



แนวเวชปฏิบัติ เพื่อการวินิจฉัยและการดูแลรักษา โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย ปี พ.ศ. 2557



สารบัญ

คำนำ	4
รายนามคณะกรรมการจัดทำแนวเวชปฏิบัติเพื่อการวินิจฉัยและการดูแลรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์	5
ผู้ร่วมทำประชาพิจารณ์	6
ผลประโยชน์ทับซ้อน (Conflict of interest)	7
สรุปประเด็นสำคัญแนวเวชปฏิบัติเพื่อการวินิจฉัยและการดูแลรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์	9
แผนภูมิแนวเวชปฏิบัติเพื่อการวินิจฉัยและการดูแลรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์	12
ตารางที่ 1 คุณภาพของหลักฐาน (Levels of Evidence)	14
ตารางที่ 2 ระดับของคำแนะนำ (Grades of Recommendation)	15
ตารางที่ 3 เกณฑ์การวินิจฉัยข้ออักเสบรูมาตอยด์ของสมาคมโรคข้อ แห่งประเทศสหรัฐอเมริกาปี ค.ศ. 1987	15
ตารางที่ 4 เกณฑ์การวินิจฉัยข้ออักเสบรูมาตอยด์ของสมาคมโรคข้อ แห่งประเทศสหรัฐอเมริกาและยุโรปปี ค.ศ. 2010	16
ตารางที่ 5 ขนาดยาเริ่มต้น ขนาดยาสูงสุด ขนาดยาที่เพิ่มแต่ละครั้งและระยะเวลา ที่เหมาะสมในการเพิ่มยาด้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค	17
ตารางที่ 6 การตรวจทางห้องปฏิบัติการและตรวจเพิ่มเติมอื่นๆ ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาด้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค ยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์และสเตียรอยด์	17
ตารางที่ 7 การตรวจทางห้องปฏิบัติการและตรวจเพิ่มเติมอื่นๆ เพื่อเฝ้าระวังการเกิดผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยยาด้านรูมาติสซั่ม ที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค ยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์และสเตียรอยด์	17



หลักการและเหตุผล	18
วิธีการพัฒนาแนวเวชปฏิบัติ	19
คำแนะนำที่ 1	22
คำแนะนำที่ 2	23
คำแนะนำที่ 3	23
คำแนะนำที่ 4	25
คำแนะนำที่ 5	27
คำแนะนำที่ 6	31
คำแนะนำที่ 7	33
คำแนะนำที่ 8	33
คำแนะนำที่ 9	34
คำแนะนำที่ 10	37
คำแนะนำที่ 11	38
คำแนะนำที่ 12	39
คำแนะนำที่ 13	39
คำแนะนำที่ 14	40
คำแนะนำที่ 15	40
คำแนะนำที่ 16	41
บทสรุป	43
เอกสารอ้างอิง	44

คำนำ

การจัดทำ “แนวเวชปฏิบัติเพื่อการวินิจฉัยและการดูแลรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์” โดยสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย เกิดขึ้นตามคำริขอของราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย ในการพัฒนา clinical practice guideline (CPG) โดยเน้นกลุ่มโรคที่มีผลกระทบต่อสาธารณสุขระดับชาติ เพื่อให้เป็นแนวทางในการเพิ่มคุณภาพในการดูแลผู้ป่วย ตลอดจนเป็นแนวทางให้สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ และสำนักงานประกันสังคมวางแผนด้านนโยบายการดูแลรักษาผู้ป่วยให้มีคุณภาพชีวิตที่ดี โดยมุ่งเน้นในการลดอัตราการตาย ภาวะทุพพลภาพ รวมไปถึงค่าใช้จ่ายในการรักษา

สมาคมฯ เล็งเห็นว่า โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เป็นโรคที่ยังคงเป็นปัญหาทางด้านสาธารณสุข ทั้งด้านความรุนแรงของโรค ความเร็วรังกที่นำไปสู่ความพิการ และทุพพลภาพหากการรักษาไม่ถูกต้อง การรักษาโรคต้องอาศัยองค์ความรู้จากหลักฐานการศึกษาทางการแพทย์ที่เป็นระบบและเชื่อถือได้ (evidence-based medicine) ผสมผสานกับประสบการณ์ของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคนี้ โดยนำมาประยุกต์ใช้ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยในประเทศไทย แต่เนื่องจากจำนวนอายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่มที่มีอยู่ในประเทศไทยนั้นไม่เพียงพอต่อการดูแลผู้ป่วยที่มีอยู่เป็นจำนวนมาก ดังนั้นจึงจำเป็นต้องได้รับความร่วมมือจากแพทย์ทั่วไป และบุคลากรทางการแพทย์ในสาขาอื่นๆ เช่น ศัลยแพทย์กระดูกและข้อ แพทย์เวชศาสตร์ฟื้นฟู การจัดทำแนวเวชปฏิบัตินี้ จึงเป็นส่วนหนึ่งที่จะช่วยเพิ่มคุณภาพในการดูแลรักษาผู้ป่วย โดยเป็นการให้ข้อมูลแก่บุคลากรทางด้านสาธารณสุขในการตรวจวินิจฉัยให้รวดเร็ว การรักษาผู้ป่วยอย่างครบองค์รวม (holistic approach) รวมถึงการส่งต่อในการรักษา (referring system) ได้อย่างเหมาะสม

แนวเวชปฏิบัตินี้เกิดจากการทุ่มเทและเสียสละอย่างมากของสมาชิกทั้งหลายในสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย โดยทั้งหมดเป็นอายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่มที่ได้ร่วมระดมกำลังในการค้นหาและรวบรวมข้อมูลหลักฐานทางวิชาการอย่างกว้างขวาง เข้าร่วมประชุม อภิปรายและแสดงความคิดเห็นหลายครั้ง จนได้แนวเวชปฏิบัติสำหรับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีความสมบูรณ์ในที่สุด ทั้งนี้เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้เกี่ยวข้อง ทั้งผู้วางนโยบายสาธารณสุข ผู้ให้บริการ และผู้รับบริการ

คณะกรรมการจัดทำแนวเวชปฏิบัติ เพื่อการวินิจฉัยและการดูแลรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

รายชื่อคณะกรรมการกลาง (Steering committee)

- | | |
|-----------------------------------|-----------|
| 1. พญ. ทศนีย์ กิตอำนวยพงษ์ | ประธาน |
| 2. รศ. พญ. ไพจิตร อัสวชนบดี | รองประธาน |
| 3. ศ. นพ. วรวิทย์ เล่าห์เรณู | |
| 4. ผศ. นพ. กิตติ โตเต็มโชคชัยการ | |
| 5. ผศ. พญ. อัจฉรา กุลวิสุทธิ | |
| 6. พญ. บุญจริง ศิริไพฑูรย์ | |
| 7. รศ. พญ. ปวีณา เชี่ยวชาญวิศวกิจ | |
| 8. ผศ. พญ. วันรัชดา คัชมาตย์ | เลขานุการ |

รายชื่อคณะทำงาน (Working group)

- | อาจารย์ที่ปรึกษา | แพทย์ประจำบ้านต่อยอด |
|---|---|
| 1. ผศ. พญ. วันรัชดา คัชมาตย์ (ประธาน) | พญ. ขนจันทร์ เพชรรัตน์
พญ. จูติรัตน์ ภูริหิรัณย์
นพ. พงษ์จิรัชฎ์ ต้นตยาคม |
| 2. นพ. พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน
นพ. รัตตะพล ภัคโชตานนท์ | พญ. ศมนันท์ อินทองคำ
พญ. วียะนุช โลมารัตน์ |
| 3. ผศ. นพ. สิทธิชัย อุกฤษฏชน | พญ. นราวดี ไชยิตเสถียร |
| 4. ผศ. พญ. อรรชนี มหรรฆานุเคราะห์ | พญ. พัชรวรรณ สืบมี
นพ. กิตติกร ดวงคำ |
| 5. รศ. พญ. นันทนา กสิตานนท์ | นพ. กานน จตุรพฤกษ์ |
| 6. พญ. ปริศนัฏร เอื้ออารีวงศ์ | พญ. พรทิพย์ อินทร์พิบูลย์ |
| 7. พญ. ปารวี สุวรรณาลัย | พญ. ภาวินี เหลืองรุ่งโรจน์
พญ. วิมล จังสมบัติศิริ |
| 8. พญ. ทศนีย์ กิตอำนวยพงษ์
ผศ. พญ. กิตติวรรณ สุขเมธกุล | พญ. สิริรัช สิริวิชฌิตรพัณธ์ |
| 9. นพ. พรชัย เดชานุกงษ์ | พญ. วรกานต์ ทิพย์สิงห์ |

รายชื่อสมาชิก (Member)

- | | | |
|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
| พญ. พรชิตา ชัยอำนวย | ผศ. พญ. เอมวลี อารมย์ดี | พญ. พรเพ็ญ อัครวัชรางกูร |
| ผศ. พญ. กนกรัตน์ นันทิรุจ | นพ. ชยวี เมืองจันทร์ | นพ. อภิชาญ ชำนาญเวช |
| นพ. ชัยโรจน์ ชิงสนธิพร | พญ. สุมาภา ชัยอำนวย | พญ. เสาวนีย์ เบญจมานุกูล |
| นพ. ยุทธนา สงวนศักดิ์โกศล | รศ. พญ. ชิงชิง พุเจริญ | พญ. โชติมา ศรศิริวงศ์ |
| พญ. อังคณา นรเศรษฐ์ธาดา | ผศ. พญ. ศุภราภรณ์ วังแก้ว | พญ. ณีรวลัย กระแจจันท์ |
| พญ. จิรภัทร วงศ์ชินศรี | นพ. ปฐพงศ์ โตวิวัฒน์ | พญ. บุษกร ดาราวรรณกุล |
| นพ. สูงชัย อังธารารักษ์ | พญ. ศุภวรรณ ศิริวัฒนกุล | นพ. สิทธิ หงษ์ทรงเกียรติ |

ผู้ร่วมทำประชาพิจารณ์

ราชวิทยาลัยแพทย์เวชศาสตร์ฟื้นฟูแห่งประเทศไทย

ราชวิทยาลัยแพทย์ออร์โธปิดิกส์แห่งประเทศไทย

ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

โรงพยาบาลกาฬสินธุ์

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยมราช จังหวัดสุพรรณบุรี

โรงพยาบาลชุมพรเขตรอุดมศักดิ์

โรงพยาบาลเชียงใหม่ประชานุเคราะห์

โรงพยาบาลตรัง

โรงพยาบาลนครนายก

โรงพยาบาลนครปฐม

โรงพยาบาลนครพนม

โรงพยาบาลน่าน

โรงพยาบาลบางพลี จังหวัดสมุทรปราการ

โรงพยาบาลพะเยา

โรงพยาบาลแม่ระมาด จังหวัดตาก

โรงพยาบาลราชสาส์น จังหวัดฉะเชิงเทรา

โรงพยาบาลเลิดสิน

โรงพยาบาลศูนย์อุดรดิตถ์

โรงพยาบาลสตูล

โรงพยาบาลสมุทรสาคร

โรงพยาบาลสรรพสิทธิ์ประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี

โรงพยาบาลสุรินทร์

โรงพยาบาลหนองคาย

สาธารณสุขจังหวัดนครนายก

สาธารณสุขจังหวัดนครสวรรค์

สาธารณสุขจังหวัดพังงา

สาธารณสุขจังหวัดเพชรบูรณ์

สาธารณสุขจังหวัดภูเก็ต

สาธารณสุขจังหวัดร้อยเอ็ด

สาธารณสุขจังหวัดลพบุรี

สาธารณสุขจังหวัดสุราษฎร์ธานี

สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

สำนักงานมาตรฐานค่าตอบแทนและสวัสดิการรักษายาพยาบาลข้าราชการ กรมบัญชีกลาง

ผลประโยชน์ทับซ้อน (Conflict of interest)

<p>พญ. ทศนี้อย กิตอำนายพงษ์</p>	<p>ได้รับคำตอบแทนเกี่ยวกับงานวิจัยจากบริษัท โรช ไทยแลนด์ จำกัด, บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด และบริษัท โนวาร์ตีส (ประเทศไทย) จำกัด</p>
<p>รศ. พญ. ไพจิตต์ อัครธนบดี</p>	<p>ได้รับคำตอบแทนเกี่ยวกับงานวิจัยจาก บริษัท โรช ไทยแลนด์ จำกัด และบริษัท อีไล ลิลลี่ เอเชีย อิงค์ สาขาประเทศไทย จำกัด</p>
<p>ศ. นพ. วรวิทย์ เลาห์เรณู</p>	<p>ได้รับคำตอบแทนเกี่ยวกับงานวิจัยจากบริษัท เอ็มเอสดี (ประเทศไทย) จำกัด และบริษัท ซาโนฟี-อเวนตีส (ประเทศไทย) จำกัดและได้รับคำตอบแทนจากการเป็นวิทยากรจากบริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด</p>
<p>ผศ. นพ. กิตติ โตเต็มโชคชัยการ</p>	<p>ได้รับคำตอบแทนเกี่ยวกับงานวิจัยจากบริษัท โรช ไทยแลนด์ จำกัด, บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด และบริษัท โนวาร์ตีส จำกัด และได้รับคำตอบแทนจากการเป็นวิทยากรจากบริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด, บริษัท โรช ไทยแลนด์ จำกัด, บริษัท แจนเซน-ชีแลก จำกัด และบริษัท ร็อดต้าฟาร์ม (ประเทศไทย) จำกัด</p>
<p>ผศ. พญ. อัจฉรา กุลวิสุทธิ พญ. บุญจรัส ศิริไพฑูรย์</p>	<p>ได้รับคำตอบแทนเกี่ยวกับงานวิจัยจากบริษัท โรช ไทยแลนด์ จำกัด ได้รับคำตอบแทนเกี่ยวกับงานวิจัยจากบริษัท โรช ไทยแลนด์ จำกัด, บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด, บริษัท โนวาร์ตีส (ประเทศไทย) จำกัด</p>
<p>รศ. พญ. ปวีณา เชี่ยวชาญวิศวกิจ</p>	<p>ได้รับคำตอบแทนเกี่ยวกับงานวิจัยจาก บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด และบริษัท AB Secure จำกัดและได้รับคำตอบแทนจากการเป็นวิทยากรจากบริษัท โรช ไทยแลนด์ จำกัด, บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด, บริษัท แจนเซน-ชีแลก จำกัด</p>
<p>นพ. พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวัน</p>	<p>ได้รับคำตอบแทนเกี่ยวกับงานวิจัยจากบริษัท โรช ไทยแลนด์ จำกัด และบริษัท อีไล ลิลลี่ เอเชีย อิงค์ สาขาประเทศไทย จำกัด และจากการเป็นวิทยากรจาก บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด</p>
<p>ผศ. พญ. วันรัชดา คัชมาตย์</p>	<p>ได้รับคำตอบแทนเกี่ยวกับงานวิจัยจากบริษัท โรช ไทยแลนด์ จำกัด, บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด และบริษัท แอสตรา เซเนก้า (ประเทศไทย) จำกัด และได้รับคำตอบแทนจากการเป็นวิทยากรจากบริษัท โรช ไทยแลนด์ จำกัด, บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด, บริษัท แจนเซน-ชีแลก จำกัด</p>
<p>ผศ. นพ. สิทธิชัย อุกฤษฏชน ผศ. พญ. อรรถนี มหรรฆานุเคราะห์</p>	<p>ได้รับคำตอบแทนเกี่ยวกับงานวิจัยจากบริษัท โรช ไทยแลนด์ จำกัด, บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด และบริษัท แกล็กโซ (ประเทศไทย) จำกัด</p>
<p>รศ. พญ. นันทนา กสิตานนท์</p>	<p>ได้รับคำตอบแทนเกี่ยวกับงานวิจัยจากบริษัท แกล็กโซ (ประเทศไทย) จำกัด และได้รับคำตอบแทนจากการเป็นวิทยากรจากบริษัท โรช ไทยแลนด์ จำกัด, บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด, บริษัท แจนเซน-ชีแลก จำกัด และบริษัท แอสเทลลัส ฟาร์มา (ไทยแลนด์) จำกัด</p>
<p>พญ. ปริฉัตร เอื้ออารีวงศา</p>	<p>ได้รับคำตอบแทนเกี่ยวกับงานวิจัยจากบริษัท แกล็กโซ (ประเทศไทย) จำกัด, บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด และบริษัท โนวาร์ตีส (ประเทศไทย) จำกัด และได้รับคำตอบแทนจากการเป็นวิทยากรจากบริษัท แจนเซน-ชีแลก จำกัด</p>
<p>พญ. ปารวี สุวรรณาลัย</p>	<p>ได้รับคำตอบแทนเกี่ยวกับงานวิจัยจากบริษัท บริษัท Human Genome Science และบริษัท แอสตรา เซเนก้า (ประเทศไทย) จำกัด</p>

ผศ.พญ.กิตติวรรณ สุเมธกุล	ได้รับคำตอบแทนเกี่ยวกับงานวิจัยจากบริษัท โรช ไทยแลนด์ จำกัด, บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด และบริษัท โนวาร์ตีส (ประเทศไทย) จำกัด
นพ.พรชัย เดชานูนงษ์	ได้รับคำตอบแทนเกี่ยวกับงานวิจัยจากบริษัท AB Secure จำกัด และได้รับการสนับสนุนการประชุมจากบริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด
ผศ. พญ. กนกรัตน์ นันทิรุจ	ได้รับคำตอบแทนเกี่ยวกับงานวิจัยจากบริษัท โรช ไทยแลนด์ จำกัด, บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด, บริษัท แจนเซน-ซีแลก จำกัด
นพ. สูงชัย อังธารารักษ์	ได้รับคำตอบแทนเกี่ยวกับงานวิจัยจากบริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด, บริษัท แจนเซน-ซีแลก จำกัด บริษัท โรช ไทยแลนด์ จำกัด บริษัท อีไล ลิลลี่ เอเชีย อิงค์ สาขาประเทศไทย จำกัด และได้รับคำตอบแทนจากการเป็นวิทยากรจากบริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด, บริษัท แจนเซน-ซีแลก จำกัด และบริษัท โรช ไทยแลนด์ จำกัด
พญ. พรเพ็ญ อัครวิฆางกูร	ได้รับคำตอบแทนเกี่ยวกับงานวิจัยจากบริษัท โรช ไทยแลนด์ จำกัด
พญ. สุมาภา ชัยอำนวย	ได้รับคำตอบแทนเกี่ยวกับงานวิจัยจากบริษัท โรช ไทยแลนด์ จำกัด และบริษัท อีไล ลิลลี่ เอเชีย อิงค์ สาขาประเทศไทย จำกัด
รศ.พญ. ชิงชิง พูเจริญ	ได้รับคำตอบแทนเกี่ยวกับงานวิจัยจากบริษัท โรช ไทยแลนด์ จำกัด, บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด และบริษัท แกล็กโซ (ประเทศไทย) จำกัด
พ.ญ. พรจิตา ชัยอำนวย	ไม่มี
นพ. ชัยโรจน์ ชิงสนธิพร	ไม่มี
นพ. ยุทธนา สงวนศักดิ์โกศล	ไม่มี
พญ. อังคณา นรเศรษฐ์ธาดา	ไม่มี
พญ. จิรภัทร วงศ์ชินศรี	ไม่มี
ผศ. พญ. เอมวาลี อารมย์ดี	ไม่มี
นพ. ชยวี เมืองจันทร์	ไม่มี
ผศ. พญ. ศุภราภรณ์ วั่งแก้ว	ไม่มี
นพ. ปฐพงศ์ โตวิวัฒน์	ไม่มี
พญ. ศุภวรรณ ศิริวัฒนกุล	ไม่มี
นพ. อภิชาญ ชำนาญเวช	ไม่มี
พญ. เสาวนีย์ เบญจมานุกูล	ไม่มี
พญ. โชติมา ศรศิริวงศ์	ไม่มี
พญ. ณีรวัลย์ กระแจจันท์	ไม่มี
พญ. บุษกร ดาราวรรณกุล	ไม่มี
นพ. สิทธิ หงษ์ทรงเกียรติ	ไม่มี

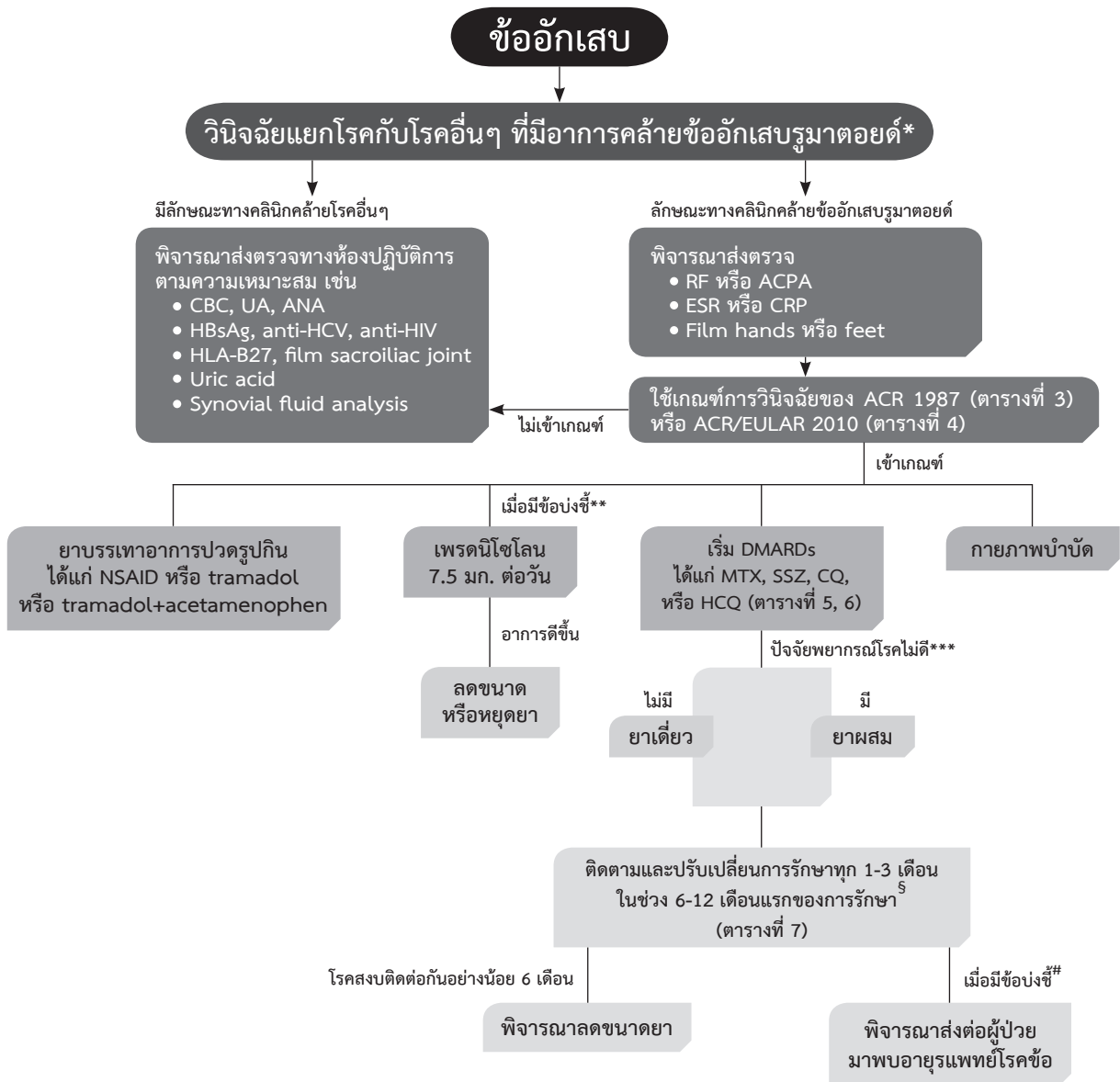
สรุปประเด็นสำคัญ แนวเวชปฏิบัติโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย ปี พ.ศ. 2557

การวินิจฉัยโรค			
คำแนะนำ	คุณภาพ ของหลักฐาน (ตารางที่ 1)	ระดับ ของคำแนะนำ (ตารางที่ 2)	การเห็นพ้อง ต้องกัน
ในการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์สามารถใช้ได้ ทั้งเกณฑ์การวินิจฉัยของ ACR 1987 (ตารางที่ 3) หรือ ACR/EULAR 2010 (ตารางที่ 4)	1	A	94%
ก่อนการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ควรวินิจฉัยแยกโรคอื่น ที่อาจมีลักษณะทางคลินิกคล้ายโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เช่น โรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue disease) หลอดเลือดอักเสบ (vasculitis) ข้ออักเสบ spondyloarthritis ข้ออักเสบจากผลึก (crystal-induced arthritis) ข้อเสื่อม (osteoarthritis) ข้ออักเสบที่เกิดจากมะเร็ง (malignancy-related arthritis) หรือข้ออักเสบที่เกิดจากการติดเชื้อ (infection-related arthritis) เป็นต้น	5	D	100%
การสืบค้นเพิ่มเติมเพื่อสนับสนุนการวินิจฉัยโรคประกอบด้วย <ul style="list-style-type: none"> ● Rheumatoid factor และ/หรือ anti-citrullinated peptide antibodies ● ESR และ/หรือ CRP ● ภาพถ่ายรังสีข้อมือ และ/หรือ เท้า 	1	A	91%
การสืบค้นเพิ่มเติมเพื่อวินิจฉัยแยกโรคให้พิจารณาตามความเหมาะสม	5	D	78%
การรักษาด้วยยา			
ยาแก้ปวดลดการอักเสบของข้อ			
คำแนะนำ	คุณภาพ ของหลักฐาน (ตารางที่ 1)	ระดับ ของคำแนะนำ (ตารางที่ 2)	การเห็นพ้อง ต้องกัน
แนะนำให้ใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ในรูปปรับประทานเพื่อบรรเทาอาการปวด และลดการอักเสบของข้อ	1	B	100%

คำแนะนำ	คุณภาพ ของหลักฐาน (ตารางที่ 1)	ระดับ ของคำแนะนำ (ตารางที่ 2)	การเห็นพ้อง ด้วยกัน
อาจพิจารณาใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์เมื่อ	1	A	100%
● มีข้ออักเสบรุนแรงกล่าวคือมีภาวะทุพพลภาพ จนไม่สามารถประกอบกิจวัตรประจำวันหรือประกอบอาชีพได้	5	D	100%
● ไม่ตอบสนองต่อยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์	5	D	100%
● มีข้อห้ามของการใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ เช่น ไตเสื่อม ตับเสื่อม เป็นต้น	5	D	100%
ขนาดที่แนะนำคือ เพรดนิโซโลน (prednisolone) ขนาดเท่ากับหรือน้อยกว่า 7.5 มิลลิกรัมต่อวัน	2	B	100%
เมื่อผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น ควรพิจารณาหยุดยาหรือลดสเตียรอยด์ลง จนเหลือขนาดต่ำสุด เพื่อหลีกเลี่ยงภาวะแทรกซ้อน	2	B	100%
อาจพิจารณาใช้ยาผสม ترامาดอล (tramadol) ร่วมกับพาราเซตามอล (paracetamol)	2	B	100%
หรือยา ترامาดอลตัวเดียว ระยะสั้นเพื่อลดอาการปวดข้อ	2	C	100%
ยาต้านรูมาติซึมที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค			
คำแนะนำ	คุณภาพ ของหลักฐาน (ตารางที่ 1)	ระดับ ของคำแนะนำ (ตารางที่ 2)	การเห็นพ้อง ด้วยกัน
แนะนำให้เริ่มการรักษาด้วยยาต้านรูมาติซึมที่ปรับเปลี่ยน การดำเนินโรค (DMARDs) ตั้งแต่เริ่มให้การวินิจฉัย	2	B	100%
DMARDs ที่แนะนำให้ใช้ ได้แก่ methotrexate, sulfasalazine, หรือยาต้านมาลาเรีย (chloroquine, hydroxychloroquine) (ตารางที่ 5)	1	A-B	100%
แนะนำให้ตรวจทางห้องปฏิบัติการและตรวจเพิ่มเติมอื่นๆ ก่อนเริ่ม การรักษาตามชนิดยา ได้แก่ ความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด การทำงานของตับและไต จอประสาทตา ภาพรังสีทรวงอก การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี (ตารางที่ 6)	4	C	100%
พิจารณาลดขนาดยาเมื่อโรคเข้าสู่ระยะสงบหรือควบคุมโรคได้	2	B	65%
พิจารณาลดขนาดยาหรือหยุดยาเมื่อเกิดผลข้างเคียง	5	D	100%

การติดตามการรักษา			
คำแนะนำ	คุณภาพ ของหลักฐาน (ตารางที่ 1)	ระดับ ของคำแนะนำ (ตารางที่ 2)	การเห็นพ้อง ต้องกัน
ผู้ป่วยควรได้รับการติดตามการรักษาและปรับยาทุก 1-3 เดือน ในช่วง 6-12 เดือนแรก	2	B	100%
ในการติดตามผลการรักษาแนะนำให้ประเมิน ดังต่อไปนี้ <ul style="list-style-type: none"> ● อาการปวด ● จำนวนข้อบวมและข้อกดเจ็บ ● การประเมินสภาวะของโรคโดยผู้ป่วย ● การประเมินสภาวะของโรคโดยแพทย์ ● ค่าการอักเสบ ได้แก่ ESR หรือ CRP 	1	B	81%
แนะนำให้ตรวจทางห้องปฏิบัติการและตรวจเพิ่มเติมอื่นๆ เพื่อติดตามผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นตามชนิดยา (ตารางที่ 7) ได้แก่ <ul style="list-style-type: none"> ● ความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด การทำงานของตับและไต ทุก 1-3 เดือน ● จอประสาทตา ทุก 1 ปีและเมื่อมีข้อบ่งชี้ ● ภาพถ่ายรังสีทรวงอก ทุก 1 ปีและเมื่อมีข้อบ่งชี้ ● ระดับน้ำตาลในเลือด ทุก 1 ปีและเมื่อมีข้อบ่งชี้ ● ระดับไขมันในเลือด ทุก 1 ปีและเมื่อมีข้อบ่งชี้ 	5	D	100%
การรักษาอื่นๆ			
คำแนะนำ	คุณภาพ ของหลักฐาน (ตารางที่ 1)	ระดับ ของคำแนะนำ (ตารางที่ 2)	การเห็นพ้อง ต้องกัน
ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการสอนการบริหารและการออกกำลังกายข้อ เพื่อฟื้นฟูสมรรถภาพ	1	B	100%
การพิจารณาส่งต่อผู้ป่วย			
คำแนะนำ	คุณภาพ ของหลักฐาน (ตารางที่ 1)	ระดับ ของคำแนะนำ (ตารางที่ 2)	การเห็นพ้อง ต้องกัน
ข้อบ่งชี้ในการส่งผู้ป่วยมารับการรักษากับอายุรแพทย์โรคข้อ <ul style="list-style-type: none"> ● เมื่อแพทย์ไม่แน่ใจในการวินิจฉัยโรค ● ผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนจากตัวโรคหรือมีอาการนอกข้อที่รุนแรง ● ผู้ป่วยที่มีโรคร่วมอื่น ๆ ● ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองหรือตอบสนองไม่ดีต่อการรักษาด้วย DMARDs ขนาดสูงเป็นเวลาอย่างน้อย 3-6 เดือน ● ผู้ป่วยที่ไม่สามารถหยุดคอร์ติโคสเตียรอยด์ได้ภายใน 6-12 เดือน ● ผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา ● ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร 	5	D	100%

ACR; American College of Rheumatology, EULAR; European League Against Rheumatism, ESR; erythrocyte sedimentation rate, CRP; C-reactive protein, DMARDs; disease modifying anti-rheumatic drugs



แผนภูมิแนวเวชปฏิบัติเพื่อการวินิจฉัยและการดูแลรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

CBC; complete blood count, UA; urinalysis, ANA; anti-nuclear antibodies, HBsAg; hepatitis B surface antigen, anti-HCV; anti hepatitis C virus, anti-HIV; anti-human immunodeficiency virus, HLA-B27; human leukocyte antigen B27, RF; rheumatoid factor, ACPA; anti-citrullinated peptide antibodies, ESR; erythrocyte sedimentation rate, CRP; C-reactive protein, ACR; American College of Rheumatology, EULAR; European League Against Rheumatism, NSAIDs; non-steroidal anti-inflammatory drug, DMARDs; disease modifying anti-rheumatic drugs, MTX; methotrexate, SSZ; sulfasalazine, CQ; chloroquine, HCQ; hydroxychloroquine

* โรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue disease) หลอดเลือดอักเสบ (vasculitis) ข้ออักเสบ spondyloarthritis ข้ออักเสบจากผลึก (crystal-induced arthritis) ข้อเสื่อม (osteoarthritis) ข้ออักเสบที่เกิดจากมะเร็ง (malignancy-related arthritis) หรือข้ออักเสบที่เกิดจากการติดเชื้อ (infection-related arthritis) เป็นต้น

** พิจารณาให้สเตียรอยด์ เมื่อมีข้อบ่งชี้ดังต่อไปนี้

- มีข้ออักเสบรุนแรง กล่าวคือ ผู้ป่วยมีภาวะทุพพลภาพจนไม่สามารถประกอบกิจวัตรประจำวันหรือประกอบอาชีพได้
- ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์
- ผู้ป่วยมีข้อห้ามของการใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ เช่น ไตเสื่อม ตับเสื่อม เป็นต้น

*** มีจำนวนข้อบวมที่เกิดจากการอักเสบหลายข้อ (swollen joint)

สมรรถภาพการทำงานของข้อจำกัดมาก

มีอาการนอกข้อ (extra-articular manifestation) เช่น ปุ่มรูมาตอยด์ หลอดเลือดอักเสบ

มีค่าการอักเสบ ได้แก่ ESR หรือ CRP สูง

ตรวจพบ rheumatoid factor หรือ anti-citrullinated peptide antibodies ในเลือด

ตรวจพบข้อฝุ่กร่อนจากภาพถ่ายทางรังสีมือและเท้า

S การติดตามการรักษา ประกอบด้วยการประเมินจำนวนข้อบวมและข้อกดเจ็บ อาการปวด การประเมินสภาวะของโรคโดยผู้ป่วยและแพทย์และค่าการอักเสบ ได้แก่ ESR หรือ CRP

ข้อบ่งชี้ในการพิจารณาส่งต่อผู้ป่วย

- แพทย์ไม่แน่ใจในการวินิจฉัยโรค
- ผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนจากตัวโรคหรือมีอาการนอกข้อที่รุนแรง
- ผู้ป่วยที่มีโรคร่วมอื่น ๆ
- ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองหรือตอบสนองไม่ดีต่อการรักษาด้วย DMARDs ขนาดสูง เป็นเวลาอย่างน้อย 3-6 เดือน
- ผู้ป่วยที่ไม่สามารถหยุดคอร์ติโคสเตียรอยด์ได้ภายใน 6-12 เดือน
- ผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา
- ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร

ตารางที่ 1 คุณภาพของหลักฐาน (Levels of Evidence) : - Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011

Question	Level 1*	Level 2*	Level 3*	Level 4	Level 5
How common is the problem?	Local and current random sample surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances*	Local non-random sample**	Case series**	n/a
Is this diagnostic or monitoring test accurate? (Diagnosis)	Systematic review of cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Individual cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standard**	Case-control studies, or "poor or non-independent reference standard"	Mechanism-based reasoning
What will happen if we do not add a therapy? (Prognosis)	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies	Cohort study or control arm of randomized trial*	Case-series or case-control studies, or poor quality prognostic cohort study**	n/a
Does this intervention help? (Treatment Benefits)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trials	Randomized trial or observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/ follow-up study**	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the COMMON harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, n of-1 trial with the patient you are raising the question about, or observational study with dramatic effect	Individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/ follow-up study (post-marketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm. (For long-term harms the duration of follow-up must be sufficient.)**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the RARE harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trial	Randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect			
Is this (early detection) test worthwhile? (Screening)	Systematic review of randomized trials	Randomized trial	Non-randomized controlled cohort/ follow-up study**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning

* Level may be graded down on the basis of study quality, imprecision, indirectness (study PICO does not match questions PICO), because of inconsistency between studies, or because the absolute effect size is very small; Level may be graded up if there is a large or very large effect size.

** As always, a systematic review is generally better than an individual study.

ตารางที่ 2 ระดับของคำแนะนำ (Grades of Recommendation) : - Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011

Grade of recommendation	Evidence
A	consistent level 1 studies
B	consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies
C	level 4 studies or extrapolations from level 2 or 3 studies
D	level 5 evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level

ตารางที่ 3 เกณฑ์การวินิจฉัยข้ออักเสบรูมาตอยด์ของสมาคมโรคข้อแห่งประเทศไทย ปี ค.ศ. 1987

เกณฑ์การวินิจฉัย	คำจำกัดความ
1. ข้อฝืดขัดตอนเช้า	ข้อฝืดขัดตอนเช้านานเกินกว่า 1 ชั่วโมงก่อนที่จะดีขึ้นชัดเจน
2. ข้ออักเสบอย่างน้อย 3 ตำแหน่ง	ข้อมีลักษณะบวมหรือมีน้ำในข้ออย่างน้อย 3 ตำแหน่งที่ตรวจพบโดยแพทย์ ได้แก่ ข้อนิ้วมือส่วนต้น (proximal interphalangeal joint) ข้อโคนนิ้วมือ (metacarpophalangeal joint) ข้อมือ ข้อศอก ข้อเข่า ข้อเท้าและข้อโคนนิ้วเท้า (metatarsophalangeal joints)
3. ข้อที่มีข้ออักเสบ	อย่างน้อย 1 ข้อ ได้แก่ ข้อนิ้วมือส่วนต้น ข้อโคนนิ้วมือ ข้อมือ
4. ข้ออักเสบแบบสมมาตร	ข้อบริเวณดังกล่าวในข้อ 2 อักเสบทั้งสองข้างแบบสมมาตรกัน
5. ปุ่มรูมาตอยด์	ก้อนใต้ผิวหนังในบริเวณปุ่มกระดูก ร่างกายด้าน extensor หรือบริเวณอื่นๆ ข้อที่ตรวจพบโดยแพทย์
6. Rheumatoid factor	ตรวจพบ rheumatoid factor ในเลือด
7. ภาพถ่ายทางรังสีเปลี่ยนแปลง	พบการเปลี่ยนแปลงในภาพถ่ายทางรังสีของมือที่มีลักษณะเข้าได้กับรูมาตอยด์ ได้แก่ กระดูกผุกร่อน (erosion) หรือ กระดูกรอบข้อบางลง (juxta-articular osteopenia)

หมายเหตุ ผู้ป่วยจะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เมื่อมีลักษณะทางคลินิกตามเกณฑ์เหล่านี้อย่างน้อย 4 ใน 7 ข้อร่วมกับมีอาการทางข้อตามเกณฑ์ที่ 1-4 ข้อใดข้อหนึ่ง นานอย่างน้อย 6 สัปดาห์

ตารางที่ 4 เกณฑ์การวินิจฉัยข้ออักเสบรูมาตอยด์ของสมาคมโรคข้อแห่งประเทศไทย และยุโรป ปี ค.ศ. 2010

ผู้ป่วยจะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เมื่อ		
1) ตรวจพบมีข้ออักเสบ (synovitis) อย่างน้อย 1 ข้อ 2) อาการข้ออักเสบนั้นต้องไม่เกิดจากโรคหรือภาวะอื่น 3) มีคะแนนตามเกณฑ์เหล่านี้รวมเท่ากับหรือมากกว่า 6		
	เกณฑ์การวินิจฉัย	คะแนน
จำนวนและขนาดของข้ออักเสบ (0-5 คะแนน)	ข้อขนาดใหญ่* 1 ข้อ	0
	ข้อขนาดใหญ่ 2-10 ข้อ	1
	ข้อขนาดเล็ก** 1-3 ข้อ	2
	ข้อขนาดเล็ก 4-10 ข้อ	3
	มากกว่า 10 ข้อ โดยมีข้อขนาดเล็กอย่างน้อย 1 ข้อ	5
การตรวจทางซีโรโลยี (0-3 คะแนน)	ทั้ง RF และ ACPA ให้ผลลบ	0
	RF หรือ ACPA ให้ผลบวกที่ไตเตอร์ต่ำ	2
	RF หรือ ACPA ให้ผลบวกที่ไตเตอร์สูง***	3
ระยะเวลาที่มีข้ออักเสบ (0-1 คะแนน)	น้อยกว่า 6 สัปดาห์	0
	มากกว่าหรือเท่ากับ 6 สัปดาห์	1
ค่าการอักเสบ (acute phase reactants) (0-1 คะแนน)	ทั้ง CRP และ ESR ปกติ ^s	0
	ค่า CRP หรือ ESR ผิดปกติ	1

RF; rheumatoid factor, ACPA; anti-citrullinated peptide antibody, CRP; C-reactive protein, ESR; erythrocyte sedimentation rate*

- หมายเหตุ * ข้อขนาดใหญ่ ได้แก่ ข้อไหล่ ข้อศอก ข้อสะโพก ข้อเข่าและข้อเท้า
 ** ข้อขนาดเล็ก ได้แก่ ข้อโคนนิ้วมือ (metacarpophalangeal joints), ข้อนิ้วมือส่วนต้น (proximal interphalangeal joints) ของนิ้วชี้ถึงนิ้วก้อย, ข้อโคนนิ้วเท้า (metatarsophalangeal joints) ยกเว้นนิ้วหัวแม่เท้า (1st metatarsophalangeal joint), ข้อนิ้วโป้ง (thumb interphalangeal joints) ยกเว้นข้อโคนนิ้วโป้ง (carpometacarpal joint), และข้อมือ (wrists)
 *** ผลบวกที่ไตเตอร์สูง หมายถึง ไตเตอร์ที่มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติด้านบน (upper limit of normal) ของห้องปฏิบัติการนั้น ในกรณีที่ RF หรือ ACPA รายงานเป็นบวกหรือลบ โดยไม่รายงานไตเตอร์ เมื่อได้ผลบวกให้ถือว่าเป็น “ผลบวกที่ไตเตอร์ต่ำ”
 s ค่าปกติให้อ้างอิงตามค่าปกติของห้องปฏิบัติการนั้น

ตารางที่ 5 ขนาดยาเริ่มต้น ขนาดยาสูงสุด ขนาดยาที่เพิ่มแต่ละครั้งและระยะเวลาที่เหมาะสมในการเพิ่มยาด้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค

ชื่อยา	ขนาดเริ่มต้น	ขนาดสูงสุด	ขนาดยาที่เพิ่มแต่ละครั้ง	ระยะเวลาการเพิ่มยา
Methotrexate (มก.ต่อสัปดาห์)	5.0-7.5	10	2.5	ทุก 4-12 สัปดาห์
Sulfasalazine (มก.ต่อวัน)	1,000	2,000	500	ทุก 4-12 สัปดาห์
Chloroquine (มก.ต่อวัน)	125-250	250	125	ทุก 12 สัปดาห์
Hydroxychloroquine (มก.ต่อวัน)	200	400	200	ทุก 12 สัปดาห์

มก; มิลลิกรัม

ตารางที่ 6 การตรวจทางห้องปฏิบัติการและตรวจเพิ่มเติมอื่นๆ ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาด้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค ยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ และสเตียรอยด์

ชื่อยา	CBC	LFT	Cr	CXR	จอประสาทตา	HBsAg	Anti-HCV
Methotrexate	x	x	x	x	-	x	x
Sulfasalazine	x	x	x	-	-	-	-
Chloroquine	-	-	-	-	x	-	-
Hydroxychloroquine	-	-	-	-	x	-	-
ยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์	x	x	x	-	-	-	-
สเตียรอยด์	-	-	-	x	-	-	-

CBC; complete blood count, LFT; liver function test, Cr; creatinine, CXR; chest X-ray, HBsAg; Hepatitis B surface antigen, anti-HCV; anti-hepatitis C virus

ตารางที่ 7 การตรวจทางห้องปฏิบัติการและตรวจเพิ่มเติมอื่นๆ เพื่อเฝ้าระวังการเกิดผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยยาด้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค ยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์และสเตียรอยด์

ชื่อยา	CBC	LFT	Cr	CXR	จอประสาทตา	FBS	Liqid
Methotrexate	x	x	x	x	-	-	-
Sulfasalazine	x	x	x	x	-	-	-
Chloroquine	-	-	-	-	x	-	-
Hydroxychloroquine	-	-	-	-	x	-	-
ยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์	x	x	x	-	-	-	-
สเตียรอยด์	-	-	-	x	-	x	x
ความถี่ในการติดตาม (เดือน)	1-3	1-3	1-3	12*	12*	12*	12*

CBC; complete blood count, LFT; liver function test, Cr; creatinine, CXR; chest X-ray, FBS; fasting blood sugar

* และเมื่อมีข้อบ่งชี้

หลักการและเหตุผล

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis; RA) เป็นโรคข้ออักเสบชนิดไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic inflammatory arthritis) ที่มีการอักเสบเรื้อรังของเยื่อหุ้มข้อ (synovitis) ร่วมกับการอักเสบของอวัยวะอื่นๆ ในร่างกาย การอักเสบนี้ก่อให้เกิดการทำลายของกระดูกอ่อน (cartilage) กระดูกรอบข้อ (subchondral bone) และเนื้อเยื่อรอบข้อ เช่น ถุงน้ำ (bursa) ligament และเส้นเอ็น (tendon) เป็นต้น ถึงแม้ว่าอาการทางข้อจะเป็นลักษณะเด่นของโรคนี้ ผู้ป่วยส่วนหนึ่งมักมีลักษณะทางคลินิกที่บ่งถึงการอักเสบของอวัยวะอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น ไข้ อ่อนเพลีย ซีด เยื่อหุ้มหัวใจและปอดอักเสบ (serositis) รวมทั้งหลอดเลือดอักเสบ (vasculitis) หากผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสมและรวดเร็ว อาจก่อให้เกิดข้อผิดรูป (deformity) ทุพพลภาพ (functional disability) และเพิ่มความเสี่ยงในการเสียชีวิตก่อนวัยอันควร¹ การวินิจฉัยและการรักษาที่เหมาะสมตั้งแต่ระยะแรกของโรคก่อนที่ผู้ป่วยจะมีข้อพิการผิดรูปอย่างถาวร (irreversible deformity) เป็นกลยุทธ์สำคัญที่จะช่วยป้องกันภาวะทุพพลภาพ ยกยระดับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและลดอัตราการตายในผู้ป่วยเหล่านี้ได้

ปัจจุบันในประเทศไทยมีอายุรแพทย์โรคข้อ (rheumatologist) จำนวนจำกัด ผู้ป่วยในระยะแรกส่วนใหญ่จึงมักได้รับการดูแลรักษาด้วยแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป อายุรแพทย์ ศัลยแพทย์ออร์โธปิดิกส์หรือแพทย์เวชศาสตร์ฟื้นฟู ดังนั้นสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทยจึงได้พัฒนาแนวเวชปฏิบัติขึ้นสำหรับแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป อายุรแพทย์ ศัลยแพทย์ออร์โธปิดิกส์หรือแพทย์เวชศาสตร์ฟื้นฟู เพื่อเป็นแนวทางให้การวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ให้เป็นไปแนวทางเดียวกันตามมาตรฐานและหลักฐานทางการแพทย์ ซึ่งคาดว่าจะทำให้ผลลัพธ์ของการรักษาดีขึ้น กล่าวคือผู้ป่วยมีภาวะทุพพลภาบน้อยลงและมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น

วัตถุประสงค์ของการจัดทำแนวเวชปฏิบัติขึ้นเพื่อให้แพทย์สามารถวินิจฉัยและดูแลรักษาเบื้องต้น ติดตามการรักษา รวมทั้งพิจารณาส่งต่อผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มารับการรักษาที่อายุรแพทย์โรคข้อได้อย่างถูกต้องและเหมาะสม

อนึ่ง คำแนะนำในแนวเวชปฏิบัตินี้มีได้เป็นข้อบังคับของการปฏิบัติ แต่เป็นเพียงแนวทางเพื่อแนะนำการดูแลรักษาอย่างกว้างๆตามหลักฐานทางการแพทย์ ผู้ปฏิบัติอาจจะปฏิบัติแตกต่างไปจากคำแนะนำนี้ได้ตามความเหมาะสม เนื่องจากหลักฐานทางการแพทย์ต่างๆ ได้มาจากการทดลองและรายงานผลจากผู้ป่วยจำนวนหนึ่ง ซึ่งผู้ป่วยที่อยู่ในงานวิจัยเหล่านั้นอาจจะแตกต่างจากผู้ป่วยทั่วไปในเวชปฏิบัติ เป็นต้นว่าความแตกต่างทางกายภาพ เช่น อายุ เพศ เชื้อชาติ กรรมพันธุ์ สุขภาพโดยทั่วไป โรคร่วมอื่นๆ ซึ่งอาจส่งผลให้การตอบสนองต่อการรักษาไม่เหมือนกัน นอกจากนี้การรายงานผลจากงานวิจัยนั้นเป็นค่าเฉลี่ยทางสถิติ ดังนั้น จึงมิได้หมายความว่าทำให้การดูแลรักษาผู้ป่วยทั่วไปนั้นจะได้ผลตรงตามงานวิจัยเหล่านั้น ยิ่งไปกว่านั้นในการดูแลผู้ป่วยแต่ละรายในเวชปฏิบัตินั้น ยังมีปัจจัยอื่นที่ต้องคำนึงถึง ได้แก่ ภาวะทางจิตใจ สภาพแวดล้อมทางสังคมและเศรษฐกิจของผู้ป่วย รวมถึงศักยภาพของบุคลากรทางการแพทย์และสถานพยาบาล ดังนั้นการตัดสินใจในการดูแลรักษาผู้ป่วยแต่ละรายจึงอาจแตกต่างกันไป ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับสถานการณ์ของผู้ป่วยแต่ละราย รวมทั้งศักยภาพของบุคลากรและทรัพยากรที่มีอยู่ในแต่ละสถานพยาบาลนั้นๆ

วิธีการพัฒนาแนวเวชปฏิบัติ

อายุรแพทย์โรคข้อ 37 ท่านซึ่งปฏิบัติงานในโรงเรียนแพทย์ โรงพยาบาลรัฐบาลขนาดเล็ก กลางและใหญ่ และโรงพยาบาลเอกชนทั่วประเทศได้รับเชิญให้เป็นสมาชิกเพื่อเข้าร่วมการพัฒนาแนวเวชปฏิบัติฯ ส่วนคณะกรรมการฯ ประกอบด้วยคณะกรรมการกลาง (steering committee) ซึ่งเป็นตัวแทนจากโรงเรียนแพทย์ 8 ท่าน และคณะทำงาน (working group) ประกอบด้วยตัวแทนอาจารย์จากโรงเรียนแพทย์ 11 ท่านจาก 9 สถาบัน และแพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาอายุรศาสตร์โรคข้อ 14 ท่านทำหน้าที่รวบรวมหลักฐานทางการแพทย์เพื่อประกอบการพิจารณาการพัฒนาแนวเวชปฏิบัติฯ

คณะกรรมการกลางมีการประชุมครั้งแรกเมื่อ 31 กรกฎาคม 2556 เพื่อลงมติเลือกหัวข้อและกลุ่มเป้าหมายที่จะใช้แนวเวชปฏิบัติฯ ที่ประชุมลงมติว่าควรจะทำแนวเวชปฏิบัติสำหรับแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป อายุรแพทย์ทั่วไป ศัลยแพทย์ออร์โธปิดิกส์หรือแพทย์เวชศาสตร์ฟื้นฟู และควรจะทำคำแนะนำให้ครอบคลุมตั้งแต่การวินิจฉัยโรค การรักษา การติดตามการรักษาและการพิจารณาส่งต่อผู้ป่วย

หลังจากนั้นคณะกรรมการฯ และสมาชิกทั้งหมดได้เข้าร่วมประชุมร่วมกัน 2 ครั้ง การประชุมครั้งแรกเมื่อวันที่ 15-16 กันยายน 2556 เป็นการระดมความคิดโดยทำงานเป็นกลุ่มย่อย หลังจากนั้นที่ประชุมลงมติเพื่อเลือกคำถามทางคลินิกที่คณะกรรมการฯ พิจารณาแล้วว่ามีสำคัญและมีความหลากหลายในเชิงปฏิบัติ โดยที่ประชุมมีมติเลือกคำถามทางคลินิกที่สำคัญ 18 คำถาม ซึ่งประกอบด้วยคำถามที่เกี่ยวกับการวินิจฉัยโรค 3 คำถาม การรักษา 10 คำถาม การติดตามการรักษา 4 คำถาม และการพิจารณาส่งต่อผู้ป่วย 1 คำถาม ดังต่อไปนี้

1. Is diagnostic performance of American College of Rheumatology (ACR) / European League Against Rheumatism (EULAR) criteria 2010 better than ACR1987 criteria for diagnosis of rheumatoid arthritis (RA)?
2. Which diseases should be excluded before diagnosis for RA?
3. How are the diagnostic performances of following tests for diagnosis of RA?

Complete blood count (CBC), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), rheumatoid factor (RF), anti-citrullinated peptide antibodies (ACPA), anti-mutated citrullinated vimentin (MCV), combination of RF and ACPA, HLA-B27, antinuclear antibodies (ANA), serum uric acid, urinalysis (UA), film hands, feet, and sacroiliac joint, synovial fluid analysis, anti-HIV, Hepatitis B and C, and thyroid function test

4. Are non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) (oral, parenteral, or topical route, continuous or on demand use) effective and safe for the treatment of RA?
5. Is steroid effective and safe for the treatment of RA?
6. Is tramadol effective and safe for the treatment of RA?
7. Which of following disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs); methotrexate (MTX), sulfasalazine (SSZ), and antimalarial drug, has the best efficacy and safety profile for the treatment of RA?
8. Which DMARDs (MTX, SSZ, and antimalarials) should be the first choice for the treatment of RA?

9. Is DMARD combination therapy of MTX, SSZ, and antimalarials better than DMARD monotherapy for patients with RA?
10. Is 'early' DMARDs initiation better than 'delayed' DMARDs initiation for patients with RA?
 - What is the appropriate strategy of DMARD treatment for RA?
 - What is the appropriate starting dose of DMARDs?
 - When and how to de-escalate / stop DMARDs?
 - Which DMARDs should be stop first?
11. What is the appropriate strategy of DMARD treatment for RA?
 - Starting dosage of DMARDs
 - When and how to de-escalate / stop DMARDs?
 - Which DMARDs should be stopped first?
12. Which investigations should be performed before starting medications including pain control, anti-inflammatory drugs, and DMARDs?
13. Which are appropriate investigations and their interval for monitoring toxicity of the DMARDs including methotrexate, sulfasalazine, and antimalarial agents for RA?
14. How and when to assess clinical disease activity?
Is tight-control strategy more effective than routine care for the treatment of RA?
15. Which parameters e.g., single variable, ACR response criteria, disease activity score (DAS), simplified disease activity index (SDAI), clinical disease activity index (CDAI), Health assessment questionnaire (HAQ) should be used for monitoring disease activity in RA in routine practice?
16. Is supervised rehabilitation more effective than self-rehabilitation for the treatment of patients with RA?
17. Is 'early' rehabilitation more effective than 'delayed' rehabilitation for the treatment of patients with RA?
18. What are the indications for referring patients with RA to a rheumatologist?

หลังจากนั้นคณะทำงานได้ร่วมกันค้นหาและทบทวนวรรณกรรมทางการแพทย์อย่างเป็นระบบจากฐานข้อมูล Medline (OVID หรือ PubMed) และ Cochrane library เพื่อหางานวิจัยที่เป็นการทบทวนวรรณกรรมทางการแพทย์อย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์แบบเมตา (systematic review and metaanalysis) ที่ตอบคำถามนี้ ถ้าไม่มีการศึกษาดังกล่าวหรือมีแต่ข้อมูลล้าสมัย ทางคณะทำงานได้ทำการศึกษาดังกล่าวขึ้นมาใหม่ตามข้อมูลที่ได้มาจากการสืบค้นข้างต้น โดยข้อมูลทางการแพทย์ล่าสุดที่ใช้ประกอบการพิจารณา ได้แก่ วรรณกรรมทางการแพทย์ที่ตีพิมพ์จนถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2556 นอกจากนี้คณะทำงานได้พยายามหาข้อมูลเพิ่มเติมทั้งจาก website ของสมาคมโรคข้อหรือรูมาติสซั่มต่างชาติ และโดยการสอบถามจากผู้เชี่ยวชาญสำหรับการศึกษาในประเทศไทย ทั้งการศึกษาที่ตีพิมพ์แล้วและการศึกษาที่เสร็จแล้วแต่ยังไม่ได้ตีพิมพ์ ในการทำแนวเวชปฏิบัติฯ ครั้งนี้ใช้การศึกษาที่ตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษหรือภาษาไทยเท่านั้น หลังจากนั้นคณะกรรมการและสมาชิกทั้งหมดได้เข้าร่วมประชุมพร้อมกันอีกครั้งเมื่อวันที่ 16-17 กุมภาพันธ์ พ.ศ.2557 เพื่อรับฟังผลการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องและเสนอคำแนะนำ (statement) ในแนวเวชปฏิบัติฯ โดยทำงานเป็นกลุ่มย่อยเพื่อการระดมความคิดเห็น หลังจากนั้นที่ประชุมลงมติเลือกคำแนะนำตามหลักเกณฑ์ ดังนี้

การลงมติทั้ง 2 ครั้ง ได้แก่ การเลือกคำถามทางคลินิกและการเสนอคำแนะนำนั้น ใช้วิธีมาตรฐานคือ nominal group process แบบลงคะแนนลับด้วย electronic voting system กล่าวคือ ให้มีการลงคะแนนในแต่ละคำถามทางคลินิกหรือคำแนะนำได้ 2 รอบ โดยใช้เกณฑ์ดังต่อไปนี้

ในรอบแรกนั้น

- ถ้าคะแนนเสียงที่เห็นด้วยกับคำถามทางคลินิกหรือข้อแนะนำนั้นได้อย่างน้อยร้อยละ 75 ให้ถือว่าคำแนะนำนั้นผ่านมติจากที่ประชุม
- ถ้าคะแนนเสียงที่เห็นด้วยกับคำถามทางคลินิกหรือข้อแนะนำนั้นได้น้อยกว่าร้อยละ 70 ให้ถือว่าคำแนะนำนั้นไม่ผ่านมติจากที่ประชุม
- ถ้าคะแนนเสียงที่เห็นด้วยกับคำถามทางคลินิกหรือข้อแนะนำนั้นอยู่ระหว่างร้อยละ 70 ถึง 74.9 ให้เปิดการอภิปรายทั้งจากผู้เห็นด้วยและไม่เห็นด้วยกับข้อแนะนำนั้น

หลังจากนั้นให้ลงมติใหม่อีกรอบ

- ถ้าคะแนนเสียงที่เห็นด้วยกับคำถามทางคลินิกหรือข้อแนะนำนั้นได้อย่างน้อยร้อยละ 75 ให้ถือว่าคำแนะนำนั้นผ่านมติจากที่ประชุม
- ถ้าคะแนนเสียงที่เห็นด้วยกับคำถามทางคลินิกหรือข้อแนะนำนั้นได้น้อยกว่าร้อยละ 75 ให้ถือว่าคำแนะนำนั้นไม่ผ่านมติจากที่ประชุมและที่ประชุมไม่เสนอคำแนะนำนั้น

ส่วนคุณภาพของหลักฐานทางการแพทย์ (level of evidence) (ตารางที่ 1) และระดับของคำแนะนำ (grade of recommendation) (ตารางที่ 2) ของแต่ละคำแนะนำนั้นอ้างอิงจากแนวทางของมหาวิทยาลัย Oxford (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine) ปี พ.ศ. 2554² หลังจากนั้นให้ที่ประชุมลงมติถึงความเห็นพ้องต้องกัน (agreement) ของคำแนะนำเหล่านั้น

หลังจากได้คำแนะนำเบื้องต้นแล้ว ทางสมาคมฯได้ทำประชาพิจารณ์สำหรับแนวเวชปฏิบัติฯ นี้ 2 รอบ รอบแรกนั้นเป็นการทำประชาพิจารณ์โดยอายุรแพทย์โรคข้อที่มีได้มีส่วนร่วมในการทำแนวเวชปฏิบัติฯ นี้ คณะทำงานได้นำเสนอคำแนะนำต่างๆ พร้อมแสดงหลักฐานทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องในการประชุมประจำปีของสมาคมรุมาดิสซั่มฯ เมื่อวันที่ 15 มีนาคม พ.ศ. 2557 หลังจากนั้นได้เปิดให้มีการอภิปรายและแสดงความคิดเห็นอย่างอิสระ ซึ่งทางคณะทำงานได้นำคำแนะนำเหล่านั้นมาปรับปรุง หลังจากนั้นทางสมาคมฯได้ส่งแนวเวชปฏิบัติฯ ที่ได้รับการปรับปรุงแล้วนั้นไปยังสมาคมวิชาชีพที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ ราชวิทยาลัยแพทย์เวชศาสตร์ครอบครัว ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ฯ ราชวิทยาลัยแพทยออร์โธปิดิกส์ฯ และราชวิทยาลัยแพทย์เวชศาสตร์ฟื้นฟูฯ เพื่อทำประชาพิจารณ์รอบที่สอง ท้ายที่สุดคณะทำงานได้แก้ไขและปรับปรุงแนวเวชปฏิบัติฯ ตามคำแนะนำที่ได้รับจากแหล่งต่างๆ ดังกล่าวตามความเหมาะสมจนได้เป็นแนวเวชปฏิบัติฯ ฉบับปัจจุบัน อนึ่งทางสมาคมฯมีแผนจะปรับปรุงแนวเวชปฏิบัติฯ นี้ทุก 5 ปี หรือเมื่อมีข้อมูลทางการแพทย์ใหม่ที่เกี่ยวข้อง

คำแนะนำ

คำแนะนำที่ 1

ในการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์สามารถใช้ได้ทั้งเกณฑ์การวินิจฉัยของ American College of Rheumatology ปี ค.ศ. 1987 หรือ American College of Rheumatology /European League Against Rheumatism ปี ค.ศ. 2010

(คุณภาพของหลักฐานระดับ 1, ระดับของคำแนะนำ A, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 94)

จากการสืบค้นวรรณกรรมที่ศึกษาเกี่ยวกับเกณฑ์การวินิจฉัย RA ตามเกณฑ์ ACR ปี ค.ศ. 1987³ และ ACR/ EULAR ปี ค.ศ. 2010⁴ พบ 50 การศึกษา หลังจากทบทวนการศึกษาและเลือกเฉพาะการศึกษาที่รายงานค่าความความสามารถในการวินิจฉัย (diagnostic performance) ได้แก่ ความไว (sensitivity) ความจำเพาะ (specificity) positive (PPV) หรือ negative predictive value (NPV) และ positive (+LR) หรือ negative likelihood ratio (-LR) ของการวินิจฉัย RA พบการศึกษาแบบเฝ้าสังเกต (cohort study) 10 การศึกษา⁵⁻¹⁴ ระหว่างปี ค.ศ. 2011-13 ในผู้ป่วย RA 5,430 ราย ผู้ป่วยทั้งหมดเป็นผู้ป่วยในระยะแรก กล่าวคือระยะเวลาที่เป็นรูมาตอยด์นั้นอยู่ระหว่าง 6 สัปดาห์ถึง 1 ปี จากการเปรียบเทียบเกณฑ์การวินิจฉัยของ ACR ปี ค.ศ. 1987 (ตารางที่ 3) หรือ ACR/ EULAR ปี ค.ศ. 2010 (ตารางที่ 4) กับ gold standard ว่าเป็น RA ได้แก่ การวินิจฉัยโดยอาศัยความเห็นของแพทย์ ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย methotrexate หรือยาต้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (disease modifying anti-rheumatic drugs; DMARDs) ภาพถ่ายทางรังสีเข้าได้กับโรคนี้หรือการมีข้ออักเสบเรื้อรัง (persistent arthritis) พบว่าเกณฑ์ ACR/ EULAR 2010 นั้นมีความไวสูงกว่าเกณฑ์ ACR 1987 กล่าวคือมีความไวอยู่ระหว่างร้อยละ 59-97 และ 38-91 ตามลำดับ ในขณะที่ความจำเพาะของเกณฑ์ ACR 1987 นั้นสูงกว่าเกณฑ์ ACR/EULAR 2010 กล่าวคืออยู่ระหว่างร้อยละ 21-94 และ 17-78 ตามลำดับ

เกณฑ์ ACR/ EULAR 2010 นั้นเป็นเกณฑ์การวินิจฉัยใหม่ที่อายุรแพทย์โรคข้อของสหรัฐอเมริกาและยุโรป ได้ร่วมกันพัฒนาขึ้นเนื่องจากต้องการวินิจฉัยผู้ป่วย RA ให้ได้เร็วขึ้น เพื่อให้ผู้ป่วยเหล่านั้นได้รับการรักษาที่เหมาะสมอย่างทันท่วงทีก่อนที่ผู้ป่วยจะมีข้อผิดรูปหรือทุพพลภาพเกิดขึ้น ดังนั้นเกณฑ์นี้จึงเหมาะสำหรับผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ตั้งแต่วัยแรกของโรค ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้อาจจะมีข้ออักเสบมาน้อยกว่า 6 สัปดาห์ ข้อที่อักเสบเป็นข้อขนาดเล็กจำนวนมากและไม่สมมาตร ไม่มีการอักเสบของข้อที่มือ ภาพถ่ายทางรังสียังไม่พบข้อฝุ่ร่อนที่เข้าได้กับโรคนี้ ถ้าใช้เกณฑ์ ACR 1987 ผู้ป่วยเหล่านี้ไม่สามารถจะวินิจฉัยว่าเป็น RA ได้ การใช้เกณฑ์ ACR/ EULAR 2010 ซึ่งเป็นระบบคะแนน ประกอบด้วยจำนวนและขนาดของข้อที่มีการอักเสบและใช้การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ได้แก่ ค่าการอักเสบ เช่น erythrocyte sedimentation rate หรือ C-reactive protein และการตรวจทางซีโรโลยี เช่น rheumatoid factor (RF) หรือ anti-citrullinated peptide antibodies (ACPA) โดยไม่จำเป็นจะต้องมีข้ออักเสบนานเกิน 6 สัปดาห์หรือมีข้อฝุ่ร่อนประกอบในการวินิจฉัยโรคนั้น จะทำให้ผู้ป่วยที่เป็นในระยะแรกเหล่านี้ได้รับการวินิจฉัยได้เร็วขึ้น แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยมาในระยะหลังซึ่งผู้ป่วยอาจจะมีข้ออักเสบจำนวนไม่มาก ค่าการอักเสบอาจจะไม่ผิดปกติแต่อาจจะมีข้อผิดรูปที่เข้าได้กับข้ออักเสบเรื้อรังที่พบใน RA หรือพบข้อฝุ่ร่อนที่เข้าได้กับโรคนี้จากภาพถ่ายทางรังสี ก็สามารถให้การวินิจฉัยโรคนี้อตามเกณฑ์ ACR 1987 ได้

ดังนั้นผู้เชี่ยวชาญจึงเห็นสมควรว่าเกณฑ์การวินิจฉัยทั้งสองนี้สามารถนำมาใช้ในการวินิจฉัยโรคได้ แต่ควรเลือกใช้เกณฑ์เหล่านี้ให้เหมาะกับผู้ป่วยแต่ละราย กล่าวคือ เกณฑ์ ACR/ EULAR 2010 นั้นมีความไวสูงกว่า จึงเหมาะสำหรับผู้ป่วยระยะแรกของโรคที่เป็นมาไม่นาน ในขณะที่เกณฑ์ ACR 1987 ซึ่งมีความจำเพาะสูงกว่า จึงเหมาะสำหรับผู้ป่วยที่เป็นมานานแล้ว

คำแนะนำที่ 2

ก่อนการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ควรวินิจฉัยแยกโรคอื่นที่อาจมีลักษณะทางคลินิก คล้ายโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เช่น โรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue disease) หลอดเลือดอักเสบ (vasculitis) ข้ออักเสบ spondyloarthritis ข้ออักเสบจากผลึก (crystal-induced arthritis) ข้อเสื่อม (osteoarthritis) ข้ออักเสบที่เกิดจากมะเร็ง (malignancy-related arthritis) หรือข้ออักเสบที่เกิดจากการติดเชื้อ (infection-related arthritis) เป็นต้น

(คุณภาพของหลักฐานระดับ 5, ระดับของคำแนะนำ D, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 100)

จากการทบทวนเกณฑ์การวินิจฉัยโรคข้ออักเสบทั้ง 2 เกณฑ์ ได้แก่ เกณฑ์ American Rheumatism Association (ARA) ปี ค.ศ.1958¹⁵ และเกณฑ์ ACR/ EULAR ปี ค.ศ. 2010⁴ พบว่าในการวินิจฉัย RA ตามเกณฑ์ทั้งสองนี้ แพทย์ควรพิจารณาให้การวินิจฉัยแยกโรคที่อาจมีลักษณะทางคลินิกคล้าย RA ออกไปเสียก่อน ได้แก่

- โรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue disease) เช่น โรคลูปัส (systemic lupus erythematosus), โรคหนังแข็ง (scleroderma), โรคกล้ามเนื้ออักเสบที่ไม่รู้สาเหตุ (polymyositis หรือ dermatomyositis), โรค mixed connective tissue disease เป็นต้น
- โรคหลอดเลือดอักเสบ (vasculitis) เช่น antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis, giant cell arteritis, polymyalgia rheumatica เป็นต้น
- ข้ออักเสบ spondyloarthritis ได้แก่ ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, reactive arthritis, Reiter’s syndrome และโรคข้อที่เกี่ยวข้องกับ inflammatory bowel disease
- ข้ออักเสบจากผลึก (crystal-induced arthritis) เช่น เกาต์ (gout) เกาต์เทียม (calcium pyrophosphate dihydrate crystal-induced arthritis) เป็นต้น
- ข้อเสื่อม (osteoarthritis)
- ข้ออักเสบที่เกิดจากมะเร็ง (malignancy-related arthritis) เช่น lymphoma, leukemia, multiple myeloma, paraneoplastic syndrome เป็นต้น
- ข้ออักเสบที่เกิดจากการติดเชื้อ (infection-related arthritis) เช่น disseminated gonococcal infection, ไข้รูห์มาติกเฉียบพลัน (acute rheumatic fever), ข้อติดเชื้อวัณโรค และ Poncet’s disease เป็นต้น

ดังนั้นผู้เชี่ยวชาญจึงเห็นสมควรให้วินิจฉัยแยกโรคตามที่เกณฑ์ทั้งสองนี้แนะนำไว้ก่อนจะพิจารณาวินิจฉัยผู้ป่วยว่าเป็น RA แต่อย่างไรก็ดี เกณฑ์ ACR 1987³ นั้นแนะนำไว้ว่าผู้ป่วยบางรายอาจจะเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ร่วมกับโรคอื่นได้ เรียกว่า “Overlap syndrome” ดังนั้นผู้ป่วยเหล่านี้จึงมีลักษณะทางคลินิกเข้าเกณฑ์การวินิจฉัยของทั้งโรครูมาตอยด์และโรคอื่นด้วย

คำแนะนำที่ 3

การสืบค้นเพิ่มเติมเพื่อสนับสนุนการวินิจฉัยโรคประกอบด้วย

- Rheumatoid factor และ/หรือ Anti-citrullinated peptide antibodies
- Erythrocyte sedimentation rate และ/หรือ C-reactive protein
- ภาพถ่ายรังสีของมือและ/หรือเท้า

(คุณภาพของหลักฐานระดับ 1, ระดับของคำแนะนำ A, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 91)

จากการสืบค้นวรรณกรรมที่ศึกษาเกี่ยวกับความสามารถในการวินิจฉัย (diagnostic performance) ของ rheumatoid factor (RF), anti-citrullinated peptide antibodies (ACPA), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) และภาพถ่ายรังสีของมือและเท้า จำนวน 1,039, 552, 268, 382, และ 691 บทความ ตามลำดับ พบว่า มีการศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์แบบเมต้า 1 การศึกษาโดย Sun J และคณะ¹⁶ ที่รวบรวมข้อมูลจาก 24 การศึกษา พบว่า

- RF มีความไวร้อยละ 71 ความจำเพาะร้อยละ 83 +Likelihood ratio (LR) เท่ากับ 4 และ -LR เท่ากับ 0.4
- ACPA มีความไวร้อยละ 67 ความจำเพาะร้อยละ 94 +LR เท่ากับ 10 และ -LR เท่ากับ 0.4
- การตรวจ RF ร่วมกับ ACPA นั้น

- ถ้าผลการตรวจทั้ง 2 ชนิดให้ค่าบวกถือว่าเป็นโรคนั้น จะทำให้ความไวลดลงเหลือร้อยละ 57 ในขณะที่ความจำเพาะใกล้เคียงกับ ACPA ให้ผลบวกตัวเดียว คือร้อยละ 96 ในขณะที่ +LR สูงขึ้นคือเท่ากับ 14 และ -LR เท่ากับ 0.5

- ถ้าผลการตรวจชนิดใดชนิดหนึ่งให้ค่าบวกถือว่าเป็นโรคนั้น จะทำให้ความไวเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 78 แต่ความจำเพาะลดลงเหลือร้อยละ 82 +LR ลดลงเหลือ 4 และ -LR เท่ากับ 0.3

ถึงแม้ว่า ACPA นั้นมีความสามารถในการวินิจฉัย RA ได้ดีกว่า RF กล่าวคือ มีความไวใกล้เคียงกัน แต่ ACPA มีความจำเพาะและ +LR สูงกว่าจึงน่าจะมีประโยชน์ในการวินิจฉัย RA มากกว่า แต่ในประเทศไทยนั้น ACPA อาจจะไม่สามารถส่งตรวจได้ทุกที่ และห้องปฏิบัติการบางแห่งนั้นอาจจะต้องใช้เวลาานานกว่าจะได้ผลการตรวจ ดังนั้นที่ประชุมจึงลงมติว่าในการวินิจฉัย RA นั้นให้พิจารณาส่งตรวจได้ทั้ง RF และ ACPA ตามความเหมาะสม

สำหรับ anti-mutated citrullinated vimentin (anti-MCV) ซึ่งเป็น ACPA ชนิดหนึ่งนั้น จากการทบทวนวรรณกรรมพบการศึกษาที่เกี่ยวข้องจำนวน 5 การศึกษา¹⁷⁻²¹ โดยเป็นการศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์แบบเมต้า 1 การศึกษาโดย Qin X และคณะ²⁰ พบว่า anti-MCV นั้นมีความสามารถในการวินิจฉัย RA ใกล้เคียงกับ ACPA ตัวอื่นๆ กล่าวคือ ความไวร้อยละ 77 ความจำเพาะร้อยละ 89 +LR เท่ากับ 7 และ -LR เท่ากับ 0.3 ส่วนการศึกษาใหม่ ซึ่งไม่ได้รวมอยู่ในการศึกษาโดย Qin X และคณะอีก 4 การศึกษานั้นให้ผลไม่ต่างกัน ดังนั้น anti-MCV ก็น่าจะมีประโยชน์ในการวินิจฉัย RA เช่นเดียวกัน แต่ข้อจำกัดคือ anti-MCV ที่ศึกษาทั้งหมดนี้เป็นการทดสอบด้วยวิธี enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ซึ่งการตรวจดังกล่าวยังไม่มีการใช้ในประเทศไทย ในประเทศไทยนั้นมีเฉพาะการตรวจ anti-MCV แบบ point of care test (POCT) ด้วยวิธี immunochromatography ซึ่งการตรวจด้วยวิธีดังกล่าวยังไม่มีการศึกษาในแง่ของความสามารถในการวินิจฉัย RA กันอย่างแพร่หลาย ดังนั้นที่ประชุมจึงมีมติให้ไม่ออกคำแนะนำการใช้ anti-MCV ในการวินิจฉัย RA ในขณะนี้ (ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 100)

สำหรับการตรวจค่าการอักเสบ (acute phase reactant) ได้แก่ erythrocyte sedimentation rate (ESR) และ C-reactive protein (CRP) นั้น จากการทบทวนวรรณกรรมทั้งหมด 268 การศึกษาสำหรับ ESR และ 382 การศึกษาสำหรับ CRP พบการศึกษาที่เกี่ยวข้องรวมทั้ง 6 การศึกษา โดยเป็นการศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์แบบเมต้า 1 การศึกษาโดย Funovits J และคณะ ในปีค.ศ. 2010²² พบว่าในผู้ป่วยข้ออักเสบที่มีค่าการอักเสบสูงขึ้นระดับปานกลางและสูงนั้นมีความเสี่ยงในการเป็น RA มากกว่าผู้ที่มีค่าการอักเสบปกติด้วย odds ratio (OR) 1.2 และ 95% confidence interval (CI) 0.9-1-7 และ 1.7 (95% CI 1.2-2.3) ตามลำดับ จากข้อมูลดังกล่าวทำให้ที่ประชุมมีมติว่าการตรวจพบค่าการอักเสบเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีข้ออักเสบนั้นน่าจะช่วยสนับสนุนการวินิจฉัย RA

สำหรับภาพถ่ายรังสีของมือและเท้า นั้น จากการทบทวนวรรณกรรมทั้งหมด 691 การศึกษา พบการศึกษาที่เกี่ยวข้อง 1 การศึกษาซึ่งเป็นการศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์แบบเมต้าโดย Koevoets R และคณะในปีค.ศ. 2011²³ การศึกษานี้รวบรวมข้อมูลจาก 9 การศึกษา พบว่าในผู้ป่วยข้ออักเสบที่ยังไม่ทราบการวินิจฉัย (undifferentiated inflammatory arthritis) แล้วตรวจพบข้อฝุ่กร่อน (erosion) จากภาพถ่ายรังสีที่มือนั้นเพิ่มความเสี่ยงในการเป็น RA ภายใน 1 ปีด้วย +LR เท่ากับ 4.1-5.7 แต่ถ้าวตรวจพบข้อฝุ่กร่อนร่วมกับมีกระดูกบางรอบข้อ (juxtaarticular osteopenia) จากภาพถ่ายรังสีที่มือนั้นเพิ่มความเสี่ยงในการเป็น RA ภายใน 1 ปีด้วย +LR เท่ากับ 1.8-9.7 และถ้าวตรวจพบข้อฝุ่กร่อน (erosion) จากภาพถ่ายรังสีที่มือและ/หรือเท้า นั้นเพิ่มความเสี่ยงในการเป็น RA ภายใน 1 ปีและ 2 ปีด้วย +LR เท่ากับ 3.6-6.2 และ 10.9 ตามลำดับ จากข้อมูลทั้งหมดแสดงให้เห็นว่าเมื่อพบลักษณะข้อฝุ่กร่อนจากภาพถ่ายรังสีของมือและเท้าในผู้ป่วยข้ออักเสบที่ยังไม่ทราบการวินิจฉัยนั้น จะช่วยในการวินิจฉัย RA ประกอบกับการตรวจภาพถ่ายทางรังสีนั้นสามารถทำได้ในสถานพยาบาลทั่วประเทศไทย ดังนั้นที่ประชุมจึงมีมติให้ส่งตรวจภาพถ่ายรังสีมือทุกรายเมื่อสงสัยว่าผู้ป่วยที่มีข้ออักเสบนั้นอาจจะเป็น RA ส่วนภาพถ่ายรังสีเท้า นั้นมีข้อมูลสนับสนุน 4 ใน 9 การศึกษาว่าถ้าทำร่วมกับภาพถ่ายรังสีมือ ก็จะช่วยในการวินิจฉัยเช่นเดียวกัน ดังนั้นแนะนำให้ส่งตรวจภาพถ่ายรังสีเท้าในกรณีที่ภาพถ่ายรังสีมือไม่พบความผิดปกติที่เข้ากับ RA แต่ยังคงสงสัยว่าผู้ป่วยน่าจะเป็น RA

คำแนะนำที่ 4

การสืบค้นเพิ่มเติมเพื่อวินิจฉัยแยกโรคให้พิจารณาตามความเหมาะสม

(คุณภาพของหลักฐานระดับ 5, ระดับของคำแนะนำ D, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 78)

ในการสืบค้นเพิ่มเติมเพื่อการวินิจฉัยแยกโรคนั้น จากการสืบค้นวรรณกรรมทางการแพทย์นั้นไม่พบการศึกษาที่ตอบคำถามโดยตรงว่าการสืบค้นเพิ่มเติมชนิดใดสามารถช่วยวินิจฉัยแยกโรค RA ออกจากโรคอื่นๆ ได้ คณะทำงานจึงได้พยายามหาข้อมูลที่อาจจะพออนุมานมาใช้ตอบคำถามเหล่านี้ได้ ดังนี้

ความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count;CBC) โดยทั่วไปการตรวจ CBC จะมีประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัย ในกรณีที่ผู้ป่วยมีลักษณะทางคลินิกที่สงสัยว่าจะเป็นโรคออโตอิมมูน โดยเฉพาะ เอสแอลอี (systemic lupus erythematosus;SLE) ซึ่งผู้ป่วยมักมีภาวะซีด เม็ดเลือดขาวต่ำ (leukopenia) เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ต่ำ (lymphopenia) และเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) แต่อย่างไรก็ดีจากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับลักษณะ CBC ในผู้ป่วย RA นั้นใน 14 การศึกษา พบว่าผู้ป่วย RA มีภาวะซีดได้ร้อยละ 17-69²⁴⁻³³ เม็ดเลือดขาวต่ำร้อยละ 0.5-6^{26,34-37} ลิมโฟไซต์ต่ำร้อยละ 15-31^{26,36} และเกล็ดเลือดต่ำเพียงร้อยละ 1^{26,36} ในขณะที่เกล็ดเลือดสูง (thrombocytosis) นั้นพบได้บ่อยกว่าคือร้อยละ 15-16^{23,26} ดังนั้น การตรวจ CBC นั้นจึงไม่มีความจำเพาะในการวินิจฉัยโรค แต่อาจช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยโรคเอสแอลอีได้

Antinuclear antibodies (ANA) มีประโยชน์ในการวินิจฉัยโรคออโตอิมมูนและเป็นหนึ่งในเกณฑ์การวินิจฉัยของโรคในกลุ่มนี้หลายโรค เช่น เอสแอลอี mixed connective tissue disease (MCTD) systemic sclerosis เป็นต้น แต่อย่างไรก็ดี ANA นั้นพบได้ในโรคอื่นๆที่ไม่ใช่กลุ่มออโตอิมมูน นอกจากนี้จากการทบทวนวรรณกรรม 4 การศึกษา³⁸⁻⁴¹ พบว่าในผู้ป่วย RA นั้นตรวจพบ ANA ในเลือดได้ถึงร้อยละ 23-52 ดังนั้นการตรวจพบ ANA เพียงอย่างเดียวนั้นจึงมีความจำเพาะต่ำและไม่สามารถใช้วินิจฉัยแยกโรค RA ออกไปได้

HLA-B27 เป็นยีนที่พบบ่อยในกลุ่มโรคข้ออักเสบชนิด spondyloarthritis (SpA) และเป็นหนึ่งในเกณฑ์การวินิจฉัยโรคในกลุ่มนี้ด้วย แต่จากการศึกษาในผู้ป่วย RA 6 การศึกษานั้นพบว่าสามารถตรวจพบยีนนี้ได้ถึงร้อยละ 6-46⁴²⁻⁴⁷

ภาพถ่ายรังสีของข้อกระดูกเชิงกราน (sacroiliac joint) ภาพข้อกระดูกเชิงกรานอักเสบ (sacroiliitis) นั้นเป็นลักษณะจำเพาะที่พบได้ในโรคข้ออักเสบชนิด SpA และเป็นหนึ่งในเกณฑ์การวินิจฉัยโรคในกลุ่มนี้เช่นเดียวกับ HLA-B27 แต่จากการศึกษาโดย Can G และคณะในปี ค.ศ. 2013⁴⁷ พบว่าในผู้ป่วย RA 167 รายมีอาการปวดหลังที่เกิดจากการอักเสบ (inflammatory back pain) 28 ราย (ร้อยละ 17) ในจำนวนนี้มี 9 รายที่มี sacroiliitis ที่ตรวจพบโดยภาพถ่ายรังสีหรือภาพถ่ายจากคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) โดยร้อยละ 19 นั้นมีลักษณะทางคลินิกเข้าเกณฑ์การวินิจฉัย SpA ด้วย นอกจากนี้การศึกษาโดย Rundback JH และคณะในปี ค.ศ. 1993⁴⁸ พบว่าในผู้ป่วย RA 9 รายที่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัย ACR 1987 และมียีน HLA-B27 นั้น ตรวจพบมี sacroiliitis และ periostitis จากภาพถ่ายทางรังสีที่เข้าได้กับ spondyloarthritis ในผู้ป่วย 2 รายและอีก 2 รายนั้นมีภาพถ่ายทางรังสีที่เข้าได้กับทั้ง RA และ SpA ดังนั้นจะเห็นได้ว่าการตรวจพบ sacroiliitis นั้นไม่จำเพาะต่อโรคในกลุ่ม SpA ในผู้ป่วย RA จำนวนหนึ่งก็อาจพบ sacroiliitis ได้

Uric acid จากการสืบค้นข้อมูลที่ศึกษาเกี่ยวกับระดับของกรดยูริกในผู้ป่วย RA 340 การศึกษานั้นพบการศึกษาที่เกี่ยวข้องแบบเฝ้าสังเกต 8 การศึกษาในผู้ป่วย 1,999 ราย⁴⁹⁻⁵⁶ พบว่าค่าเฉลี่ยของกรดยูริกในซีรัมของผู้ป่วย RA นั้นไม่ต่างกับคนทั่วไป กล่าวคือ มีค่าเฉลี่ยอยู่ระหว่าง 4-6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dL) ในขณะที่ความชุกของภาวะกรดยูริกเกิน (hyperuricemia) นั้นอยู่ที่ร้อยละ 8-9 ซึ่งไม่ต่างจากกลุ่มประชากรเปรียบเทียบ ดังนั้นการตรวจพบกรดยูริกในซีรัมสูงในผู้ป่วยข้ออักเสบหลายข้อนั้นคงไม่สามารถใช้วินิจฉัยแยกโรค RA ออกไปได้อย่างเด็ดขาด

การติดเชื้อเอชไอวี (HIV; Human immunodeficiency virus) จากการสืบค้นข้อมูลที่ศึกษาเกี่ยวกับอาการทางข้อในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี 3,362 รายใน 16 จาก 2,160 การศึกษานั้น⁵⁷⁻⁷² พบว่าผู้ป่วยเหล่านี้มีภาวะข้ออักเสบ (HIV-associated arthritis) ได้ร้อยละ 0-12 โดยเป็นการปวดข้อหลายข้อที่คล้ายกับ RA คือเป็น polyarthritis ร้อยละ 0-4

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี (Hepatitis B และ C) จากการสืบค้นข้อมูลที่ศึกษาเกี่ยวกับอาการทางข้อในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (190 ราย) และซี (2,975 ราย) ใน 10 จาก 1,006 การศึกษานั้น⁷³⁻⁸² พบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซีมีข้ออักเสบได้ร้อยละ 3 และ 0.7-34 ตามลำดับ โดยพบเป็นการปวดข้อหลายข้อที่คล้ายกับ RA ร้อยละ 6-13 ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ส่วนในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีนั้นไม่มีรายงานลักษณะหรือจำนวนข้อที่มีการอักเสบ

โรคไทรอยด์ จากการสืบค้นข้อมูลที่ศึกษาเกี่ยวกับอาการทางข้อในผู้ป่วยที่เป็นโรคเกี่ยวกับต่อมไทรอยด์นั้นพบการศึกษาในผู้ป่วย 3,542 รายใน 4 การศึกษาจากทั้งหมด 1,910 การศึกษา³⁸⁻⁴¹ ผู้ป่วยเหล่านี้ได้รับการวินิจฉัยเป็น autoimmune thyroiditis, Grave's disease, Hashimoto's thyroiditis, และ chronic lymphocytic thyroiditis และมีภาวะข้ออักเสบได้ร้อยละ 0-26 โดยพบเป็นการปวดข้อหลายข้อที่คล้ายกับ RA ร้อยละ 0-4

การตรวจน้ำไขข้อ (synovial fluid analysis) จากการทบทวนวรรณกรรมที่ศึกษาเกี่ยวกับลักษณะของน้ำไขข้อในผู้ป่วย RA 3,342 ตัวอย่างตรวจ (specimen) ใน 10 การศึกษา⁸³⁻⁹² พบว่า ค่าเฉลี่ยของเม็ดเลือดขาวในน้ำไขข้อของผู้ป่วย RA อยู่ระหว่าง 5,800-12,900 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร (mm³) ค่าต่ำสุดอยู่ที่ 86 เซลล์/mm³ และค่าสูงสุดอยู่ที่ 100,000 เซลล์/mm³ เม็ดเลือดขาวส่วนใหญ่ร้อยละ 55-65 เป็นนิวโทรฟิลล์ (neutrophil) แต่อย่างไรก็ดีการตรวจพบเม็ดเลือดขาวสูงในน้ำไขข้อเพียงอย่างเดียวนั้นคงไม่ช่วยสนับสนุนการวินิจฉัย RA เนื่องจากลักษณะดังกล่าวอาจพบในโรคข้ออักเสบชนิดอื่นๆ แต่การตรวจพบผลึกต่างๆ เช่น ผลึก

monosodium urate, calcium pyrophosphate dihydrate เป็นต้น หรือย้อมพบเชื้อโรคในน้ำไขข้อนั้น ช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบจากผลึกและข้ออักเสบติดเชื้อได้ ส่วนผู้ป่วยที่น้ำไขข้อมีเม็ดเลือดขาวต่ำกว่า 2,000 เซลล์/มม³ นั้นมีโอกาสเป็น RA ค่อนข้างน้อย ยกเว้นในผู้ป่วย RA ที่โรคค่อนข้างสงบ

ผู้เชี่ยวชาญมีความเห็นว่าการแนะนำจำเพาะว่าต้องสืบค้นเพิ่มเติมชนิดใดบ้างเพื่อวินิจฉัยแยกโรคในผู้ป่วยที่มีข้ออักเสบนั้น อาจทำให้มีการส่งตรวจเพิ่มเติมมากเกินไปจนความจำเป็น นอกจากนี้ในการลงมติของการสืบค้นในแต่ละอย่างนั้นไม่ผ่านเกณฑ์เป็นส่วนใหญ่ เช่น ระดับกรดยูริกในเลือด HLA-B27 ภาพถ่ายทางรังสีข้อกระดูกเชิงกราน (sacroiliac) การทำงานของต่อมไทรอยด์ (thyroid function test) เนื่องจากการส่งตรวจแต่ละอย่างนั้นอาจจะไม่เพียงพอในการวินิจฉัยโรคแต่ละโรค ส่วนหนึ่งนั้นเกิดจากการตรวจเหล่านั้นไม่มีความจำเพาะ นอกจากนี้ความเห็นของผู้เชี่ยวชาญมีความหลากหลายมากจึงไม่สามารถหาข้อยุติได้ว่าการสืบค้นใดสมควรทำและการสืบค้นใดไม่สมควรส่งตรวจ และการระบุชนิดการส่งตรวจหรือสืบค้นเพิ่มเติมลงไปในนั้นก็อาจจะไม่ครอบคลุมโรคทั้งหมด ดังนั้นที่ประชุมจึงมีมติให้แนะนำว่าให้พิจารณาตรวจหรือสืบค้นเพิ่มเติมตามความเหมาะสม กล่าวคือ ให้พิจารณาตามการวินิจฉัยแยกโรคที่เข้าได้กับลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยแต่ละรายและส่งตรวจตามความจำเป็น เช่น การตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count), antinuclear antibodies (ANA), HBsAg, anti-HCV, anti-HIV, ตรวจน้ำไขข้อเพื่อหาผลึกยูริก (monosodium urate crystal) ภาพถ่ายรังสีกระดูกเชิงกราน เป็นต้น แต่อย่างไรก็ดีการสืบค้นเพื่อการวินิจฉัยแยกโรคนั้นมีได้จำกัดเฉพาะแต่การสืบค้นที่แนะนำข้างต้นเท่านั้น แพทย์สามารถพิจารณาส่งตรวจเพิ่มเติมนอกเหนือจากที่แนะนำตามความเหมาะสมกับลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยแต่ละรายไป

คำแนะนำที่ 5

แนะนำให้ใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ในรูปแบบประพานครึ่งเพื่อบรรเทาอาการปวดและลดการอักเสบของข้อ

(คุณภาพของหลักฐานระดับ 1, ระดับของคำแนะนำ B, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 100)

ในแง่ของการรักษาเพื่อลดอาการปวดและข้ออักเสบนั้น แนะนำให้ใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal antiinflammatory drugs หรือ NSAIDs) ในรูปแบบประพานครึ่ง คำแนะนำนี้มีพื้นฐานมาจากการศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์แบบเมต้าที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิภาพ 4 การศึกษาและผลข้างเคียง 12 การศึกษา พบว่า non-selective NSAIDs ที่มีการศึกษาในแง่ของประสิทธิภาพทางคลินิกในการรักษา RA ได้แก่ flurbiprofen ซึ่งไม่มีใช้ในประเทศไทย จำนวน 14 การศึกษาในผู้ป่วย RA 1,103 ราย เทียบกับยาหลอกหรือ NSAIDs ตัวอื่นๆ⁹³ ส่วน selective-cyclooxygenase (COX)-2 inhibitors ทั้ง 2 การศึกษานั้นเป็นการศึกษาเฉพาะ celecoxib เท่านั้นซึ่งการศึกษาโดย Garner S และคณะ⁹⁴ เป็นการศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบที่รวบรวมข้อมูลมาจากการศึกษาแบบสุ่ม (randomized controlled trial) จำนวน 5 การศึกษาในผู้ป่วย RA 4,465 ราย

ประสิทธิภาพของ NSAIDs

ผลการศึกษาพบว่า Flurbiprofen นั้นมีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งจากการประเมินโดยผู้ป่วยในแง่การบรรเทาอาการต่างๆ (patient global assessment of symptomatic efficacy) [effect size (ES) 3.13, 95% CI 1.70,4.55] และอาการปวดข้อ (ES 3.6, 95%CI 0.27,6.93) ในขณะที่ประสิทธิภาพในการลดจำนวนข้อบวมก็ดีกว่ายาหลอกแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ES 0.93, 95%CI

0.00,1.86)⁹³ ส่วน selective-cyclooxygenase (COX)-2 inhibitors นั้นพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ celecoxib เป็นเวลานาน 12 สัปดาห์นั้น มีจำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนองอย่างน้อยร้อยละ 20 ตามเกณฑ์การตอบสนอง ต่อยาของสมาคมรูมาติสซั่มแห่งสหรัฐอเมริกา (American College of Rheumatology หรือ ACR 20) มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ด้วย relative risk หรือ RR (95%CI) เท่ากับ 1.39 (1.07,1.79), 1.7 (1.2,2.6), และ 1.8 (1.2,2.6) สำหรับ celecoxib ขนาด 200, 400, และ 800 มิลลิกรัม (มก.) ต่อวันตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบว่า celecoxib ทั้ง 3 ขนาดยายังลดทั้งอาการปวด (ประเมินโดย visual analogue scale หรือ VAS 100 มิลลิเมตร) จำนวนข้อบวมและข้อกดเจ็บได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [mean difference หรือ MD (95%CI) 7.60 (2.49,12.71), 11.40 (6.11,16.69), 8.80 (3.28,14.32) สำหรับอาการปวด MD (95%CI) 2.0 (0.07,3.93), 3.6 (1.72,5.48), และ 1.5 (0.42,3.42) สำหรับข้อบวม และ 4.0 (1.43,6.57), 4.8 (2.23,7.37), และ 4.1 (1.52,6.68) สำหรับข้อกดเจ็บตามลำดับ] สำหรับสมรรถภาพการทำงานของข้อซึ่ง ประเมินด้วย health assessment questionnaire (HAQ) นั้น พบว่าหลังจากผู้ป่วยได้รับ celecoxib 400 มก.ต่อวันนั้นมีการทำงานของข้อดีขึ้นกว่าการได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [MD (95%CI) 0.2 (0.1,0.3)] ส่วน 200 มิลลิกรัมต่อวันนั้นไม่ต่างจากยาหลอก [MD (95%CI) 0.0 (-0.1,0.1)] และ 800 มิลลิกรัม ต่อวันนั้นมีแนวโน้มดีกว่ายาหลอก แต่ไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก [MD (95%CI) 0.1 (0.0,0.2)]⁹⁴

ส่วนผลของ NSAIDs ต่อค่าการอักเสบในเลือดจากการศึกษาทบทวนวรรณกรรมอย่างมีระบบโดย Tarp และคณะ⁹⁵ ที่รวบรวมข้อมูลจากการศึกษาแบบสุ่มจำนวน 19 การศึกษาใน NSAIDs 10 ชนิด ได้แก่ celecoxib (200, 400, 800 มก. ต่อวัน), lumiracoxib (200, 400 มก.ต่อวัน), rofecoxib (25 มก.ต่อวัน), etoricoxib (60, 90, 100 มก.ต่อวัน), valdecoxib (10, 20, 40 มก.ต่อวัน), meloxicam (7.5, 15, 22.5 มก.ต่อวัน), diclofenac (150 มก.ต่อวัน), lornoxicam (12,18 มก.ต่อวัน), naproxen (1000 มก.ต่อวัน), และ indomethacin (150 มก.ต่อวัน) พบว่าการได้รับ NSAIDs นาน 4-12 สัปดาห์นั้นไม่มีผลต่อระดับของ CRP [MD (95%CI) 0.01 (-0.03,0.06)] เมื่อเทียบกับยาหลอก

ประสิทธิภาพของ non-selective NSAIDs แต่ละชนิดในการลดอาการปวดและข้ออักเสบในผู้ป่วย RA นั้นพบว่าประสิทธิภาพในการลดอาการปวดของ flurbiprofen นั้นไม่แตกต่างกับ indomethacin 150 มก.ต่อวัน (ES 0.11, 95%CI -0.11,0.34), naproxen 750 มก.ต่อวัน (ES 0.27, 95%CI -0.26,0.8), ibuprofen 1,800 มก.ต่อวัน (ES 0.34, 95%CI 0.07,0.62), และ aspirin 4,000 มก.ต่อวัน (ES 0.16, 95%CI -0.03,0.35) ส่วนการลดข้อบวมนั้น flurbiprofen มีประสิทธิภาพดีกว่า indomethacin 150 มก.ต่อวัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ES 0.61, 95%CI 0.19,1.02) แต่ไม่ต่างจาก NSAIDs ตัวอื่นๆ [naproxen 750 มก. ต่อวัน (ES 0.13, 95%CI -0.57,0.83), ibuprofen 1,800 มก.ต่อวัน (ES -0.17, 95%CI -0.45,0.10), และ aspirin 4,000 มก.ต่อวัน (ES 0.25, 95%CI -0.54,1.04)]⁹³

การเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ celecoxib กับ non-selective NSAIDs พบว่าประสิทธิภาพของ celecoxib ขนาด 200, 400, และ 800 มก.ต่อวันไม่ต่างกับ naproxen 1,000 มก.ต่อวัน ทั้งในแง่การลด จำนวนข้อบวม [MD (95%CI) 0.60 (-1.37, 2.57), 2.20 (0.27, 4.13), และ 0.10 (-1.86, 2.06) ข้อกดเจ็บ [MD (95%CI) 2.10 (-0.39, 4.59), 2.90 (0.41, 5.39), และ 2.20 (-0.30, 4.70)] อาการปวดข้อ [MD (95%CI) 0.0 (-4.82, 4.82), 3.80 (-1.21, 8.81), และ 1.20 (-4.05, 6.45) และสมรรถภาพการทำงานของ ข้อโดยการประเมินด้วย HAQ [MD (95%CI) -0.10 (-0.19,-0.01), 0.1 (0.01,0.19), และ 0.0 (-0.09,0.09)] รวมทั้งค่าการอักเสบของข้อ CRP [MD (95%CI) -1.2 (-4.83,2.43), -1.1 (-4.98,2.78), และ 2.6 (-2.46,7.66)]⁹⁴ ส่วนผลการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ celecoxib ขนาด 200, 400, และ 800 มก.ต่อวัน กับ diclofenac 150 มก.ต่อวันก็ไม่แตกต่างกันในแง่ของจำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาตามเกณฑ์ ACR 20 (RR 1.11, 95%CI 0.84,1.46)⁹⁴

ผลข้างเคียงของ NSAIDs

ทางเดินอาหาร

จากการทบทวนวรรณกรรมพบการศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์แบบเมต้าเกี่ยวกับผลข้างเคียงของ NSAIDs 12 การศึกษาซึ่งประกอบด้วยการศึกษาเปรียบเทียบผลข้างเคียงระหว่าง celecoxib กับ diclofenac, naproxen, และ ibuprofen หรือยาหลอก 7 การศึกษา และการเปรียบเทียบระหว่าง etoricoxib กับ diclofenac, naproxen, และ ibuprofen หรือยาหลอกอีก 5 การศึกษา พบว่าทั้ง celecoxib 200, 400, และ 800 มก.ต่อวันนาน 12 สัปดาห์⁹⁴ และ etoricoxib 60, 90, และ 120 มก.ต่อวันนาน 4-12 สัปดาห์นั้น⁹⁶ เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร (total gastrointestinal หรือ GI events) เล็กน้อยเมื่อเทียบกับยาหลอกแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ [RR (95%CI) 1.41 (1.01,1.97), 1.29 (0.91,1.82), และ 1.35 (0.96,1.90)] สำหรับ celecoxib 200, 400, และ 800 มก.ต่อวันตามลำดับ และ RR (95%CI) 1.3 (0.9,1.8) สำหรับ etoricoxib ทุกขนาดรวมกัน] นอกจากนี้ celecoxib 200, 400, และ 800 มก. ต่อวันยังเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดแผลในระบบทางเดินอาหารที่ตรวจพบจากการส่องกล้อง (endoscopic GI ulcers) เมื่อเทียบกับยาหลอกแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ [RR (95%CI) 1.51 (0.48,4.75), 1.02 (0.30,3.54), 1.52 (0.47,4.91) ตามลำดับ]

เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง celecoxib กับ diclofenac, naproxen, และ ibuprofen ใน 2 การศึกษา^{94,97} พบว่า celecoxib ลดความเสี่ยงในการเกิดแผลในระบบทางเดินอาหารที่ตรวจพบจากการส่องกล้องอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [RR (95%CI) 0.25 (0.12, 0.53), 0.53 (0.37, 0.74), และ 0.49 (0.25, 0.98) สำหรับ celecoxib 200, 400, และ 800 มก.ต่อวันตามลำดับ]⁹⁴ นอกจากนี้ celecoxib ลดความเสี่ยงในการเกิดผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารและการหยุดยาเนื่องจากผลข้างเคียงต่างๆอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁹⁷

ส่วน etoricoxib ก็ให้ผลไปในทิศทางเดียวกันกับ celecoxib กล่าวคือ เมื่อเทียบกับ diclofenac, naproxen, และ ibuprofen นั้น etoricoxib 60, 90, และ 120 มก.ต่อวัน ลดความเสี่ยงในการเกิดผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารส่วนต้น (upper GI complication) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งการบริหารนาน 4-12 สัปดาห์ [RR (95%CI) 0.5 (0.38,0.73)]⁹⁶ และนานกว่า 12 สัปดาห์ [RR (95%CI) 0.48 (0.3,0.73)] นอกจากนี้การบริหาร etoricoxib นานกว่า 12 สัปดาห์ ยังมีความเสี่ยงในการเกิดแผลในระบบทางเดินอาหารที่ตรวจพบจากการส่องกล้องน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [RR (95%CI) 0.49 (0.33,0.72)]⁹⁸

นอกจากนี้ผลจากการศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์แบบเมต้าโดยสหรัฐอเมริกา⁹⁹ พบว่า การใช้ celecoxib 400 มก.ต่อวันหรือ lumiracoxib 100 มก.ต่อวัน มีความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารส่วนต้น [RR (95%CI) 0.83 (0.36,1.89)] และส่วนปลาย [RR(95%CI) 0.29 (0.06,1.38)] ใกล้เคียงกับ NSAIDs (naproxen, ibuprofen, diclofenac) ร่วมกับ proton pump inhibitor (omeprazole, lansoprazole) ในขณะที่ผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารส่วนกลางนั้น เกิดในกลุ่ม COX-2 inhibitor น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [RR (95%CI) 0.38 (0.16,0.89)] อนึ่งการใช้ COX-2 inhibitor จะช่วยลดการเกิดผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารชนิดรุนแรง (major GI event) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับการใช้ NSAIDs ร่วมกับ PPI เฉพาะในผู้ป่วยกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง ได้แก่ ผู้ที่มีอายุมากกว่า 60 ปี เคยมีเลือดออกในทางเดินอาหารหรือใช้ยาแอสไพรินร่วมด้วย [RR (95%CI) 0.32 (0.2,0.51)] เท่านั้น

ตับและทางเดินน้ำดี

จากการศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์แบบเมต้าโดย Soni และคณะ¹⁰⁰ ที่รวบรวมข้อมูลจากการศึกษาแบบสุ่ม 41 การศึกษาในผู้ป่วย RA ข้อเสื่อม ankylosing spondylitis

ปวดหลังเรื้อรังและ Alzheimer's disease พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ celecoxib นานเกิน 12 สัปดาห์นั้น มีความเสี่ยงในการเกิดตับอักเสบชนิดรุนแรง กล่าวคือมีเอนไซม์ alanine aminotransferase (ALT) อย่างน้อย 3 เท่าหรือสูงกว่าค่าปกติร่วมกับมี bilirubin อย่างน้อย 2 เท่าหรือสูงกว่าค่าปกตินั้นใกล้เคียงกับทั้งยาหลอก naproxen และ ibuprofen แต่เมื่อเทียบกับ diclofenac พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ celecoxib นั้นมีความเสี่ยงนี้ ต่ำกว่าเล็กน้อยแต่มีนัยสำคัญทางสถิติ [OR (95%CI) 0.06 (0.03-0.10)]

หัวใจและหลอดเลือด

จากการศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์แบบเมต้า 2 การศึกษา^{101,102} พบว่าการรักษาด้วยทั้ง celecoxib 200, 400, และ 800 มก.ต่อวันนานเกิน 4 สัปดาห์¹⁰¹ และ etoricoxib 90-120 มก.ต่อวันนาน 4-12 สัปดาห์¹⁰² เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกนั้น เพิ่มอุบัติการณ์ในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและสมองและอัตราการตายจากโรคดังกล่าวเล็กน้อยแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ [อัตราการเกิดอุบัติการณ์การเกิดโรคต่อประชากร 100 คนต่อปี (event rate/100 patient-year) (95%CI) เท่ากับ 1.1 (0.47,2.67) และ 1.11 (0.3,3.8) สำหรับ celecoxib และ etoricoxib ตามลำดับ]

นอกจากนี้ celecoxib เมื่อเปรียบเทียบกับ naproxen 1,000 มก.ต่อวัน, diclofenac 150 มก.ต่อวัน, และ ibuprofen 2,400 มก.ต่อวัน นานเกิน 4 สัปดาห์ พบว่าทั้งไม่เพิ่มอุบัติการณ์ในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและสมองและอัตราการตายจากโรคดังกล่าว¹⁰¹ ส่วน etoricoxib นั้นเมื่อเทียบกับ diclofenac 150 มก.ต่อวัน และ ibuprofen 2,400 มก.ต่อวัน นาน 4-12 สัปดาห์ก็ไม่เพิ่มความเสี่ยงเช่นเดียวกัน [อัตราการเกิดอุบัติการณ์การเกิดโรคต่อประชากร 100 คนต่อปี (95%CI) เท่ากับ 0.9 (0.6,1.3) และ 0.83 (0.26,2.64) สำหรับ celecoxib และ etoricoxib ตามลำดับ] แต่ etoricoxib เมื่อเทียบกับ naproxen 1,000 มก.ต่อวัน พบว่าเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและสมองแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ [อัตราการเกิดอุบัติการณ์การเกิดโรคต่อประชากร 100 คนต่อปี (95%CI) เท่ากับ 1.7 (0.9,3.18)]¹⁰²

ไต

จากการศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์แบบเมต้า 2 การศึกษา^{96,103} พบว่าการได้รับ celecoxib 200-400 มก.ต่อวันนานเกิน 2 สัปดาห์เมื่อเทียบกับยาหลอกนั้นเพิ่มความเสี่ยงในการบวมอย่างมีนัยสำคัญ [RR (95% CI) 1.9 (1.4,2.7)] และเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดความดันโลหิตสูง [RR (95% CI) 1.4 (0.85,2.4)] และมีครีอะตินีน (creatinine) เพิ่มขึ้นเกิน 3 เท่าของค่าปกติ [RR (95% CI) 1.65 (0.69,4.00)] แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่เมื่อเทียบกับ naproxen 1,000 มก.ต่อวัน, diclofenac 150 มก.ต่อวัน, และ ibuprofen 2,400 มก.ต่อวัน นาน 4 สัปดาห์ พบว่าความเสี่ยงในการบวม [RR (95%CI) 0.98 (0.82,1.2)] ความดันโลหิตสูง [RR (95%CI) 0.92 (0.73,1.2)] และครีอะตินีนเพิ่มขึ้นเกิน 3 เท่าของค่าปกติไม่ต่างกัน [RR (95%CI) 0.78 (0.46,1.3)]¹⁰³

ส่วน etoricoxib 60, 90, และ 120 มก.ต่อวัน เปรียบเทียบกับยาหลอกนั้นเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด ความดันโลหิตสูง [RR (95%CI) 1.6 (0.8,3.5)] และบวม [RR (95%CI) 1.2 (0.6,2.6)] แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่กลับพบว่าเมื่อเทียบกับ naproxen 1,000 มก.ต่อวัน, diclofenac 150 มก.ต่อวัน, และ ibuprofen 2,400 มก.ต่อวัน นาน 4-12 สัปดาห์นั้น etoricoxib เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดความดันโลหิตสูง [RR (95%CI) 1.7 (1.4,1.9)] และบวม [RR (95%CI) 1.5 (1.2,1.9)] อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁹⁶

วิธีการบริหารยา NSAIDs

ผลจากการศึกษาทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์แบบเมต้าโดย Tramer และ

คณะ¹⁰⁴ ในปี ค.ศ. 1998 ซึ่งรวบรวมข้อมูลจากผู้ป่วย RA จำนวน 201 รายที่ได้รับยา ketoprofen 100 มก. รูปรับประทานเทียบกับฉีดเข้ากล้ามเนื้อ เป็นเวลา 1-3 สัปดาห์ 1 การศึกษา และ indomethacin 100 มก. รูปรับประทานเทียบกับรูปเหน็บทวารหนัก (rectal route) เป็นเวลา 1-3 สัปดาห์นั้น 4 การศึกษา และ ketoprofen 100 มก. รูปรับประทานเทียบกับ indomethacin 100 มก. รูปเหน็บทวารหนัก 1 การศึกษา พบว่า ketoprofen รูปฉีดเข้ากล้ามเนื้อนั้นสามารถลดอาการปวดข้อได้ดีกว่าและออกฤทธิ์เร็วกว่า รูปรับประทานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อาการข้อฝืดตึงตอนเช้าไม่แตกต่างกันส่วนการศึกษาอื่นๆ นั้น พบว่ายารูปรับประทานและรูปเหน็บทวารหนักนั้น มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน ส่วนผลข้างเคียงที่มีรายงาน ได้แก่ ความรู้สึกไม่สบาย (discomfort) ในตำแหน่งที่มีการฉีดยาหรือเหน็บยา ท้องเสียจากการเหน็บยา

โดยสรุปคำแนะนำที่ 5 นี้มีพื้นฐานมาจากผลการศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบทั้งในแง่ ประสิทธิภาพ ผลข้างเคียงและวิธีการบริหารยา แต่การศึกษาดังกล่าวนั้นมิได้ครอบคลุม NSAIDs ทุกชนิดรวมทั้ง NSAIDs บางชนิดที่มีในการศึกษานั้นไม่มีใช้ในประเทศไทยด้วย ดังนั้นคำแนะนำดังกล่าวจึงเป็นการอนุมานว่า NSAIDs ทุกตัวนั้นมีประสิทธิภาพใกล้เคียงกัน ระดับคำแนะนำจึงถูกลดจากระดับ A เป็น B ส่วนคำแนะนำ สำหรับการบริหารยานั้น เนื่องจากยารูปเหน็บไม่มีใช้และไม่นิยมใช้ในประเทศไทย ส่วนยารูปฉีดเข้ากล้ามเนื้อนั้นมีข้อมูลเฉพาะ ketoprofen ซึ่งไม่มีใช้ในประเทศไทย นอกจากนี้ยารูปฉีดเข้ากล้ามเนื้อไม่เหมาะในการรักษา อาการปวดเรื้อรังที่ต้องใช้ระยะยาว ดังนั้นผู้เชี่ยวชาญจึงมีมติไม่แนะนำการใช้ NSAIDs รูปฉีดหรือเหน็บในการบรรเทาอาการปวดและลดการอักเสบจากข้ออักเสบ RA

อนึ่งการบริหาร NSAIDs ติดต่อกันนานเกิน 2-4 สัปดาห์นั้นเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร หัวใจและโรคหลอดเลือด ตับและทางเดินน้ำดีและไต ดังนั้นควรเพิ่มความระมัดระวังใน ผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงดังกล่าว ได้แก่ ผู้สูงอายุ เคยมีประวัติแผลหรือเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร ผู้ที่มีไตเสื่อม โรคตับหรือตับแข็ง เป็นต้น ในผู้ที่มีความเสี่ยงในการเกิดแผลหรือเลือดออกในระบบทางเดินอาหารอาจพิจารณาให้ยากลุ่ม highly selective COX-2 inhibitors หรือ non-selective NSAIDs ร่วมกับ proton-pump inhibitors รายละเอียดในการบริหารยา กลุ่มนี้ในระยะยาวให้ปลอดภัยและเกิดผลข้างน้อยที่สุดนั้น แนะนำให้ปฏิบัติตามคำแนะนำและข้อบ่งชี้การใช้ยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติที่มีราคาแพง กลุ่มยา cyclooxygenase-2 inhibitors ปี 2556¹⁰⁵

คำแนะนำที่ 6

อาจพิจารณาใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์

(คุณภาพของหลักฐานระดับ 1, ระดับของคำแนะนำ A, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 100)

เมื่อมีข้อบ่งชี้ดังต่อไปนี้

- มีข้ออักเสบรุนแรง กล่าวคือ ผู้ป่วยมีภาวะทุพพลภาพจนไม่สามารถประกอบกิจวัตรประจำวันหรือประกอบอาชีพได้
- ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์
- ผู้ป่วยมีข้อห้ามของการใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ เช่น ไตเสื่อม ตับเสื่อม เป็นต้น

(คุณภาพของหลักฐานระดับ 5, ระดับของคำแนะนำ D, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 100)

ขนาดที่แนะนำคือ prednisolone เท่ากับหรือน้อยกว่า 7.5 มิลลิกรัมต่อวัน

(คุณภาพของหลักฐานระดับ 2, ระดับของคำแนะนำ B, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 100)

เมื่อผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น ควรพิจารณาหยุดยาหรือลดสเตียรอยด์ลงจนเหลือขนาดต่ำสุดเพื่อหลีกเลี่ยงภาวะแทรกซ้อน

(คุณภาพของหลักฐานระดับ 2, ระดับของคำแนะนำ B, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 100)

จากการสืบค้นวรรณกรรมที่ศึกษาเกี่ยวกับสเตียรอยด์ในการรักษา RA จำนวน 129 บทความนั้น พบการศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์แบบเมต้า 3 การศึกษาซึ่งเป็นการศึกษาที่ได้มาจากฐานข้อมูล Cochrane ทั้งหมด¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ จากการศึกษาแบบสุ่มจำนวน 8 การศึกษาในผู้ป่วย RA 462 ราย พบว่าการใช้สเตียรอยด์ขนาดต่ำคือเทียบเท่าเพรดนิโซโลน (prednisolone) 15 มก. ต่อวันหรือน้อยกว่านาน 1 เดือนหรือน้อยกว่าสามารถลดอาการปวด [MD (95%CI) -1.51 (2.31, -0.71)] จำนวนข้อกดเจ็บ [MD -1.16 (-1.69, -0.64)] ได้ดีกว่ายาหลอก และสามารถลดอาการปวด [MD (95%CI) -1.25 (-2.24, -0.26)] และจำนวนข้อกดเจ็บ [MD -0.63 (-1.16, -0.11)] ได้ดีกว่า NSAIDs อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁰⁷ ส่วนการใช้สเตียรอยด์ขนาดต่ำระยะเวลานานกว่า 3 เดือนจากการศึกษาแบบสุ่มจำนวน 7 การศึกษาในผู้ป่วย RA 508 รายนั้นพบว่าสเตียรอยด์จะช่วยลดอาการปวด จำนวนข้อบวม ข้อกดเจ็บรวมทั้งทำให้สมรรถภาพการทำงานของข้อดีขึ้นกว่าการได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [MD (95%CI) -0.31 (-0.56, -0.06), -3.80 (-6.74, -0.87), -2.14 (-3.86, -0.43), และ -0.39 (-0.63, -0.15) ตามลำดับ] แต่เมื่อเทียบกับ aspirin และ chloroquine ไม่พบความแตกต่างกันทางสถิติ¹⁰⁶

นอกจากนี้สเตียรอยด์ยังมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงทางภาพถ่ายทางรังสี กล่าวคือ ผลจากการศึกษาแบบสุ่มจำนวน 15 การศึกษาในผู้ป่วย RA ที่เป็นมานานไม่เกิน 2 ปีจำนวน 1,414 ราย พบว่าสเตียรอยด์นั้นช่วยลดภาวะข้อผุกร่อน (radiographic erosion) และช่องข้อแคบ (narrowing joint space) ที่ 1 และ 2 ปี หลังการรักษาได้ดีกว่ายาหลอกและ NSAIDs ทั้งที่ให้เป็นยาเดี่ยวหรือให้ร่วมกับยาด้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (disease modifying antirheumatic drugs;DMARDs) โดยประโยชน์จะชัดเจนถ้าให้ร่วมกับ DMARDs การให้ยาขนาดต่ำ คือเท่ากับหรือน้อยกว่า 7.5 มก.ต่อวันนั้นก็ได้ประโยชน์เช่นเดียวกับสเตียรอยด์ขนาดสูง การใช้ยาระยะสั้น คือน้อยกว่า 26 สัปดาห์ก็ไม่ต่างจากการให้ยานานกว่านั้น¹⁰⁸

ในแง่ของผลข้างเคียงนั้นจากการศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์แบบเมต้า โดย Gøtzsche PC และคณะ¹⁰⁷ ที่รวบรวมข้อมูลจากการศึกษาแบบสุ่ม 12 การศึกษาที่เปรียบเทียบระหว่างผลข้างเคียงของสเตียรอยด์กับยาหลอกและ NSAIDs พบว่าการใช้สเตียรอยด์ขนาดเทียบเท่ากับเพรดนิโซโลน 3 ถึง 17.5 มก.ต่อวันนานตั้งแต่ 3 เดือนถึง 3 ปีนั้นเพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อปวดแสบท้อง (dyspepsia) ความดันโลหิตสูง เบาหวาน น้ำหนักเกิน กระดูกสันหลังและกระดูกบริเวณอื่นหัก และอารมณ์แปรปรวนและซึมเศร้า

จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้นทำให้ผู้เชี่ยวชาญเห็นพ้องต้องกันว่าสเตียรอยด์มีประโยชน์ในการรักษา RA แต่เนื่องจากการรักษาด้วยสเตียรอยด์แม้จะเป็นขนาดต่ำนานเกิน 3 เดือนนั้นก็เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดผลข้างเคียงต่างๆ ดังนั้นผู้เชี่ยวชาญจึงแนะนำให้พิจารณาให้สเตียรอยด์ขนาดต่ำ เช่น เพรดนิโซโลน ขนาดไม่เกิน 7.5 มก.ต่อวัน ซึ่งเพียงพอในการบรรเทาอาการและลดการเปลี่ยนแปลงของกระดูกจากภาพถ่ายทางรังสีได้เฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง เช่น มีข้ออักเสบรุนแรงกล่าวคือมีภาวะทุพพลภาพจนไม่สามารถประกอบกิจวัตรประจำวันหรือประกอบอาชีพได้ ไม่ตอบสนองต่อยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ หรือมีข้อห้ามของการใช้ยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ เช่น ไตเสื่อม ตับแข็ง เป็นต้น และเมื่อผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น ควรพิจารณาลดขนาดต่ำสุดหรือจนหยุดยา เพื่อหลีกเลี่ยงภาวะแทรกซ้อน เนื่องจากการให้ยานานไม่มีหลักฐานว่าได้ประโยชน์เพิ่มมากขึ้น แต่อาจเกิดผลข้างเคียงระยะยาวมากกว่า

คำแนะนำที่ 7

อาจพิจารณาใช้ยาผสม ترامาดอล (tramadol) ร่วมกับพาราเซตามอล (paracetamol)

(คุณภาพของหลักฐานระดับ 2, ระดับของคำแนะนำ B, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 100)

หรือยา ترامาดอลตัวเดียว (คุณภาพของหลักฐานระดับ 2, ระดับของคำแนะนำ C, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 100) ระยะสั้นเพื่อลดอาการปวดข้อ

จากการสืบค้นวรรณกรรมที่ศึกษาเกี่ยวกับยาในกลุ่ม Opioid ในการบรรเทาอาการปวดข้อพบการศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์แบบเมต้า 1 การศึกษาจากฐานข้อมูล Cochrane โดย Whittle SL และคณะในปี ค.ศ. 2011¹⁰⁹ ที่รวบรวมข้อมูลจาก 11 การศึกษา แต่มีการศึกษาที่ใช้ ترامาดอล (tramadol) เพียงการศึกษาเดียว คือการศึกษาโดย Lee EY MK และคณะ¹¹⁰ ในปี ค.ศ. 2006 ซึ่งเป็นการศึกษายาผสมระหว่าง ترامาดอล 37.5 มก. และพาราเซตามอล 325 มก. (TP) วันละ 3 ครั้ง ใช้ระยะสั้น 1 สัปดาห์ในผู้ป่วย RA 277 ราย พบว่า TP มีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการบรรเทาอาการปวด [MD(95%CI) -6.58 (-11.55,-1.61)] มีจำนวนผู้ป่วยที่รู้สึกว่ายาก TP ดีถึงดีมากกว่า [RR (95%CI) 1.33 (0.97,1.82)] และผู้ป่วยหยุดยาเนื่องจากยาไม่ได้ผลน้อยกว่ายาหลอก [RR (95%CI) 0.33 (0.02, 5.18)] สมรรถภาพของข้อขึ้นดีแต่ไม่แตกต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ [MD (95%CI) -0.07 (-0.32, 0.18)] ในแง่ของผลข้างเคียงนั้นพบว่าผู้ป่วยเกิดผลข้างเคียง [RR 4.70 (2.48, 8.91)] และมีผู้ที่ต้องหยุดยาเนื่องจากผลข้างเคียง [RR (95%CI) 6.37 (1.58, 25.69)] มากกว่ายาหลอก ผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ คลื่นไส้ (ร้อยละ 34) อาเจียน (ร้อยละ 16) และเวียนศีรษะ (ร้อยละ 20)

จากหลักฐานดังกล่าวผู้เชี่ยวชาญจึงมีมติว่าอาจพิจารณาใช้ยาผสม ترامาดอลร่วมกับพาราเซตามอล (paracetamol) หรือยา ترامาดอลตัวเดียวซึ่งเป็นการอนุมานข้อมูลจากการศึกษาในยาผสมเพื่อลดอาการปวดข้อจาก RA แต่ควรบริหารในระยะสั้น เนื่องจากผู้ป่วยเกิดผลข้างเคียงได้บ่อยถึงแม้จะใช้ระยะสั้นเพียง 1 สัปดาห์ตามการศึกษาข้างต้น

คำแนะนำที่ 8

แนะนำให้เริ่มการรักษาด้วยยาต้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค

(disease modifying anti-rheumatic drugs; DMARDs) ตั้งแต่เริ่มให้การวินิจฉัย

(คุณภาพของหลักฐานระดับ 2, ระดับของคำแนะนำ B, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 100)

จากการสืบค้นหาการศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบไม่พบการศึกษาที่เกี่ยวข้อง แต่พบการศึกษาแบบสุ่มและการศึกษาแบบเฝ้าสังเกตที่เกี่ยวข้องอย่างละ 1 การศึกษาที่เปรียบเทียบระหว่างการให้ DMARDs ตั้งแต่ระยะแรกเมื่อได้รับการวินิจฉัย (early treatment) หรือการให้ DMARDs ช้า (delayed treatment)^{111,112} พบว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ DMARDs ช้า คือนานเกิน 8 สัปดาห์หลังการวินิจฉัยโรค การได้ DMARDs เร็วภายใน 1 วันหลังการวินิจฉัยนั้นจะทำให้ผู้ป่วยมีการตอบสนองตามเกณฑ์ ACR 20 (ร้อยละ 40 และ 21, p=0.02) อาการปวดลดลงมากกว่าร้อยละ 20 ประเมินโดย VAS ใน 100 มิลลิเมตร (ร้อยละ 58 และ 31, p=0.004) ที่ 12 สัปดาห์มากกว่า¹¹² ค่าการอักเสบ ESR ที่ 5 ปีน้อยกว่า [MD (95%CI) 20 และ 23, p<0.05] อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีสมรรถภาพการใช้งานข้อที่ 5 ปีดีกว่า [MD (95%CI) -0.2 (0.8) และ -0.1 (0.9), p>0.05]¹¹¹ กลุ่มที่ได้ DMARDs ช้า

จากผลการศึกษาดังกล่าวทำให้ผู้เชี่ยวชาญมีมติเห็นชอบว่าการรักษาด้วย DMARDs ตั้งแต่เมื่อเริ่มวินิจฉัยโรคนั้นมีประโยชน์ต่อผู้ป่วย จึงแนะนำให้เริ่ม DMARDs แก่ผู้ป่วยทุกรายตั้งแต่เริ่มให้การวินิจฉัย RA

คำแนะนำที่ 9

DMARDs ที่แนะนำให้ใช้ ได้แก่ methotrexate, sulfasalazine, hydroxychloroquine (คุณภาพของหลักฐานระดับ 1, ระดับของคำแนะนำ A, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 100), และ chloroquine (คุณภาพของหลักฐานระดับ 1, ระดับของคำแนะนำ B, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 100)

ประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของ Methotrexate, sulfasalazine, และยาต้านมาลาเรีย

จากการสืบค้นหาการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิภาพของ methotrexate (MTX) sulfasalazine (SSZ) และ ยาต้านมาลาเรีย ได้แก่ chloroquine (CQ) และ hydroxychloroquine (HCQ) พบการศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์แบบเมตต้า 3 การศึกษาจากฐานข้อมูล Cochrane โดยเป็นการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ DMARDs ดังกล่าวกับยาหลอก

สำหรับ MTX นั้นมีข้อมูลจากการศึกษาแบบสุ่ม 5 การศึกษาในผู้ป่วย RA จำนวน 300 รายพบว่า MTX มีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอก ทั้งในแง่ของลดอาการปวดที่ประเมินโดยผู้ป่วยด้วย VAS 0-10 เซนติเมตร [MD (95%CI) -3.00 (-4.07, -1.93)] จำนวนข้อกดเจ็บ [MD (95%CI) -17.85 (-23.97, -11.73)] จำนวนข้อบวม [MD (95%CI) -7.31 (-10.44, -4.18)] ภาวะโรคกำเริบที่ประเมินโดยแพทย์ [MD (95%CI) -1.05 (-1.31, -0.80)] และผู้ป่วย [MD (95%CI) -0.91 (-1.20, -0.63)] ด้วย VAS 0-10 เซนติเมตร และสมรรถภาพการทำงานข้อ [MD (95%CI) -0.48 (-0.58, -0.38)] ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนค่าการอักเสบลดลงมากกว่ายาหลอก [MD (95%CI) -8.95 (-18.17, 0.27)] แต่ไม่มีนัยสำคัญ ส่วนจำนวนผู้ป่วยหยุด MTX เนื่องจากยาไม่ได้ผลนั้นก็น้อยกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วย OR (95%CI) 0.22 (0.09, 0.52) ในแง่ของผลข้างเคียงนั้นพบว่ามีผู้ป่วยหยุดยาเนื่องจากผลข้างเคียงต่างๆ ของ MTX มากกว่ายาหลอกด้วย OR (95%CI) 3.47 (1.82, 6.64) โดยจำแนกเป็นผลข้างเคียงต่างๆ ได้แก่ เยื่อหูทางเดินอาหารอักเสบ (mucositis) [OR (95%CI) 1.26 (0.33, 4.79)] ตับอักเสบ [OR (95%CI) 4.14 (1.71, 10.05)] ติดเชื้อ [OR (95%CI) 6.97 (0.14, 351.74)] และเม็ดเลือดผิดปกติ [OR (95%CI) 4.20 (0.94, 18.68)]¹¹³

สำหรับ SSZ นั้นมีข้อมูลจากการศึกษาแบบสุ่ม 6 การศึกษาในผู้ป่วย RA จำนวน 468 รายพบว่า SSZ มีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอก ทั้งในแง่ของลดอาการปวดที่ประเมินโดยผู้ป่วยด้วย VAS 0-10 เซนติเมตร [MD (95%CI) -8.71 (-14.8, -2.62)] จำนวนข้อกดเจ็บ [MD (95%CI) -2.45 (-4.15, -0.74)] จำนวนข้อบวม [MD (95%CI) -2.38 (-3.73, -1.03)] และค่าการอักเสบ [MD (95%CI) -17.58 (-21.93, -13.23)] อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนจำนวนผู้ป่วยหยุด SSZ เนื่องจากยาไม่ได้ผลนั้นก็น้อยกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วย OR (95%CI) 0.23 (0.14, 0.37) ในแง่ของผลข้างเคียงนั้นพบว่ามีผู้ป่วยหยุดยาเนื่องจากผลข้างเคียงต่างๆของ SSZ มากกว่ายาหลอกด้วย OR (95%CI) 3.01 (1.82, 4.99) โดยจำแนกเป็นผลข้างเคียงต่างๆ ได้แก่ ผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร [OR (95%CI) 2.44 [1.12, 5.32]] ผื่นผิวหนัง [OR (95%CI) 3.43 (1.30, 9.09)] ตับอักเสบ [OR (95%CI) 3.63 (0.72, 18.23)] และเม็ดเลือดผิดปกติ [OR (95%CI) 2.84 (0.48, 16.75)]¹¹⁴

สำหรับยาต้านมาลาเรียนั้นมีข้อมูลจากการศึกษาแบบสุ่ม 4 การศึกษาในผู้ป่วย RA จำนวน 592 ราย โดยทั้งหมดเป็นการศึกษาใน hydroxychloroquine (HCQ) ขนาด 400 มก.ต่อวันนาน 24-48 สัปดาห์ พบว่า HCQ มีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอกทั้งในแง่ของลดอาการปวดที่ประเมินโดยผู้ป่วยด้วย VAS 0-10 เซนติเมตร [MD (95%CI) -0.45 (-0.72, -0.18)] จำนวนข้อกดเจ็บ [MD (95%CI) -2.57 (-3.78, -1.36)] จำนวนข้อบวม [MD (95%CI) -3.71 (-4.86, -2.57)] ภาวะโรคกำเริบที่ประเมินโดยแพทย์ [MD (95%CI) -0.39 (-0.57, -0.21)] และผู้ป่วย [MD (95%CI) -0.34 (-0.53, -0.15)] ด้วย VAS 0-10 เซนติเมตร และค่าการอักเสบลดลงมากกว่า

ยาหลอก [MD (95%CI) -6.38 (-8.51, -4.24)] อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้จำนวนผู้ป่วยหยุด HCQ เนื่องจากยาไม่ได้ผลนั้นก็น้อยกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วย OR (95%CI) 0.55 (0.33, 0.91) ในแง่ของผลข้างเคียงนั้นพบว่าผู้ป่วยหยุดยาเนื่องจากผลข้างเคียงต่างๆของ HCQ ไม่ต่างจากยาหลอก [OR (95%CI) 0.83 (0.41, 1.75)]¹¹⁵

จากผลการศึกษาดังกล่าวที่แสดงถึงประสิทธิภาพของยาทั้ง 3 ชนิดในการรักษา RA โดยที่มีผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรง ผู้เชี่ยวชาญจึงแนะนำให้พิจารณาเริ่มการรักษาด้วย DMARDs ทั้งสามชนิดนี้ได้ อนึ่ง CQ นั้นไม่มีข้อมูลแต่ผู้เชี่ยวชาญพิจารณาจากประสบการณ์แล้วว่า CQ นั้นมีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับ HCQ และมีใช้ทั่วทุกโรงพยาบาลในประเทศไทย นอกจากนี้ยังมีราคาถูกกว่า HCQ มาก จึงแนะนำให้ใช้รักษา RA ได้เช่นเดียวกัน แต่เนื่องจากการอนุมานผลมาจากการศึกษาของ HCQ ระดับของคำแนะนำจึงลดลงมาเหลือ B

ส่วนการพิจารณาเลือกยาใดเป็นยาตัวแรกนั้น จากการสืบค้นข้อมูลเพื่อหาการศึกษาที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาทั้งสามนี้พบการศึกษาแบบสุ่ม 6 การศึกษา¹¹⁶⁻¹²¹ คณะทำงานได้ทำการวิเคราะห์แบบเมต้าได้ผลดังนี้ ในการเปรียบเทียบระหว่าง MTX 7.5-25 มก.ต่อสัปดาห์กับ SSZ 1-4 กรัมต่อวันนาน 12-18 เดือนใน 3 การศึกษา^{117,118,120} พบว่า MTX มีแนวโน้มว่าจะมีประสิทธิภาพดีกว่า SSZ เล็กน้อยแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งในการประเมินอาการปวด [MD (95%CI) -1.3 (-7.51, 4.91)] จำนวนข้อบวม [MD (95%CI) -3.2 (-1.58, 2.69)] Disease activity score (DAS) [MD (95%CI) 0.02 (-0.3, 0.34)] ESR [MD (95%CI) -1.03 (-2.35, 0.29)] สมรรถภาพการทำงานของข้อ [MD (95%CI) -0.14 (-0.43, 0.15)] และจำนวนผู้ป่วยที่หยุดยาเนื่องจากยาไม่ได้ผล [RR (95%CI) 0.65 (0.26, 1.62)] ส่วนจำนวนผู้ป่วยที่หยุดยาเนื่องจากเกิดผลข้างเคียงจาก MTX นั้นน้อยกว่า SSZ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน [RR (95%CI) 0.7 (0.27, 1.83)] ส่วนการศึกษาที่เปรียบเทียบ MTX 7.5-17.5 มก.ต่อสัปดาห์กับ CQ 250-500 มก.ต่อวันนาน 6 เดือนนั้นในผู้ป่วย 147 ราย¹¹⁹ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ MTX นั้นมีจำนวนข้อบวม ข้อกดเจ็บและมีข้อฝืดตอนเช้าลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ CQ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ตับอักเสบ และแผลในปากนั้นพบในกลุ่ม MTX มากกว่าแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับ SSZ เปรียบเทียบกับ HCQ มี 2 การศึกษา ได้แก่ SSZ 1 กรัมต่อวันกับ HCQ 250 มก.ต่อวันนาน 6 เดือนในผู้ป่วย 117 ราย¹¹⁶ และ SSZ 2 กรัมต่อวันกับ HCQ 400 มก.ต่อวันในช่วง 24 สัปดาห์แรกแล้วลดลงเหลือ 200 มก.ต่อวันจนครบ 48 สัปดาห์ในผู้ป่วย 40 ราย¹²¹ พบว่า SSZ มีประสิทธิภาพดีกว่า HCQ เล็กน้อยแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบว่า SSZ ออกฤทธิ์เร็วกว่าแต่มีผลข้างเคียงมากกว่า HCQ เมื่อวิเคราะห์แบบเมต้าโดยการประเมินจำนวนผู้ป่วยที่หยุดยาไม่ว่าเกิดจากยาไม่ได้ผลหรือจากผลข้างเคียงนั้นพบว่าไม่แตกต่างกัน [RR (95%CI) 1.05 (0.62, 1.78)]

ถึงแม้ว่าผลจากการศึกษาดังกล่าวนั้นพบว่า MTX และ SSZ มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกัน และเหนือกว่ายาต้านมาลาเรีย แต่ผู้เชี่ยวชาญบางท่านเห็นว่ายาต้านมาลาเรียนั้นค่อนข้างปลอดภัยและยังได้ผลกับผู้ป่วยที่มีอาการไม่รุนแรง ดังนั้นจึงมีมติไม่แนะนำให้ควรพิจารณายาตัวใดเป็นตัวแรก แต่ให้เริ่มตัวไหนก่อนก็ได้ อนึ่งควรระวังในการเริ่ม SSZ นั้นต้องตรวจสอบประวัติการแพ้ยาในกลุ่มซัลฟา ก่อนพิจารณาเริ่มยาทุกครั้ง

ยาด้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคชนิดเดี่ยว (Monotherapy) และผสม (Combination therapy)

ส่วนการพิจารณายาเดี่ยวหรือยาผสมนั้น จากการสืบค้นการศึกษาทั้งหมด 2,666 การศึกษาพบการศึกษาที่เกี่ยวข้อง 11 การศึกษา^{116-118,122-129} ซึ่งประกอบด้วย การเปรียบเทียบระหว่าง 1) MTX กับ MTX+SSZ, MTX+CQ, MTX+SSZ+CQ, และ SSZ+HCQ 2) SSZ กับ MTX+SSZ และ SSZ+HCQ 3) HCQ กับ HCQ+SSZ และ 4) กลุ่มยาเดี่ยว ได้แก่ HCQ, MTX, หรือ SSZ ตัวใดตัวหนึ่งโดยไม่ระบุ กับ MTX+SSZ,

MTX+HCQ, หรือ MTX+SSZ+HCQ ในผู้ป่วย RA ทั้งหมด 1,072 ราย คณะทำงานได้ทำการวิเคราะห์แบบเมตาพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาผสมนั้นตอบสนองต่อการรักษาดีกว่าผู้ที่ได้รับยาเดี่ยว ทั้งในการประเมินการตอบสนองตามเกณฑ์ ACR 20 [RR (95%CI) 1.73 (1.04, 2.89)], ACR 50 [RR (95%CI) 1.65 (1.34, 2.04)], ACR 70 [RR (95%CI) 2.91 (0.6,14.15)], ACR remission [RR (95%CI) 1.71 (1.25, 2.35)], และ EULAR good response [RR (95%CI) 1.55 (0.64, 3.74)] นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ได้รับยาเดี่ยวนั้นมีข้อฝูกร่อนจากภาพถ่ายทางรังสีมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาผสม [RR (95%CI) 2.09 (1.62,2.7)] แต่อย่างไรก็ดีผู้ที่ได้รับยาผสมนั้นมีแนวโน้มเกิดผลข้างเคียงจนต้องหยุดยาบ่อยกว่ากลุ่มยาเดี่ยว [RR (95%CI) 1.06 (0.79, 1.42)] ดังนั้นเมื่อวิเคราะห์โดยการประเมินจำนวนผู้ที่หยุดยาไม่ว่าเกิดจากยาไม่ได้ผลหรือจากผลข้างเคียงนั้นพบว่า ผู้ที่ได้รับยาผสมนั้นต้องหยุดยาบ่อยกว่ากลุ่มยาเดี่ยวเล็กน้อย แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ [RR (95%CI) 1.22 (0.95, 1.57)]

จากผลดังกล่าวข้างต้นทำให้ผู้เชี่ยวชาญไม่สามารถลงมติเป็นเอกฉันท์ได้ว่าแพทย์ทั่วไปควรใช้ยาผสมหรือไม่เนื่องจากถึงแม้ยาผสมนั้นจะมีประสิทธิภาพดีกว่าแต่ก็มีผลข้างเคียงค่อนข้างมาก ดังนั้นผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการติดตามและประเมินผลข้างเคียงอย่างใกล้ชิดจากผู้ที่มีความชำนาญ ดังนั้นถ้าแพทย์ที่คุ้นเคยกับการใช้ยาและติดตามผลข้างเคียงของ MTX, SSZ, และยาต้านมาลาเรียอาจจะพิจารณาให้เป็นยาผสม 2 หรือ 3 ชนิดในผู้ป่วยที่มีลักษณะทางคลินิกที่อาจจะมีความรุนแรงในอนาคต (poor prognostic factor) ได้แก่

- มีจำนวนข้อบวมที่เกิดจากการอักเสบหลายข้อ (swollen joint)^{130,131}
- สมรรถภาพการทำงานของข้อจำกัดมาก
- มีอาการนอกข้อ (extra-articular manifestation) เช่น ปุ่มรูมาตอยด์ หลอดเลือดอักเสบ
- มีค่าการอักเสบ ได้แก่ ESR^{131,132} หรือ CRP^{130,131,133} สูง
- ตรวจพบ rheumatoid factor¹³²⁻¹³⁴ หรือ anti-citrullinated peptide antibodies¹³⁵⁻¹³⁷ ในเลือด
- ตรวจพบข้อฝูกร่อนจากภาพถ่ายทางรังสีมือและเท้า^{130,133,136,137}

ขนาดยาที่เหมาะสมขณะเริ่มบริหารยา

จากการสืบค้นข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการเริ่ม MTX จากทั้งหมด 2,676 การศึกษาพบการศึกษาแบบสุ่มและปกปิด (randomized, double blind, controlled trial) ที่เกี่ยวข้องเพียง 2 การศึกษา ได้แก่ การศึกษาที่เปรียบเทียบระหว่างการเริ่ม MTX ขนาดต่ำคือ 7.5-10 มก.ต่อสัปดาห์กับเริ่มขนาดสูง 15-22 มก.ต่อสัปดาห์นาน 18 สัปดาห์ในผู้ป่วย RA 46 ราย¹³⁸ พบว่า MTX ขนาดสูงนั้นมีประสิทธิภาพดีกว่า ทั้งในแง่ลดอาการปวด จำนวนข้อกดเจ็บ และการประเมินความรุนแรงของโรคโดยผู้ป่วยและแพทย์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อย่างไรก็ดีผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดสูงนั้นเกิดผลข้างเคียงต่างๆ มากกว่า อาทิ เยื่อช่องปากอักเสบ คลื่นไส้ อาเจียน และการศึกษาที่เปรียบเทียบระหว่างการเริ่ม MTX 5 มก.ต่อสัปดาห์ๆละครั้ง กับเริ่ม 5 มก.ต่อสัปดาห์แบ่งเป็นครั้งละ 2.5 มก. 2 ครั้งต่อสัปดาห์นาน 16 สัปดาห์ในผู้ป่วย RA 80 ราย¹³⁹ พบว่าประสิทธิภาพของ MTX สัปดาห์ละครั้งหรือสองครั้งไม่แตกต่างกัน

สำหรับ SSZ นั้นจากการสืบค้นข้อมูลทั้งหมด 437 การศึกษามีการศึกษาที่เกี่ยวข้องเพียง 1 การศึกษา ซึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่มและปกปิดเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ SSZ 1.5 กรัมต่อวันกับ 3 กรัมต่อวัน นาน 24 สัปดาห์ในผู้ป่วย RA 60 รายพบว่า SSZ 3 กรัมต่อวันนั้นมีประสิทธิภาพดีกว่าในแง่ลดการอักเสบของข้อ แต่อย่างไรก็ดีผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดสูงนั้นเกิดผลข้างเคียงต่างๆจนต้องหยุดยา (ร้อยละ 30) มากกว่ากลุ่มที่ได้ขนาดต่ำ (ร้อยละ 20) และส่วนใหญ่มักเกิดในช่วง 1-5 สัปดาห์แรก ผลข้างเคียงที่พบบ่อยในช่วงแรก ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน แผลในปากและปวดเสบท้อง (dyspepsia)¹⁴⁰

ส่วนยาต้านมาลาเรียนั้นจากการสืบค้นข้อมูลทั้งหมด 494 การศึกษามีการศึกษาที่เกี่ยวข้องเพียง 1 การศึกษา ซึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่มและปกปิดเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ HCQ ที่เริ่มขนาด 400, 800, และ 1,200 มก.ต่อวันเป็นเวลา 6 สัปดาห์และตามด้วยการศึกษาแบบเปิด (open-label extension) 400 มก.ต่อวันนานจนครบ 24 สัปดาห์ในผู้ป่วย RA 208 ราย พบว่าในช่วง 6 สัปดาห์แรกนั้น HCQ ขนาด 1200 มก.ต่อวันนั้นมีประสิทธิภาพดีกว่าขนาด 800 และ 400 มก.ต่อวัน ทั้งในแง่ของอาการปวด จำนวนข้อบวม ข้อกดเจ็บและ ESR แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้มีผู้ป่วยที่ต้องหยุดยาเนื่องจากผลข้างเคียงต่างๆ มากขึ้นตามขนาดยา คือ ร้อยละ 4, 7, และ 9 สำหรับขนาด 400, 800, และ 1,200 มก.ต่อวันตามลำดับ¹⁴¹

จากผลการศึกษาดังกล่าวข้างต้น จะเห็นได้ว่าการบริหารยาในกลุ่มนี้ในขนาดสูงในช่วงแรกนั้นจะมีประสิทธิภาพดีกว่าขนาดต่ำเพียงเล็กน้อย แต่อาจก่อให้เกิดผลข้างเคียงจนผู้ป่วยต้องหยุดการใช้ยานั้นไป ดังนั้นผู้เชี่ยวชาญจึงแนะนำว่าควรเริ่มยาดังกล่าวขนาดต่ำ แล้วค่อยๆ เพิ่มยาทุก 4-12 สัปดาห์ จนได้ขนาดสูงสุดที่แนะนำ ดังแสดงในตารางที่ 5 อนึ่งขนาดยาที่แนะนำสำหรับยาบางชนิดอาจจะไม่ใช้ขนาดยาสูงสุดที่อาจใช้ในการรักษาโรคนี เช่น MTX ขนาดที่แนะนำคือ 10 มก.ต่อสัปดาห์ ในขณะที่ขนาดสูงสุดเท่ากับ 20-25 มก.ต่อสัปดาห์ แต่เนื่องจากยาขนาดสูงนั้นมีผลข้างเคียงค่อนข้างมาก ดังนั้น เพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วยผู้ป่วยที่ได้ยาขนาดสูงเหล่านี้ จึงสมควรอยู่ในการดูแลของแพทย์เฉพาะทาง

คำแนะนำที่ 10

แนะนำให้ตรวจทางห้องปฏิบัติการและตรวจเพิ่มเติมอื่นๆก่อนเริ่มการรักษาตามชนิดยา ได้แก่ ความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด การทำงานของตับและไต จอประสาทตา ภาพรังสีทรวงอก และการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี

(คุณภาพของหลักฐานระดับ 4, ระดับของคำแนะนำ C, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 100)

จากการสืบค้นข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับผลข้างเคียงของ DMARDs พบการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับ MTX 15 จาก 80 การศึกษา^{123,142-155} พบว่า MTX ทำให้เอนไซม์ตับเพิ่มขึ้นกว่าค่าปกติอย่างน้อย 1 เท่าร้อยละ 2.5-42 และอย่างน้อย 2 เท่าร้อยละ 3-20 เม็ดเลือดขาวต่ำ (leucopenia) ร้อยละ 11 เกิดเลือดต่ำร้อยละ 0.9-2 และ pancytopenia ร้อยละ 1.4-2.1 ส่วนการทำงานของไตนั้นพบมีการเพิ่มขึ้นของ blood urea nitrogen (BUN) และครีเอตินิน (creatinine) ร้อยละ 2-4 ในแง่ของความผิดปกติของภาพถ่ายทางรังสีทรวงอกนั้นพบได้ร้อยละ 0.9-3.4

ส่วน SSZ นั้นผลของ 4 จาก 34 การศึกษา^{147,153,156,157} พบว่า SSZ ทำให้เอนไซม์ตับเพิ่มขึ้นกว่าค่าปกติ ร้อยละ 0.5-1.8 แต่ถ้าให้ร่วมกับ MTX นั้นเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 2.15 ส่วนเม็ดเลือดขาวต่ำ (leucopenia) พบได้ ร้อยละ 1.5-2 เกิดเลือดต่ำร้อยละ 0.56 และ megaloblastic anemia นั้นพบได้ร้อยละ 0.25 และถ้าให้ร่วมกับ MTX นั้นเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 2.5 ส่วนการทำงานของไตนั้นพบมีการเพิ่มขึ้นของ BUN และครีเอตินิน ร้อยละ 1-5 และภาพถ่ายทางรังสีทรวงอกผิดปกตินั้นพบได้ร้อยละ 1

ส่วนยาต้านมาลาเรีย 5 จาก 17 การศึกษา¹⁵⁸⁻¹⁶² นั้นพบว่า CQ นั้นทำให้เกิด maculopathy ได้บ่อยกว่า HCQ คือร้อยละ 14-46 และ 3-4 ตามลำดับ

สำหรับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซีในผู้ป่วย RA ที่ได้รับการรักษาด้วย DMARDs นั้นพบการศึกษาที่เกี่ยวข้อง 4 การศึกษา การศึกษาแรกเป็นการศึกษาแบบเฝ้าสังเกตจากห้องงงโดย Mok และคณะ¹⁶³ ในผู้ป่วย RA 29 รายที่เป็นไวรัสตับอักเสบบี 23 รายและซี 6 รายซึ่งได้รับการรักษาด้วย HCQ, SSZ, MTX, azathioprine, และเกลือทองแบบยาเดี่ยวหรือยาผสม พบว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติ ก่อนเริ่ม DMARDs นั้น เกิดตับอักเสบภายหลังได้รับ DMARDs ทั้งหมด (ร้อยละ 100) และมากกว่าผู้ที่การ

ทำงานของตับปกติก่อนเริ่มยา (ร้อยละ 37) ส่วนภาวะ hepatitis B reactivation พบเฉพาะผู้ที่ได้รับ azathioprine เท่านั้น ส่วนการศึกษาจากประเทศญี่ปุ่นโดย Mori และคณะ¹⁶⁴ เมื่อปี ค.ศ. 2011 ในผู้ป่วย RA 239 รายพบว่ามีความชุกของ HBsAg ร้อยละ 0.8 anti-HBcAb ร้อยละ 25 หรือ 60 ราย โดยมี 2 ใน 60 รายหรือร้อยละ 3.3 ในกลุ่ม anti-HBcAb เป็นบวกเกิด hepatitis B reactivation ขึ้นโดยผู้ป่วยเหล่านี้ได้รับการรักษาด้วย tracolimus 1 ราย และยาผสมระหว่าง MTX, prednisolone, กับ adalimumab อีก 1 ราย ส่วนอีกการศึกษาหนึ่งใช้ข้อมูลจากองค์การอาหารและยา ประเทศญี่ปุ่น¹⁶⁵ ได้รายงานการเกิด hepatitis B reactivation ในผู้ป่วย RA ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี 92 รายจากผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อนี้ทั้งหมด 98,069 รายที่ได้รับการรักษาด้วย DMARDs โดยพบว่าความเสี่ยงในการเกิด hepatitis B reactivation เพิ่มขึ้นจากการรักษาด้วย MTX ด้วย OR (95%CI) 3.1 (1.9–5.2) และจากสเตียรอยด์ด้วย OR (95%CI) 2.3 (1.3–4.0) และอีก 1 การศึกษาเป็นการศึกษาแบบสุ่มในผู้ป่วย RA และมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี 29 รายที่ได้รับการรักษาด้วย MTX หรือ MTX ร่วมกับ etanercept นาน 54 สัปดาห์นั้นไม่พบว่ามีผู้ป่วยที่มีเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้นหรือ hepatitis C reactivation เลย¹⁶⁶

จากผลการศึกษาแบบรายงานการเกิดผลข้างเคียง (case report หรือ case series) case-control หรือ cohort ทั้งหมดที่กล่าวมาข้างต้น ผู้เชี่ยวชาญแนะนำให้ตรวจทางห้องปฏิบัติการและตรวจเพิ่มเติมอื่นๆ ก่อนเริ่มการรักษาตามชนิดยา ได้แก่ การตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด การทำงานของตับและไต การตรวจจอประสาทตา การตรวจภาพรังสีทรวงอก การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี ตามชนิดของยาที่ได้รับ ดังแสดงในตารางที่ 6

คำแนะนำที่ 11

พิจารณาลดขนาดยาเมื่อโรคเข้าสู่ระยะสงบหรือควบคุมโรคได้

(คุณภาพของหลักฐานระดับ 2, ระดับของคำแนะนำ B, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 65)

พิจารณาลดขนาดยาหรือหยุดยาเมื่อเกิดผลข้างเคียง

(คุณภาพของหลักฐานระดับ 5, ระดับของคำแนะนำ D, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 100)

ในแง่ของการลดยาหรือหยุดยานั้น จากการสืบค้นวรรณกรรมพบการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการลด MTX 1 การศึกษาจากทั้งหมด 1,978 การศึกษา ซึ่งเป็นการศึกษาโดย Kremer และคณะ¹⁶⁷ ในปี ค.ศ. 1995 นั้น ได้ศึกษาในผู้ป่วย RA 47 รายที่โรคควบคุมได้จาก MTX นั้นมาแบ่งโดยสุ่ม (randomized) อย่างปกปิด (blind-ed) เป็น 2 กลุ่ม คือ ได้ยาเท่าเดิมคือ ได้ยาสัปดาห์ละครั้งกับลดยาลงเป็นสัปดาห์เว้นสัปดาห์นาน 6 เดือน พบว่ากลุ่มที่ลดยาเป็นสัปดาห์เว้นสัปดาห์นั้นมีโรคกำเริบมากกว่า (ร้อยละ 48) กลุ่มที่ไม่ได้ลดยา (ร้อยละ 13) ส่วน SSZ และยาด้านมาลาเรียนั้นไม่พบการศึกษาที่เกี่ยวข้อง

จากผลการศึกษาดังกล่าวผู้เชี่ยวชาญจึงแนะนำว่าเมื่อผู้ป่วยเข้าสู่ระยะโรคสงบหรือควบคุมโรคได้นานอย่างน้อย 6 เดือนขึ้นไป อาจพิจารณาลดขนาดจนเหลือขนาดน้อยที่สุดที่สามารถควบคุมไม่ให้โรคกำเริบได้ และพิจารณาลดขนาดยาหรือหยุดยาเมื่อเกิดผลข้างเคียง

คำแนะนำที่ 12

ผู้ป่วยควรได้รับการติดตามการรักษาและปรับยาทุก 1-3 เดือนในช่วง 6-12 เดือนแรก
(คุณภาพของหลักฐานระดับ 2, ระดับของคำแนะนำ B, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 100)

ในการติดตามผลการรักษาทั้งในแง่ของประสิทธิภาพและผลข้างเคียงจากการรักษานั้น จากการสืบค้นวรรณกรรม 717 การศึกษาพบการศึกษาที่เกี่ยวข้อง 8 การศึกษา¹⁶⁸⁻¹⁷⁵ ซึ่งทั้งหมดเป็นการศึกษาแบบสุ่มและไม่ปกปิด เพื่อเปรียบเทียบกลยุทธ์การรักษาแบบเข้มงวด (intensive care หรือ tight control strategy) กับการติดตามการรักษาแบบดั้งเดิม (conventional care หรือ routine care) นาน 6 เดือนถึง 3 ปี ในผู้ป่วย RA จำนวน 2,473 รายพบว่า ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบเข้มงวดนั้นมีผลการรักษาดีกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบดั้งเดิม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวคือ มีผู้ป่วยที่เข้าสู่ระยะโรคสงบมากกว่า (DAS28 remission ร้อยละ 31-65 เทียบกับร้อยละ 16-21) มีจำนวนข้อบวม (ลดลง 8-11 ข้อเทียบกับ 7-11 ข้อ) และข้อกดเจ็บลดลงมากกว่า (ลดลง 7-20 ข้อเทียบกับ 8-12 ข้อ) ค่าการอักเสบ ESR (ลดลง 9-30 มม.ต่อชม. เทียบกับ 7-16 มม.ต่อชม.) หรือ CRP (ลดลง 0.04-3 มก.ต่อเดซิลิตรเทียบกับ 0.18-1.4 มก.ต่อเดซิลิตร) ลดลงมากกว่า สมรรถภาพการทำงานของข้อดีขึ้น (HAQ ลดลง 0.0-0.97 เทียบกับ 0-0.49) รวมทั้งมีข้อศอกอ่อนจากภาพถ่ายทางรังสีเพิ่มขึ้นน้อยกว่า (total Sharp score เพิ่มขึ้น 0-4.5 เทียบกับ 0-8.5)

อนึ่งการรักษาแบบเข้มงวดนั้นคือ การรักษาโดยการติดตามผู้ป่วยทุก 1-3 เดือนในช่วง 6-18 เดือนแรกของการรักษาและตั้งเป้าหมายว่าผู้ป่วยทุกคนต้องเข้าสู่ภาวะโรคสงบ (remission) หรือโรคกำเริบน้อย (low disease activity) โดยใช้ดัชนีการประเมินภาวะของโรคต่างๆทุกราย เช่น disease activity score (DAS)^{169,173,175}, disease activity score 28 (DAS28)^{170,174}, CRP ลดลงมากกว่าร้อยละ 50¹⁶⁸, CRP ลดลงมากกว่า 2 เท่าร่วมกับไม่มีข้อบวมหรือข้อกดเจ็บเลย¹⁷¹, ESR, จำนวนข้อกดเจ็บและการประเมินโดยผู้ป่วย ลดลงจากก่อนเริ่มการรักษาอย่างน้อยร้อยละ 20¹⁷² ถ้าไม่อยู่ในระยะโรคสงบหรือกำเริบน้อยให้พิจารณาปรับยา DMARDs จนควบคุมโรคได้ ส่วนการติดตามการรักษาแบบดั้งเดิมนั้นเป็นการติดตามการรักษาห่างกว่า 3 เดือนและไม่ได้ใช้ดัชนีการประเมินโรคที่มาตรฐาน โดยอาจตัดสินใจการรักษาตามวิจารณญาณของแพทย์ผู้รักษาร่วมกับผู้ป่วย

เนื่องจากผลการศึกษาดังกล่าวข้างต้นเป็นไปในทางเดียวกัน กล่าวคือสนับสนุนการติดตามการรักษาอย่างใกล้ชิดในช่วงแรกของการรักษาและปรับ DMARDs เมื่อโรคยังไม่สงบ ดังนั้นผู้เชี่ยวชาญจึงแนะนำให้ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการติดตามการรักษาและปรับยาทุก 1-3 เดือนโดยเฉพาะในช่วง 6-12 เดือนแรกและพิจารณาปรับ DMARDs เพื่อให้โรคเข้าสู่ระยะสงบโดยเร็ว ทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นและมีภาวะทุพพลภาพลดลง

คำแนะนำที่ 13

ในการติดตามผลการรักษาแนะนำให้ประเมินดังต่อไปนี้ ได้แก่ อาการปวด จำนวนข้อบวมและข้อกดเจ็บ การประเมินสถานะของโรคโดยผู้ป่วยและแพทย์และค่าการอักเสบ ได้แก่ ESR หรือ CRP
(คุณภาพของหลักฐานระดับ 1, ระดับของคำแนะนำ B, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 81)

ในส่วนของการประเมินภาวะของโรคในผู้ป่วยแต่ละรายนั้น ในแง่ของงานวิจัยมีการใช้ดัชนีการประเมินโรคหลายชนิด ได้แก่ การประเมินการกำเริบของโรค (disease activity) เช่น DAS, DAS28, simplified disease activity index (SDAI), clinical disease activity index (CDAI), rheumatoid arthritis disease activity index (RADAI) เป็นต้น และการประเมินสมรรถภาพของข้อ เช่น health assessment

questionnaire (HAQ) routine assessment of patient index data 3 (RAPID3) เป็นต้น จากการศึกษาคุณสมบัติและความถูกต้องของดัชนีในการประเมินภาวะของโรคพบว่า ดัชนีเหล่านี้ค่อนข้างสัมพันธ์กับการประเมินภาวะของโรคและสมรรถภาพการทำงานของข้อ¹⁷⁶⁻¹⁸⁴ จึงน่าจะมีประโยชน์ในการใช้ประเมินและติดตามการรักษาผู้ป่วย แต่อย่างไรก็ดีการประเมินตามดัชนีดังกล่าวต้องมีการคำนวณด้วยวิธีการที่ซับซ้อนซึ่งไม่เหมาะกับเวชปฏิบัติในชีวิตประจำวันที่มีข้อจำกัดในแง่ของเวลาและจำนวนผู้ป่วยที่แพทย์ต้องดูแล ดังนั้นผู้เชี่ยวชาญจึงมีความเห็นว่าการประเมินภาวะของโรคในเวชปฏิบัติทั่วไปนั้นให้ประเมินโดยนำปัจจัยต่างๆ ที่ดัชนีเหล่านี้ใช้มาประกอบการตัดสินใจในการดูแลรักษาผู้ป่วย ได้แก่ จำนวนข้อบวมและข้อกดเจ็บ อาการปวด การประเมินสภาวะของโรคโดยผู้ป่วย การประเมินสภาวะของโรคโดยแพทย์ ค่าการอักเสบ ได้แก่ ESR หรือ CRP โดยไม่ต้องคำนวณให้เกิดความยุ่งยากซับซ้อน อนึ่งอาการปวด การประเมินสภาวะของโรคโดยผู้ป่วยและการประเมินสภาวะของโรคโดยแพทย์อาจทำให้เป็นรูปธรรมเพื่อให้ง่ายต่อการติดตามการรักษาโดยให้ประเมินความรุนแรงเป็นคะแนน 0-10 โดย 0 หมายถึง ไม่ปวด หรือโรคสงบ ส่วน 10 หมายถึงปวดรุนแรงที่สุดหรือโรคกำเริบมากที่สุด และสามารถใช้ตัวเลขเหล่านี้ติดตามการรักษาได้

คำแนะนำที่ 14

แนะนำให้ตรวจทางห้องปฏิบัติการและตรวจเพิ่มเติมอื่นๆ เพื่อติดตามผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นตามชนิดยา ได้แก่ ความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด การทำงานของตับและไต อย่างน้อยทุก 1-3 เดือน จอประสาทตา ภาพรังสีทรวงอก ระดับน้ำตาลและไขมันในเลือด อย่างน้อยทุก 1 ปีและเมื่อมีข้อบ่งชี้ (คุณภาพของหลักฐานระดับ 5, ระดับของคำแนะนำ D, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 100)

ในการติดตามการรักษานั้นนอกจากการประเมินประสิทธิภาพของยาแล้ว ยังต้องคำนึงถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการบริหารยาต่างๆ ได้แก่ NSAIDs DMARDs และสเตียรอยด์ ดังกล่าวข้างต้น ดังนั้นจึงแนะนำให้ตรวจทางห้องปฏิบัติการและตรวจเพิ่มเติมอื่นๆ เพื่อติดตามผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นตามชนิดยา (ตารางที่ 7) ได้แก่

- ความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด การทำงานของตับและไต อย่างน้อยทุก 1-3 เดือน
- จอประสาทตา ภาพถ่ายรังสีทรวงอก ระดับน้ำตาลและไขมันในเลือด อย่างน้อยทุก 1 ปี และเมื่อมีข้อบ่งชี้ กล่าวคือ มีลักษณะทางคลินิกที่สงสัยว่าอาจเกิดผลข้างเคียง

คำแนะนำที่ 15

ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการสอนการบริหารและการออกกำลังกายเพื่อฟื้นฟูสมรรถภาพของข้อและร่างกาย

(คุณภาพของหลักฐานระดับ 1, ระดับของคำแนะนำ B, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 100)

นอกจากการรักษาด้วยยาแล้ว การทำกายภาพบำบัดเพื่อฟื้นฟูสมรรถภาพของข้อก็เป็นการรักษาที่มีความจำเป็น เนื่องจากข้ออักเสบรูมาตอยด์นั้นเป็นข้ออักเสบเรื้อรัง ดังนั้นเมื่อข้อไม่ได้ใช้งานเป็นเวลานานจะทำให้ข้ออึดติด ผิดรูป พิสัยการเคลื่อนไหวลดลงและกล้ามเนื้อฝ่อลีบจากการไม่ได้ใช้งานเป็นเวลานาน (disuse atrophy) การทำกายภาพบำบัดจึงมีจุดประสงค์เพื่อเพิ่มพิสัยการเคลื่อนไหวข้อ (range of motion) เพิ่มกำลังกล้ามเนื้อ (strengthening) และยังเพิ่มความอดทนของร่างกายด้วย (endurance) การทำกายภาพบำบัดข้อนั้นมี 2 แบบคือ การสอนให้ผู้ป่วยไปทำเองที่บ้าน (self rehabilitation) และการทำ

กายภาพภายใต้การดูแลของผู้เชี่ยวชาญ (supervised rehabilitation) จากสืบค้นวรรณกรรมที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพของการทำกายภาพทั้งสองแบบนี้ พบการศึกษาทั้งหมด 98 การศึกษา แต่เป็นการศึกษาแบบสุ่มจำนวน 11 การศึกษา¹⁸⁵⁻¹⁹⁵ ในผู้ป่วย RA 1,840 ราย นาน 6 สัปดาห์ถึง 2 ปี โดยการออกกำลังกายบำบัดมีหลายชนิด ได้แก่ การออกกำลังกายแบบแอโรบิก, high intensity weight-bearing exercises, moderately intensive activity, ออกกำลังกายเพื่อเพิ่มกำลังและความคงทนของกล้ามเนื้อ และเปรียบเทียบระหว่างการสอนให้ผู้ป่วยไปทำเองที่บ้าน โดยงานวิจัยหนึ่งให้วิดิทัศน์การออกกำลังกายแก่ผู้ป่วยทุกรายด้วยกับการทำกายภาพภายใต้การดูแลของนักกายภาพบำบัด เช่น การสอนทำกายภาพในห้องเรียน (class exercise) ออกกำลังกายในน้ำ เป็นต้น เมื่อสิ้นสุดการศึกษาพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ทำกายภาพภายใต้การดูแลของผู้เชี่ยวชาญนั้นมี aerobic capacity กำลังกล้ามเนื้อ กำลังกล้ามเนื้อมือ (grip strength) สมรรถภาพการทำงานของข้อและผู้ป่วยรู้สึกว่าคุณภาพโดยรวม (perceived health status) ดีกว่าผู้ป่วยที่ทำกายภาพเองที่บ้าน นอกจากนี้ อาการปวดข้อ ข้อฝืดตอนเช้า (morning stiffness) อ่อนเพลีย ซึมเศร้าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วย

ถึงแม้ผลการวิจัยทั้งหมดสนับสนุนการทำกายภาพภายใต้การดูแลของผู้เชี่ยวชาญอย่างสอดคล้องกัน แต่อย่างไรก็ดีการทำกายภาพดังกล่าวนั้นอาจมีข้อจำกัดหลายประการ ทำให้ไม่สามารถให้บริการได้ในทุกสถานพยาบาลทั่วประเทศไทย เป็นต้นว่า ขาดแคลนนักกายภาพบำบัดที่มีความชำนาญ ขาดแคลนกำลังคนจัดกิจกรรมขาดอุปกรณ์ และยังคงพิจารณาความคุ้มค่าในแต่ละสถานพยาบาลด้วย นอกจากนี้ผู้ป่วยก็อาจจะไม่สามารถเข้าร่วมกิจกรรมได้อย่างสม่ำเสมอ ดังนั้นผู้เชี่ยวชาญจึงเห็นพ้องต้องกันว่าผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการสอนการบริหารและการออกกำลังกายข้อเพื่อฟื้นฟูสมรรถภาพ โดยไม่จำกัดว่าจะจัดเป็นกิจกรรมกลุ่มในสถานพยาบาลภายใต้การควบคุมดูแลโดยนักกายภาพบำบัดหรือสอนให้ผู้ป่วยไปทำเองที่บ้านก็ได้ แต่ในกรณีนี้สอนให้ผู้ป่วยไปทำเองที่บ้าน แพทย์ควรจะต้องติดตามและตรวจสอบความถูกต้องและความสม่ำเสมอของการทำกายภาพบำบัดเป็นระยะ เพื่อแก้ไขข้อผิดพลาดและกระตุ้นเตือนให้ผู้ป่วยเห็นความสำคัญของการทำกายภาพบำบัด ก็น่าจะช่วยให้การทำกายภาพบำบัดเองที่บ้านมีประสิทธิภาพดีขึ้น

ส่วนในแง่ของระยะเวลาที่เหมาะสมในการทำกายภาพบำบัดนั้น จากการสืบค้นข้อมูลเพื่อหาการศึกษาที่เปรียบเทียบระหว่างการทำกายภาพตั้งแต่ระยะแรก (early rehabilitation) กับการชะลอการทำกายภาพ (delayed rehabilitation) นั้นไม่พบการศึกษาดังกล่าว แต่ผู้เชี่ยวชาญส่วนใหญ่ (ร้อยละ 53) นั้นเห็นสมควรว่าผู้ป่วยควรได้รับการทำกายภาพบำบัดตั้งแต่ระยะแรกของโรค เพื่อป้องกันภาวะทุพพลภาพในอนาคต เนื่องจากข้อที่ฝืดรูปจากการอักเสบเป็นเวลานานนั้นอาจทำให้เกิดความพิการอย่างถาวร

คำแนะนำที่ 16

แนะนำให้พิจารณา ส่งผู้ป่วยมารับการรักษาที่อายุรแพทย์โรคข้อ เมื่อมีข้อบ่งชี้ดังต่อไปนี้

- เมื่อแพทย์ไม่แน่ใจในการวินิจฉัยโรค
- ผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนจากตัวโรคหรือมีอาการนอกข้อที่รุนแรง
- ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองหรือตอบสนองไม่ดีต่อการรักษาด้วย DMARDs ขนาดสูงเป็นเวลาอย่างน้อย 3-6 เดือน
- ผู้ป่วยที่ได้คอร์ติโคสเตียรอยด์แล้วไม่สามารถหยุดยาได้ภายใน 6-12 เดือน
- ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร
- ผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา

(คุณภาพของหลักฐานระดับ 5, ระดับของคำแนะนำ D, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 100)

บางครั้งผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์อาจจำเป็นต้องได้รับการดูแลรักษาโดยอายุรแพทย์โรคข้อต่ออย่างไรก็ดีในประเทศไทยนี้ อายุรแพทย์โรคข้อมีจำนวนจำกัดและไม่ได้ปฏิบัติงานในทุกจังหวัด ดังนั้นคณะทำงานจึงได้สืบค้นข้อมูลเพื่อรวบรวมข้อบ่งชี้ที่เหมาะสมสำหรับการส่งต่อผู้ป่วยจากแนวเวชปฏิบัติต่างๆ เพื่อพิจารณาและปรับให้เหมาะสมกับสถานการณ์และข้อจำกัดในประเทศไทย จากการรวบรวมคำแนะนำจากแนวเวชปฏิบัติในต่างประเทศนั้นพบแนวเวชปฏิบัติ 14 ฉบับจากยุโรปและแคนาดา¹⁹⁶⁻²⁰⁹ พบว่า ข้อบ่งชี้สำหรับการส่งต่อผู้ป่วยมารับการรักษาโดยอายุรแพทย์โรคข้อนั้นแบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ ดังนี้

การส่งต่อเพื่อการวินิจฉัย ได้แก่

- มีข้อบวมอย่างน้อย 3 ข้อ
- ตรวจพบมีข้ออักเสบบริเวณข้อโคนนิ้วมือ (metacarpophalangeal joint) และข้อโคนนิ้วเท้า (metatarsophalangeal joint)
- ข้อฝืดตอนเช้านานอย่างน้อย 30 นาที
- ข้ออักเสบมากกว่า 1 ข้อนานกว่า 6 สัปดาห์
- ผู้ป่วยมารับการรักษาซ้ำ คือมาพบแพทย์หลังจากมีอาการเกิน 3 เดือน
- ผู้ป่วยทุกรายที่มีข้ออักเสบ
- ผู้ป่วยทุกรายที่สงสัยว่าเป็นข้ออักเสบรูมาตอยด์
- ผู้ป่วยที่ยังต้องใช้ NSAIDs นานเกิน 6 สัปดาห์หลังการรักษา
- ผู้ป่วยที่มีข้อบวมหลายข้อ โดยเฉพาะรายที่ตรวจพบ RF และ/หรือ ACPA ในเลือด

การส่งต่อเพื่อการรักษา ได้แก่

- ประเมินความรุนแรงของโรค
- ไม่แน่ใจในการรักษา
- พิจารณาให้การรักษาด้วย DMARDs
- ผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา
- ไม่สามารถควบคุมอาการของโรคได้ รวมทั้งผู้ป่วยที่มีข้อผิดรูปหรือพิการเพิ่มมากขึ้นหลังการรักษา
- ผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนจากตัวโรคหรือมีอาการนอกข้อที่รุนแรง
- ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์

หลังจากพิจารณาข้อบ่งชี้ทั้งหมดจากแนวเวชปฏิบัติทั้ง 14 ฉบับ ร่วมกับความเห็นของผู้เชี่ยวชาญที่พยายามปรับข้อบ่งชี้ให้เหมาะสมกับสถานการณ์ของประเทศในปัจจุบัน ที่ประชุมมีมติว่า กรณีที่ผู้ป่วยสมควรได้รับการส่งต่อเพื่อมารับการรักษาโดยอายุรแพทย์โรคข้อ ได้แก่

- เมื่อแพทย์ผู้รักษาไม่แน่ใจในการวินิจฉัยโรคของผู้ป่วยรายนั้น ผู้ป่วยเหล่านี้ควรได้รับการประเมินโดยผู้เชี่ยวชาญเพื่อให้ได้รับการวินิจฉัยที่ถูกต้อง
- ผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนจากตัวโรคหรือมีอาการนอกข้อ (extraarticular manifestation) ที่รุนแรง เช่น ข้อกระดูกสันหลังบริเวณต้นคอ (cervical) ที่ 1 และ 2 เคลื่อน interstitial lung disease เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบรัดตึง (constrictive pericarditis) Felty's syndrome เป็นต้น เนื่องจากผู้ป่วยเหล่านี้นอกจากจะต้องได้รับการดูแลรักษาโดยอายุรแพทย์โรคข้อแล้ว อาจต้องได้รับการดูแลรักษาโดยแพทย์เฉพาะทางหลายสาขา
- ผู้ป่วยที่มีโรคร่วมอื่นๆ เช่น ไตเสื่อม ตับแข็ง หัวใจล้มเหลวชนิดเรื้อรัง เป็นต้น เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดผลข้างเคียงหรือภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาต่างๆ ทำให้มีข้อจำกัดและข้อควรระวังในการรักษา

- ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองหรือตอบสนองไม่ดีต่อการรักษาด้วย DMARDs ขนาดสูงเป็นเวลาอย่างน้อย 3-6 เดือน ผู้ป่วยเหล่านี้อาจจำเป็นต้องได้รับยาขนาดสูงขึ้นหรือเปลี่ยนเป็น DMARDs ชนิดอื่นรวมทั้งในกลุ่มชีวภาพ (biologic agents) ซึ่งเป็นยาที่มีประสิทธิภาพดี แต่มีผลข้างเคียงที่ต้องเฝ้าระวังเป็นพิเศษ เช่น การติดเชื้อรุนแรง วัณโรค มะเร็ง นอกจากนี้ยังมีราคาแพง ดังนั้น การรักษาด้วยยาเหล่านี้จึงควรอยู่ภายใต้การดูแลรักษาของผู้เชี่ยวชาญ
- ผู้ป่วยที่ได้สเตียรอยด์แล้วไม่สามารถหยุดยาได้ภายใน 6-12 เดือน
- ผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา
- ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร ผู้ป่วย RA ที่ตั้งครรถันเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง (high risk pregnancy) เนื่องจากภาวะแทรกซ้อนทั้งในข้อและอวัยวะนอกข้อ เช่น การอักเสบเรื้อรังของข้อ สะโพกนั้นอาจทำให้ข้อติดหรือผิดรูป รวมทั้งอาจทำให้อุ้งเชิงกรานแคบลง ซึ่งมีผลต่อการเจริญเติบโตของทารกในครรภ์และการคลอดบุตร ส่วนผู้ป่วยที่มีกระดูกข้อกระดูกสันหลังบริเวณต้นคอ (cervical) ที่ 1 และ 2 เคลื่อน และจำเป็นต้องผ่าตัดคลอดโดยการดมยาสลบ (general anesthesia) การใส่ท่อช่วยหายใจจะต้องเพิ่มความระมัดระวังเป็นพิเศษ ผู้ป่วยที่มี interstitial lung disease หรือเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบรัดติบ (constrictive pericarditis) ก็จะต้องได้รับการดูแลรักษาเป็นพิเศษนอกเหนือจากการตั้งครรถันปกติ นอกจากนี้ยาที่ใช้ในการรักษา RA หลายชนิดนั้นเป็นยาที่มีก่อให้เกิดอันตรายแก่ทารกในครรภ์ และผ่านน้ำนมในปริมาณที่อาจก่อให้เกิดอันตรายต่อทารกได้ ดังนั้นก่อนผู้ป่วยจะตั้งครรถัน ขณะตั้งครรถันและระยะให้นมบุตร ควรได้รับการประเมินและดูแลรักษาจากอายุรแพทย์โรคข้อ

บทสรุป

สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทยได้เสนอคำแนะนำ 16 หัวข้อเพื่อแนะแนวทางการวินิจฉัย การรักษา และการส่งต่อผู้ป่วยตามหลักฐานทางการแพทย์ที่มีอยู่ในปัจจุบัน ประกอบกับความคิดเห็นและประสบการณ์ของผู้เชี่ยวชาญให้แก่แพทย์ทั่วไปได้นำไปเป็นแนวทางในการปฏิบัติได้อย่างถูกต้องและเหมาะสม ด้วยหวังว่าผู้ป่วยรูมาตอยด์จะได้รับการดูแลรักษาตามมาตรฐานทางการแพทย์ ซึ่งน่าจะทำให้ผลการรักษานั้นดีขึ้น แต่อย่างไรก็ดีคำแนะนำดังกล่าวมิได้เป็นข้อบังคับของการปฏิบัติ ผู้ปฏิบัติอาจจะปฏิบัติแตกต่างไปจากคำแนะนำนี้ได้ตามความเหมาะสม ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของผู้รักษาและผู้ป่วยที่จำเป็นต้องพิจารณาปัจจัยอื่นร่วมด้วยเสมอในเวชปฏิบัติ เป็นต้นว่า สถานการณ์ของผู้ป่วยแต่ละรายทั้งปัจจัยทางกายภาพ สิ่งแวดล้อมและเศรษฐกิจ รวมทั้งศักยภาพและทรัพยากรที่มีอยู่ในแต่ละสถานพยาบาลนั้นๆ

เอกสารอ้างอิง

1. Scott DL, Symmons DP, Coulton BL, Popert AJ. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *Lancet* 1987;1:1108-11.
2. OCEBM Levels of Evidence Working Group. "The Oxford Levels of Evidence 2". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. . (Accessed 2013, at <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.)
3. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
4. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569-81.
5. Britsemmer K, Ursum J, Gerritsen M, van Tuyl LH, van Schaardenburg D. Validation of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: slight improvement over the 1987 ACR criteria. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1468-70.
6. Cader MZ, Filer A, Hazlehurst J, de Pablo P, Buckley CD, Raza K. Performance of the 2010 ACR/EULAR criteria for rheumatoid arthritis: comparison with 1987 ACR criteria in a very early synovitis cohort. *Ann Rheum Dis* 2011;70:949-55.
7. Kaneko Y, Kuwana M, Kameda H, Takeuchi T. Sensitivity and specificity of 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology* 2011;50:1268-74.
8. van der Linden MPM, Knevel R, Huizinga TWJ, van der Helm-van Mil AHM. Classification of rheumatoid arthritis: comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum* 2011;63:37-42.
9. Varache S, Cornec D, Morvan J, et al. Diagnostic accuracy of ACR/EULAR 2010 criteria for rheumatoid arthritis in a 2-year cohort. *J Rheumatol* 2011;38:1250-7.
10. Cornec D, Varache S, Morvan J, et al. Comparison of ACR 1987 and ACR/EULAR 2010 criteria for predicting a 10-year diagnosis of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2012;79:581-5.
11. Reneses S, Pestana L, Garcia A. Comparison of the 1987 ACR criteria and the 2010 ACR/EULAR criteria in an inception cohort of patients with recent-onset inflammatory polyarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:417-20.
12. Berglin E, Dahlqvist SR. Comparison of the 1987 ACR and 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis in clinical practice: a prospective cohort study. *Scand J Rheumatol* 2013;42:362-8.
13. Biliavska I, Stamm TA, Martinez-Avila J, et al. Application of the 2010 ACR/EULAR classification criteria in patients with very early inflammatory arthritis: analysis of sensitivity, specificity and predictive values in the SAVE study cohort. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1335-41.
14. Makinen H, Kaarela K, Huhtala H, Hannonen PJ, Korpela M, Sokka T. Do the 2010 ACR/EULAR or ACR 1987 classification criteria predict erosive disease in early arthritis? *Ann Rheum Dis* 2013;72:745-7.
15. Diagnostic criteria for rheumatoid arthritis: 1958 revision by a committee of the American Rheumatism Association. *Ann Rheum Dis* 1959;18:49-51.

16. Sun J, Zhang Y, Liu L, Liu G. Diagnostic accuracy of combined tests of anti cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32:11-21.
17. Besada E, Nikolaisen C, Nossent H. Diagnostic value of antibodies against mutated citrullinated vimentin for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:85-8.
18. El-Barbary AM, Kassem EM, El-Sergany MA, Essa SA, Eltomey MA. Association of anti-modified citrullinated vimentin with subclinical atherosclerosis in early rheumatoid arthritis compared with anti-cyclic citrullinated peptide. *J Rheumatol* 2011;38:828-34.
19. Nicaise-Roland P, Nogueira L, Demattei C, et al. Autoantibodies to citrullinated fibrinogen compared with anti-MCV and anti-CCP2 antibodies in diagnosing rheumatoid arthritis at an early stage: data from the French ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2013;72:357-62.
20. Qin X DY, Xu J, Li TJ, Li S, Zhao JM. Meta-analysis: diagnostic value of serum anti-mutated citrullinated vimentin antibodies in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2011;31:785-94.
21. Sizova. Diagnostic value of antibodies to modified citrullinated vimentin in early rheumatoid arthritis. *Hum Immunol* 2012;73:389-92.
22. Funovits J, Aletaha D, Bykerk V, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: methodological report phase I. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1589-95.
23. Koevoets R, Machado P, Bombardier C, van der Heijde DM. The value of conventional radiographs in undifferentiated arthritis: a systematic review. *J Rheumatol Suppl* 2011;87:26-30.
24. Al-Ghamdi A, Attar SM. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: a hospital-based study. *Ann Saudi Med* 2009;29:189-93.
25. Furst DE, Chang H, Greenberg JD, et al. Prevalence of low hemoglobin levels and associations with other disease parameters in rheumatoid arthritis patients: evidence from the CORRONA registry. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:560-6.
26. Le Boedec M, Marhadour T, Devauchelle-Pensec V, et al. Baseline laboratory test abnormalities are common in early arthritis but rarely contraindicate methotrexate: study of three cohorts (ESPOIR, VErA, and Brittany). *Semin Arthritis Rheum* 2013;42:474-81.
27. Nikolaisen C, Figenschau Y, Nossent JC. Anemia in early rheumatoid arthritis is associated with interleukin 6-mediated bone marrow suppression, but has no effect on disease course or mortality. *J Rheumatol* 2008;35:380-6.
28. Peeters HR, Jongen-Lavrencic M, Raja AN, et al. Course and characteristics of anaemia in patients with rheumatoid arthritis of recent onset. *Ann Rheum Dis* 1996;55:162-8.
29. Remacha AF, Rodriguez-de la Serna A, Garcia-Die F, Geli C, Diaz C, Gimferrer E. Erythroid abnormalities in rheumatoid arthritis: the role of erythropoietin. *J Rheumatol* 1992;19:1687-91.
30. Segal R, Baumoehl Y, Elkayam O, et al. Anemia, serum vitamin B12, and folic acid in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2004;24:14-9.
31. van Steenberg HW, van Nies JA, van der Helm-van Mil AH. Anaemia to predict radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:e16.
32. Vreugdenhil G, Wognum AW, van Eijk HG, Swaak AJ. Anaemia in rheumatoid arthritis: the role of iron, vitamin B12, and folic acid deficiency, and erythropoietin responsiveness. *Ann Rheum Dis* 1990;49:93-8.

33. Wolfe F, Michaud K. Anemia and renal function in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33:1516-22.
34. Boire G, Menard HA, Gendron M, Lussier A, Myhal D. Rheumatoid arthritis: anti-Ro antibodies define a non-HLA-DR4 associated clinicoserological cluster. *J Rheumatol* 1993;20:1654-60.
35. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002;46:2287-93.
36. Icen M, Nicola PJ, Maradit-Kremers H, et al. Systemic lupus erythematosus features in rheumatoid arthritis and their effect on overall mortality. *J Rheumatol* 2009;36:50-7.
37. Schneeberger E, Citera G, Heredia M, Maldonado Cocco J. Clinical significance of anti-Ro antibodies in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008;27:517-9.
38. Caspi D, Elkayam O, Eisinger M, Vardinon N, Yaron M, M. B. Clinical significance of low titer anti-nuclear antibodies in early rheumatoid arthritis: implications on the presentation and long-term course of the disease. *Rheumatol Int* 2001;20:43-7.
39. Vasiliauskiene L, Wiik A, Højer-Madsen M. Prevalence and clinical significance of antikeratin antibodies and other serological markers in Lithuanian patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:459-66.
40. Paulus HE, Wiesner J, Bulpitt KJ, et al. Autoantibodies in early seropositive rheumatoid arthritis, before and during disease modifying antirheumatic drug treatment. *J Rheumatol* 2002;29:2513-20.
41. Sjöwall C, Sturm M, Dahle C, et al. Abnormal antinuclear antibody titers are less common than generally assumed in established cases of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008;35:1994-2000.
42. Bitter T, Jeannet M, de Haller E, Lejeune M. Persistent yet reversible asymmetric pauciartthritis (PRAP): a B27-associated cluster. *Ann Rheum Dis* 1979;38 S84-91.
43. Chopra A, Raghunath D, Singh A. Chronic inflammatory polyarthritides in a select population of young men. A prospective study. *J Assoc Physicians India* 1989;37:748-51.
44. Sherritt MA, Tait B, Varney M, et al. Immunosusceptibility genes in rheumatoid arthritis. *Hum Immunol* 1996;51:32-40.
45. Saraux A, Guedes C, Allain J, et al. HLA-B27 in French patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1997;26:269-71.
46. Wallberg-Jonsson S, Johansson H, Ohman ML, Rantapaa-Dahlqvist S. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset. *J Rheumatol* 1999;26:2562-71.
47. Can G, Solmaz D, Binicier O, et al. High frequency of inflammatory back pain and other features of spondyloarthritis in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2013;33:1289-93.
48. Rundback JH, Rosenberg ZS, Solomon G. The radiographic features of rheumatoid arthritis in HLA-B27-positive patients. *Skeletal Radiol* 1993;22:263-7.
49. Cockel R, Kendall MJ, Becker JF, Hawkins CF. Serum biochemical values in rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis* 1971;30:166-70.
50. Bradlow A, Mowat AG. Alcohol consumption in arthritic patients: clinical and laboratory studies. *Ann Rheum Dis* 1985;44:163-8.

51. Dessein PH, Joffe BI, Veller MG, et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:435-42.
52. Panoulas VF, Milionis HJ, Douglas KM, et al. Association of serum uric acid with cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2007;46:1466-70.
53. Daoussis D, Panoulas V, Toms T, et al. Uric acid is a strong independent predictor of renal dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R116.
54. Daoussis D, Panoulas VF, Antonopoulos I, et al. Cardiovascular risk factors and not disease activity, severity or therapy associate with renal dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:517-21.
55. Magnus JH, Doyle MK, Srivastav SK. Serum uric acid and self-reported rheumatoid arthritis in a multiethnic adult female population. *Curr Med Res Opin* 2010;26:2157-63.
56. Santos MJ, Vinagre F, Silva JJ, Gil V, Fonseca JE. Cardiovascular risk profile in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a comparative study of female patients. *Acta Reumatol Port* 2010;35:325-32.
57. Berman A, Espinoza LR, Diaz JD, et al. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1988;85:59-64.
58. Buskila D, Gladman DD, Langevitz P, Bookman AA, Fanning M, Salit IE. Rheumatologic manifestations of infection with the human immunodeficiency virus (HIV). *Clin Exp Rheumatol* 1990;8:567-73.
59. Berman A, Reboredo G, Spindler A, Lasala ME, Lopez H, Espinoza LR. Rheumatic manifestations in populations at risk for HIV infection: the added effect of HIV. *J Rheumatol* 1991;18:1564-7.
60. Calabrese LH, Kelley DM, Myers A, O'Connell M, Easley K. Rheumatic symptoms and human immunodeficiency virus infection. The influence of clinical and laboratory variables in a longitudinal cohort study. *Arthritis Rheum* 1991;34:257-63.
61. Monteagudo I, Rivera J, Lopez-Longo J, Cosin J, Garcia-Monforte A, Carreno L. AIDS and rheumatic manifestations in patients addicted to drugs. An analysis of 106 cases. *J Rheumatol* 1991;18:1038-41.
62. Munoz Fernandez S, Cardenal A, Balsa A, et al. Rheumatic manifestations in 556 patients with human immunodeficiency virus infection. *Semin Arthritis Rheum* 1991;21:30-9.
63. Blanche P, Taelman H, Saraux A, et al. Acute arthritis and human immunodeficiency virus infection in Rwanda. *J Rheumatol* 1993;20:2123-7.
64. Medina-Rodriguez F, Guzman C, Jara LJ, et al. Rheumatic manifestations in human immunodeficiency virus positive and negative individuals: a study of 2 populations with similar risk factors. *J Rheumatol* 1993;20:1880-4.
65. Solinger AM, Hess EV. Rheumatic diseases and AIDS--is the association real? *J Rheumatol* 1993;20:678-83.
66. Louthrenoo W. Musculoskeletal Manifestations of HIV Infection in Thailand: An Analysis of 100 Cases. *J Clin Rheumatol* 1997;3:258-68.
67. Berman A, Cahn P, Perez H, et al. Human immunodeficiency virus infection associated arthritis: clinical characteristics. *J Rheumatol* 1999;26:1158-62.
68. Casado E, Olive A, Holgado S, et al. Musculoskeletal manifestations in patients positive for human immunodeficiency virus: correlation with CD4 count. *J Rheumatol* 2001;28:802-4.
69. Marquez J, Restrepo CS, Candia L, Berman A, Espinoza LR. Human immunodeficiency virus-associated rheumatic disorders in the HAART era. *J Rheumatol* 2004;31:741-6.

70. Zhang X, Li H, Li T, Zhang F, Han Y. Distinctive rheumatic manifestations in 98 patients with human immunodeficiency virus infection in China. *J Rheumatol* 2007;34:1760-4.
71. Ekwom PE, Oyoo GO, Amayo EO, Muriithi IM. Prevalence and characteristics of articular manifestations in human immunodeficiency virus infection. *East Afr Med J* 2010;87:408-14.
72. Kaddu-Mukasa M, Ssekasanvu E, Ddumba E, Thomas D, Katabira ET. Rheumatic manifestations among HIV positive adults attending the Infectious Disease Clinic at Mulago Hospital. *Afr Health Sci* 2011;11:24-9.
73. Buskila D, Shnaider A, Neumann L, et al. Musculoskeletal manifestations and autoantibody profile in 90 hepatitis C virus infected Israeli patients. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:107-13.
74. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. *Multidepartment Virus C. Arthritis Rheum* 1999;42:2204-12.
75. Rivera J, Garcia-Monforte A, Nunez-Cortes JM. Extrahepatic symptoms as presenting manifestations of hepatitis C virus infection. *J Clin Rheumatol* 1999;5:268-72.
76. Fadda P, La Civita L, Zignego AL, Ferri C. [Hepatitis C virus infection and arthritis. A clinico-serological investigation of arthritis in patients with or without cryoglobulinemic syndrome]. *Reumatismo* 2002;54:316-23.
77. Cacoub P, Saadoun D, Bourliere M, et al. Hepatitis B virus genotypes and extrahepatic manifestations. *J Hepatol* 2005;43:764-70.
78. Nissen MJ, Fontanges E, Allam Y, Zoulim F, Trepo C, Miossec P. Rheumatological manifestations of hepatitis C: incidence in a rheumatology and non-rheumatology setting and the effect of methotrexate and interferon. *Rheumatology* 2005;44:1016-20.
79. Sene D, Ghillani-Dalbin P, Limal N, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in hepatitis C virus associated rheumatological manifestations and Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006;65:394-7.
80. Riccio A, Postiglione L, La Dogana P, Spano A, Marzocchella C, Tarantino G. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients affected by HCV-related arthritis. *J Biol Regul Homeost Agents* 2008;22:57-61.
81. Mohammed RH, ElMakhzangy HI, Gamal A, et al. Prevalence of rheumatologic manifestations of chronic hepatitis C virus infection among Egyptians. *Clin Rheumatol* 2010;29:1373-80.
82. Al-Dahshan MA, Al-Dahshan TA. Hepatitis C virus infection associated arthritis. *J Egypt Soc Parasitol* 2012;42:33-40.
83. Bayliss CE, Dawkins RL, Cullity G, Davis RE, Houlston JB. Laboratory diagnosis of rheumatoid arthritis. Prospective study of 85 patients. *Ann Rheum Dis* 1975;34:395-402.
84. Krey PR, Bailen DA. Synovial fluid leukocytosis. A study of extremes. *Am J Med* 1979;67:436-42.
85. Norberg B, Bjelle A, Eriksson S. Joint fluid leukocytosis of patient with rheumatoid arthritis. Computer analysis of possible explanative factors. *Clin Rheumatol* 1983;2:53-6.
86. Fawthrop F, Hornby J, Swan A, Hutton C, Doherty M, Dieppe P. A comparison of normal and pathological synovial fluid. *Br J Rheumatol* 1985;24:61-9.
87. Luukkainen R, Kaarela K, Huhtala H, Auerma K, Merilahti-Palo R. Prognostic significance of synovial fluid analysis in rheumatoid arthritis. *Ann Med* 1989;21:269-71.
88. Hamilton E, Patrick M, Hornby J, Derrick G, Doherty M. Synovial fluid calcium pyrophosphate dihydrate crystals and alizarin red positivity: analysis of 3000 samples. *Br J Rheumatol* 1990;29:101-4.

89. Gudbjornsson B, Zak A, Niklasson F, Hallgren R. Hypoxanthine, xanthine, and urate in synovial fluid from patients with inflammatory arthritides. *Ann Rheum Dis* 1991;50:669-72.
90. Kortekangas P, Aro HT, Tuominen J, Toivanen A. Synovial fluid leukocytosis in bacterial arthritis vs. reactive arthritis and rheumatoid arthritis in the adult knee. *Scand J Rheumatol* 1992;21:283-8.
91. Luukkainen R, Hakala M, Sajanti E, Huhtala H, Yli-Kerttula U, Hameenkorpi R. Predictive value of synovial fluid analysis in estimating the efficacy of intra-articular corticosteroid injections in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992;51:874-6.
92. Abdullah S, Young-Min SA, Hudson SJ, Kelly CA, Heycock CR, Hamilton JD. Gross synovial fluid analysis in the differential diagnosis of joint effusion. *J Clin Pathol* 2007;60:1144-7.
93. Richy F, Rabenda V, Mawet A, Reginster JY. Flurbiprofen in the symptomatic management of rheumatoid arthritis: a valuable alternative. *Int J Clin Pract* 2007;61:1396-406.
94. Garner S, Fidan D, Frankish R, et al. Celecoxib for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD003831.
95. Tarp S, Bartels EM, Bliddal H, et al. Effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on the C-reactive protein level in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheum* 2012;64:3511-21.
96. Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Discontinuation rates in clinical trials in musculoskeletal pain: meta-analysis from etoricoxib clinical trial reports. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R53.
97. Mallen SR, Essex MN, Zhang R. Gastrointestinal tolerability of NSAIDs in elderly patients: a pooled analysis of 21 randomized clinical trials with celecoxib and nonselective NSAIDs. *Curr Med Res Opin* 2011;27:1359-66.
98. Ramey DR, Watson DJ, Yu C, Bolognese JA, Curtis SP, Reicin AS. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis. *Curr Med Res Opin* 2005;21:715-22.
99. Jarupongprapa S, Ussavasodhi P, Katchamart W. Comparison of gastrointestinal adverse effects between cyclooxygenase-2 inhibitors and non-selective, non-steroidal anti-inflammatory drugs plus proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol* 2013;48:830-8.
100. Soni P, Shell B, Cawkwell G, Li C, Ma H. The hepatic safety and tolerability of the cyclooxygenase-2 selective NSAID celecoxib: pooled analysis of 41 randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1841-51.
101. White WB, West CR, Borer JS, et al. Risk of cardiovascular events in patients receiving celecoxib: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Cardio* 2007;99:91-8.
102. Curtis SP, Ko AT, Bolognese JA, Cavanaugh PF, Reicin AS. Pooled analysis of thrombotic cardiovascular events in clinical trials of the COX-2 selective Inhibitor etoricoxib. *Curr Med Res Opin* 2006;22:2365-74.
103. Moore RA, Derry S, Makinson GT, McQuay HJ. Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of information from company clinical trial reports. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R644-65.
104. Tramer MR, Williams JE, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA, McQuay HJ. Comparing analgesic efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs given by different routes in acute and chronic pain: a qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:71-9.

105. คณะทำงานย่อยกำหนดคำแนะนำและข้อบ่งชี้ด้านการใช้นอกยาคyclooxygenase-2 inhibitors. คำแนะนำและข้อบ่งชี้การใช้นอกยาคyclooxygenase-2 inhibitors In: อรรถพรณ์ เมธาติลกุล, ed. คำแนะนำและข้อบ่งชี้การใช้นอกยาคyclooxygenase-2 inhibitors หลักแห่งชาติที่มีราคาแพง กรุงเทพฯ: บริษัท โอ-วิทย์ (ประเทศไทย) จำกัด; 2556:87-120.
106. Criswell LA, Saag KG, Sems KM, et al. Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001158.
107. Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD000189.
108. Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD006356.
109. Whittle SL, Richards BL, Husni E, Buchbinder R. Opioid therapy for treating rheumatoid arthritis pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD003113.
110. Lee EY, Lee EB, Park BJ, et al. Tramadol 37.5-mg/acetaminophen 325-mg combination tablets added to regular therapy for rheumatoid arthritis pain: a 1-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther* 2006;28:2052-60.
111. Verstappen SM, Jacobs JW, Bijlsma JW, et al. Five-year followup of rheumatoid arthritis patients after early treatment with disease-modifying antirheumatic drugs versus treatment according to the pyramid approach in the first year. *Arthritis Rheum* 2003;48:1797-807.
112. Das SK, Pareek A, Mathur DS, et al. Efficacy and safety of hydroxychloroquine sulphate in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial--an Indian experience. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2227-34.
113. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 1998:CD000957.
114. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Sulfasalazine for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 1998:CD000958.
115. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Homik J, Wells G, Tugwell P. Antimalarials for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000959.
116. Faarvang KL, Egsmose C, Kryger P, Podenphant J, Ingeman-Nielsen M, Hansen TM. Hydroxychloroquine and sulphasalazine alone and in combination in rheumatoid arthritis: a randomised double blind trial. *Ann Rheum Dis* 1993;52:711-5.
117. Haagsma CJ, van Riel PL, de Jong AJ, van de Putte LB. Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. *Br J Rheumatol* 1997;36:1082-8.
118. Dougados M, Combe B, Cantagrel A, et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Ann Rheum Dis* 1999;58:220-5.
119. Alam MR, Haq SA, Majumder MMI, Das SN, Alam MN. Methotrexate versus chloroquine in the treatment of rheumatoid arthritis. *APLAR J Rheumatol* 2003;6:26-31.
120. Capell HA, Madhok R, Porter DR, et al. Combination therapy with sulfasalazine and methotrexate is more effective than either drug alone in patients with rheumatoid arthritis with a suboptimal response to sulfasalazine: results from the double-blind placebo-controlled MASCOT study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:235-41.

121. Nuver-Zwart IH, van Riel PL, van de Putte LB, Gribnau FW. A double blind comparative study of sulphasalazine and hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: evidence of an earlier effect of sulphasalazine. *Ann Rheum Dis* 1989;48:389-95.
122. Trnavsky K, Gatterova J, Linduskova M, Peliskova Z. Combination therapy with hydroxychloroquine and methotrexate in rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 1993;52:292-6.
123. Ferraz MB, Pinheiro GR, Helfenstein M, et al. Combination therapy with methotrexate and chloroquine in rheumatoid arthritis. A multicenter randomized placebo-controlled trial. *Scand J Rheumatol* 1994;23:231-6.
124. Haagsma CJ, van Riel PL, de Rooij DJ, et al. Combination of methotrexate and sulphasalazine vs methotrexate alone: a randomized open clinical trial in rheumatoid arthritis patients resistant to sulphasalazine therapy. *Br J Rheumatol* 1994;33:1049-55.
125. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996;334:1287-91.
126. Calguneri M, Pay S, Caliskaner Z, et al. Combination therapy versus monotherapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:699-704.
127. Islam MN, Alam MN, Haq SA, Moyenuzzaman M, Patwary MI, Rahman MH. Efficacy of sulphasalazine plus methotrexate in rheumatoid arthritis. *Bangladesh Med Res Council Bull* 2000;26:1-7.
128. Tascioglu F, Oner C, Armagan O. Comparison of low dose methotrexate and sulphasalazine in the treatment of early rheumatoid arthritis. *J Rheum Med Rehab* 2003;14:142-9.
129. Capell HA, Madhok R, Porter DR, et al. Combination therapy with sulfasalazine and methotrexate is more effective than either drug alone in patients with rheumatoid arthritis with a suboptimal response to sulfasalazine: results from the double-blind placebo-controlled MASCOT study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:235-41.
130. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Rheumatoid arthritis near remission: clinical rather than laboratory inflammation is associated with radiographic progression. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1975-80.
131. Smolen JS, Van Der Heijde DM, St Clair EW, et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:702-10.
132. Guillemin F, Gerard N, van Leeuwen M, Smedstad LM, Kvien TK, van den Heuvel W. Prognostic factors for joint destruction in rheumatoid arthritis: a prospective longitudinal study of 318 patients. *J Rheumatol* 2003;30:2585-9.
133. Visser K, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, et al. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1333-7.
134. Vastesaeger N, Xu S, Aletaha D, St Clair EW, Smolen JS. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2009;48:1114-21.
135. Sanmarti R, Gomez-Centeno A, Ercilla G, et al. Prognostic factors of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a two year prospective study after a structured therapeutic strategy using DMARDs and very low doses of glucocorticoids. *Clin Rheumatol* 2007;26:1111-8.

136. Markatseli TE, Voulgari PV, Alamanos Y, Drosos AA. Prognostic factors of radiological damage in rheumatoid arthritis: a 10-year retrospective study. *J Rheumatol* 2011;38:44-52.
137. Fautrel B, Granger B, Combe B, Saraux A, Guillemin F, Le Loet X. Matrix to predict rapid radiographic progression of early rheumatoid arthritis patients from the community treated with methotrexate or leflunomide: results from the ESPOIR cohort. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R249.
138. Furst DE, Koehnke R, Burmeister LF, Kohler J, Cargill I. Increasing methotrexate effect with increasing dose in the treatment of resistant rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1989;16:313-20.
139. Pandya S, Aggarwal A, Misra R. Methotrexate twice weekly vs once weekly in rheumatoid arthritis: a pilot double-blind, controlled study. *Rheumatol Int* 2002;22:1-4.
140. Pullar T, Hunter JA, Capell HA. Sulphasalazine in the treatment of rheumatoid arthritis: relationship of dose and serum levels to efficacy. *Br J Rheumatol* 1985;24:269-76.
141. Furst DE, Lindsley H, Baethge B, et al. Dose-loading with hydroxychloroquine improves the rate of response in early, active rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind six-week trial with eighteen-week extension. *Arthritis and rheumatism* 1999;42:357-65.
142. Williams HJ, Willkens RF, Samuelson CO, Jr., et al. Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1985;28:721-30.
143. Shergy WJ, Polisson RP, Caldwell DS, Rice JR, Pisetsky DS, Allen NB. Methotrexate-associated hepatotoxicity: retrospective analysis of 210 patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1988;85:771-4.
144. Jobanputra P, Hunter M, Clark D, Lambert CM, Hurst NP. An audit of methotrexate and folic acid for rheumatoid arthritis. Experience from a teaching centre. *Br J Rheum* 1995;34:971-5.
145. Alarcon GS, Kremer JM, Macaluso M, et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter, case-control study. *Methotrexate-Lung Study Group. Ann Rheum Dis* 1997;127:356-64.
146. Suzuki Y, Uehara R, Tajima C, et al. Elevation of serum hepatic aminotransferases during treatment of rheumatoid arthritis with low-dose methotrexate. Risk factors and response to folic acid. *Scand J Rheumatol* 1999;28:273-81.
147. Grove ML, Hassell AB, Hay EM, Shadforth MF. Adverse reactions to disease-modifying anti-rheumatic drugs in clinical practice. *QJM* 2001;94:309-19.
148. Hornung N, Ellingsen T, Stengaard-Pedersen K, Poulsen JH. Folate, homocysteine, and cobalamin status in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate, and the effect of low dose folic acid supplement. *J Rheum* 2004;31:2374-81.
149. Kent PD, Luthra HS, Michet C, Jr. Risk factors for methotrexate-induced abnormal laboratory monitoring results in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheum* 2004;31:1727-31.
150. Wiela-Hojenska A, Orzechowska-Juzwenko K, Swierkot J, Wiland P, Hurkacz M, Szechinski J. Monitoring methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis* 2004;42:434-41.
151. Yazici Y, Erkan D, Harrison MJ, Nikolov NP, Paget SA. Methotrexate use in rheumatoid arthritis is associated with few clinically significant liver function test abnormalities. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:517-20.

152. Yazici Y, Sokka T, Kautiainen H, Swearingen C, Kulman I, Pincus T. Long term safety of methotrexate in routine clinical care: discontinuation is unusual and rarely the result of laboratory abnormalities. *Ann Rheum Dis* 2005;64:207-11.
153. Nagashima M, Matsuoka T, Saitoh K, Koyama T, Kikuchi O, Yoshino S. Treatment continuation rate in relation to efficacy and toxicity in long-term therapy with low-dose methotrexate, sulfasalazine, and bucillamine in 1,358 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:260-7.
154. Gilani ST, Khan DA, Khan FA, Ahmed M. Adverse effects of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *J Coll Physicians Surg Pak* 2012;22:101-4.
155. Hobl EL, Mader RM, Jilma B, et al. A randomized, double-blind, parallel, single-site pilot trial to compare two different starting doses of methotrexate in methotrexate-naive adult patients with rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 2012;34:1195-203.
156. Amos RS, Pullar T, Bax DE, Situnayake D, Capell HA, McConkey B. Sulphasalazine for rheumatoid arthritis: toxicity in 774 patients monitored for one to 11 years. *Br Med J Clin Res* 1986;293:420-3.
157. Sokka TM, Kautiainen HJ, Hannonen PJ. A retrospective study of treating RA patients with various combinations of slow-acting antirheumatic drugs in a county hospital. *Scand J Rheumatol* 1997;26:440-3.
158. Morsman CD, Livesey SJ, Richards IM, Jessop JD, Mills PV. Screening for hydroxychloroquine retinal toxicity: is it necessary? *Eye* 1990;4:572-6.
159. Mavrikakis M, Papazoglou S, Sfikakis PP, Vaiopoulos G, Rougas K. Retinal toxicity in long term hydroxychloroquine treatment. *Ann Rheum Dis* 1996;55:187-9.
160. Leecharoen S, Wangkaew S, Louthrenoo W. Ocular side effects of chloroquine in patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and scleroderma. *J Med Assoc Thai* 2007;90:52-8.
161. Kobak S, Devenci H. Retinopathy due to antimalarial drugs in patients with connective tissue diseases: are they so innocent? A single center retrospective study. *Int J Rheum Dis* 2010;13:e11-5.
162. Chiowchanwisawakit P, Nilganuwong S, Srinonprasert V, et al. Prevalence and risk factors for chloroquine maculopathy and role of plasma chloroquine and desethylchloroquine concentrations in predicting chloroquine maculopathy. *Int J Rheum Dis* 2013;16:47-55.
163. Mok MY, Ng WL, Yuen MF, Wong RW, Lau CS. Safety of disease modifying anti-rheumatic agents in rheumatoid arthritis patients with chronic viral hepatitis. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:363-8.
164. Mori S. Past hepatitis B virus infection in rheumatoid arthritis patients receiving biological and/or nonbiological disease-modifying antirheumatic drugs. *Mod Rheumatol* 2011;21:621-7.
165. Oshima Y, Tsukamoto H, Tojo A. Association of hepatitis B with antirheumatic drugs: a case-control study. *Mod Rheumatol* 2013;23:694-704.
166. Iannone F, La Montagna G, Bagnato G, Gremese E, Giardina A, Lapadula G. Safety of etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and hepatitis C virus infection: a multicenter randomized clinical trial. *J Rheumatol* 2014;41:286-92.
167. Kremer JM, Davies JM, Rynes RI, et al. Every-other-week methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled prospective study. *Arthritis and rheumatism* 1995;38:601-7.

168. Stenger AA, Van Leeuwen MA, Houtman PM, et al. Early effective suppression of inflammation in rheumatoid arthritis reduces radiographic progression. *Br J Rheumatol* 1998;37:1157-63.
169. Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:263-9.
170. Franssen J, Moens HB, Speyer I, van Riel PLCM. Effectiveness of systematic monitoring of rheumatoid arthritis disease activity in daily practice: a multicentre, cluster randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1294-8.
171. Symmons D, Tricker K, Roberts C, Davies L, Dawes P, Scott DL. The British Rheumatoid Outcome Study Group (BROSG) randomised controlled trial to compare the effectiveness and cost-effectiveness of aggressive versus symptomatic therapy in established rheumatoid arthritis. *Health Technol Assess* 2005;9:iii-iv, ix-x, 1-78.
172. Verstappen SMM, Jacobs JWG, van der Veen MJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. *Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial)*. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1443-9.
173. Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Kerstens PJSM, et al. DAS-driven therapy versus routine care in patients with recent-onset active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:65-9.
174. Urata Y, Uesato R, Tanaka D, Nakamura Y, Motomura S. Treating to target matrix metalloproteinase 3 normalisation together with disease activity score below 2.6 yields better effects than each alone in rheumatoid arthritis patients: T-4 Study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:534-40.
175. Pope JE, Haraoui B, Rampakakis E, et al. Treating to a target in established active rheumatoid arthritis patients receiving a tumor necrosis factor inhibitor: results from a real-world cluster-randomized adalimumab trial. *Arthritis Care Res* 2013;65:1401-9.
176. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology* 2003;42:244-57.
177. Mierau M, Schoels M, Gonda G, Fuchs J, Aletaha D, Smolen JS. Assessing remission in clinical practice. *Rheumatology* 2007;46:975-9.
178. Pincus T, Swearingen CJ, Bergman M, Yazici Y. RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3), a rheumatoid arthritis index without formal joint counts for routine care: proposed severity categories compared to disease activity score and clinical disease activity index categories. *J Rheumatol* 2008;35:2136-47.
179. Shaver TS, Anderson JD, Weidensaul DN, et al. The problem of rheumatoid arthritis disease activity and remission in clinical practice.[Erratum appears in *J Rheumatol*. 2012 Feb;39(2):454 Note: Shahouri, Shadi S [corrected Shahouri, Shadi H]]. *J Rheumatol* 2008;35:1015-22.
180. Greenberg JD, Harrold LR, Bentley MJ, Kremer J, Reed G, Strand V. Evaluation of composite measures of treatment response without acute-phase reactants in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2009;48:686-90.
181. Rintelen B, Haindl PM, Sautner J, Leeb BA, Deutsch C, Leeb BF. The rheumatoid arthritis disease activity index-5 in daily use. Proposal for disease activity categories. *J Rheumatol* 2009;36:918-24.

182. Salaffi F, Cimmino MA, Leardini G, Gasparini S, Grassi W. Disease activity assessment of rheumatoid arthritis in daily practice: validity, internal consistency, reliability and congruency of the Disease Activity Score including 28 joints (DAS28) compared with the Clinical Disease Activity Index (CDAI). *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:552-9.
183. Castrejon I, Pincus T, Soubrier M, et al. GUEPARD treat-to-target strategy is significantly more efficacious than ESPOIR routine care in early rheumatoid arthritis according to patient-reported outcomes and physician global estimate. *Rheumatology* 2013;52:1890-7.
184. Katchamart W, Ussavasodhi P, Chiowchanwesawakit P, Chanapai W. Cross-cultural adaptation and validation of the Thai version of the Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI). *Rheumatol Int* 2013;33:2503-8.
185. Bilberg A, Ahlmen M, Mannerkorpi K. Moderately intensive exercise in a temperate pool for patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled study. *Rheumatology* 2005;44:502-8.
186. Breedland I, van Scheppingen C, Leijmsma M, Verheij-Jansen NP, van Weert E. Effects of a group-based exercise and educational program on physical performance and disease self-management in rheumatoid arthritis: a randomized controlled study. *Phys Ther* 2011;91:879-93.
187. Brodin N, Eurenus E, Jensen I, Nisell R, Opava CH, Group PS. Coaching patients with early rheumatoid arthritis to healthy physical activity: a multicenter, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum* 2008;59:325-31.
188. de Jong Z, Munneke M, Zwinderman AH, et al. Is a long-term high-intensity exercise program effective and safe in patients with rheumatoid arthritis? Results of a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:2415-24.
189. de Jong Z, Munneke M, Zwinderman AH, et al. Long term high intensity exercise and damage of small joints in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1399-405.
190. Hsieh L-F, Chen S-C, Chuang C-C, Chai H-M, Chen W-S, He Y-C. Supervised aerobic exercise is more effective than home aerobic exercise in female chinese patients with rheumatoid arthritis. *J Rehabil Med* 2009;41:332-7.
191. Lineker SC, Bell MJ, Wilkins AL, Badley EM. Improvements following short term home based physical therapy are maintained at one year in people with moderate to severe rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:165-8.
192. Neuberger GB, Aaronson LS, Gajewski B, et al. Predictors of exercise and effects of exercise on symptoms, function, aerobic fitness, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;57:943-52.
193. Sjoquist ES, Brodin N, Lampa J, Jensen I, Opava CH, group Ps. Physical activity coaching of patients with rheumatoid arthritis in everyday practice: a long-term follow-up. *Musculoskeletal Care* 2011;9:75-85.
194. Strasser B, Leeb G, Strehblow C, Schobersberger W, Haber P, Cauza E. The effects of strength and endurance training in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2011;30:623-32.
195. van den Hout WB, de Jong Z, Munneke M, Hazes JMW, Breedveld FC, Vliet Vlieland TPM. Cost-utility and cost-effectiveness analyses of a long-term, high-intensity exercise program compared with conventional physical therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;53:39-47.

196. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann rheum Dis* 2002;61:290-7.
197. Getting a Grip on Arthritis :Best Practice Guidelines. 2004. (Accessed at <http://www.arthritis.ca/document.doc?id=100>.)
198. Kennedy T, McCabe C, Struthers G, et al. BSR guidelines on standards of care for persons with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2005;44:553-6.
199. Luqmani R, Hennell S, Estrach C, et al. British Society for Rheumatology and british health professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (the first two years). *Rheumatology* 2006;45:1167-9.
200. Combe B, Landewe R, Lukas C, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann rheum Dis* 2007;66:34-45.
201. Update of the clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Spanish Society of rheumatology, 2007 (Accessed at http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/Proyectos/GUIPCAR_2007/GUIPCAR2007-ENG.pdf.)
202. 1958 revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis: By a committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis & Rheum* 2008;58:S15-S9.
203. Clinical guideline for the diagnosis and management of early rheumatoid arthritis. The Royal Australian College of General Practitioners, 2009. (Accessed at http://www.racgp.org.au/download/documents/Guidelines/Musculoskeletal/racgp_ra_guideline.pdf.)
204. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. In: Rheumatoid Arthritis: National Clinical Guideline for Management and Treatment in Adults. London: Royal College of Physicians; 2009.
205. Update of the clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain Spanish Society of rheumatology, 2011. (Accessed at <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=36829>.)
206. Management of early rheumatoid arthritis. 2011. (Accessed at <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign123.pdf>.)
207. Rheumatoid Arthritis: Diagnosis, Management and Monitoring British Columbia Medical Services Commission, 2012. (Accessed at http://www.bcguidelines.ca/pdf/rheumatoid_arthritis.pdf.)
208. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. In: Rheumatoid Arthritis: National Clinical Guideline for Management and Treatment in Adults. London: Royal College of Physicians; 2013.
209. Wollenhaupt J, Albrecht K, Kruger K, Muller-Ladner U. The new 2012 German recommendations for treating rheumatoid arthritis : differences compared to the European standpoint. *Z Rheumatol* 2013;72:6-9.