Mylan
Better Health for a Better World

MasterOrtho คุยกันเรื่องข้อ

October 21st, 2019 Royal Cliff Hotels Group

Moderator:

Prof.Weerachai Kosuwon
Department of Orthopaedics,
Faculty of Medicine, Khon Kaen University

Speaker:

Assoc.Prof.Sattaya Rojanasthien
Department of Orthopaedics,
Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital

Speaker:

Dr.Chavarin Amarase
Department of Orthopaedics,
King Chulalongkorn Memorial Hospital

Prof.Weerachai Kosuwon

กลไกการเกิดโรคข้อเสื่อมมีความเกี่ยวเนื่องจากหลายส่วน ทั้ง articular cartilage, synovial membrane และ subchondral bone ซึ่งเซลล์ chondrocyte ที่อยู่บนกระดูกอ่อนมี oxygen tension ต่ำ แบ่งตัวน้อยมาก มีเลือดมาเลี้ยงค่อนข้างน้อย แต่มีความทนต่อ stress ที่เกิดขึ้นบนตัวได้ การดูแลผู้ป่วยที่มีปัญหาเรื่องโรคข้อเสื่อม ต้องอาศัยยาที่จะช่วย cartilage matrix precursor คือยาในกลุ่ม glucosamine sulfate, chondroitin sulfate และ hyaluronic acid ซึ่งแก่นสำคัญในการรักษาผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมคือ การวินิจฉัยและเริ่มการรักษาที่เร็ว เลือกการรักษาที่ได้ผลดีและปลอดภัยในระยะยาว จะเป็นการรักษาที่เหมาะสมที่สุด เพื่อที่จะช่วยบรรเทาอาการปวด เพิ่มความสามารถในการใช้งานของผู้ป่วย และเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมได้

Treatment of Osteoarthritis: Patent Crystalline Glucosamine Sulfate

Assoc.Prof.Sattaya Rojanasthien

กระดูกอ่อนผิวข้อ (articular cartilage) เป็นตำแหน่งที่ไม่มีเลือดมาเลี้ยง แต่ได้รับสารอาหารมาจาก synovial fluid ส่วนประกอบที่สำคัญของกระดูกอ่อนผิวข้อ คือ

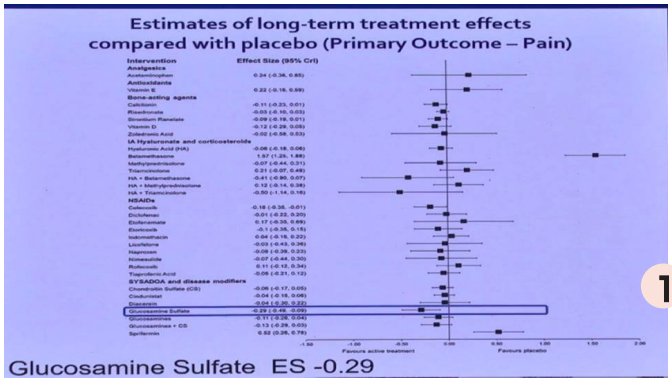
- Chondrocyte มีเพียงร้อยละ 0.4-2 เท่านั้น แต่มีหน้าที่สำคัญสำหรับ homeostasis ของกระดูกอ่อนผิวข้อ
- Extracellular matrix ร้อยละ 20-30 มีความสำคัญสำหรับ mechanical property
- น้ำ ร้อยละ 65-80 เป็นตัวนำสารอาหารมาสู่ cell บนกระดูกอ่อนผิวข้อ

Homeostasis ของกระดูกอ่อนผิวข้อจะมีทั้งการสร้างและการทำลาย ในส่วนของการทำลายจะมี mediator ที่สำคัญคือ IL-1 และ TNF โรคข้อเข่าเสื่อมแบ่ง classification ของกระดูกอ่อนตามลักษณะที่พบ ในระยะที่ 1 พบลักษณะกระดูกอ่อนที่บวมและนิ่มลง ในระยะที่ 2 พบ fibrillation ในระยะที่ 3 พบ fissuring และในระยะที่ 4 หรือระยะสุดท้ายคือ eburnation กระดูกอ่อนผิวข้อหายไป เหลือแต่เพียงกระดูกแข็ง โรคข้อเข่าเสื่อมเป็นโรคที่พบได้บ่อยทั่วโลก มี burden สูง มีผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมทั่วโลกประมาณ 250 ล้านคน หรือร้อยละ 3.8 ของประชากรโลก ปัญหาสำคัญคือ อาการปวด ข้อติด และนำไปสู่ความสามารถในการใช้งานที่ลดลงและคุณภาพชีวิตที่แย่ลง

ตำแหน่งที่พบโรคข้อเสื่อมได้บ่อย ได้แก่ ข้อเข่า ข้อสะโพก ข้อปลายนิ้วมือ ข้อเท้า นิ้วเท้า และกระดูกสันหลัง ปัจจุบันมีแนวทางในการดูแลรักษาโรคข้อเสื่อมจากหลายสมาคมในระดับนานาชาติ ซึ่งในแต่ละแนวทางอาจมีส่วนที่ไม่สอดคล้องกัน เนื่องมาจากหลายปัจจัย ซึ่งรวมถึงสภาวะทางเศรษฐกิจ และคุณภาพชีวิตของแต่ละประเทศนั้น ๆ ด้วย จากแนวทางการรักษาโรคข้อเสื่อมของ ESCEO ในปี ค.ศ. 2014 แนะนำเรื่องการใช้ glocosamine sulfate ว่าควรใช้ชนิดที่มีคุณภาพในมาตรฐานของยาเป็น first line treatment ข้อดีของ ESCEO guideline คือ มีการแนะนำแบบเป็นขั้นตอนเริ่มตั้งแต่วิธีการรักษาแบบที่ไม่ใช้ยาและใช้ยาในขั้นตอนแรก

แนะนำให้ใช้ยาแก้ปวดชนิดแรกเป็น paracetamol หรือใช้ SYSADOA (glucosamine sulfate และ/หรือ chondroitin sulfate) แบบต่อเนื่องร่วมกับ topical NSAIDs เพื่อช่วยบรรเทาอาการปวด ในขั้นตอนที่ 2 คือ การใช้ NSAIDs เพื่อบรรเทาอาการปวด ในขั้นตอนที่ 3 คือ การใช้ยากลุ่ม opioid เพื่อบรรเทาอาการปวด และขั้นตอนที่ 4 หรือขั้นตอนสุดท้ายคือ การผ่าตัด

คำถามที่สำคัญและถูกกล่าวถึงบ่อย ๆ คือ patent Crystalline Glucosamine Sulfate (pCGS) ช่วยบรรเทาอาการปวดในระยะยาวหรือไม่ จากการศึกษา network meta-analysis ในปี ค.ศ. 2018 รวบรวมข้อมูลจาก randomized controlled trial และคัดเลือกเฉพาะการศึกษาที่ได้มาตรฐานทั้งหมด 47 รายงานจากกว่า 8,000 รายงาน ประเมินในด้านอาการปวดที่ลดลง การใช้งานข้อที่ดีขึ้น และการชะลอการเสื่อมของผิวข้อ โดย pharmacological intervention ที่พิจารณารวมถึงยาแก้ปวดทุกกลุ่ม, ยากลุ่ม anti-resorptive agent, ยาฉีดเข้าข้อทั้ง hyaluronic acid และสเตียรอยด์ และยาในกลุ่ม SYSADOA ระยะเวลาในการศึกษาอยู่ในช่วง 1-4 ปี พบว่ามีเพียง glucosamine sulfate ที่ช่วยบรรเทาอาการปวดในระยะยาวได้ โดยมี effect size -0.29 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ยารับประทานและยาฉีดชนิดอื่น ๆ ไม่ช่วยบรรเทาอาการปวดในระยะยาวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้ง NSAIDs, paracetamol, SYSADOA ชนิดอื่น หรือแม้กระทั่งยาฉีดเข้าข้อ **(ภาพที่ 1)** และในด้านการใช้งานข้อก็ได้ผลในลักษณะเดียวกันคือมีเพียง glucosamine sulfate ที่ช่วยเพิ่มการใช้งานของข้อในระยะยาวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในด้านการชะลอการเสื่อมของผิวข้อมีเพียง glucosamine sulfate, chondroitin sulfate และ strontium ranelate ที่ช่วยได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



1

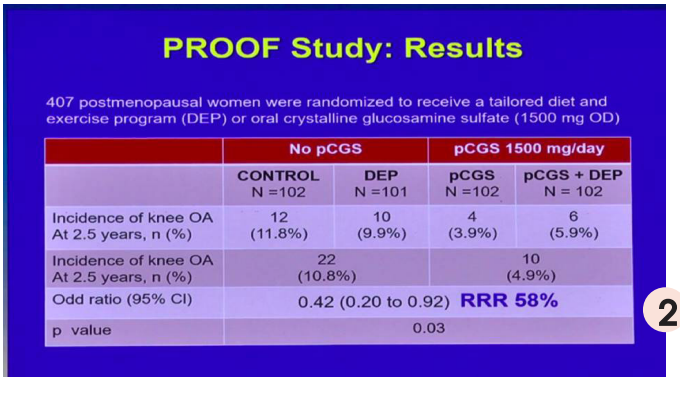
จากผลการศึกษาต่าง ๆ เกี่ยวกับการชะลอการเสื่อมของผิวข้อจึงนำมาสู่การศึกษาเพื่อประเมินประสิทธิภาพของยา pCGS ในการช่วยลดการผ่าตัดเปลี่ยนข้อในปี ค.ศ. 2008 พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ pCGS ต่อเนื่องเป็นเวลามากกว่า 12 เดือนจนถึงเวลา 3 ปี หลังจากหยุดยาประมาณ 5 ปี มีอัตราการผ่าตัดเปลี่ยนข้อลดลงร้อยละ 57 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ placebo

จากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า IL-1β มีผลในcatabolic pathway ของ chondrocyte คือกระตุ้น gene expression ของ MMP-3 และ ADAM-TS5 เพื่อสลายผิวข้อ ซึ่ง glucosamine sulfate ที่มีระดับความเข้มข้นสูงกว่า 10 μmol/L ขึ้นไปจะช่วยยับยั้งกลไกการตอบสนองของ IL-1β นี้ เมื่อเปรียบเทียบระหว่างโครงสร้างของ pCGS ที่เป็นเกลือ hydrochloride และ glucosamine sulfate ในรูปแบบของ generic ที่เป็นเกลือ sodium sulfate จะพบว่าโครงสร้างของยาที่แตกต่างกันจะส่งผลต่อระดับของ glucosamine sulfate ในเลือดที่ steady state โดยกลุ่มที่เป็น generic จะมีระดับของ glucosamine sulfate เพียง 2.7 μmol/L และมี half life เพียง 3.3 ชั่วโมง ในขณะที่ pCGS จะมีระดับอยู่ที่ 8.9 μmol/L ซึ่งนับว่าใกล้เคียง 10 และมี half life นานถึง 15 ชั่วโมง ดังนั้น ผลการรักษาที่ได้จึงแตกต่างกันระหว่าง pCGS และ glucosamine sulfate ที่เป็น generic

การศึกษา stratified meta-analysis ในปี ค.ศ. 2014 เปรียบเทียบระหว่าง glucosamine sulfate ในรูปแบบ pCGS กับ glucosamine sulfate ชนิดอื่นที่เป็น generic ในด้านการบรรเทาอาการปวดของโรคข้อเข่าเสื่อมทั้งระยะสั้นและระยะยาวพบว่า pCGS ช่วยบรรเทาอาการปวดได้ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี effect size -0.27 ในขณะที่ generic ไม่มีผลในการบรรเทาอาการปวดอย่างมีนัยสำคัญ

การศึกษา PEGASUS study ที่สนับสนุนโดยรัฐบาลของประเทศฝรั่งเศสเพื่อประเมินประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการปวดของ pCGS ว่าจะสามารถลดอัตราการใช้ NSAIDs ที่เป็น rescue medication ได้หรือไม่ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมที่ได้รับ pCGS มีอัตราการใช้ NSAIDs ลดลงร้อยละ 36 โดยกลุ่มผู้ที่ได้รับ pCGS นานกว่า 4 เดือนมีอัตราการใช้ลดลงถึงร้อยละ 48 ดังนั้น การได้รับ pCGS ที่นานมากพอก็จะมีประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการปวดได้ดี

การศึกษาสำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดข้อเข่าเสื่อมคือ ผู้ป่วยอายุมากในช่วง 50-60 ปี และมีน้ำหนักตัวมาก BMI มากกว่า 27 kg/m^2 พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ pCGS



2

มีอัตราการเกิดโรคข้อเข่าเสื่อมร้อยละ 4.9 ในขณะที่กลุ่มผู้ที่เป็น control ได้รับการคุมอาหารและออกกำลังกาย มีอัตราการเกิดโรคข้อเข่าเสื่อมร้อยละ 10.8 ดังนั้น pCGS ช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดโรคข้อเข่าเสื่อมได้ร้อยละ 58 (OR 0.42) **(ภาพที่ 2)**

ยาแก้ปวดชนิดต่าง ๆ ที่ใช้ในกลุ่มผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมมักมีปัญหาเรื่องผลข้างเคียง ทั้ง paracetamol และ NSAIDs ก็มีผลข้างเคียงในระบบทางเดินอาหารเช่นเดียวกัน ยา topical NSAIDs มีผลข้างเคียงน้อยกว่าเพราะเป็นยาที่ใช้เฉพาะที่ ยาในกลุ่ม opioids มักมีผลข้างเคียงเรื่องท้องผูก ในขณะที่ยา glucosamine sulfate ค่อนข้างปลอดภัย โดยมีผลข้างเคียงไม่แตกต่างจาก placebo

กล่าวโดยสรุป pCGS เป็นยาที่มี bioavailabilty สูงจากการรับประทานในขนาด 1,500 มก./วัน เพียงวันละ 1 ครั้งให้ระดับของยาใน plasma ที่สูงถึง 10 μmol/L ซึ่งมากพอที่จะยับยั้ง gene expression ของ chondrocyte ที่จะหลั่งสารที่ออกมาทำลายผิวข้อ มีประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการปวดระดับปานกลางซึ่งดีกว่า paracetamol และใกล้เคียงกับ NSAIDs สำหรับการใช้ยาในระยะยาวจะช่วยลดความต้องการในการใช้ rescue drug ที่เป็น NSAIDs และช่วยลดค่าใช้จ่ายในการรักษาโรคข้อเสื่อมได้ นอกจากนี้ยังมีผลต่อการชะลอการทำลายผิวข้อ รวมไปจนถึงลดความต้องการผ่าตัดเปลี่ยนข้อถึงแม้จะหยุดยาไปเป็นระยะเวลา 5 ปี ดังนั้น การให้ข้อมูลเกี่ยวกับความแตกต่างระหว่าง pCGS และ generic จึงมีความสำคัญเพื่อเป็นประโยชน์ในการเลือกใช้ยา และให้เกิดประโยชน์สูงสุดในการดูแลรักษาผู้ป่วย

Glucosamine in Reimbursable Knee OA patients: A Real-life Study

Dr.Chavarin Amarase

ในปี พ.ศ. 2554 การรักษาผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมชนิดปฐมภูมิที่ใช้ยาตามการเบิกจ่ายภายใต้เงื่อนไขของกรมบัญชีกลางจะอนุมัติให้ใช้ยาในกลุ่ม SYSADOA ในผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่ม NSAIDs มาแล้วเป็นเวลา 6 สัปดาห์และไม่ได้ผล หรือมีข้อห้ามในการใช้ยา NSAIDs และจะต้องมีภาพถ่ายรังสีเป็นข้อเสื่อมใน grade 2-3 หลังจากนั้นประเมินผลการรักษาที่ 3 เดือน ถ้ามีผลการรักษาที่ดีก็อาจใช้ยาต่อเนื่องจนถึง 6 เดือน และต้องหยุดยาเป็นเวลา 12 สัปดาห์จึงจะพิจารณาเริ่มยาใหม่อีกครั้ง แต่หากการประเมินที่ 3 เดือนพบว่าการรักษาไม่ได้ผลให้หยุดยาและเปลี่ยนวิธีการรักษา ซึ่งในระหว่างที่ใช้ยา SYSADOA อาจใช้ NSAIDs ร่วมด้วยเพื่อช่วยบรรเทาอาการปวดชั่วคราวได้แต่ต้องไม่เกิน 2 สัปดาห์

จากเกณฑ์การเบิกจ่ายยาดังกล่าวนำมาสู่คำถามถึงประสิทธิภาพและวิธีการประเมินผลในการรักษาด้วยยา SYSADOA แบบที่จำกัดเงื่อนไขดังกล่าวข้างต้น จึงทำการศึกษา preliminary report เก็บข้อมูลการใช้ยาในกลุ่มผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมแบบ real-life study ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ รวบรวมข้อมูลจากผู้ป่วยโดยมีหลักการ คือ

- เป็นโรคข้อเข่าเสื่อมชนิดปฐมภูมิ
- ได้รับการรักษาด้วย NSAIDs ภายใน 3 เดือนและไม่ได้ผล หรือมีปัญหาเรื่องแพ้ยา
- อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 56 ปี
- ระหว่างการเก็บข้อมูลจะไม่ใช้ NSAIDs เพื่อไม่ให้เป็น confounding factor ในการบรรเทาอาการปวด
- ประเมินทุก 6 สัปดาห์จนครบ 18 สัปดาห์ และหยุดยาที่ 24 สัปดาห์

ประเมินผลการรักษาจาก

- อาการปวด (subjective pain) ประเมินจาก VAS score 0-10
- Overall functional outcome ประเมินจาก WOMAC และ short form-12 (SF-12) ทั้ง physical component และ mental component
- Performance outcome ประเมินจาก 5 times sit to stand test (5XSST) เพื่อประเมินความสามารถในการลุก-นั่ง งอเข่า และ time up and go test (TUGT) เพื่อประเมินความสามารถในการลุกยืนและเดินในระยะสั้น

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา 100 ราย แต่สามารถเก็บข้อมูลจนครบได้เพียง 57 ราย ผู้ป่วยจะได้รับ pCGS ขนาด 1,500 มก./วัน แบ่งผู้ป่วยย่อยออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ mild OA (KL1), moderate OA (KL2-3) และ severe OA (KL4) ผลการศึกษาพบดังนี้

- VAS ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่ม moderate OA ที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์ และ 18 สัปดาห์
- WOMAC ดีขึ้นที่ 18 สัปดาห์
- SF-12 physical component ในกลุ่ม moderate OA จะดีขึ้นตั้งแต่ 6 สัปดาห์ และ mental component จะดีขึ้นที่ 18 สัปดาห์ในกลุ่ม moderate OA เช่นเดียวกัน
- TUGT ดีขึ้นตั้งแต่ 6 สัปดาห์ แต่ 5XSST จะดีขึ้นช้ากว่าที่ 18 สัปดาห์

ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือ มีผู้ป่วยที่ออกจากการศึกษาค่อนข้างมากถึงร้อยละ 43 และเป็นการศึกษาแบบที่ไม่มี control เป็นตัวเปรียบเทียบ ซึ่งผู้ป่วยอาจจะดีขึ้นด้วยสาเหตุอื่น เช่น การทำ

quadriceps exercise, การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมและให้ความรู้, การควบคุมน้ำหนัก และเป็นการศึกษาระยะสั้น แต่ข้อดีคือเป็นการศึกษาที่มีการประเมินผู้ป่วยก่อนเริ่มการรักษา และเป็นการจำลองสถานการณ์จริง

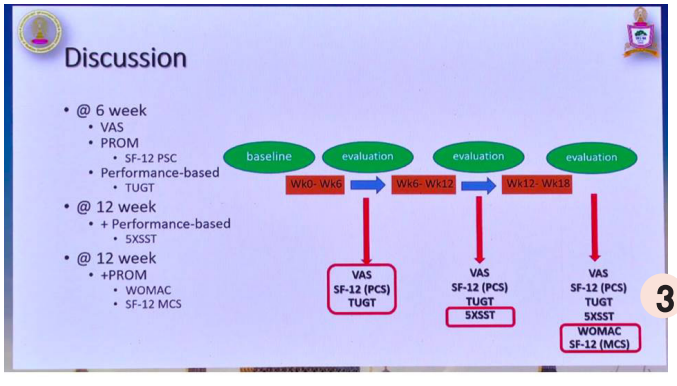
จากผลการศึกษาข้างต้นสรุปได้ว่า การใช้ยา pCGS ในช่วงระยะเวลาดังกล่าวช่วยบรรเทาอาการปวดให้ผู้ป่วยโดยเริ่มเห็นผลที่ 12 สัปดาห์ และทำให้สมรรถภาพของผู้ป่วยดีขึ้นซึ่งเห็นผลได้เร็วกว่าตั้งแต่ที่ 6 สัปดาห์ เมื่อพิจารณาจาก subgroup ของผู้ป่วยจะเห็นว่ากลุ่ม moderate OA จะเห็นผลการรักษาชัดเจนที่สุด โดยดีขึ้นในทุกตัวชี้วัด ในขณะที่กลุ่ม mild และ severe OA ดีขึ้นแค่ในบางตัวชี้วัด ดังนั้น การใช้ยารักษาและประเมินผลการรักษาที่ระยะเวลา 3 เดือนตามเกณฑ์ของกรมบัญชีกลางมีความน่าเชื่อถือ เพราะที่ 3 เดือนจะเริ่มเห็นผลการรักษาแล้ว เช่น อาการปวดที่ลดลง

หลังจากรายงานฉบับแรกที่เป็น preliminary report มีการเก็บข้อมูลเพิ่มเติมเป็นผู้ป่วย 250 ราย แต่ผู้ป่วยที่เก็บข้อมูลจนครบมี 105 ราย (ร้อยละ 42) ผู้ป่วยส่วนมากร้อยละ 60 เป็น moderate OA ผลการศึกษาที่ได้ใกล้เคียงกับฉบับแรก ดังนี้

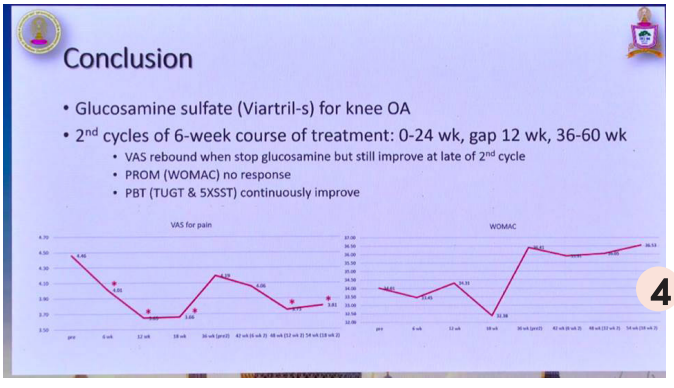
- VAS ลดลงจาก 4.4 เป็น 3.96 แต่มีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่สัปดาห์ที่ 6 และค่อย ๆ ลดลงอีกในเวลาต่อมาจนถึง 3.37 หรือลดลงร้อยละ 24 ที่ 18 สัปดาห์
- WOMAC ดีขึ้นที่ 18 สัปดาห์เช่นเดียวกับการศึกษาฉบับแรก
- SF-12 physical component ในกลุ่ม moderate OA จะดีขึ้นตั้งแต่ 6 สัปดาห์ และดีขึ้นอย่างต่อเนื่อง แต่ mental component จะดีขึ้นที่ 18 สัปดาห์คล้าย ๆ กับ WOMAC
- TUGT ดีขึ้นตั้งแต่ 6 สัปดาห์ และ 5XSST จะดีขึ้นช้ากว่าที่ 12 สัปดาห์ ซึ่งการทำ 5XSST ต้องอาศัยกล้ามเนื้อและแรงที่มากกว่าจึงอาจเป็นเหตุให้เห็นผลได้ช้ากว่า

สรุปผลการศึกษาคือ ผลของ VAS, SF-12 physical component และ TUGT ดีขึ้นค่อนข้างเร็วตั้งแต่ 6 สัปดาห์แรก ส่วน 5XSST ดีขึ้นที่ 12 สัปดาห์ สำหรับ SF-12 mental component และ WOMAC ดีขึ้นที่ 18 สัปดาห์ ดังนั้น จะเห็นได้ว่าทุกตัวชี้วัดดีขึ้นหลังจากผู้ป่วยได้รับยา pCGS เพียงแต่เห็นผลในระยะเวลาที่ไม่เท่ากัน **(ภาพที่ 3)**

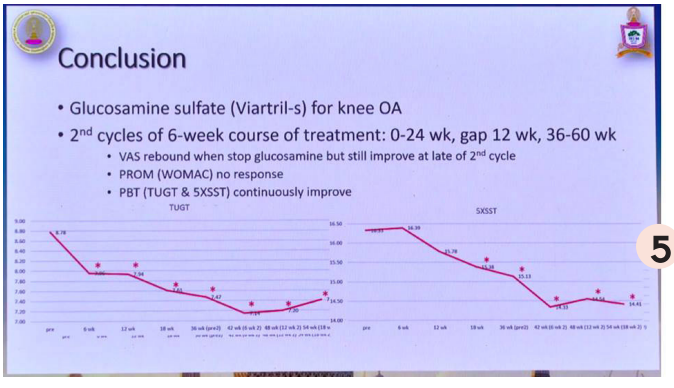
ข้อจำกัดในการใช้ยา SYSADOA โดยกรมบัญชีกลางคือ หลังจากใช้ยาเป็นเวลา 24 สัปดาห์จะต้องหยุดยา 12 สัปดาห์ จึงจะเริ่มใช้ยาใหม่อีกครั้ง ดังนั้น จึงเกิดคำถามว่าช่วงระยะเวลาที่หยุดยาจะมีผลต่อประสิทธิภาพของยาหรือไม่เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยาต่อเนื่อง จึงได้ทำการเก็บข้อมูลต่อซึ่งในระยะนี้มีผู้ป่วยลดลงเหลือเพียง 85 ราย ส่วนหนึ่งของผู้ป่วยที่ออกจากการศึกษาเป็น severe OA ที่ไม่ค่อยเห็นผลจากการรักษา จากการเก็บข้อมูลพบว่าในช่วงระยะที่หยุดยา 12 สัปดาห์ ผู้ป่วยมี VAS สูงขึ้นกว่าช่วงที่รับประทานยาใน 24 สัปดาห์แรก และหลังจากกลับมารับประทานยาใหม่ VAS ก็ลดลงแต่ไม่ดีเท่าเดิม ส่วนค่า WOMAC เพิ่มมากขึ้นหลังจากหยุดยาและไม่ลดลงอีกเลย **(ภาพที่ 4)** ส่วน performance test ทั้ง TUGT และ 5XSST ดีขึ้นถึงแม้ว่าจะมีช่วงที่หยุดยาไป **(ภาพที่ 5)** ดังนั้น การหยุดยาในช่วงระยะเวลา 3 เดือนส่งผลกระทบต่ออาการเจ็บปวด แต่เมื่อเริ่มยาใหม่อาการก็ดีขึ้น แต่ performance ของผู้ป่วยดีขึ้นหลังจากเริ่มการรักษา และยังคงดีต่อเนื่องถึงแม้จะมีช่วงที่หยุดยาไป



3



4



5