22	22		
9. Na (135-145 มิลลิโมล./ล.)					
สัปดาห์ที่ 0	ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	140.64 $\pm$ 2.32	142.14 $\pm$ 2.29	1421.09 $\pm$ 1.74	0.082
	ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด	(133 - 143)	(137 - 147)	(136 - 144)	
สัปดาห์ที่ 5	ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	141.06 $\pm$ 1.89	141.72 $\pm$ 1.85	141.59 $\pm$ 1.56	0.481
	ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด	(137 - 144)	(139 - 146)	(139 - 144)	
10. K (3.5-5.0 มิลลิโมล./ล.)					
สัปดาห์ที่ 0	ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	4.24 $\pm$ 0.43	4.14 $\pm$ 0.27	4.14 $\pm$ 0.34	0.605
	ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด	(3.45 - 5.0)	(3.7 - 4.8)	(3.31 - 4.74)	
สัปดาห์ที่ 5	ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	4.10 $\pm$ 0.22	4.17 $\pm$ 0.20	4.11 $\pm$ 0.32	0.620
	ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด	(3.6 - 4.5)	(3.83 - 4.61)	(3.38 - 5.0)	
11. Cl (98-106 มิลลิโมล./ล.)					
สัปดาห์ที่ 0	ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	105.06 $\pm$ 3.19	107.18 $\pm$ 1.53	105.41 $\pm$ 2.17	0.010*
	ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด	(98 - 109)	(105 - 110)	(100 - 108)	
สัปดาห์ที่ 5	ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	105.47 $\pm$ 3.14	<b>106.72 <math>\pm</math> 1.80</b>	105.22 $\pm$ 3.23	0.172
	ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด	(98 - 110)	<b>(104 - 111)</b>	(95 - 111)	
12. CO <sub>2</sub> (20-30 มิลลิโมล./ล.)					
สัปดาห์ที่ 0	ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	27.94 $\pm$ 2.19	27.00 $\pm$ 1.48	27.05 $\pm$ 2.01	0.244
	ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด	(25 - 31)	(25 - 31)	(22 - 31)	
สัปดาห์ที่ 5	ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	27.70 $\pm$ 2.36	26.82 $\pm$ 1.59	27.09 $\pm$ 1.54	0.319
	ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด	(24 - 31)	(25 - 30)	(23 - 30)	
13. Uric acid (2.4-7.0 มก./ดล.)					
สัปดาห์ที่ 0	ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	6.30 $\pm$ 2.27	5.81 $\pm$ 1.33	6.18 $\pm$ 1.81	0.667
	ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด	(9.3 - 13)	(7.7 - 13)	(4.0 - 13)	
สัปดาห์ที่ 5	ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	6.04 $\pm$ 2.06	5.60 $\pm$ 1.33	6.06 $\pm$ 1.61	0.594
	ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด	(9.5 - 12)	(6.1 - 13)	(3.5 - 13)	
14. Alkalinephos. (39-117 ยูนิต/ล.)					
สัปดาห์ที่ 0	ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	73.94 $\pm$ 28.74	85.00 $\pm$ 30.62	65.63 $\pm$ 17.18	0.054
	ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด	(26 - 139)	(49 - 139)	(27 - 100)	
สัปดาห์ที่ 5	ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	72.88 $\pm$ 26.21	80.90 $\pm$ 31.33	65.63 $\pm$ 13.11	0.130
	ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด	(26 - 129)	(50 - 140)	(42 - 88)	
15. Albumin (3.4-4.8 กรัม/ดล.)					
สัปดาห์ที่ 0	ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	4.27 $\pm$ 0.26	4.25 $\pm$ 0.20	4.33 $\pm$ 0.26	0.444
	ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด	(3.9 - 4.9)	(3.9 - 4.8)	(3.8 - 4.8)	
สัปดาห์ที่ 5	ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	4.13 $\pm$ 0.41	4.21 $\pm$ 0.17	4.31 $\pm$ 0.45	0.308
	ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด	(3.0 - 4.6)	(4.0 - 4.7)	(2.7 - 5.0)	
16. Globulin (1.8-3.5 กรัม/ดล.)					
สัปดาห์ที่ 0	ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	3.28 $\pm$ 0.41	3.21 $\pm$ 0.39	3.19 $\pm$ 0.45	0.807
	ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด	(2.5 - 4.0)	(2.6 - 4.2)	(2.4 - 4.0)	
สัปดาห์ที่ 5	ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	3.25 $\pm$ 0.48	3.15 $\pm$ 0.31	3.13 $\pm$ 0.45	0.630
	ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด	(2.4 - 4.7)	(2.7 - 3.9)	(2.5 - 4.6)	

ตารางที่ 52 การติดตามอาการไม่พึงประสงค์ทางห้องปฏิบัติการ (ต่อ)

ผลทางห้องปฏิบัติการ	กลูโคซามีน ซัลเฟต	กรดไฮยาลูโรนิก	กลูโคซามีน ซัลเฟต กับกรดไฮยาลูโรนิก	P
	20	22	22	
17. Total bilirubin (0-1.5 มก./ ดล.)				
สัปดาห์ที่ 0 ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	0.58 $\pm$ 0.23	0.61 $\pm$ 0.22	0.62 $\pm$ 0.27	0.860
ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด	(0.33 - 1.20)	(0.30 - 1.31)	(0.30 - 1.35)	
สัปดาห์ที่ 5 ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	0.62 $\pm$ 0.34	0.60 $\pm$ 0.22	0.66 $\pm$ 0.31	0.773
ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด	(0.37 - 1.82)	(0.35 - 1.21)	(0.30 - 1.82)	
18. Direct bilirubin (0-0.5มก./ ดล.)				
สัปดาห์ที่ 0 ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	0.18 $\pm$ 0.07	0.19 $\pm$ 0.07	0.19 $\pm$ 0.09	0.819
ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด	(0.08 - 0.34)	(0.10 - 0.41)	(0.07 - 0.42)	
สัปดาห์ที่ 5 ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	<b>0.86 <math>\pm</math> 0.08</b>	0.21 $\pm$ 0.07	0.21 $\pm$ 0.09	0.326
ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด	<b>(0.10 - 1.31)</b>	(0.09 - 0.40)	(0.08 - 0.42)	
19. ESR (0-40 มิลลิเมตร/ชม.)				
สัปดาห์ที่ 0 ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	25.64 $\pm$ 10.39	22.36 $\pm$ 9.69	21.09 $\pm$ 8.68	0.330
ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด	(16 - 39)	(6 - 39)	(6 - 39)	
สัปดาห์ที่ 5 ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	23.05 $\pm$ 7.80	20.13 $\pm$ 8.53	20.59 $\pm$ 8.08	0.509
ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด	(12 - 39)	(7 - 39)	(5 - 38)	
20. FBS (70-110 มก./ดล.)				
สัปดาห์ที่ 0 ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	97.17 $\pm$ 11.28	98.91 $\pm$ 13.08	98.36 $\pm$ 13.76	0.915
ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด	(84 - 130)	(82 - 130)	(70 - 130)	
สัปดาห์ที่ 5 ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	96.47 $\pm$ 14.20	99.00 $\pm$ 12.29	100.90 $\pm$ 14.67	0.608
ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด	(79 - 125)	(80 - 125)	(81 - 124)	

\* แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มกรดไฮยาลูโรนิกและยาไกลูโคซามีน ซัลเฟต ( $p < 0.05$ ), One-way Analysis of Variance

## 2.อาการไม่พึงประสงค์ทางคลินิก

การเก็บข้อมูลการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางคลินิกได้จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยโดยตรงถึงอาการอื่นๆ ที่นอกเหนือจากอาการปวดข้อ และได้ให้คำแนะนำปรึกษาแก่ผู้ป่วยเพื่อช่วยบรรเทา หรือลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ จากนั้นนำมาประเมินด้วยเกณฑ์ Naranjo's algorithm<sup>88</sup> ซึ่งเริ่มตั้งแต่สัปดาห์ที่ 0, 1, 2, 3, 4 และ 5 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 53

จากตารางที่ 53 ผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 18 รายเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาโดยที่ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์อย่างน้อย 1 ครั้ง ภายหลังจากได้รับยา มีผู้ป่วยจำนวน 1 รายในกลุ่มกลูโคซามีน ซัลเฟต ผู้ป่วย 3 รายในกลุ่มกรดไฮยาลูโรนิก ผู้ป่วยจำนวน 3 รายในกลุ่มยาหลอกกลูโคซามีน ซัลเฟต (น้ำกลั่นสำหรับฉีดยา) และผู้ป่วย 11 รายในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกกรดไฮยาลูโรนิก (สารละลายน้ำเกลือ 0.9%) โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้แก่ อาการปวดบริเวณที่ฉีดยาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับกรดไฮยาลูโรนิก กลูโคซามีน ซัลเฟต ยาหลอกกรดไฮยาลูโรนิก และยาหลอกกลูโคซามีน ซัลเฟต และการเกิดซีพีพีตีในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกกรดไฮยาลูโรนิก โดยแพทย์มีความคิดเห็นให้ออกจากการศึกษาหลังจากฉีดยาไปในสัปดาห์แรก

ตารางที่ 53 อาการไม่พึงประสงค์ทางคลินิกจำแนกตามกลุ่มยา

		กลูโคซามีน	กรดไฮยาลูโรนิก <sup>2</sup>	ยาหลอก	ยาหลอก	รวม
		ซัลเฟต <sup>1</sup>		กลูโคซามีน ซัลเฟต <sup>3</sup>	กรดไฮยาลูโรนิก <sup>4</sup>	
		n=42	n=44	n=22	n=20	128
<b>สัปดาห์ที่ 1</b>		<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>6</b>
1. ปวดบริเวณที่ฉีดยา	possible	-	-	1	-	
	probable	-	1	-	2	
2. เกิดผลึกซีพีพีดี	possible	-	-	-	-	
	probable	-	-	-	2	
<b>สัปดาห์ที่ 2</b>		<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
1. ปวดบริเวณที่ฉีดยา	possible	-	-	-	2	
	probable	1	-	-	-	
2. เกิดผลึกซีพีพีดี	probable	-	-	-	-	
	possible	-	-	-	-	
<b>สัปดาห์ที่ 3</b>		<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>3</b>
1. ปวดบริเวณที่ฉีดยา	probable	-	1	0	1	
	possible	-	-	1	-	
2. เกิดผลึกซีพีพีดี	probable	-	-	-	-	
	possible	-	-	-	-	
<b>สัปดาห์ที่ 4</b>		<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
1. ปวดบริเวณที่ฉีดยา	probable	-	1	-	3	
	possible	-	-	-	-	
2. เกิดผลึกซีพีพีดี	probable	-	-	-	-	
	possible	-	-	-	-	
<b>สัปดาห์ที่ 5</b>		<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
1. ปวดบริเวณที่ฉีดยา	probable	-	-	-	1	
	possible	-	-	1	-	
2. เกิดผลึกซีพีพีดี	probable	-	-	-	-	
	possible	-	-	-	-	
<b>รวม</b>		<b>1</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>11</b>	<b>18</b>

**หมายเหตุ :** 1.กลูโคซามีน ซัลเฟต : จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยากรูโคซามีน ซัลเฟตทั้งหมดจำนวน 42 ราย ประกอบด้วย ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยากรูโคซามีน ซัลเฟตร่วมกับยาหลอก (กรดไฮยาลูโรนิก) จำนวน 20 ราย และผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยากรูโคซามีน ซัลเฟตร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิก จำนวน 22 ราย

2.กรดไฮยาลูโรนิก : จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยากรดไฮยาลูโรนิกทั้งหมดจำนวน 44 ราย ประกอบด้วย ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยากรดไฮยาลูโรนิกร่วมกับยาหลอก (กลูโคซามีน ซัลเฟต) จำนวน 22 ราย และผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยากรูโคซามีน ซัลเฟตร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิก จำนวน 22 ราย

3.ยาหลอกกรดไฮยาลูโรนิก : จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยาหลอกกรดไฮยาลูโรนิก ทั้งหมดจำนวน 22 ราย ประกอบด้วย ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยากรูโคซามีน ซัลเฟตร่วมกับยาหลอก (กรดไฮยาลูโรนิก) จำนวน 22 ราย

4.ยาหลอกกลูโคซามีน ซัลเฟต: จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยาหลอกกลูโคซามีน ซัลเฟต ทั้งหมดจำนวน 20 ราย ประกอบด้วย ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยากรดไฮยาลูโรนิกร่วมกับยาหลอก (กลูโคซามีน ซัลเฟต) จำนวน 20 ราย

ตารางที่ 54 การติดตามอาการไม่พึงประสงค์กรดไฮยาลูโรนิกเปรียบเทียบกับยาหลอก กรดไฮยาลูโรนิก (สารละลายน้ำเกลือ 0.9%) โดยวิธีการฉีดเข้าช่องข้อ

		อาการไม่พึงประสงค์จากยา		รวม	P
		พบ	ไม่พบ		
กรดไฮยาลูโรนิก	ได้รับยา (ร้อยละของจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา)	3 (6.82)	41 (93.18)	44 (100)	0.000*
	ไม่ได้รับยา (รับยาหลอก) (ร้อยละของจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา)	11 (55.00)	9 (45.00)	20 (100)	
รวม		14 (21.87)	50 (78.13)	64 (100.0)	

\* significant  $p < 0.05$ , Pearson Chi square

จากตารางที่ 54 รายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์โดยพบอุบัติการณ์เกิดปฏิกิริยาเฉพาะที่บริเวณข้อเข่าจากการฉีดยาเข้าข้อเข่า พบในผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 14 ราย คิดเป็นร้อยละ 21.87 คืออาการปวดบริเวณที่ฉีดเข้าช่องข้อ พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับกรดไฮยาลูโรนิก เปรียบเทียบกับยาหลอก (สารละลายน้ำเกลือ 0.9%) คิดเป็นร้อยละ 6.82 และร้อยละ 55 ตามลำดับสอดคล้องกับรายงานการวิจัยหลายรายงานที่พบอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางคลินิกของกรดไฮยาลูโรนิก คือปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา ร้อยละ 2-27 และพบว่ามีส่วนแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) หลังจากวิเคราะห์ด้วยสถิติ Chi Square (Pearson Chi Square) แต่ขัดแย้งกับการศึกษาส่วนใหญ่ (54,74,99) ที่พบว่าอุบัติการณ์ที่พบระหว่างกรดไฮยาลูโรนิกกับยาหลอกไม่แตกต่างกัน โดย Dougados และคณะ (54) รายงานอุบัติการณ์เกิดปฏิกิริยาเฉพาะที่ ร้อยละ 37 ทั้งในผู้ป่วยที่ได้รับ Hyaluronic และยาหลอก Graf และคณะ (55) พบอุบัติการณ์ร้อยละ 18 ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ Hyaluronic acid และยาหลอก Day และคณะ (99) รายงานอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาเฉพาะที่ และอาการปวดร้อยละ 16 ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา Hyaluronic acid (ARTZ®) และร้อยละ 13 ในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ) และอีก 2 การศึกษา (56,62) ที่พบว่าเกิดอาการปวดบริเวณที่ฉีดยาในกลุ่มที่ได้รับกรดไฮยาลูโรนิกมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดย Henderson และคณะ(56)ที่พบอุบัติการณ์แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับ Hyaluronic acid มากกว่ายาหลอก ร้อยละ 47 และ 22 ตามลำดับ และ Altman และคณะ (62) รายงานอุบัติการณ์การเกิดอาการปวดบริเวณที่ฉีดพบร้อยละ 23 ในกลุ่มที่ได้รับ Hyaluronic acid ร้อยละ 13 ในกลุ่มยาหลอก

ตารางที่ 55 อาการไม่พึงประสงค์จากกลูโคซามีน ซัลเฟตเปรียบเทียบกับยาหลอกกลูโคซามีน ซัลเฟต (น้ำกลั่นสำหรับฉีดยา) โดยวิธีการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ

		อาการไม่พึงประสงค์จากยา		รวม	P
		พบ	ไม่พบ		
ยา กลูโคซามีน ซัลเฟต	ได้รับยา (ร้อยละของจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา)	1 (2.38)	41 (97.62)	42 (100.0)	0.063
	ไม่ได้รับยา (รับยาหลอก) (ร้อยละของจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา)	3 (13.64)	19 (86.36)	22 (100.0)	
รวม		4 (6.25)	60 (93.75)	64 (100.0)	

\* significant  $p < 0.05$ , Pearson Chi square

จากตารางที่ 55 รายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์โดยพบอุบัติการณ์เกิดปฏิกิริยาเฉพาะที่บริเวณกล้ามเนื้อจากการฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ พบในผู้ป่วยจำนวน 4 ราย คิดเป็นร้อยละ 6.25 คือ อาการปวดบริเวณที่ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (น้ำกลั่นสำหรับฉีดยา) ไม่พบความแตกต่างในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับกลูโคซามีนซัลเฟต เปรียบเทียบกับยาหลอกคิดเป็นร้อยละ 2.38 และร้อยละ 13.64 ตามลำดับ โดยพบว่าไม่มีสัดส่วนแตกต่างกัน  $p=0.063$  หลังจากวิเคราะห์ด้วยสถิติ Chi Square (Pearson Chi Square)

เนื่องจากยา กลูโคซามีน ซัลเฟต และยากรดไฮยาลูโรนิกเป็นยาที่ค่อนข้างปลอดภัย เกิดอาการไม่พึงประสงค์กับผู้ป่วยไม่มาก นอกจากนี้ยังพบว่าอุบัติการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์พบประมาณร้อยละ 15 ของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล และประมาณร้อยละ 2.2 ที่พบว่าเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่มีอาการรุนแรงมากที่ทำให้ผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (19) และเนื่องจากยา hyaluronic acid และ glucosamine sulfate เป็นยาที่พบอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ค่อนข้างน้อยและมีความปลอดภัยสูงจึงมีความเหมาะสมที่จะใช้ผู้ป่วยสูงอายุที่ไม่เหมาะสมที่จะใช้ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์หรือมีข้อห้ามใช้ยากลุ่มดังกล่าว และเนื่องจากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามีจำนวน 12 ราย จากผู้ป่วยทั้งหมด 61 ราย (ร้อยละ 19.67) เกิดปัญหาจากการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ โดยพบผู้ป่วยที่เกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร (Upper Gastrointestinal hemorrhage) และเกิดแผลกระเพาะอาหาร (Peptic ulcer) มาก่อนเข้าร่วมการศึกษา ดังนั้นการใช้ยา hyaluronic acid และ glucosamine sulfate ทำให้ผู้ป่วยสามารถหลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่มนี้ได้และบรรเทาอาการปวดได้ด้วยยาพาราเซตามอลก็เพียงพอ และพบว่าผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามีจำนวน 1 ราย (ร้อยละ 1.64) ที่มีความบกพร่องของการทำงานของไต ดังนั้นการใช้ยาในการดังกล่าวสามารถทำให้ผู้ป่วยสามารถหลีกเลี่ยงการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวได้ค่อนข้างมาก

## บทที่ 5

### สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

#### 1. สรุปผลการวิจัย

การเปรียบเทียบประสิทธิผลของการรักษาด้วยยาากลูโคซามีน ซัลเฟต และกรดไฮยาลูโรนิก เมื่อใช้เดี่ยวหรือใช้ร่วมกันในการรักษาข้อเข่าเสื่อม โดยทำการวิจัยทางคลินิกเชิงทดลองแบบสุ่ม (randomized double-blind clinical trial) โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผล และอาการไม่พึงประสงค์ของการรักษาด้วยยาากลูโคซามีน ซัลเฟต กรดไฮยาลูโรนิก และยาากลูโคซามีน ซัลเฟตร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิก ในผู้ป่วยข้อเข่าเสื่อมเป็นระยะเวลา 25 สัปดาห์ ที่มีความรุนแรงของโรคที่มีลักษณะภาพถ่ายรังสีอยู่ในระดับปานกลางเกรด 3 โดยศึกษาในลักษณะของยาออกฤทธิ์บรรเทาอาการปวดแต่ไม่ออกฤทธิ์ฆ่า และสามารถปรับเปลี่ยนโครงสร้างข้อ โดยเปรียบเทียบยาทั้งสามกลุ่ม ทั้งนี้ในการเปรียบเทียบจะมีการปรับแผนการรักษากรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ตามที่ได้กำหนดไว้ก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับการสุ่มให้ได้รับยาทั้งสามกลุ่ม จากยาที่ใช้ในการวิจัย (ยาากลูโคซามีน ซัลเฟต ยากรดไฮยาลูโรนิก และยาากลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิก) ผลการวิจัยทั้งหมดสรุปตามสมมุติฐานการวิจัยได้ดังนี้

#### 1. การเปรียบเทียบประสิทธิผลของการรักษาด้วยยาากลูโคซามีน ซัลเฟต และกรดไฮยาลูโรนิก เมื่อใช้เดี่ยวหรือใช้ร่วมกันในการรักษาข้อเข่าเสื่อม

##### 1.1 การตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 20 ตามเกณฑ์ของ OMERACT III

1.1.1 ผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการรักษาอย่างน้อยร้อยละ 20 ตามเกณฑ์ OMERACT III สัปดาห์ที่ 5 พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่รับยาากลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิก ทั้งหมดจำนวน 20 ราย (ร้อยละ 90.9) และกลุ่มที่ได้รับยากรดไฮยาลูโรนิก 19 ราย (ร้อยละ 86.4) มีการตอบสนองต่อการรักษาได้มากกว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาากลูโคซามีน ซัลเฟต 10 ราย (ร้อยละ 50.0) ของผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับยาทุกกลุ่มเดียวกัน

1.1.2 ผู้ป่วยทั้งหมดมีการตอบสนองต่อการรักษาอย่างน้อยร้อยละ 20 ตามเกณฑ์ OMERACT III สัปดาห์ที่ 25 พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่รับยาากลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิก และกลุ่มที่ได้รับยากรดไฮยาลูโรนิกจำนวน 21 ราย (ร้อยละ 95.5 และ 95.5 ตามลำดับ) มีการตอบสนองต่อการรักษาได้มากกว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาากลูโคซามีนซัลเฟต 11 ราย (ร้อยละ 55.0)



## 1.2 การตอบสนองต่อการรักษาในหัวข้อต่าง ๆ หัวข้อตามเกณฑ์ของ OMERACT III

ตารางที่ 56 การเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยหัวข้อต่าง ๆ จากค่าพื้นฐานสัปดาห์แรกถึงสัปดาห์ที่ 25

หัวข้อ	กลูโคซามีน ซัลเฟต	กรดไฮยาลูโรนิก	กลูโคซามีน ซัลเฟต ร่วมกับ กรดไฮยาลูโรนิก	รวมเฉลี่ย	p
Pain WOMAC	-4.41±3.01	-7.63 ±3.52	-8.27±2.88	-6.84±3.52	p<0.001
Stiff WOMAC	-1.35±2.81	-2.81±1.65	-3.5±1.4	-2.59±1.59	p<0.001
Disability WOMAC	-9.47±6.05	-19.45±9.28	-20.22±8.18	-16.60±9.25	p<0.001
Total WOMAC	-15.23±8.21	-29.90±12.66	-32.00±10.64	-26.04±12.89	p<0.001
VAS patient	-32.22±16.39	-49.09±16.08	-54.27±13.56	-45.60±17.77	p<0.001
VAS investigator	-32.42±16.87	-48.18±13.76	-53.18±12.39	-44.97±16.65	p<0.001
Paracetamol	-5.71±3.60	-8.16±4.27	-9.27±3.16	-7.78±3.94	p=0.013
Walking time 50 feet	-5.35±5.31	-9.04±4.45	-10.18±9.44	-8.28±7.00	p<0.001
Descending walktime	-4.29±6.11	-7.00±5.20	-6.50±4.49	-5.98±5.32	p=0.017
Ascending walktime	-5.29±4.93	-5.86±5.16	-5.95±4.08	-5.71±4.68	p=0.127

ตารางที่ 57 ระยะเวลาที่เริ่มพบความแตกต่างเปรียบเทียบกับสัปดาห์พื้นฐาน

หัวข้อ	สัปดาห์ที่เริ่มพบความแตกต่างเปรียบเทียบกับ baseline	p
Pain WOMAC	สัปดาห์ที่ 2	p=0.002
Stiff WOMAC	สัปดาห์ที่ 2	p=0.002
Disability WOMAC	สัปดาห์ที่ 2	p=0.008
Total WOMAC	สัปดาห์ที่ 4	p<0.001
VAS patient	สัปดาห์ที่ 5	p=0.003
VAS investigator	สัปดาห์ที่ 5	p=0.027
Paracetamol	สัปดาห์ที่ 3	p<0.001
Walking time 50 feet	สัปดาห์ที่ 2	p<0.001
Descending walktime	สัปดาห์ที่ 2	p<0.001
Ascending walktime	สัปดาห์ที่ 2	p<0.001

ตารางที่ 58 ระยะเวลาที่เริ่มพบความแตกต่างระหว่างกลุ่มยาทั้ง 3 กลุ่มตลอดระยะเวลา 25 สัปดาห์

หัวข้อ	สัปดาห์ที่เริ่มพบความแตกต่างเปรียบเทียบตลอดระยะเวลา 25 สัปดาห์	ประสิทธิผล	p
Pain WOMAC	สัปดาห์ที่ 4	GS+HA >HA>GS	p=0.001
Stiff WOMAC	สัปดาห์ที่ 9	GS+HA >HA>GS	p=0.049
Disability WOMAC	สัปดาห์ที่ 3	GS+HA >HA>GS	p=0.009
Total WOMAC	สัปดาห์ที่ 3	GS+HA >HA>GS	p=0.006
VAS patient	สัปดาห์ที่ 4	GS+HA >HA>GS	p=0.033
VAS investigator	สัปดาห์ที่ 4	GS+HA >HA>GS	p=0.045
Paracetamol	สัปดาห์ที่ 4	GS+HA >HA>GS	p=0.047
Walking time 50 feet	สัปดาห์ที่ 3	GS+HA >HA>GS	p=0.010
Descending walktime	สัปดาห์ที่ 13	HA> GS+HA>GS	p=0.020
Ascending walktime	ไม่พบความแตกต่าง	GS+HA >HA>GS	p>0.05

GS-Glucosamine sulfate

HA-Hyaluronic acid

### 1.3 ความคิดเห็นของการประเมินผลการรักษา

1.2.3 ความคิดเห็นของการประเมินผลการรักษาโดยรวมของแพทย์ผู้รักษาสัปดาห์ที่ 5 หลังจากผู้ป่วยได้เข้ารับการรักษพบว่าผู้ป่วยทุกกลุ่มมีอาการดีขึ้น โดยพบว่าผู้ป่วยมีอาการดีและดีมากทั้งหมด 49 ราย (ร้อยละ 76.6) และมีแนวโน้มว่าในสัปดาห์ที่ 5 สัดส่วนของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา กลูโคซามีน ซัลเฟตร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิก และผู้ป่วยที่ได้รับยากรดไฮยาลูโรนิกเพียงอย่างเดียวจะมีอาการดี และดีมากมีสัดส่วนมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟตเพียงอย่างเดียวพบว่ามีสัดส่วนแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

1.2.4 ความคิดเห็นของการประเมินผลการรักษาโดยรวมของผู้ป่วยสัปดาห์ที่ 5 หลังจากผู้ป่วยได้เข้ารับการรักษพบว่าผู้ป่วยทุกกลุ่มมีอาการดีขึ้น โดยพบว่าผู้ป่วยมีอาการดีและดีมากทั้งหมด 50 ราย (ร้อยละ 78.2) และมีแนวโน้มว่าในสัปดาห์ที่ 5 สัดส่วนของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา กลูโคซามีน ซัลเฟตร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิก และผู้ป่วยที่ได้รับยากรดไฮยาลูโรนิกเพียงอย่างเดียวจะมีอาการดี และดีมากมีสัดส่วนมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับกลูโคซามีน ซัลเฟตเพียงอย่างเดียวพบว่ามีสัดส่วนแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

1.2.5 ความคิดเห็นของการประเมินผลการรักษาโดยรวมของแพทย์ผู้รักษาสัปดาห์ที่ 25 หลังจากผู้ป่วยได้เข้ารับการรักษพบว่าผู้ป่วยทุกกลุ่มมีอาการดีขึ้น โดยพบว่าผู้ป่วยมีอาการดีและดีมากทั้งหมด 57 ราย (ร้อยละ 89) และมีแนวโน้มว่าในสัปดาห์ที่ 25 สัดส่วนของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา กลูโคซามีนร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิก และผู้ป่วยที่ได้รับยากรดไฮยาลูโรนิกเพียงอย่างเดียวจะมี

อาการดี และดีมากมีสัดส่วนมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับกลูโคซามีนเพียงอย่างเดียวพบว่ามีสัดส่วนแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

1.2.6 ความคิดเห็นของการประเมินผลการรักษาโดยรวมของผู้ป่วยสัปดาห์ที่ 25 หลังจากผู้ป่วยได้เข้ารับการรักษาพบว่าผู้ป่วยทุกกลุ่มมีอาการดีขึ้น โดยพบว่าผู้ป่วยมีอาการดีและดีมากทั้งหมด 55 ราย (ร้อยละ 85.9) และมีแนวโน้มว่าในสัปดาห์ที่ 25 สัดส่วนของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาคลูโคซามีน ซัลเฟตร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิก และผู้ป่วยที่ได้รับยากรดไฮยาลูโรนิกเพียงอย่างเดียวจะมีอาการดี และดีมากมีสัดส่วนมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับกลูโคซามีนเพียงอย่างเดียวพบว่ามีสัดส่วนแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

1.2.7 ผู้ป่วยทั้งหมดมีการตอบสนองต่อประสิทธิผลการรักษาในการลดอาการอักเสบของข้อเข่า พบว่าการตรวจพบปริมาณน้ำในเข่าหลังได้รับการรักษาที่สัปดาห์ที่ 5 ของผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มพบสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีปริมาณน้ำในเข่าในผู้ป่วยที่ได้รับยากุ่มกรดไฮยาลูโรนิกร่วมกับกลูโคซามีน ซัลเฟต และกลุ่มกรดไฮยาลูโรนิก น้อยกว่ากลุ่มอื่น โดยพบว่ามีสัดส่วนแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

## 2. การเปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์ในกลุ่มยาคลูโคซามีน ซัลเฟต กรดไฮยาลูโรนิก และยาหลอก

2.1 การเปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางคลินิกระหว่างกลุ่มยาผู้ป่วยในกลุ่มยาคลูโคซามีน ซัลเฟตเปรียบเทียบกับยาหลอกกรดไฮยาลูโรนิก (สารละลายน้ำเกลือ 0.9%) พบความแตกต่างกัน ซึ่งพบอาการปวดบริเวณที่ฉีดยาในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกกรดไฮยาลูโรนิก มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับกรดไฮยาลูโรนิก

2.2 การเปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางคลินิกระหว่างกลุ่มยาคลูโคซามีน ซัลเฟต เปรียบเทียบกับยาหลอกกลูโคซามีน ซัลเฟต (น้ำกลั่นสำหรับฉีดยา) ไม่พบความแตกต่างกัน ซึ่งพบอาการปวดบริเวณที่ฉีดยาได้ในผู้ป่วยในกลุ่มยาหลอกมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับกลุ่มยาคลูโคซามีน ซัลเฟต

2.3 การเปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางห้องปฏิบัติการ พบว่าส่วนมากอยู่ในเกณฑ์ปกติสำหรับผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม และไม่มี ความแตกต่างกันในระหว่างกลุ่มยา

การเปรียบเทียบประสิทธิผลของการรักษาด้วยยาคลูโคซามีน ซัลเฟต และกรดไฮยาลูโรนิก เมื่อใช้เดี่ยวหรือใช้ร่วมกัน พบว่าความแตกต่างกันในระยะเวลา 25 สัปดาห์ และมีแนวโน้มว่าประสิทธิผลของการรักษาด้วยยาคลูโคซามีน ซัลเฟตร่วมกับกรดไฮยาลูโรนิกและ กลุ่มไฮยาลูโรนิกเพียงอย่างเดียวมีประสิทธิผลใกล้เคียงกัน และดีกว่ายาคลูโคซามีน ซัลเฟต เพียงอย่างเดียว เช่นเดียวกับการตอบสนองในหัวข้อต่างๆ ตามเกณฑ์ OMERACT III ในระหว่างที่ทำการศึกษานี้ผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม ไม่พบว่ามีอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง แต่มีแนวโน้มการเกิดผลึกซีพีพีดี ในผู้ป่วยกลุ่มยาหลอกกรดไฮยาลูโรนิกมากกว่า ในการวิจัยนี้สามารถสรุปประสิทธิผลของการรักษาด้วยยาคลูโคซามีน ซัลเฟต กรดไฮยาลูโรนิกในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมในการบรรเทาอาการปวด และเพิ่มการเคลื่อนไหวของข้อได้อย่างชัดเจนเมื่อนำไปประยุกต์ใช้ทางเวชปฏิบัติ

### ข้อเสนอแนะ

เนื่องจากการวิจัยในครั้งนี้มีข้อจำกัดหลายประการ จึงทำให้มีผลต่อผลการวิจัยที่ยังไม่ชัดเจน ดังนั้นเพื่อแก้ไขปัญหาดังกล่าว ผู้วิจัยมีข้อคิดเห็นเสนอแนะ ดังนี้

1. จำนวนกลุ่มตัวอย่างมีจำนวนจำกัด ซึ่งมีจำนวนน้อยกว่าขนาดกลุ่มตัวอย่างที่ได้คำนวณไว้ จึงควรเพิ่มจำนวนผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย แม้ว่าอาจจะต้องใช้เวลาในการคัดเลือกผู้ป่วยนานขึ้น หรือ อาจจะเป็นการทำวิจัยร่วมกันระหว่างสถาบัน และเนื่องจากโรคข้อเข่าเสื่อมเป็นโรคที่มีการดำเนินโรคอย่างช้าๆ ในระยะแรก ผู้ป่วยมักจะไม่ทราบและมีความไม่เข้าใจเกี่ยวกับโรคทำให้ผู้ป่วยจำนวนมากที่ได้รับการรักษาอย่างไม่ถูกต้อง ทำให้ผู้ป่วยมีอาการของโรครุนแรงแล้ว เช่น ผู้ป่วยเกรด 4 ซึ่งหากสภาวะโรคอยู่ในระดับรุนแรงมากเกินไปทำให้การตอบสนองต่อยาไม่ดีพอ ดังนั้นจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่จึงมีจำกัดทำให้มีผลต่อการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย

2. ขยายระยะเวลาในการดำเนินการวิจัย แม้ว่าในการวิจัยก่อนหน้าจะรายงานว่าผลการรักษา ยากลุ่มดังกล่าวเริ่มมีความแตกต่างระหว่างกลุ่มยาอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่สัปดาห์ที่ 3 และการติดตาม ประสิทธิภาพของการออกฤทธิ์ของยาในด้านฤทธิ์ของยาที่ยังคงออกฤทธิ์อยู่ได้ (carry over effect) ยังคงมีผลอยู่ได้นานอย่างน้อย 6 เดือน นอกจากนี้การติดตามความรุนแรงของการดำเนินโรคจาก ภาพถ่ายรังสี ควรทำในระยะยาวโดยใช้ระยะเวลานานมากกว่า 1 ปี แต่เนื่องการวิจัยครั้งนี้มีระยะเวลาที่จำกัด ดังนั้นจึงควรขยายเวลาในการวิจัยครั้งนี้เพื่อขยายผลให้ชัดเจนมากขึ้น

3. ควรทำการเปรียบเทียบด้วยการวิเคราะห์ในกลุ่มย่อย (subgroup analysis) ตามปัจจัยใน ข้อมูลพื้นฐานที่มีผลต่อความรุนแรงของโรค ได้แก่ ระยะเวลาของการเป็นโรค อายุ เพศ และน้ำหนัก ด้ชนนี้มวลกาย เป็นต้น แต่ในการวิจัยครั้งนี้มีจำนวนผู้ป่วยจำกัดจึงไม่สามารถวิเคราะห์ได้

4. ควรทำการศึกษาประสิทธิผลถึงขนาดยา และวิธีการใช้ยา กลูโคซามีน ซัลเฟต ในรูปแบบยา ฉีดแบบส้อมที่ใช้ขนาด 400 มิลลิกรัม สัปดาห์ละ 1 ครั้งเปรียบกับยาหลอก เพื่อให้ได้ผลการศึกษาที่ ชัดเจน เนื่องจากการศึกษานี้ใช้ขนาดยาดังกล่าวซึ่งเป็นขนาดยาที่แพทย์ใช้ในการรักษาในทาง เวชปฏิบัติ และเพื่อความเหมาะสมหลักจริยธรรมจึงมีการใช้ยา กลูโคซามีน ซัลเฟตร่วมกับยาหลอก แทนการใช้ยาหลอกเพียงอย่างเดียว และทำการดูดน้ำออกจากไขข้อก่อนฉีดยาเข้าไปทุกครั้งเพื่อเป็น การช่วยลดการอักเสบได้อีกทางหนึ่ง

อย่างไรก็ดีควรมีการขยายระยะเวลาในการศึกษาออกไปเพื่อติดตามผลของยาในการช่วยลด การดำเนินของโรค การติดตามระยะเวลาที่ชะลอการเปลี่ยนข้อเข่าเทียม รวมถึง cost effectiveness เพื่อขยายผลการวิจัยดังกล่าว

**ข้อเสนอแนะในอนาคต**

เนื่องจากยากกลุ่มนี้เป็นยาที่มีราคาแพงการคำนึงถึง cost effectiveness จึงเป็นเรื่องที่น่าสนใจ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการติดตามไปถึงระยะเวลาที่ช่วยชะลอการผ่าตัดข้อเข่าเทียมด้วย



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## รายการอ้างอิง

1. Felson, D.T. 1990. The epidemiology of osteoarthritis. Semin Arthritis Rheum 20 (Suppl 1) 42-50.
2. Felson, D.T., Naimark, A., Anderson, J., Kazis, L., Castelli, W., Meenan. E.F. 1987. The Prevalence of Knee osteoarthritis in the Elderly. Arthritis Rheum 30 : 914-8.
3. Cooper, C., Walker, B.K., Dennison, E.M., Javaid, M.K., Coggon, D., Arden, N. 2002. Definition and Prevalence of Osteoarthritis in Europe : Thrid International Symposium on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis Bcelona. Spain.
4. Lawrence, R.C., Helmick, C.G., Arnett, F.C., et al. 1998. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorder in the United States. Arthritis Rheum 41 (Suppl 5) : 778-99.
5. Ultman, I., Raynauld, J.P., Haraoui, B. 2003. Intra-articular therapy in osteoarthritis. Postgrad Med Journal 79 : 449-53.
6. Chaiammuy, P., Darmawan, J., Muirden, K.D. 1998. Epidemiology of rheumatic disease in rural Thailand : A WHO-ILAR COPCORD study. Community – Oriented Programme for the Control of Rheumatic Disease. J Rheumatol 25 : 1382-7.
7. กลัยกร เขาวีวิชญฐ. 2546. แนวทางการรักษาโรคข้อเสื่อม. ใน วิทยา ศรีดามา, ธานีินทร์ อินทรกำทรชัย, (บรรณาธิการ), Evidence - Based Clinical Practice Guideline ทางอายุรกรรม, หน้า 105-110. กรุงเทพมหานคร : โรงพิมพ์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.
8. วรวิทย์ เล่าห์เรณู. 2546. ระบาดวิทยา. ใน วรวิทย์ เล่าห์เรณู (บรรณาธิการ), โรคข้อเสื่อม, หน้า 25-31. เชียงใหม่ : ชนบรรณการพิมพ์.
9. Mankin, H.J., Brandt, K.D. 1989. Pathogenesis of osteoarthritis. In Kelly W.N. (eds). Textbook of rheumatology, pp.1469-79. Philadelphia : WB Saunders.
10. Pelletier, J.P., Dibattista, J.A. 1993. Cytokines and inflammation in cartilage degeneration. Rheu Dis Clin North Am 19 : 545-68.
11. Altman, R.D., Hochberg, M.C., Moskowitz, R.W., Schnitzer, T.J., members of the ACR subcommittee on Osteoarthritis guideline. 2002. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee : 2000 update. Arthritis Rheum 43 : 1905-15.
12. Jordan, K.M., Arden, N.K., Doherty, M., et al. 2003. EULAR Recommendations 2003 : an evidence based approach to the management of the knee osteoarthritis : Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutic trial (ESCISIT). Ann Rheum Dis 62 : 1145-55.

13. Supeno-cabusley, E., Ward, M.M., Lorig, K.R. 1996. Patient education interventions in osteoarthritis and rheumatoid arthritis : a meta analytic comparison with nonsteroidal antiinflammatory drug treatment. Arthritis Care Res 9 : 292-301.
14. สุรศักดิ์ นิลกานวงศ์. 2546. ยาระงับอาการปวดที่ออกฤทธิ์ช้าและยาปรับเปลี่ยนโครงสร้างข้อหรือการดำเนินโรค. ใน วรวิทย์ เล่าห์เรณู (บรรณาธิการ), โรคข้อเสื่อม, หน้า 143-70. เชียงใหม่ : ชนบรรณการพิมพ์.
15. Toya, Y., Toda, T., Takemura, S., Wada, T., Morimoto, T., Ogawa, R. 1998. Change in body fat, but not body weight or metabolic correlates of obesity, is related to symptomatic relief of obese patients with knee osteoarthritis after a weight control program. J Rheumatol 25 :181-86.
16. Lequense, M., Brandt, K.D., Bellamy, N., et al. 1994. Guideline for testing slow acting drugs in osteoarthritis. J Rheumatology 21 (suppl 41) : 65-73.
17. McAlindon, T., Dieppe, P. 1990. The medical management of osteoarthritis of the knee : an inflammatory issue? Br J Rheumatol 29 : 471-3.
18. Beard, K., Walker, A.M., Perera, D.R., Jick, H. 1987. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and hospitalization for gastroesophageal bleeding in the elderly . Arch Intern Med 147 : 1621-3.
19. Singh, G., Triadafilopoulos, G. 1999. Epidemiology of NSAIDs Induced Gastrointestinal Complications. J Rheumatol 26 :18-30.
20. Griffin, M.R., Ray, W.A., Schaffner, W. 1988. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and death from the peptic ulcer in elderly person. Ann Intern Med 109 : 359-63.
21. Gutthann, S.P., Garcia – Rodriguez, L.A., Raiford, D.S.1997. Individual nonsteroidal antiinflammatory drugs and other risk factors for upper gastrointestinal bleeding and perforation . Epidemiology 8 :18-24.
22. Fries, J.F., Williams, C.A., Bloch, D.A., et al. 1991. Nonsteroidal antiinflammatory drugs-associated gastropathy : incidence and risk factor model . Am J Med 91 : 213-22.
23. Henry, D., Dobson, A., Turner, C. 1993. Variability in the risk of major gastrointestinal complications from nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs. Gastroenterology 105 :1078-88.
24. Bombardier, C.,Laine, L., Reicin, A., et al. 2000. A double blind comparison of rofecoxib and naproxen and the incidence of clinical important upper gastrointestinal events : VIGOR trial . N Engl J Med 343 :1520-8.
25. Brater, D.C.1988. Clinical aspects of renal prostaglandins and NSAIDs therapy. Semin Arthritis Rheum 17 :17-22.
26. Sandler, D.P., Burr, F.R., Weinberg, C.R..1991. Nonsteroidal antiinflammatory drug and risk of chronic renal disease. Ann Intern Med 115 :165-72.

27. Del Rincon, T., William, K., Stern, M.P., et al. 2001. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. Arthritis Rheu 44 : 2737-45.
28. วรวิทย์ เล่าห์เรณู. 2546. ยาระงับอาการปวดและยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์. ใน วรวิทย์ เล่าห์เรณู (บรรณาธิการ), โรคข้อเสื่อม, หน้า 115-42. เชียงใหม่ : ธนบรรณการพิมพ์.
29. สมชาย อรรถศิริศิลป์. 2544. COX-2 NSAIDs .วารสารโรคข้อและรูมาติสซั่ม : 85-121.
30. Akatsu, T., Takahashi, N., Udagawa, N., et al. 1991. Role of prostaglandins in interleukin-1- induced bone resorption in mice in vitro. J Bone Miner Res 6 :183-9.
31. Lequesne, M., Brandt, K., Bellamy, N. , et al. 1994. Guideline for testing slow acting and disease modifying drugs in osteoarthritis. J Rheumatol 21 (suppl 41) :65-71.
32. Williams, H.J., Ward, J.R., Egger, M.J., et al. 1993. Comparison of naproxen and acetaminophen in a two year study of treatment of osteoarthritis of the knee. Arthritis Rheum 36 : 1196-206.
33. Hollander, J.L. 1953. Intraarticular hydrocortisone in arthritis and allied condition. J Bone Joint Surg 35 : 983-90.
34. Gossec, L., Dougados, M. 2004. Intra-articular treatments in osteoarthritis ; from the symptomatic to the structure modifying. Ann Rheum Dis 63 : 478-82.
35. นันทนา กสิदानนท์. 2546. การรักษาโดยการฉีดยาเข้าช่องข้อ. ใน วรวิทย์ เล่าห์เรณู (บรรณาธิการ) ,โรคข้อเสื่อม, หน้า 171-82. เชียงใหม่ : ธนบรรณการพิมพ์.
36. Cremer, P. 1999. Intra-articular corticosteroid treatment in osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol 11 :417-21. 37.
37. Grace, H., Lavalley, M., Mcalindon, T., Felson, D.T. 2003. Intra – articular Hyaluronic Acid in Treatment of Knee Osteoarthritis. A Meta-analysis. JAMA 209 : 3115-21.
38. สัตยา โรจนเสถียร. 2546. การผ่าตัดข้อ.ใน วรวิทย์ เล่าห์เรณู (บรรณาธิการ) ,โรคข้อเสื่อม, หน้า 183-98. เชียงใหม่ : ธนบรรณการพิมพ์.
39. Balazs, E.A., Denlinger, J.L. 1993. Visco-supplementation : a new concept in the treatment of osteoarthritis. J Rheumatol 20 suppl 39 : 3-9.
40. Aviad, A.D., Houpt, J.B. 1994. The molecular weight of therapeutic hyaluronan (sodium hyaluronate) : how significant is it? J Rheumatol 21 : 297-301.
41. Abatangelo, G, O'Regan, M. 1995. Hyaluronan : biological role and function in articular joints. Eur J Rheumatol Inflamm 15 : 9-16.
42. George, E. 1998. Intra-articular hyaluronan treatment for ostoarthritis. Ann Rheum Dis 57 : 637-40.
43. Brandt, K.D., Smith, G.N., Simon, L.S. 2000. Intraarticular injections of hyaluronan as treatment for knee osteoarthritis: what is evidence ? Arthritis Rheum 43 :1192-1203.



44. Adams, M.E., Lussier, A.J., Peyron, J.G. 2000. A risk - benefit assessment of injections of hyaluronan and its derivatives in the treatment of osteoarthritis of the knee. Drug saf 23 :115-30.
45. Maheu, E., Ayral, X., Dougados, M. 2002. A hyaluronan preparation (500-730 KDA) in the treatment of osteoarthritis : A review of clinical trials with Hyalgan®. Int J Clin Pract 10 :1-10.
46. Weiss, C., Balazs, E.A., St. Onge, R., Denlinger, J.L. 1981. Clinical studies of the intraarticular injection of Healon® (sodium hyaluronate) in the treatment of osteoarthritis of human knees. Semin Arthritis Rheum 11 (suppl 1) :143-44.
47. Altman, R.D., Brandt, K., Houhberg, M., et al. 1996. Design and conduct of clinical trials in patients with osteoarthritis: recommendations from a task force of the Osteoarthritis Research Society. Results of a Workshop. Osteoarthritis Cartilage 4 :217-43.
48. Bellamy, N., Kirwan, J., Altman, R.D., et al. 1997. Recommendations for a core set of outcome measure for future phase III clinical trials in knee, hip and hand osteoarthritis : consensus development at OMERACT III. J Rheumatol 24 :799-802.
49. Desmaris, M.H.L. 1952. Value of intra-articular injections in osteoarthritis. Ann Rheum Dis 11 : 277-81.
50. Peyron, J.G. 1993. Intra-articular hyaluronan injection in the treatment of osteoarthritis : state –of art review. J Rheumatol 20 suppl 39 :10-15.
51. Bragantini, A., Cassini, M., De Bastiani, G., Perbellini, A. 1987. Controlled single blind trial of intra- articular injected hyaluronic acid (Hyalgan®) in osteoarthritis of the knee. Clin Trials J 24 : 333-40.
52. Grecomoro, G., Martonara, C., Di Macro, C. 1987. Intra-articular treatment with sodium hyaluronate in gonarthrosis: a controlled clinical trial versus placebo. Pharmatherapeutica 5 : 137-41.
53. Dixon, A.S.J, Jacoby, R.K., Berry, H., Hamilton, E.B.D. 1988. Clinical trial of intraarticular injection of sodium hyaluronate in patients with osteoarthritis of the knee. Curr Med Res Opin 11 :205-13.
54. Dougados, M., Nguyen, M., Listrat, V., Amor, B. 1993. High molecular weight sodium hyaluronate in osteoarthritis of the knee: a one year placebo-controlled trial. Osteoarthritis Cartilage 1 : 97-103.
55. Graf, J., Neusel, E., Schneider, E., et al. 1993. Intra – articular treatment with hyaluronic acid in osteoarthritis of the knee joint : a controlled clinical trial versus mucopolysaccharide polysulfuric ester. Clin Exp Rheumatol 11 : 367-72.

56. Henderson, E.B., Smith, E.C., Pegley, F., Blake, D.R.1994. Intra-articular injections of 750 kD hyaluronan in the treatment of osteoarthritis: a randomised single centre double blind placebo-controlled trial of 91 patients demonstrating lack of efficacy. Ann Rheum Dis 53 :529-534.
57. Adam, M.E., Atkinson,M.H. , Lussier, A.J. ,et al. 1995. The role of viscosupplementation with hylan G-F 20 (Synvisc®) in the treatment of osteoarthritis of the knee : a Canadian multicenter trial comparing hylan G-F 20 alone , hylan G-F 20 with non – steroidal anti- inflammatory drugs (NSAIDs) and NSAIDs alone. Osteoarthritis and Cartilage 3 :213-26.
58. Formiguera, Sala S., Esteve de Miguel, R. 1995. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee: a short term study. Eur J Rheumatol Inflamm 15 : 33-8.
59. Lussier, A., Cividino, A.A., McFarlane, C.A. , et al.1996. Viscosupplementation with hylan for the treatment of osteoarthritis : findings from the clinical practice. J Rheumatol 23 :1579-85.
60. Lohmander, L.S., Dalen, N., Englund, G., et al. 1996. Intra-articular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis of the knee : a randomised,double blind,placebo controlled multicentre trial. Hyaluronan Multicentre Trial Group. Ann Rheum Dis 55 : 424-31.
61. Puhl, W., Bernau, A., Greiling, H., Kopcke, W., Ptorringer, W., Steck, K.J., Zacher, J., Scharf, H.P.1993. Intra-articular sodium hyaluronate in osteoarthritis of the knee : a multicenter double – blind study .Osteoarthritis Cartilage 1 :233-41.
62. Altman, R.D., Moskowitz, R. 1998. and the Hyalgan study group. Intra-articular sodium hyaluronate (Hyalgan®) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee : a randomized clinical trial . J Rheumatol 25 : 2203-12.
63. Frizziero, L.Govoni, E.,Bacchini P.1998. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee : clinical and morphology study. Clin Exp Rheu 16:441-9.
64. Huskisson, E.C., Donnelly, S.1999. Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee. Rheumatology 38 : 602-7.
65. Bunyaratavej, N., Chan, K.M., Subramanian, N. 2001. Treatment of painful osteoarthritis of the knee with hyaluronic acid results of a multicenter Asian study. J Med Assoc Thai (Suppl 2) :S576-81.
66. Wikakul, S., Soparat, K., Penkitti, P. 2004.Clinical Studies of the intra –articular 1% Sodium Hyaluronate Solution 2.5 ml (GO-ON) injections in the treatment of osteoarthritis of the knee.วารสารวงการแพทย์.

67. Leardini, G., Franceschini, M., Mattara, L. et al. 1987. Intra-articular sodium hyaluronate (Hyalgan®) in gonarthrosis. Clin Trials J 24 :341-50.
68. Jones, A., Patrick, M., Doherty, S., Doherty, M. 1995. Intra-articular hyaluronic acid compared to intra-articular triamcinolone hexacetonide in inflammatory knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 3 : 269-73.
69. Kolaz, G., Kotz, R., Hochmayer, I. 2005. Long term benefits and repeated treatment cycles of intra-articular sodium hyaluronate (Hyalgan) in patients with Osteoarthritis of the knee. Semin Arthritis Rheum 32 : 310-19.
70. Leopold, S.S., Redd, B.B., Warme, W.J., et al. 2003. Corticosteroid compared with hyaluronic acid injection for the treatment of osteoarthritis of the knee. J of Bone and Joint Surg. 85 : 1197-1203.
71. Caborn, D., Rush, J., Lanzer, W., Parenti, D., Murray, C. 2004 . A randomized, single-blind comparison of the efficacy and tolerability of hylan G-F20 and triamcinolone hexacetonide in patients with osteoarthritis of the knee. J Rheumatol 31 : 333-43.
72. Puttick, M.P.E., Wade, J.P., Chalmers, A., et al. 1995. Acute local reaction after intra-articular Hylan for osteoarthritis of the knee. J Rheumatol 22 : 1311-14.
73. Karlsson, et al. 2003. Comparison of two hyaluronan drugs and placebo in patients with knee osteoarthritis. A controlled, randomized , double blind , parallel-design multicentre study. Rheumatology 42 :1262.
74. Altman, R.D., Moskowitz, R .1998. Intraarticular Sodium Hyaluronate (Hyalgan®) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee : A randomized Clinical Trial. J Rheumatol 25 : 2203-12.
75. นันทนา กสิตานนท์ .2546. พยาธิกำเนิดและสาเหตุการเกิดโรค. ใน วรวิทย์ เล่าห์เรณู (บรรณาธิการ) ,โรคข้อเสื่อม ,หน้า 1-24. เชียงใหม่: ธนบรรณการพิมพ์.
76. Bayramoglu, M., Karatas, M., Cetin, N., et al .2003. Comparison of two different viscosupplements in knee osteoarthritis- a pilot study. Clinical Rheumatology 22 : 118-22.
77. Vajjaradul, P.1981. Clinical trial of glucosamine compounds for osteoarthritis of knee joints. Clinical therapeutics 3 (5) : 336-43.
78. Brief, A.A., Maurer, S.G., Dicesare, P.E. 2001. Use of Glucosamine and Chondroitin Sulfate in the Management of osteoarthritis. J Am Acad Orthop Surg 9 : 71-8.
79. Wattanapitayakul, S.K., Phornchirasilp, S. 2001. Glucosamine sulfate : A structure modifying drug for osteoarthritis. Thai Journal of Pharmacol 23 (2)
80. Dougados, M. 2001. The role of anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis : a European viewpoint. Clin Exp Rheumatol 19.(Suppl 25 ) : S9-14.

81. Senikar, I., Palumbo, R., Canali, S., Zanol, G. 1993. Pharmacokinetics of glucosamine in man. Arzneim Forsch (Germany) 43 : 1109-13.
82. Reichelt, A., Froster, K.K. 1994. Efficacy and safety of intramuscular glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. Drug Res 44 : 75-80.
83. Rovati, L.C. 1997. The clinical profile of Glucosamine Sulfate as a selective symptom modifying drug in osteoarthritis: current data and perspectives. Osteoarthritis Cartilage 5\_ suppl.A : 572.
84. Forster, K.K., Schmid, K., Rovati, L.C. 2000. Efficacy of glucosamine sulfate in osteoarthritis of the lumbar spine: a placebo- controlled, randomized, double blind study. Arthritis Rheum 43 Suppl : 1613.
85. Hughes, R., Carr, A. 2002. A randomized ,double blind ,placebo – controlled trial of glucosamine sulfate as an analgesic in osteoarthritis of the knee. Rheumatology 41 : 279-84.
86. Reginster, J.Y., Deroisy, R. , Rovati, L.C., et al. 2001. Long term effect of Glucosamine sulfate on osteoarthritis progression :a randomized placebo-controlled clinical trial. Lancet 35 : 251-56.
87. Vajranetra, P. 1984. Clinical trial of glucosamine compounds for osteoarthrosis of knee joints. J Med Ass Thailand 67 : 409-19.
88. ชารินี อัครวิเชียร. 2541. การติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยา ( Adverse Drug Reaction Monitoring ). ใน วิวรรณ อัครวิเชียร (บรรณาธิการ) , เภสัชกรรมคลินิก Clinical Pharmacy, หน้า 152-79. ขอนแก่น : ขอนแก่นการพิมพ์ .
89. Kellgren, J.H., Lawrence, J.S. 1957. Radiological assessment of osteoarthritis. Ann Rheum Dis 16 : 494-501.
90. Cohen, J. 1988. The Analysis of Variance and Covariance. In Cohen J (eds), Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. 2<sup>nd</sup> ed. pp.384. New Jersey : Lawrence Erlbaum Associates Inc .
91. มนาธิป โอศิริ. 2546. การประเมินโรคใน วรวิทย์ เล่าห์เรณู (บรรณาธิการ) , โรคข้อเสื่อม, หน้า 213-28. เชียงใหม่ : ธนบรรณการพิมพ์.
92. พรทิศา ชัยอำนาจ. 2545. สุขได้แม้ข้อเสื่อม, หน้า 1-8. กรุงเทพฯ : บริษัทคอมฟอร์มจำกัด.
93. Wright, C.C. Sim, J. 2003. Intention – to –treat approach to data from randomized controlled trials: A sensitivity analysis. J Clinical Epidemiology 56 :833-42.
94. Bellamy, N., Buchanan, W.W., Goldsmith, C.H. , et al. 1988. Validation study of WOMAC : A health status instrument for measuring clinical important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. J Rheumatol 15 :1833-40.

- 95.เสก อักษรานุเคราะห์. 2545. ดรรชนีวัดภาวะการเสื่อมของกระดูกและข้อ. [เอกสารไม่ตีพิมพ์] กรุงเทพมหานคร : ภาควิชาเวชศาสตร์ฟื้นฟู คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- 96.Pavelka, K., Gatterova, J. ,Olejarova, M., Machacek, S., Gonzalez, C., Giacovelli, G., Rovati LC. 2001. Glucosamine sulfate as an osteoarthritis disease modification agent : a confirmatory, long term , randomised ,placebo-controlled. Ann Rheum Dis : 60.
- 97.Bellamy, N.,Buchanan, W.W. 1984. Outcome measurement in osteoarthritis clinical trial. Clin Rheum 3 : 293-305.
- 98.อุดม วิศิษฐ์สุนทร. 2543. สารระงูเกี่ยวกับโรคข้ออักเสบ-ข้อเสื่อม-เข่าเสื่อม. ใน อุดม วิศิษฐ์สุนทร.(บรรณาธิการ), คู่มือสำหรับประชาชนโรคข้อเสื่อม-เข่าเสื่อม, หน้า 14-5. กรุงเทพมหานคร : บริษัททรงสิทธิ์วรรณ จำกัด.
- 99.Day, R., Brooks, P., Conaghan, P.G.2004. A double blind, randomized, multicenter,parallel group study of the effectiveness and tolerance of intraarticular hyaluronan in osteoarthritis of the knee.J Rheumatol 31 : 775-82.



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ภาคผนวก ก

### ความหมายนิยามศัพท์เพิ่มเติม

**เกณฑ์การวินิจฉัยโรคข้อเสื่อม (Diagnostic Criteria) ตาม American College of Rheumatology ,ACR ปี คศ. 1986 (75)**

เกณฑ์ในการวินิจฉัยมีความไว (Sensitivity) ร้อยละ 91 และความจำเพาะ (Specificity) ร้อยละ 86  
ลักษณะทางคลินิกและภาพรังสี

1. อาการปวดข้อเข่าเกือบทุกวันในช่วง 1 เดือนที่ผ่านมา และ
2. ตรวจภาพรังสีพบกระดูกงอก (Osteophyte) ที่ข้อเข่า และ
3. อายุมากกว่า 50 ปี หรือ
4. คลำได้ความรู้สึกการเสียดสีของกระดูกในข้อเข่า (crepitus) เมื่อทำการเคลื่อนไหวข้อ หรือ
5. ข้อฝืดขัดในตอนเช้า น้อยกว่า 30 นาที

การตอบสนองต่อการรักษาโดยใช้ตัววัดผลในโรคข้อเสื่อมที่ใช้ในงานวิจัยทางคลินิก ประกอบด้วย ได้แก่

1. ตัววัดอาการทางคลินิก (Clinical Parameter)
2. ตัววัดการเปลี่ยนแปลงทางภาพรังสี (Imaging)

จากผลการประชุม Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trial ครั้งที่ 3

(OMERACT III) (48)

ได้จัดลำดับความสำคัญของตัววัดการตอบสนองต่อการรักษาในหัวข้อต่าง ๆ ดังนี้

#### 1. ตัววัดหลักที่จะต้องมี ประกอบด้วย

- ตัววัดอาการเจ็บปวดข้อ(Pain) เป็น Visual Analog Scale หรือ Likert scale
- ตัววัดความสามารถทางกายภาพ (Physical function)
- โรคข้อเข่าหรือข้อสะโพกเสื่อมใช้ WOMAC หรือ Lequesne index
- การประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วยเป็น Visual Analog Scale หรือ Likert scale
- การเปลี่ยนแปลงทางภาพรังสี ในการศึกษาที่มีระยะเวลาในการทำวิจัยตั้งแต่ 1 ปีขึ้นไป

#### 2. ตัววัดที่ควรจะมีเพิ่มเติมจากตัววัดหลัก ได้แก่

- ตัววัดคุณภาพชีวิต แนะนำให้ใช้ SF36
- การประเมินสภาพโรคทั่วไปโดยแพทย์ผู้ตรวจ ใช้ Visual Analog Scale หรือ Likert scale

#### 3. ตัววัดอื่น ๆ ที่ช่วยเสริม แต่ไม่จำเป็นนัก เช่น

- ตัววัดอาการฝืดตึงข้อ ใช้ Visual Analog Scale หรือ Likert scale
- ตัววัดการอักเสบ
- จำนวนเม็ดยาแก้ปวดที่ต้องรับประทานต่อเดือน

เกณฑ์การวินิจฉัยระดับความรุนแรงของโรค ของ **American Collage of Rheumatology Kellgren –Lawrence (5,6)** ได้เสนอการแบ่งความรุนแรงจากภาพรังสีของโรคข้อเสื่อมเป็น 5 เกรด (Grade 0 – 4) ตามขนาดกระดูกงอก คือ

<b>Grade 0</b>	ตรวจไม่พบกระดูกงอก (No osteophyte )
<b>Grade 1</b>	ตรวจพบกระดูกงอก แต่ยังเห็นไม่ชัดเจน (Doubtful osteophyte)
<b>Grade 2</b>	ตรวจพบกระดูกงอกเกิดขึ้นเพียงเล็กน้อย อาจพบช่องข้อแคบลง กระดูกหนาตัวและ ถุงน้ำใต้กระดูก (Minimal osteophyte , Possibly with narrow joint space , cyst and sclerosis)
<b>Grade 3</b>	ตรวจพบกระดูกงอกที่มีขนาดปานกลาง เห็นได้ชัดเจน และพบช่องข้อแคบลง (Moderate or definite osteophyte with moderate joint space narrowing)
<b>Grade 4</b>	ตรวจพบกระดูกงอกที่มีขนาดใหญ่ และพบช่องข้อแคบลงอย่างเห็นได้ชัดเจน (Severe with large osteophyte and definite joint space narrowing)

**การตรวจเข้า ( Knee joint swelling ) แบ่งออกเป็น 2 ระดับ**

**ระดับ 0** ตรวจไม่พบข้อเข่าบวมและน้ำภายในข้อ

**ระดับ 1** ตรวจพบอาการบวมเยื่อข้อหนาตัวและน้ำภายในข้อ (Important synovial thickening or synovial effusion)

**แบบประเมินสุขภาพโรคข้อเข่าเสื่อม Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)**

เป็นตัววัดที่จำเพาะกับโรคข้อเข่าเสื่อมที่พัฒนาโดย Bellamy ในปี พ.ศ. 2525 (96)

ในปัจจุบันแบบประเมินสุขภาพนี้เป็นที่นิยมใช้ในการตอบสนองต่อการรักษาในงานวิจัยทางคลินิกในโรคข้อเสื่อม แบบสอบถามนี้ได้รับการทดสอบว่ามีความน่าเชื่อถือ แม่นยำ สมบูรณ์ ครบถ้วน และไวต่อการเปลี่ยนแปลง ประกอบด้วย 5 คำถามเกี่ยวกับอาการปวดข้อ (Pain) (อาการปวดข้อตอนเดิน, ขึ้นบันได , นอนตอนกลางคืน , นั่งพัก , และลงน้ำหนัก) 2 คำถามเกี่ยวกับอาการฝืดตึงข้อ (Stiffness) (อาการฝืดตึงข้อในตอนเช้า และตอนค่ำ) และ 17 คำถามเกี่ยวกับกิจกรรมทางกายภาพ (Physical function) (ขึ้นบันได, ลงบันได, ลุกยืนจากท่านั่ง, ยืน, ก้มลงกับพื้น, เดินพื้นราบ, เข้าออกรถยนต์, เดินขึ้นของ, ใส่ถุงเท้า, ถอดถุงเท้า, ลุกจากเตียงนอน, ล้มตัวลงนอนบนเตียง, เดินเข้าออกจากอ่างอาบน้ำ, นั่ง, นั่งลง-ลุกขึ้นจากโถส้วม, งานบ้านทั้งหนักและเบา ) การประเมินในแต่ละคำถามใช้ Visual Analog Scale (ไม่มีอาการ = 0 คะแนน, อาการรุนแรง = 100 คะแนน) หรือ Likert Scale ก็ได้ ซึ่งได้รับการแปลเป็นภาษาต่าง ๆ รวมทั้งภาษาไทย



### การปรับแผนการรักษาผู้ป่วยก่อนเข้าร่วมการวิจัย

ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs) ก่อนเข้าการวิจัย โดยต้องทำการหยุดยาเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 3-5 เท่าของระยะเวลาครึ่งชีวิต (28) ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับระยะเวลาครึ่งชีวิตของยาตามตารางที่ 59

### กลุ่มยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์จำแนกตามระยะเวลาครึ่งชีวิต โดยแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม (28) ได้แก่

1. ระยะเวลาครึ่งชีวิตสั้น (Short half life) หมายถึง ยาที่มีระยะเวลาครึ่งชีวิตน้อยกว่า 8 ชั่วโมง

2. ระยะเวลาครึ่งชีวิตยาว (Long half life) หมายถึง ยาที่มีระยะเวลาครึ่งชีวิตมากกว่า 8 ชั่วโมง

### ตารางที่ 59 ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์และระยะเวลาที่ต้องหยุดยาก่อนเข้าการวิจัย

ชื่อสามัญทางยา	ระยะเวลาครึ่งชีวิต ( ชั่วโมง )	ระยะเวลาที่ต้องหยุดยาก่อนเข้าวิจัย(5 เท่าของระยะเวลาครึ่งชีวิต)
<b>ระยะเวลาครึ่งชีวิตสั้น</b>		
● Aspirin	2-3	1 สัปดาห์
● Ibuprofen	2-2.5	1 สัปดาห์
● Ketoprofen	1-4	1 สัปดาห์
● Indomethacin	2-3	1 สัปดาห์
● Mefenamic acid	4	1 สัปดาห์
● Nimesulide	2-3	1 สัปดาห์
● Diclofenac	1-3	1 สัปดาห์
<b>ระยะเวลาครึ่งชีวิตยาว</b>		
● Aspirin (High dose)	12	2 สัปดาห์
● Naproxen	12-15	2 สัปดาห์
● Sulindac	16-18	2 สัปดาห์
● Piroxicam	30-86	3 สัปดาห์
● Tenoxicam	42-100	3 สัปดาห์
● Nabumetone	24	2 สัปดาห์
● Meloxicam	15-20	2 สัปดาห์
● Celecoxib	10-12	2 สัปดาห์
● Celecoxib	17	2 สัปดาห์
● Rofecoxib	8	2 สัปดาห์
● Valdecoxib	25	2 สัปดาห์
● Etoricoxib	24	2 สัปดาห์

--	--

กลุ่มที่ เลขที่

**ภาคผนวก ข**  
**แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (Patient Profile)**

HN.....รหัส.....น้ำหนัก.....กก.

ส่วนสูง.....ซม. ดัชนีมวลกาย (BMI).....กก./เมตร<sup>2</sup>

ที่อยู่.....

เบอร์โทรศัพท์ที่ติดต่อได้.....

ประวัติการแพ้ยา  ยา (ระบุชื่อยา) .....  อาหาร.....

**ส่วนที่ 1 : ข้อมูลทั่วไป**

1. เพศ (1) ชาย (2) หญิง

2. อายุ..... ปี

3. สถานภาพ (1) โสด (2) สมรส

(3) หม้าย (4) แยกกันอยู่ หรือ หย่าร้าง

4. การศึกษาสูงสุด

(1) ไม่ได้เรียน อ่านไม่ออก (2) ไม่ได้เรียน แต่อ่านออก

(3) ประถมศึกษา (4) มัธยมศึกษาตอนต้น

(5) มัธยมศึกษาตอนปลาย (6) อนุปริญญา

(7) ปริญญาตรี (8) สูงกว่าปริญญาตรี

(9) อื่น ๆ .....

5. อาชีพปัจจุบัน

(1) ไม่ได้ทำงาน (2) รัฐวิสาหกิจ

(3) รับจ้าง (4) ค้าขาย

(5) อื่น ๆ .....

6. รายได้ต่อเดือน

(1) ไม่มีรายได้ (2) ต่ำกว่า 5,000

(3) 5,000-10,000 บาท (4) 10,001-15,000 บาท

(5) 15,001-20,000 บาท (6) มากกว่า 20,001 บาท

(7) อื่น ๆ .....

7. สิทธิในการรักษา

(1) จ่ายเอง (2) เบิกได้

(3) ฟรี .....

(4) อื่น ๆ .....

8. มีผู้ดูแลการรับประทานยา ใช้อาหารที่บ้านหรือไม่
- (1) ไม่มี หยิบทานเอง  
 (2) มี เป็น.....ช่วยจัดยาแต่หยิบยาทานเอง  
 (3) มี เป็น.....ช่วยจัดและส่งยาให้ทาน  
 (4) อื่น ๆ .....
9. ระยะเวลาของการเป็นโรคข้อเสื่อม .....ปี
10. ระดับความรุนแรงของโรคตามระดับความรุนแรงภาพถ่ายรังสี ( Kellgren – Lawrence Criteria)
- (1) เกรด 0 (2) เกรด I  
 (3) เกรด II (4) เกรด III  
 (5) เกรด IV
11. วันที่ตรวจภาพถ่ายรังสี...../...../.....
11. โรคอื่นที่เป็นร่วมด้วย .....
- (1) ความดันโลหิตสูง (2) เบาหวาน  
 (3) ระบบหลอดเลือดและหัวใจ (4) ไขมันในเลือดผิดปกติ  
 (5) ประวัติทางเดินอาหาร (6) มากกว่า 2 โรค.....  
 (7) อื่น ๆ.....
12. บริเวณเข่าที่เป็น (Index knee)
- (1) ข้างขวา (2) ข้างซ้าย  
 (3) ทั้ง 2 ข้าง
13. การตรวจเข่า (Knee Examination)
- 13.1 อาการบวมจากการมีน้ำในข้อ (Effusion)
- (1) ตรวจพบ (2) ตรวจไม่พบ
- 13.2 อาการบวม (Swelling of soft tissue)
- (1) ตรวจพบ (2) ตรวจไม่พบ
- 13.3 การกดเจ็บ (Tenderness on palpation )
- ไม่เจ็บปวดเลย เจ็บปวดมากที่สุด
- |-----|
- 0 100
14. ประวัติการใช้ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์
- (1) เคยได้รับ (2) ไม่เคยได้รับ



**ส่วนที่ 3 : ผลการตอบสนองทางคลินิกและห้องปฏิบัติการ (Laboratory data)**

หัวข้อ	สัปดาห์ ที่ ____	สัปดาห์ ที่ 0	สัปดาห์ ที่ 1	สัปดาห์ ที่ 2	สัปดาห์ ที่ 3	สัปดาห์ ที่ 4	สัปดาห์ ที่ 5
1. น้ำหนักตัว (กก.)							
2. อุณหภูมิร่างกาย (เซลเซียส)							
3. ความดันโลหิต (มม.ปรอท)							
4. ชีพจร (ครั้ง/นาที)							
5. Na (136-145 mEq/dL)							
6. K (3.5-5 mEq/dL )							
7. Cl (95-105 mEq/dL )							
8. CO <sub>2</sub> (23-30 mEq/L)							
9. Alk Phos ( 35-130 U/L)							
10. Uric acid (3-7 มก./ดล.)							
11. ESR (มม./ชม.)							
12. SCr (0.5-2.0 มก./ดล.)							
13. BUN (5-20 มก./ดล.)							
14. ClCr (95-120 มม./นาที)							
15. SGOT ( 20-48 IU/L)							
16. SGPT (10-35 IU/L)							
17. Albumin / Globulin							
18. Total bilirubin/Direct bilirubin							
19. Hemoglobin(12-16.5ก./ดล.)							
20. Hematocrit (36-50 %)							
21. WBC(3,800-10,500 มม <sup>3</sup> )							
22. Platelet (150-450 มม <sup>3</sup> )							
23. Neutrophil							
24. Lymphocytes							

**ส่วนที่ 4 : อาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ( Adverse Drug Reaction)**

อาการที่สงสัย / ผลการประเมินตาม เกณฑ์Naranjo's algorithm	สัปดาห์ ที่ 0	สัปดาห์ ที่ 1	สัปดาห์ ที่ 2	สัปดาห์ ที่ 3	สัปดาห์ ที่ 4	สัปดาห์ ที่ 5
1.						
2.						
3.						
4.						
5.						
6.						
7.						

**ส่วนที่ 5 :ยาที่ใช้และการติดตามความร่วมมือในการใช้ยา (Patient Compliance)**

ยาที่ใช้	Wk 1			Wk 2			Wk 3			Wk 4			Wk 5			Wk 9			Wk 13			Wk 25		
	ก	ข	ค	ก	ข	ค	ก	ข	ค	ก	ข	ค	ก	ข	ค	ก	ข	ค	ก	ข	ค	ก	ข	ค
1. ยาฉีดชนิดที่ 1																								
2. ยาฉีดชนิดที่ 2																								
3.Paracetamol (500mg)1-2 tab PRN for pain q 4-6 hr ( $\leq$ 4 g /d)																								
4.																								
5.																								
6.																								
7.																								
8.																								
9.																								

ก: ได้รับยา (/) หยุดยา (-)

ข: จำนวนครั้งที่ฉีดยา (ครั้ง)

ค: จำนวนเม็ดยาที่เหลือ (เม็ด)

## ภาคผนวก ค

แบบประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยตัวผู้ป่วยเอง  
(Global Assessment by patient)

HN.....รหัส.....นัดครั้งที่.....

คุณหมอยังต้องการทราบว่า ท่านมีอาการปวด มาก-น้อย แค่ไหน จากโรคข้อเสื่อมที่เป็นอยู่

ความเจ็บปวดข้อ จากโรคที่เป็นอยู่ มีมาก-น้อย ในช่วง 48 ชั่วโมงที่ผ่านมา

กาเครื่องหมาย **X** ลงบนเส้นข้างล่างนี้ ที่ตรงกับความเจ็บปวดของข้อ



กาเครื่องหมาย **X** ลงในวงกลม หน้าข้อที่ตรงกับความเจ็บปวดข้อที่เป็นอยู่มากที่สุด

- 1. ไม่เจ็บปวดเลย
- 2. เจ็บปวดบ้าง
- 3. เจ็บปวดปานกลาง
- 4. เจ็บปวดค่อนข้างมาก
- 5. เจ็บปวดมากที่สุด

การเครื่องหมาย **X** ลงในวงกลม หน้าข้อที่ตรงกับสภาพทั่วไปทั้งหมด ของโรคข้อเสื่อม

- 1. ดีมาก
- 2. ดี
- 3. พอใช้
- 4. แย่
- 5. แย่มาก

## ภาคผนวก ง

แบบประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ผู้ตรวจ  
(Global Assessment By the investigator)

HN.....รหัส.....นัดครั้งที่.....

คุณหมอยังต้องการทราบว่า ท่านมีอาการปวด มาก-น้อย แค่ไหน จากโรคข้อเสื่อมที่เป็นอยู่

ความเจ็บปวดข้อ จากโรคที่เป็นอยู่ มีมาก-น้อย ในช่วง 48 ชั่วโมงที่ผ่านมา

กาเครื่องหมาย **X** ลงบนเส้นข้างล่างนี้ ที่ตรงกับความเจ็บปวดของข้อ



กาเครื่องหมาย **X** ลงในวงกลม หน้าข้อที่ตรงกับความเจ็บปวดข้อที่เป็นอยู่มากที่สุด

- 1. ไม่เจ็บปวดเลย
- 2. เจ็บปวดบ้าง
- 3. เจ็บปวดปานกลาง
- 4. เจ็บปวดค่อนข้างมาก
- 5. เจ็บปวดมากที่สุด

กาเครื่องหมาย **X** ลงในวงกลม หน้าข้อที่ตรงกับสภาพทั่วไปทั้งหมด ของโรคข้อเสื่อม

- 1. ดีมาก
- 2. ดี
- 3. พอใช้
- 4. แย่
- 5. แย่มาก



## ภาคผนวก จ

**แบบสอบถามประเมินสุขภาพ  
( Modified WOMAC Scale for Knee Pain )**

**WOMAC** ( The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index ) เป็นเครื่องมือที่ใช้ประเมินสภาวะผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม (Osteoarthritis) ของข้อเข่าและสะโพก เริ่มใช้ในปี 1986 โดย Bellamy N, Buchanan WW.<sup>26</sup> โดยให้คะแนน 0-5 คะแนน (0 = ไม่มีอาการเลย ถึง 5= อาการรุนแรงมากที่สุด) 24 ข้อดังต่อไปนี้

การประเมินสภาวะสุขภาพ : คำถามต่อไปนี้จะบ่งชี้ความรุนแรงของความเจ็บปวดที่เกิดจากการเสื่อมของกระดูกและข้อที่สนใจศึกษา กรุณาบอกความรุนแรงของความเจ็บปวด อาการข้อขัดตึง และความยากลำบากของการทำกิจกรรมทางกายภาพที่เกิดขึ้นภายใน **48 ชั่วโมงที่ผ่านมา**

**อาการปวด (Pain) 5 ข้อ**

- |  |  |
|--|--|
| 1. ขณะเดินบนพื้นราบ (Walking)            | 20. ลุกเข้า – ออกห้องน้ำ (Getting on / off bath) |
| 2. ขณะเดินขึ้นลงบันได (Stair climbing)   | 21. นั่ง (Sitting)                               |
| 3. ขณะนอนบนเตียงในตอนกลางคืน (Nocturnal) | 22. ลุกเข้าออกจากส้วม (Getting on / off toilet)  |
| 4. ขณะลุกนั่ง (Rest)                     | 23. งานบ้านหนัก (Heavy domestic duties)          |
| 5. ขณะยีนลงน้ำหนัก (Weight bearing)      | 24. งานบ้านเบา (Light domestic duties)           |

**อาการข้อตึงข้อ (Stiffness) 2 ข้อ**

6. เมื่อตื่นนอนตอนเช้า (Morning stiffness)
7. ขณะเปลี่ยนอิริยาบถระหว่างวัน (นั่ง นอน พักผ่อน) (Stiffness occurring later in the day)

**ระดับความยากในการทำกิจกรรมต่าง ๆ****(Physical function) 17 ข้อ**

8. เดินลงบันได (Descending stairs)
9. เดินขึ้นบันได (Ascending stairs)
10. ลุกยืนจากท่านั่ง (Rising from sitting)
11. ขณะยืน (Standing)
12. ก้มตัว (Bending to floor)
13. เดินบนพื้นราบ (Walking on flat)
14. ขึ้น – ลงรถ (Getting in / out car)
15. ไปเดินซื้อของ (Going shopping)
16. ใส่ถุงเท้าหรือสวมถุงน่อง (Putting on socks)
17. ลุกจากเตียง (Rising from bed)
18. ถอดถุงเท้าหรือถุงน่อง (Taking off socks)
19. นอนบนเตียง (Lying in bed)

## Modified WOMAC Scale

## ส่วนที่ 1

## ความรุนแรงของความเจ็บปวด

## ภายใน 48 ชม.ที่ผ่านมา

1.ขณะเดินบนพื้นราบ ค่ะแน่น.....(0-5 ค่ะแน่น)	
ไม่มีอาการปวด	= 0
เดินแล้วเจ็บแต่ไม่เขยก	= 1
เดินแล้วเจ็บและเขยก	= 2
เดินแล้วเจ็บและเขยกต้องใช้เครื่องพยุงเข้า	= 3
เดินแล้วเจ็บและเขยกต้องใช้เครื่องพยุงเข้า	= 4
ร่วมกับเครื่องช่วยเดินเดินไม่ได้	= 5

2.ขณะเดินขึ้นลงบันไดคะแนน.....(0-5คะแนน)	
ไม่มีอาการปวด	=0
ปวดเฉพาะขึ้นหรือลง	=1
ปวดทั้งขึ้นและลง	=2
ต้องการเครื่องพยุงเข้าเฉพาะขึ้นหรือลง	=3
ต้องการเครื่องพยุงเข้าทั้งขึ้นและลง	=4
ขึ้นลงบันไดไม่ได้	=5

3.ขณะนอนบนเตียงในตอนกลางคืน	
คะแนน.....(0-5 ค่ะแน่น)	
ไม่มีอาการปวด	= 0
ปวดขณะงอหรือเหยียดเข้า	= 1
ปวดทั้งขณะงอและเหยียดเข้า	= 2
ปวดขณะพลิกตัวข้างใดข้างหนึ่ง	= 3
ปวดขณะพลิกตัวทั้งสองข้าง	= 4
ปวดขณะนอนเฉย ๆ	= 5

4.ขณะลุกนั่ง ค่ะแนน.....(0-5 ค่ะแนน)	
ไม่มีอาการปวด	= 0
ปวดขณะนั่งลง	= 1
ปวดขณะลุกขึ้น	= 2
ปวดขณะลงนั่งและลุกขึ้น	= 3
ต้องเกาะหรือดึงตัวขึ้น	= 4
ไม่สามารถลงนั่งหรือลุกขึ้นเองได้	= 5

5.ขณะยืนลงน้ำหนัก ค่ะแนน.....(0-5 ค่ะแนน)	
ไม่มีอาการปวด	= 0
ปวดขณะยืนลงน้ำหนัก 2 ขา แต่พอทนต์ได้ตลอด	= 1
ปวดขณะยืนลงน้ำหนัก 2 ขา แต่ทนต์ได้ชั่วครู่	= 2
ปวดทันที ยืนลงน้ำหนักไม่ได้เต็มที่แต่ไม่ต้องมี	
เครื่องช่วยพยุง	=3
ปวดทันที ต้องมีเครื่องช่วยพยุง	=4
ยืนลงน้ำหนักไม่ได้เลย	=5

## ส่วนที่ 2

## อาการขัดตึงข้อ ภายใน 48 ชม.ที่ผ่านมา

6.เมื่อตื่นนอนตอนเช้า ค่ะแนน.....(0-5 ค่ะแนน)	
ไม่มีอาการข้อขัดตึง	=0
ข้อขัดตึงขณะงอหรือเหยียดเข้าเต็มที่	=1
ข้อขัดตึงขณะงอและเหยียดเข้าเต็มที่	=2
ข้อขัดตึง < 50 % ของพิสัยข้อ	=3
ข้อขัดตึง > 50% ของพิสัยข้อ	=4
มีอาการข้อขัดตึงอย่างรุนแรง	=5
7.ขณะเปลี่ยนอิริยาบถระหว่างวัน	
(นั่ง นอน พักผ่อน) ค่ะแนน.....(0-5 ค่ะแนน)	
ไม่มีอาการข้อขัดตึง	=0
ข้อขัดตึงขณะงอหรือเหยียดเข้าเต็มที่	=1
ข้อขัดตึงขณะงอหรือเหยียดเข้าเต็มที่	=2
ข้อขัดตึง < 50 % ของพิสัยข้อ	=3
ข้อขัดตึง > 50% ของพิสัยข้อ	=4
มีอาการข้อขัดตึงอย่างรุนแรง	=5

ส่วนที่ 3

ระดับความยากลำบากในการทำกิจกรรมต่าง ๆ  
ภายใน 48 ชม.ที่ผ่านมา

8.เดินลงบันได ค่ะแนนน.....(0-5 ค่ะแนนน)		12.ก้มตัว ค่ะแนนน.....(0-5ค่ะแนนน)	
ไม่มีความลำบาก	=0	ไม่มีความลำบาก	=0
เดินลงอย่างปกติแต่ช้ากว่าธรรมดา	=1	ก้มตัวเข้าตรงแต่ไม่สุด	=1
เดินลงที่ลุกขึ้น	=2	ก้มตัวได้สุดแต่ต้องงอเข่า	=2
เดินลงที่ลุกขึ้นแต่ต้องใช้เครื่องพยุงเข่า	=3	ต้องงอเข่าแต่ก้มได้ไม่สุด	=3
เดินลงที่ลุกขึ้นโดยมีเครื่องพยุงเข่าพร้อมเครื่องช่วยเดิน	=4	เวลาก้มต้องงอเข่าและต้องเกาะ	=4
ลำบากมาก ทั้งที่มีเครื่องพยุงและเครื่องช่วยเดิน	=5	ก้มไม่ได้เลย	=5
9.เดินขึ้นบันได ค่ะแนนน.....(0-5 ค่ะแนนน)		13.เดินบนพื้นราบ ค่ะแนนน.....(0-5 ค่ะแนนน)	
ไม่มีความลำบาก	=0	ไม่มีความลำบาก	=0
เดินขึ้นอย่างปกติแต่ช้ากว่าธรรมดา	=1	เดินก้าวปกติแต่เจ็บเข่า	=1
เดินขึ้นที่ลุกขึ้น	=2	เดินต้องเขย่ง	=2
เดินขึ้นที่ลุกขึ้นแต่ต้องใช้เครื่องพยุงเข่า	=3	เดินด้วยไม้เท้า	=3
เดินขึ้นที่ลุกขึ้นโดยมีเครื่องพยุงเข่าพร้อมเครื่องช่วยเดิน	=4	เดินด้วยไม้ค้ำยันหรือเครื่องช่วยเดิน	=4
ลำบากมาก ทั้งที่มีเครื่องพยุงและเครื่องช่วยเดิน	=5	เดินไม่ได้เลย	=5
10.ลุกยืนจากท่านั่ง ค่ะแนนน.....(0-5 ค่ะแนนน)		14.ขึ้น –ลงรถ ค่ะแนนน.....(0-5 ค่ะแนนน)	
ไม่มีความลำบาก	=0	ไม่มีความลำบาก	=0
สามารถลุกขึ้นช้า ๆ ได้ด้วยเข่าข้างที่เจ็บ	=1	ขึ้นลงปกติแต่เจ็บข้อเข่า	=1
ต้องอาศัยขาอีกข้างช่วยยัน	=2	ต้องใช้หมุนตัวเข้าออก	=2
ต้องใช้แขนช่วยยัน	=3	ต้องเกาะหรือโหนตัว	=3
ต้องมีคนช่วยจุด	=4	ต้องมีคนพยุงเข้าออก	=4
ลุกไม่ได้เลย	=5	เข้าออกไม่ได้เลย	=5
11.ขณะยืน ค่ะแนนน.....(0-5 ค่ะแนนน)		15.ไปเดินซื้อของ ค่ะแนนน..... (0-5 ค่ะแนนน)	
ไม่มีความลำบาก	=0	ไม่มีความลำบาก	=0
ยืนลงน้ำหนักด้วยขาข้างเดียวได้แต่เจ็บ	=1	ต้องพักเป็นระยะ	=1
ต้องยืนลงน้ำหนัก 2 ขาพร้อมกัน	=2	ต้องใช้ไม้เท้า	=2
ต้องใช้เครื่องพยุงเข่า	=3	ต้องใช้ไม้ค้ำยันหรือเครื่องช่วยเดิน	=3
ต้องใช้เครื่องช่วยเดิน	=4	ต้องนั่งรถเข็น	=4
ยืนไม่ได้	=5	ไปไม่ได้เลย	=5

16.ใส่ถุงเท้าหรือสวมถุงน่อง		ลุกขึ้นลุกลงไม่ได้เลย	=5
คะแนน.....(0-5 คะแนน)		21.นั่ง คะแนน.....(0-5 คะแนน)	
ไม่มีความลำบาก	=0	ไม่มีความลำบาก	=0
สามารถยืนใส่ได้แต่ทำด้วยความลำบาก	=1	นั่งปกติได้แต่ต้องขยับขาตลอดเวลา	=1
ต้องนั่งใส่	=2	นั่งต้องเหยียดขาหรืองอขาข้างที่ปวด	=2
นั่งใส่ด้วยความลำบาก	=3	ขณะนั่งต้องใช้เครื่องช่วยพยุงเข้า	=3
นั่งใส่ต้องมีคนช่วยใส่	=4	ขณะนั่งต้องใช้เครื่องพยุงเข้าและที่รองใต้เข้า	=4
ต้องนอนให้คนช่วยใส่	=5	นั่งไม่ได้เลย	=5
17.ลุกจากเตียง คะแนน.....(0-5 คะแนน)		22.ลุกเข้าออกจากส้วม	
ไม่มีความลำบาก	=0	คะแนน.....(0-5 คะแนน)	
ลุกขึ้นแล้วเข้าเหยียดได้แต่ตึงเจ็บ	=1	ไม่มีความลำบาก	=0
ลุกขึ้นแล้วเหยียดเข้าไม่ได้	=2	ทั้งตัวหรือลุกขึ้นช้า ๆ	=1
ลุกในขณะที่เข่าอับที่ขอบเตียงก่อนยืน	=3	ลุกขึ้นลุกลงด้วยขาข้างเดียว	=2
ลุกจากเตียงในท่านอนคว่ำ	=4	ลุกขึ้นลุกลงต้องเกาะ	=3
ลุกไม่ได้เลย	=5	ลุกขึ้นลุกลงต้องมีคนช่วย	=4
18.ถอดถุงเท้าหรือถุงน่องคะแนน.....(0-5		ลุกขึ้นลงไม่ได้	=5
คะแนน)		23.งานบ้านหนัก คะแนน.....(0-5 คะแนน)	
ไม่มีความลำบาก	=0	ไม่มีความลำบาก	=0
สามารถยืนถอดได้แต่ทำด้วยความลำบาก	=1	ยืนทำงานได้	=1
ต้องนั่งถอด	=2	ยืนทำงานต้องเกาะหรือพิง	=2
นั่งถอดด้วยความลำบาก	=3	ต้องนั่งทำงาน	=3
นั่งถอดแต่ต้องมีคนช่วย	=4	นั่งทำงานได้เฉพาะอย่าง	=4
ต้องนอนให้คนช่วยถอด	=5	ทำงานหนักไม่ได้เลย	=5
19.นอนบนเตียง คะแนน.....(0-5 คะแนน)		24.งานบ้านเบา ๆ คะแนน.....(0-5 คะแนน)	
ไม่มีความลำบาก	=0	ไม่มีความลำบาก	=0
นอนหงายเหยียดเข้าได้ตรง	=1	ยืนทำงานได้	=1
ต้องนอนตะแคงงอขา	=2	ยืนทำงานต้องใช้เครื่องพยุงเข้า	=2
นอนตะแคงทับขาที่ปวดไม่ได้	=3	ต้องนั่งทำงาน	=3
พลิกตัวแล้วปวด	=4	นั่งทำงานได้เฉพาะอย่าง	=4
นอนไม่ได้เลย	=5	ทำงานไม่ได้เลย	=5
20.ลุกเข้า – ออกเตียง คะแนน.....(0-5 คะแนน)			
ไม่มีความลำบาก	=0		
ทั้งตัวหรือลุกขึ้นช้า ๆ	=1		
ยังลุกขึ้นลงด้วยขาข้างเดียวได้	=2		
ลุกขึ้นลุกลงต้องเกาะ	=3		
ลุกขึ้นลุกลงต้องมีคนมาช่วย	=4		

## ภาคผนวก จ

## แบบประเมินเวลาที่ใช้ในการเดิน 50 ฟุตและการขึ้นลงบันได

HN.....รหัส.....นัดครั้งที่.....

ระยะเวลาที่ใช้	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8	Visit 9	Visit 10
การเดินระยะทาง 50 ฟุต										
การเดินขึ้นลง บันได										

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



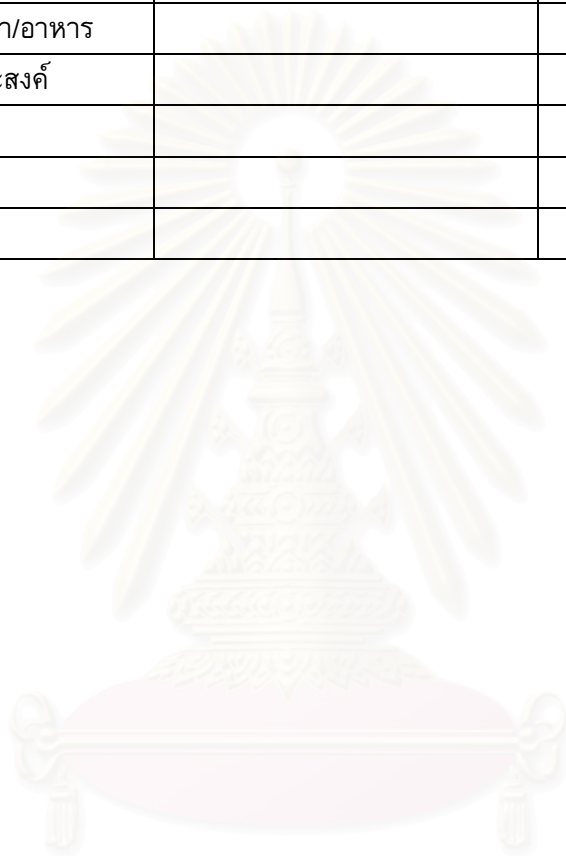
## ภาคผนวก ซ

## แบบบันทึกการให้คำปรึกษาแก่ผู้ป่วย

HN.....รหัส.....นัดครั้งที่.....

หัวข้อ	สัปดาห์ที่ __	สัปดาห์ที่ __
<b>ข้อมูลเกี่ยวกับโรค</b>		
1. ความหมายของโรค		
2. สาเหตุของโรค		
3. อาการของโรค		
4. การรักษา		
อาการของโรคขณะนี้เป็นอย่าง อย่างไร		
ปัญหาที่พบ		
การแก้ไข		
ผลการแก้ไข		
<b>การปฏิบัติตัว</b>		
1. การกินอาหาร		
2. การพักผ่อน/คลายเครียด		
3. การพักผ่อน/ระวังการใช้ข้อ		
4. การบริหารข้อ/ออกกำลังกาย		
5. การปฏิบัติกิจวัตรประจำวัน		
ปัญหาที่พบ		
การแก้ไข		
ผลการแก้ไข		

<u>การรับประทานยา</u>		
1. จำนวนยาที่ได้รับทั้งหมด		
2. ข้อบ่งใช้ของยา		
3. วิธีการรับประทานยา		
4. ลืมรับประทานยา		
5. รับประทานยาอื่น ๆ ร่วมด้วย		
6. อันตรกิริยากับยา/อาหาร		
7. อาการไม่พึงประสงค์		
ปัญหาที่พบ		
การแก้ไข		
ผลการแก้ไข		



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาคผนวก ฉ  
แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากยา  
ตามเกณฑ์ Naranjo's algorithm

HN.....รหัส.....อายุ.....ปี เบอร์โทรศัพท์.....  
อาการที่สงสัย.....ในสัปดาห์ที่..... (...../...../.....) ยาที่สงสัย.....

คำถาม	ใช่	ไม่ใช่	ไม่ทราบ	คะแนน
1.เคยมีรายงานที่สรุปแน่นอนถึงอาการเช่นนี้จากยานี้มาก่อน	+1	0	0	
2.อาการไม่พึงประสงค์นั้นเกิดขึ้นภายหลังผู้ป่วยได้รับยาที่สงสัยนั้น	+2	-1	0	
3.อาการไม่พึงประสงค์นั้นบรรเทาลงเมื่อหยุดยาที่สงสัยหรือเมื่อมีการให้ specific antagonist	+1	0	0	
4. อาการไม่พึงประสงค์นั้นกลับเป็นซ้ำเมื่อใช้ยานั้นอีก	+2	-1	0	
5. อาจมีสาเหตุอื่นนอกเหนือจากยาที่สงสัย ซึ่งเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยมีอาการไม่พึงประสงค์นั้น	-1	+2	0	
6.เมื่อทดลองให้ยาหลอก (placebo) แก่ผู้ป่วย อาการไม่พึงประสงค์นั้นหายไปหรือไม่	-1	+1	0	
7.มีการวัดระดับยาในเลือดหรือใน body fluid อื่นและค่าดังกล่าวแสดงถึงระดับที่เป็นพิษ	+1	0	0	
8.อาการไม่พึงประสงค์นั้นรุนแรงเมื่อมีการเพิ่มขนาดยา และ/หรืออาการไม่พึงประสงค์นั้นลดความรุนแรงลงเมื่อลดขนาดยาลง	+1	0	0	
9.ผู้ป่วยเคยแสดงอาการไม่พึงประสงค์เช่นนี้มาก่อนในอดีตเมื่อใช้ยาที่สงสัยหรือเมื่อใช้ยาที่คล้ายกัน	+1	0	0	
10.สามารถยืนยันอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวได้ด้วย objective evidence บางอย่าง	+1	0	0	

คะแนนรวม > 9 = definite 1-4 = possible  
5-8 = probable < 0 = doubtful หรือ unlikely

อาการที่สงสัย..... จากยา ..... มีคะแนนรวม .....  
อยู่ในระดับ.....

## ภาคผนวก ญ

เอกสารแสดงรายละเอียดเกี่ยวกับงานวิจัย และ  
ใบยินยอมสำหรับผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัย

HN.....ชื่อ-สกุล.....

อายุ.....ปีเบอร์โทรศัพท์ที่ติดต่อได้.....

**ชื่อโครงการวิจัย:** การเปรียบเทียบประสิทธิผลของกลูโคซามีน ซัลเฟต ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ และกรดไฮยาลูโรนิก ชนิดฉีดเข้าข้อ เมื่อใช้เดี่ยวหรือใช้ร่วมกันในการรักษาโรคข้อเสื่อมที่โรงพยาบาลราชวิถี

## บทนำ

โรคข้อเสื่อม เป็นโรคข้อที่พบบ่อยที่สุดในคนสูงอายุ พบอุบัติการณ์สูงขึ้นเมื่ออายุมากขึ้น เพศหญิงมีโอกาสเกิดโรคข้อเข่าเสื่อมมากกว่าเพศชาย ประชากรไทย 100 คน พบโรคนี้ได้ประมาณ 11 คน แม้ว่าในปัจจุบันนี้ยังไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด อย่างไรก็ตาม เชื่อว่าโรคนี้เกิดจากความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับข้อต่อ โดยมีการทำลายของกระดูกอ่อนมากกว่าการสร้าง นอกจากนี้ผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมยังมีการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติความยืดหยุ่นและความหนืดของน้ำไขข้อส่งผลให้กระดูกอ่อนผิวข้อต้องรับน้ำหนักมากขึ้นและรับบาดเจ็บได้ง่ายขึ้น อาการที่สำคัญที่เกิดขึ้น คือ ปวดข้อ ส่งผลให้ความสามารถในการทำงานของผู้ป่วยลดลง การรักษาโรคข้อเสื่อม ประกอบด้วย การรักษาด้วยยา และการรักษาโดยไม่ใช้ยา เช่น การลดน้ำหนัก โดยมีจุดประสงค์หลักเพื่อบรรเทาอาการปวด ทำให้ผู้ป่วยสามารถมีการเคลื่อนไหว และใช้ข้อทำงานได้ดีขึ้น

การรักษาด้วยยาเพื่อบรรเทาอาการปวดและอักเสบในโรคข้อเสื่อม ได้แก่ ยาพาราเซตามอล ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ยากลุ่มดั่งกล่าวมีผลบรรเทาอาการปวดได้ดีแต่ไม่มีผลต่อการปรับเปลี่ยนโครงสร้างของข้อ นอกจากนี้การใช้ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์กลุ่มเดิม ๆ ที่ใช้ทั่วไป อาจก่อให้เกิดอาการระคายเคืองต่อกระเพาะอาหาร และผลแทรกซ้อนต่อไต อีกด้วย

กลูโคซามีน ซัลเฟต ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ เป็นยากลุ่มระงับปวดที่ออกฤทธิ์ช้าและสามารถปรับเปลี่ยนโครงสร้างข้อโดยยามีผลต่อการสร้างกระดูกอ่อนมีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่ทำลายกระดูกอ่อน และ ลดอาการอักเสบในข้ออักเสบ ยาสามารถออกฤทธิ์ระงับปวดและบรรเทาอาการปวดขัดตึงได้ แต่ออกฤทธิ์ได้ช้า

ยากรดไฮยาลูโรนิก ชนิดฉีดเข้าข้อเป็น Glycoaminoglycan ที่สร้างจากเซลล์กระดูกอ่อน เซลล์เยื่อข้อ และเซลล์ไฟโบรบลาสต์ ซึ่งโดยปกติน้ำไขข้อและกระดูกอ่อนผิวข้อจะมี Hyaluronic acid เป็นสารประกอบหลักโดยจะซึมผ่านกระดูกอ่อนผิวข้อและแทรกอยู่ระหว่างช่องว่างระหว่างเซลล์ ยาดังกล่าวมีการใช้อย่างกว้างขวางในยุโรป โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อใช้ทดแทนน้ำไขข้อของผู้ป่วยที่สูญเสียความยืดหยุ่น เพื่อให้คงการทำงานของน้ำไขข้อในคุณสมบัติความยืดหยุ่น และความหนืดของน้ำไขข้อ จึงทำหน้าที่เป็นสารหล่อลื่นขณะที่ข้อมีการเคลื่อนไหวช้า ๆ และทำหน้าที่ช่วยรับน้ำหนัก ในขณะที่ข้อมีการเคลื่อนไหวเร็ว ๆ ทำให้ผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมมีอาการดีขึ้นในแง่การปวด และทำให้อาการความเคลื่อนไหวมากขึ้น โดยผลของยายังคงอยู่ต่อไปอีกเป็นเวลาหลายสัปดาห์ นอกจากนี้ยัง

มีคุณสมบัติลดการอักเสบ อีกด้วย เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาชี้ว่าทั้งสองกลุ่มร่วมกันและด้วยกลไกการออกฤทธิ์ของยาที่แตกต่างกัน การใช้ยาร่วมกันจึงน่าจะเกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วยเพื่อให้ผู้ป่วยมีอาการปวดจากโรคข้อเสื่อมน้อยที่สุดและสามารถเพิ่มการทำงานของข้อได้ดี เพื่อมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ดังนั้นเพื่อเป็นอีกทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ผู้ป่วยสูงอายุที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดแผลในกระเพาะอาหารจากยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ และผู้ป่วยข้อเสื่อมที่สมควรได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อแต่มีโรคอื่นภาวะแทรกซ้อนในระบบอื่นทำให้ไม่เหมาะสมกับการผ่าตัด ก็มีผลให้อาการข้อเสื่อมทุเลาลงได้

อย่างไรก็ดีเพื่อเป็นการศึกษาถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยจากการใช้ยาไกลูโคซามีน ซัลเฟต ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อและยากรดไฮยาลูโรนิก ชนิดฉีดเข้าข้อในผู้ป่วยไทยโรคข้อเสื่อมงานวิจัยดังกล่าวจะสามารถนำไปใช้ประโยชน์ได้ในทางเวชปฏิบัติ เพื่อเป็นทางเลือกใหม่ที่จะลดปริมาณการใช้ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์และช่วยชะลอระยะเวลาในการผ่าตัดเปลี่ยนข้อ จึงทำงานวิจัยนี้ขึ้น

ท่านได้ถูกรับเชิญให้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เนื่องจากทางคณะผู้วิจัยเห็นว่าท่านอาจจะเป็นผู้หนึ่งที่ได้รับประโยชน์จากการวิจัยในครั้งนี้

#### วัตถุประสงค์ของการวิจัย

วัตถุประสงค์ของการวิจัยนี้เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและอาการไม่พึงประสงค์ของยาไกลูโคซามีน ซัลเฟต ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ยากรดไฮยาลูโรนิก ชนิดฉีดเข้าข้อ เมื่อใช้เดี่ยวหรือใช้ร่วมกันในการรักษาโรคข้อเสื่อม

#### สถานที่ทำการวิจัย

คลินิกโรคข้อและโรคภูมิแพ้ หน่วยงานโรคข้อและภูมิแพ้ กลุ่มงานอายุรศาสตร์ ชั้น 6 อาคารสิรินทรโรงพยาบาลราชวิถี

#### จะเกิดอะไรขึ้นกับท่านบ้าง

1. ถ้าท่านตกลงที่จะเข้าร่วมการวิจัยนี้ แพทย์จะตรวจว่าท่านมีความเหมาะสมที่จะเข้าร่วมการวิจัยนี้หรือไม่ ในการนี้ท่านจะได้รับการตรวจร่างกายอย่างละเอียดรวมทั้งการตรวจเลือดการทำงานของตับไต และการตรวจปัสสาวะ หรือโดยวิธีอื่น ๆ ตามที่แพทย์เห็นสมควร
2. ท่านจะได้รับการรักษาด้วยยาต่าง ๆ ดังต่อไปนี้
  - (1) ยาระงับอาการปวดที่ออกฤทธิ์ช้าและปรับเปลี่ยนโครงสร้างข้อ ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ สัปดาห์ละ 1 ครั้ง เป็นระยะเวลา 5 สัปดาห์
  - (2) ยาที่มีคุณสมบัติเป็นสารหล่อลื่นภายในข้อ ฉีดเข้าข้อ สัปดาห์ละ 1 ครั้ง เป็นระยะเวลา 5 สัปดาห์
  - (3) ยาพาราเซตามอล 500 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 1-2 เม็ด เวลาปวด ทุก 4-6 ชั่วโมง
3. ท่านจะได้รับการติดตามผลการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเป็นเวลาที่ทั้งหมด 8 ครั้งดังรายละเอียดในตารางตั้งแต่สัปดาห์แรกหลังได้รับยาและหลังจากนั้นทุก 1 สัปดาห์ จนครบ 5 สัปดาห์และหลังจากนั้นทุก 4 สัปดาห์ จนครบ 25 สัปดาห์ ดังนั้นท่านจะต้องมาพบแพทย์ตามนัดที่คลินิกโรคข้อและภูมิแพ้ทุกสัปดาห์ที่ 0, 1, 2, 3, 4, 5, 9, 13 และ 25 จึงเสร็จสิ้นการวิจัย

4. ท่านจะได้รับความรู้และการให้คำปรึกษาเกี่ยวกับโรคข้อเสื่อมการใช้ยา และการปฏิบัติตัวอย่างถูกต้องจากเภสัชกรผู้วิจัยในสัปดาห์แรก จากนั้นเภสัชกรจะทบทวนความรู้และให้คำแนะนำคำปรึกษาแก่ท่านอีกครั้งในสัปดาห์สุดท้าย

ตารางแสดงรายละเอียดในการติดตามผลการวิจัย

สัปดาห์	การติดตามผลการรักษา					การติดตามความร่วมมือในการใช้ยา	การให้คำปรึกษา	ติดตามอาการไม่พึงประสงค์
	ตรวจเข้า	เจาะเลือดและตรวจปัสสาวะ	เวลาที่ใช้เดิน 50 ฟุต	ประเมินสุขภาพ	ประเมินสภาวะทั่วไป			
สัปดาห์ 0	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
สัปดาห์ 1	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓
สัปดาห์ 2	✓	-	✓	✓	✓	✓	-	✓
สัปดาห์ 3	✓	-	✓	✓	✓	✓	-	✓
สัปดาห์ 4	✓	-	✓	✓	✓	✓	-	✓
สัปดาห์ 5	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓
สัปดาห์ 9	✓	-	✓	✓	✓	✓	-	✓
สัปดาห์ 13	✓	-	✓	✓	✓	✓	-	✓
สัปดาห์ 25	✓	-	✓	✓	✓	✓	-	✓

ท่านจะต้องปฏิบัติตัวอย่างใดในระหว่างที่เข้าร่วมการวิจัย

- มาพบแพทย์ตามนัดอย่างต่อเนื่องอีกในสัปดาห์ที่ 1, 2, 3, 4, 5, 9, 13 และ 25 ที่คลินิกโรคข้อและภูมิแพ้ ชั้น 6 อาคารสิรินธร โรงพยาบาลราชวิถี(ถ้าท่านมีธุระหรือไม่สามารถมาพบแพทย์ตามนัดได้ กรุณาแจ้งเภสัชกรผู้วิจัยล่วงหน้าอย่างน้อย 1 สัปดาห์)
- ปฏิบัติตามคำแนะนำของแพทย์ เภสัชกร และรับประทานยาตามกำหนดอย่างเคร่งครัด

3. ท่านไม่ควรซื้อยารับประทานเอง หรือรับประทานยาอื่น ๆ นอกเหนือจากที่ได้รับ รวมถึงยาสมุนไพร ยาหม้อ ยาลูกกลอน และยาชุด เป็นต้น
4. เมื่อท่านมีอาการหรือความผิดปกติทางร่างกายเกิดขึ้น ควรปรึกษาแพทย์ หรือเภสัชกรผู้วิจัย
5. หากท่านมีข้อสงสัย กรุณาติดต่อแพทย์หรือเภสัชกรผู้วิจัย

#### ผลข้างเคียงที่อาจจะได้รับมีอะไรบ้าง

การวิจัยย่อมมีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้บ้าง ซึ่งท่านสามารถถอนตัวออกจากการศึกษาได้ตลอดเวลา การออกจากการศึกษาของท่านจะไม่ส่งผลกระทบต่อการรักษาพยาบาลที่ท่านพึงได้รับจากแพทย์ผู้ทำการวิจัยและจากโรงพยาบาลแห่งนี้

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเกลือโครมาตินชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ที่พบ ได้แก่ อาการระคายเคืองและอาการปวด บริเวณที่ฉีดยา อาการปวดมักจะหายไปภายใน 1-2 วันหลังจากฉีดยา อาการคลื่นไส้ อาเจียน และที่พบได้บ้าง ได้แก่ ผื่นคัน

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้กรดไฮยาลูโรนิก ชนิดฉีดเข้าข้อที่พบ ได้แก่ อาการระคายเคืองและอาการปวด บริเวณที่ฉีดยา แต่อาการปวดมักจะหายไปภายใน 1-2 วันหลังจากฉีดยานอกจากนั้น อาจเกิดการติดเชื้อจากการที่ต้องฉีดยาเข้าช่องข้อ หากท่านเกิดอาการผิดปกติทางร่างกายใด ๆ ท่านควรปรึกษาแพทย์หรือติดต่อเภสัชกรผู้วิจัยทันที และเช่นเดียวกันหากท่านมีความกังวลเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ใด ๆ ท่านควรซักถามจากเภสัชกรผู้วิจัยหรือแพทย์ผู้รักษาโดยตรง

#### ท่านจะได้รับประโยชน์อะไรบ้าง

ประโยชน์ที่เด่นชัด คือ ท่านจะได้รับการรักษาซึ่งผู้วิจัยเห็นว่าเป็นประโยชน์ต่อตัวท่านมากที่สุด นอกจากนี้ท่านจะได้รับความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับเรื่องโรค การใช้ยา และการปฏิบัติตัวอย่างถูกต้องทำให้ท่านรู้สึกดีขึ้น และมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นด้วย ซึ่งจะเป็นประโยชน์แก่ท่านต่อไป

ในการทำวิจัยครั้งนี้ท่านไม่จำเป็นต้องเสียค่าใช้จ่ายใดๆทั้งสิ้น นอกเหนือไปจากค่ารักษาพยาบาลของท่านตามปกติ

#### การเก็บรักษาข้อมูลของผู้ป่วยไว้เป็นความลับ

ในระหว่างการวิจัยท่านจะถูกระบุโดยรหัสแทนชื่อผู้ป่วย และ HN ของผู้ป่วย ข้อมูลเกี่ยวกับตัวท่าน จะไม่ถูกเปิดเผยหากมีการตีพิมพ์เผยแพร่ผลการวิจัยในที่สาธารณะ ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านจะถูกเก็บรักษาไว้เป็นความลับและจะถูกเก็บไว้ที่โรงพยาบาล

#### ใครที่ท่านสามารถติดต่อได้

หากท่านต้องการทราบรายละเอียดเพิ่มเติมเกี่ยวกับการวิจัยนี้หรือเมื่อท่านมีข้อสงสัยในระหว่างการวิจัย กรุณาติดต่อ

เภสัชกรหญิง ศิริพร เตชะ

เบอร์โทรศัพท์ 0-9159-8679

แพทย์หญิง ทศนีย์ กิตอำนวยพงษ์

คลินิกโรคข้อและภูมิแพ้

เบอร์โทรศัพท์ 02-2246-0052 ต่อ 3622,

0-9477-3258

หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมการศึกษาการเปรียบเทียบประสิทธิผลของกลูโคซามีน  
ซัลเฟตชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ และกรดไฮยาลูโรนิก ชนิดฉีดเข้าข้อเมื่อใช้เดี่ยวหรือใช้ร่วมกันใน  
การรักษาโรคข้อเข่าเสื่อมโรงพยาบาลราชวิถี

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า (นาย/นาง/นางสาว).....นามสกุล.....อายุ.....ปี  
ผู้ซึ่งได้ลงลายมือชื่อทำหนังสือนี้ ได้รับการอธิบายจากเภสัชกรผู้วิจัยให้เข้าใจถึงรายละเอียดของ  
โครงการวิจัยเรื่องการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของยากลูโคซามีน ซัลเฟต ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ  
และกรดไฮยาลูโรนิก ชนิดฉีดเข้าข้อ เมื่อใช้เดี่ยวหรือใช้ร่วมกันในการรักษาโรคข้อเสื่อม ข้าพเจ้าจะได้รับความ  
สะดวกจากคณะผู้วิจัยดังนี้ ไม่ต้องจ่ายเงินค่ายา และได้รับการตรวจรักษาโดยมีต่องรอคิว

หากข้าพเจ้ามีข้อสงสัยประการใดหรือเมื่อเกิดผลข้างเคียงจากการวิจัยขึ้น ข้าพเจ้าจะติดต่อกับ  
แพทย์หญิง ทศนีย์ กิตอำนาญพงษ์ ได้ที่ หน่วยโรคข้อและภูมิแพ้ กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาล  
ราชวิถี โทร.0-2246-0052 ต่อ 3622

หากข้าพเจ้าได้รับผลข้างเคียงจากการวิจัยข้าพเจ้าจะได้รับการปฏิบัติหรือการชดเชยดังนี้ ได้รับการ  
การตรวจและรักษาพยาบาลโดยไม่คิดมูลค่า จนกระทั่งหายเป็นปกติหรือพ้นขีดอันตราย

หากผู้วิจัยมีข้อมูลเพิ่มเติมทั้งด้านประโยชน์และโทษที่เกี่ยวข้องกับการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะแจ้งให้  
ข้าพเจ้าทราบอย่างรวดเร็วโดยไม่ปิดบัง

ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะขอการเข้าร่วมการวิจัยโดยมีต่องแจ้งให้ทราบล่วงหน้าโดยการงดการเข้า  
ร่วมการวิจัยนี้จะไม่มีผลกระทบต่อการได้รับบริการหรือการรักษาที่ข้าพเจ้าจะได้รับแต่ประการใด

ข้าพเจ้าได้ทราบจากผู้วิจัยว่าจะไม่เปิดเผยข้อมูลหรือผลการวิจัยของข้าพเจ้าเป็นรายบุคคลต่อ  
สาธารณชน

ข้าพเจ้าได้รับทราบและได้ซักถามผู้วิจัยจนหมดข้อสงสัยโดยตลอดแล้วและยินดีเข้าร่วมในการ  
วิจัยจึงได้ลงลายมือชื่อไว้เป็นหลักฐานต่อหน้าพยาน

ลงชื่อ.....ผู้ยินยอมหรือผู้แทน  
โดยชอบธรรม (.....)

ลงชื่อ.....หัวหน้าโครงการวิจัย  
( แพทย์หญิงทศนีย์ กิตอำนาญพงษ์ )

ลงชื่อ.....ผู้ทำการวิจัย  
( เภสัชกรหญิงศิริพร เตชะ )

ลงชื่อ.....พยาน  
(.....)

หมายเหตุ ในกรณีที่มิมีปัญหาหรือข้อสงสัยสามารถติดต่อได้ที่

ภ.ญ. ศิริพร เตชะ ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โทร:0-2218-8403 , 0-9159-8679  
แพทย์หญิง ทศนีย์ กิตอำนาญพงษ์ กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี โทร:0-2246-0052 ต่อ 3622 , 0-9477-3258

## ภาคผนวก ก

สมุดบันทึกจำนวนเม็ดยาแก้ปวดที่ต้องรับประทาน

HN.....ชื่อ-สกุล.....

อายุ.....ปีเบอร์โทรศัพท์ที่ติดต่อได้.....

สัปดาห์ที่	วัน / เดือน / ปี	เวลา	วิธีรับประทาน	จำนวนเม็ดยา แก้ปวดที่ต้อง รับประทาน	หมายเหตุ
1					
2					
3					
4					
5					
9					
13					
25					

## ภาคผนวก ก

### ความหมายของโรคข้อเสื่อม

โรคข้อเสื่อม เป็นความผิดปกติที่เกิดกับกระดูกอ่อนซึ่งปกติจะทำหน้าที่ปกคลุมปลายกระดูกที่มาประกอบเป็นข้อ ทำหน้าที่เป็นแผ่นกันกระเทือนเพื่อป้องกันการเสียดสีเวลาเคลื่อนไหว ข้อกระดูก 2 ข้างจะถูกยึดโดยเส้นเอ็น ภายในข้อจะมีเยื่อข้อซึ่งจะสร้างน้ำหล่อเลี้ยงข้อทำให้สามารถเคลื่อนไหวข้อได้สะดวกและเรียบง่าย ข้อที่เสื่อมจะมีการทำลายกระดูกอ่อนผิวของกระดูกจะขรุขระ บางส่วนจะแตกออกจนปลายกระดูกชนกันทำให้เกิดความเจ็บปวดเวลาเคลื่อนไหวข้อต่อนั้น ๆ โรคข้อเสื่อมมักเกิดขึ้นในข้อที่รับน้ำหนักมาก ได้แก่ ข้อเข่า ข้อสะโพก และกระดูกสันหลัง เมื่อผิวกระดูกอ่อนถูกทำลายมากขึ้น ก็จะมีการอักเสบของเยื่อข้อ มีการสร้างน้ำมากขึ้น จึงทำให้เคลื่อนไหวข้อลำบาก นอกจากนั้นข้อเข่าที่เสื่อมนี้ถ้าปล่อยทิ้งไว้ก็จะมีกระดูกมาพอก แพทย์บางท่านเรียกว่า กระดูกงอก บางครั้งกระดูกที่พอกจะหลุดเข้าไปขัดอยู่ในข้อเข่า ทำให้เจ็บปวดมาก และเคลื่อนไหวไม่สะดวก

### สาเหตุของโรคข้อเสื่อม

- 1) กรรมพันธุ์ พบว่าบางรายมีกระดูกอ่อนที่ผิดปกติมาแต่กำเนิด พบมากที่บริเวณข้อนิ้วมือในผู้ป่วยหญิง
- 2) การบาดเจ็บ ผู้ที่เป็นนักกีฬาหรืออุบัติเหตุบางอย่างอาจทำให้เกิดโรคข้อเสื่อมได้
- 3) ขาโก่ง จะทำให้น้ำหนักลงไปที่ด้านใดด้านหนึ่ง ทำให้กระดูกอ่อนด้านที่รับน้ำหนักมากเสื่อมเร็วกว่าธรรมดา
- 4) น้ำหนักตัวมากหรืออ้วนมากจะทำให้ข้อเข่า ข้อสะโพก ข้อสันหลังต้องรับน้ำหนักมากกว่าปกติทำให้ข้อเสื่อมเร็วกว่าปกติ
- 5) อิริยาบถต่าง ๆ ผู้มีอาชีพเกี่ยวกับการยืนนาน ๆ หรือแบกหาม
- 6) กล้ามเนื้อบริเวณข้อต่อไม่แข็งแรง จะทำให้ข้อเสื่อมมากขึ้น
- 7) ผู้สูงอายุ ความเสื่อมของกระดูกอ่อนจะค่อยเป็นค่อยไป ใช้เวลานาน จึงมักเกิดอาการของข้อเสื่อมชัดเจนเมื่ออายุมากขึ้น
- 8) เพศ เพศหญิงจะมีโอกาสเกิดโรคข้อเสื่อมมากกว่าเพศชาย 2 เท่าตัว

### อาการของโรคข้อเสื่อม

ผู้ป่วยบางคนอาการที่เกิดจะค่อยเป็นค่อยไปใช้เวลาหลายปีบางราย อาจไม่มีอาการภาพถ่ายทางรังสี โดยเริ่มต้นจากการมีอาการปวด ขัด เวลาเคลื่อนไหวข้อ ข้อเสื่อมเกิดได้กับทุกข้อ แต่มักเกิดกับข้อที่รับน้ำหนักมาก ได้แก่ข้อสะโพก ข้อเข่า ข้อนิ้วเท้า และข้อสันหลังเอว ข้อนิ้วมือ โดยสรุปผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมมีอาการดังนี้

1. อาการปวด โดยเฉพาะเวลาเคลื่อนไหวข้อหรือเวลาลงน้ำหนัก ถ้าเป็นมากจะปวดตอนกลางคืน
2. อาการข้อแข็งเคลื่อนไหวลำบาก
3. อาการบวมที่ข้อ ข้อเสื่อมอาจเกิดร่วมกับการอักเสบ มีการผลิตน้ำในข้อมากขึ้น
4. เสียงดังในข้อโดยเฉพาะข้อเข่า เกิดจากการขัดกันของกระดูกที่มาพอก
5. ข้อผิดรูปเกิดความพิการ เข่าโก่ง



6. กล้ามเนื้อรอบ ๆ ข้อที่เสื่อมจะลีบลง เนื่องจากผู้ป่วยพยายามหลีกเลี่ยงการใช้ข้อที่มีอาการปวด

#### การวินิจฉัยโรคข้อเสื่อม

- 1) อาการและการตรวจร่างกายของผู้ป่วย ผู้ป่วยมักมีอายุมากกว่า 40 ปี มีน้ำหนักมากอาจพบขาโก่ง น้ำในข้อเข่า มีเสียงดังเวลาเคลื่อนไหวเข่า
- 2) การเจาะน้ำจากข้อเข่าไปตรวจ เพื่อแยกว่าไม่ได้เป็นข้ออักเสบจากโรคเกาต์หรือเกาต์เทียม
- 3) การตรวจเลือด ไม่ใช่สิ่งจำเป็นในการวินิจฉัยโรคข้อเสื่อม
- 4) การตรวจทางรังสี พบว่าช่องระหว่างกระดูกจะแคบลงและมีกระดูกพอก

#### การรักษาโรคข้อเสื่อม

การรักษาด้วยยา มียาหลายชนิดที่ช่วยลดอาการปวดอักเสบทำให้อาการปวดน้อยลงได้แก่ ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ทำให้ลดอาการบวม ลดอาการปวดและขัด ยาดังกล่าวอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงเกิดแผลในกระเพาะอาหาร ถ้าปวดไม่มากควรใช้ยาพาราเซตามอล เม็ดละ 500 มก. วันละ 3-4 เวลา จะปลอดภัยกว่า

#### ยากลุ่มใหม่

กลุ่มยาลดอาการปวดและมีคุณสมบัติในการยับยั้งการทำลายกระดูกอ่อนและกระตุ้นการซ่อมแซมกระดูกอ่อนส่วนที่เสื่อม เรียกว่า Disease Modifying Osteo Arthritis Drugs ชื่อย่อ DMOAD คือกลุ่มยาที่มุ่งหวังจะไปเปลี่ยนแปลงการเกิดกระบวนการเกิดของข้อเสื่อม อาจมีผลดีในการยับยั้งการทำลายกระดูกอ่อนและมีฤทธิ์กระตุ้นการซ่อมแซมกระดูกอ่อนของข้อเข่าที่เริ่มเสื่อม ราคาขายค่อนข้างแพงและต้องใช้ระยะยาว สำหรับยารับประทาน กลูโคซามีน ซัลเฟต (Glucosamine sulfate) ที่มีผลกระตุ้นกระดูกอ่อนให้สร้างสารที่เป็นส่วนประกอบสำคัญของกระดูกอ่อน สำหรับผู้ที่แพ้อาหารทะเล อาจจะมีโอกาสแพ้ยากลุ่มนี้ เพราะผลิตจาก ไคติน จากเปลือกของปู หรือผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานที่มีระดับน้ำตาลสูงมาก อาจต้องระวังระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นได้

น้ำเลี้ยงข้อเทียม (Viscosupplement) เป็นสารเพิ่มความยืดหยุ่น เข้าไปในข้อที่เสื่อมช่วยลดข้ออักเสบให้เคลื่อนไหวดีขึ้น และอาจจะชะลอการดำเนินในการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าออกไป

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาว ศิริพร เตชะ เกิดวันที่ 23 กันยายน 2519 ภูมิลำเนาอยู่ที่จังหวัดลำพูน สำเร็จการศึกษา  
ระดับปริญญาตรี เกษศาสตรบัณฑิต จากคณะเกษตรศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ในปีการศึกษา  
2542 และเข้าศึกษาต่อหลักสูตรเกษตรศาสตรมหาบัณฑิต ที่คณะเกษตรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์  
มหาวิทยาลัย ปีการศึกษา 2545 ปัจจุบันทำงานรับราชการตำแหน่ง เกษษกร 4 ฝ่ายเกษตรกรรม  
โรงพยาบาลศรีสังวาลย์ อำเภอเมือง จังหวัดแม่ฮ่องสอน



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย