

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของขมิ้นชันในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์
ที่ไม่ตอบสนองหรือตอบสนองไม่ดี หรือทนยาปรับเปลี่ยนการดำเนินโรครูมาตอยด์ไม่ได้
Efficacy and Safety of Turmeric in Active Rheumatoid arthritis
Patients received maximum dose of DMARDS or DMARD-intolerance

อังคณา นรเศรษฐ์ธาดา *

Angkana Norasetthada *

*กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลพุทธชินราชพิษณุโลก

*Department of Internal Medicine, Buddhachinaraj Hospital, Phitsanulok

Corresponding author Email address: anorasetthada@gmail.com

Received: 18 April 2019

Revised: 6 August 2019

Accepted: 31 August 2019

บทคัดย่อ

ขมิ้นชันเป็นสมุนไพรที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบแต่ยังไม่มีผลการนำมาใช้รักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ซึ่งเป็นโรคที่ทำให้เกิดข้ออักเสบและมีการทำลายข้อรุนแรงและเรื้อรัง ยาหลักที่ใช้ในการรักษาประกอบด้วยยาต้านอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ร่วมกับยาปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค แม้ได้รับยาเหล่านี้ในขนาดสูงแล้วยังมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ไม่สามารถควบคุมการอักเสบของโรคได้หรือทนผลข้างเคียงจากยากลับไม่ได้ จึงได้ทำการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมเพื่อทดสอบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของขมิ้นชันในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในผู้ป่วยเหล่านี้ในโรงพยาบาลพุทธชินราชพิษณุโลก ผู้ป่วย 50 รายจะถูกสุ่ม กลุ่มแรกจะได้รับขมิ้นชัน (2กรัม/วัน) กลุ่มที่สองได้รับยาหลอกนาน 8 สัปดาห์ การวัดผลลัพธ์หลักโดยวัดการลดลงของค่าความรุนแรงของโรค (DAS28) ผลลัพธ์รองเป็นการวัดสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีการตอบสนองร้อยละ 20, 50 และ 70ตามเกณฑ์ของ American College of Rheumatology response (ACR) criteria พบว่ากลุ่มที่ได้รับขมิ้นชันค่า DAS28 ลดลง และมีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีการตอบสนองร้อยละ 20, 50 และ 70 ตามเกณฑ์ของ ACR สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยไม่พบผลข้างเคียงใดๆ การศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของขมิ้นชันในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ไม่ตอบสนองหรือตอบสนองไม่ดี หรือทนยาปรับเปลี่ยนการดำเนินโรครูมาตอยด์ไม่ได้ อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาในผู้ป่วยจำนวนมากและระยะเวลาการศึกษาควรนานกว่านี้

คำสำคัญ: ขมิ้นชัน, โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์, ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ไม่ตอบสนองหรือตอบสนองไม่ดี ต่อยาปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค, ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ทนยาปรับเปลี่ยนการดำเนินโรครูมาตอยด์ไม่ได้
พุทธชินราชเวชสาร 2562;36(2):236-48.

Abstract

Curcumin, an active ingredient of turmeric, is known potent anti-inflammatory and anti-rheumatic properties. Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic destructive joint disease. Many patients with severe forms of the disease remain unresponsive to non-steroidal anti-inflammatory drugs and disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDS) or DMARD-intolerance. This study conducts a randomized control study to assess the efficacy and safety of turmeric compare with placebo in Buddhachinaraj Hospital Phitsanulok. Fifty active rheumatoid arthritis patients who take maximum dose of DMARDS or DMARD-intolerance were randomized into two groups with patients receiving turmeric (2gm/d) and placebo for 8 weeks. The primary endpoints were reduction in Disease activity score (DAS) 28. The secondary endpoints were American College of Rheumatology (ACR) criteria for reduction in tenderness and swelling of joint counts. Patients in turmeric group showed statistically significant reduction in their DAS28 and ACR scores (ACR20, 50 and 70). Turmeric treatment did not related with any adverse events. This study provides the safety and efficacy of turmeric treatment in refractory RA, and highlights the need for future large-scale trials to validate these findings.

Keywords: turmeric, rheumatoid arthritis, disease modifying anti-rheumatic drugs non- responsive, disease modifying anti-rheumatic drugs intolerance

Buddhachinaraj Med J 2019;36(2):236-48.

บทนำ

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เป็นโรคข้ออักเสบชนิดไม่ทราบสาเหตุที่มีการอักเสบเรื้อรังของเยื่อหุ้มข้อ ร่วมกับการอักเสบของอวัยวะอื่น ๆ ในร่างกาย การอักเสบนี้ก่อให้เกิดการทำลายของกระดูกอ่อน กระดูกรอบข้อและเนื้อเยื่อรอบข้อ โดยมีอุบัติการณ์ร้อยละ 1-2 ของประชากรทั่วโลก ในประเทศไทยพบอุบัติการณ์ร้อยละ 0.1-0.2¹ ซึ่งน่าจะต่ำกว่าความเป็นจริง เพราะมีผู้ป่วยเกือบร้อยละ 50 ที่ยังไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านโรคข้อและรูมาติซั่มเลย² หากผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสมและรวดเร็ว หลังจากเป็นโรคนี้นาน 20 ปีพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 80 เกิดข้อผิดรูปและทุพพลภาพ และเพิ่มความเสี่ยงในการเสียชีวิตก่อนวัยอันควร เฉลี่ย 3-18 ปี³⁻⁵ การวินิจฉัย และการรักษาที่เหมาะสมตั้งแต่ระยะแรกของโรคก่อนที่ผู้ป่วยจะมีข้อพิการผิดรูปอย่างถาวรเป็นกลยุทธ์สำคัญที่จะช่วยป้องกันภาวะทุพพลภาพ ยกระดับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและลดอัตราการตายในผู้ป่วยเหล่านี้ได้ และถึงแม้ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาด้วยสูตรยามาตรฐานได้แก่ ยาต้านการอักเสบทั้งชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์และยาต้านอักเสบสเตียรอยด์ ร่วมกับยาปรับเปลี่ยนการ

ดำเนินโรค (disease modifying anti-rheumatic drugs: DMARDS) แล้วก็ตามยังมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ไม่สามารถควบคุมการอักเสบของโรคได้ การรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้คือต้องใช้ยากกลุ่มสารชีวภาพ (biologic drugs) เช่น etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab, rituximab, tofacitinib เป็นต้น ซึ่งล้วนแต่เป็นยาราคาแพง และมีผู้ป่วยจำนวนมากไม่สามารถเข้าถึงยาราคาแพงเหล่านี้ได้

Curcumin เป็นสารออกฤทธิ์สำคัญที่อยู่ในขมิ้นชัน พบว่ามีผลต่อกระบวนการชีวภาพโดยปรับ transcription factors และ signaling pathways และต่อต้านกระบวนการ oxidation ในโรคภูมิคุ้มกันตนเอง curcumin ยังช่วยควบคุม inflammatory cytokines หลายชนิดเช่น ต่อด้าน IL-1 beta, IL-6, IL-12, TNF-alpha, INF-gamma and associated JAK-STAT, AP-1 and NF-kappa B signaling pathways⁶⁻¹¹

จากการศึกษาในหนูที่ทำให้เกิดข้ออักเสบโดยการฉีดคอลลาเจน พบว่าขมิ้นชันช่วยป้องกันข้อไม่ให้ถูกทำลายได้เทียบเท่ายา betamethasone¹² ผลต่อสุขภาพในมนุษย์ พบว่าช่วยยับยั้งกระบวนการ oxidation ยับยั้ง

การอักเสบ โรคเมตาโบลิค ข้ออักเสบ การอาการ วิตกกังวลและไขมันในเลือดสูง¹³ Chandran และ Goei ได้ทำการศึกษานำร่องแบบสุ่มในผู้ป่วย 45 รายนาน 8 สัปดาห์ให้ใช้ขมิ้นชันขนาด 1 กรัมต่อวัน การศึกษาของเขาเป็นหลักฐานชิ้นแรกที่พบว่าขมิ้นชัน มีความปลอดภัยและประสิทธิภาพสูงกว่ายา diclofenac ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์¹⁴

ปัญหาหลักของขมิ้นชันคือมีการคงตัวทางชีวภาพต่ำมาก (poor bioavailability) เนื่องจากการดูดซึมที่ลำไส้ไม่ดี กระบวนการเผาผลาญที่ตับและลำไส้เกิดอย่างรวดเร็ว และถูกกำจัดออกจากร่างกายอย่างรวดเร็ว การนำมาใช้ในทางคลินิกอาจได้ผลไม่ดี การศึกษาของ Hewlings และ Kalman และการศึกษาของ Shoba และคณะ พบว่าหลังรับประทานขมิ้นชัน 2 กรัม ตรวจวัดระดับของ curcumin ได้ต่ำมาก แต่หลังจากให้รับประทาน piperin ซึ่งเป็นสารสกัดจากพริกไทยดำ 20 มิลลิกรัมร่วมด้วย พบว่าช่วยเพิ่มความคงตัวทางชีวภาพได้ ร้อยละ 2000 จึงสรุปว่า piperine ช่วยเพิ่มความการดูดซึม และเพิ่มความคงตัวทางชีวภาพของขมิ้นชันทั้งในหนูทดลองและมนุษย์ โดยไม่พบผลข้างเคียง^{13,15}

Shen และคณะ ได้ทำการศึกษาในสัตว์ทดลองและ ทบทวนหลักการทางทฤษฎี พบว่าถึงแม้ขมิ้นชันมีการ คงตัวทางชีวภาพต่ำมาก เนื่องจากการดูดซึมที่ลำไส้ ไม่ดี กระบวนการเผาผลาญที่ตับและลำไส้เกิดอย่างรวดเร็วและถูกกำจัดออกจากร่างกายอย่างรวดเร็ว แต่ผลิตภัณฑ์ย่อยสลาย (degradation products) มีบทบาทสำคัญในทางชีวภาพ และกิจกรรมทางเภสัชวิทยา สามารถนำมาใช้ในการบำรุงรักษาสุขภาพได้ตามปกติ¹⁶ Daily, Yang, และ Park ได้ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review) และทำการ วิเคราะห์อภิมาน (Meta-analysis) การศึกษาแบบสุ่ม 8 รายงานเกี่ยวกับผลของขมิ้นชันต่อการควบคุมอาการ ข้ออักเสบ มี 7 การศึกษาที่ใช้ขมิ้นชันอย่างเดียว ขนาดที่ใช้ 1-2 กรัมต่อวัน มีเพียงการศึกษาเดียวใน ผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมที่ใช้ขมิ้นชัน 1.5 กรัม ร่วมกับ piperine 10 มิลลิกรัม โดยพบว่าขมิ้นชันสามารถ ควบคุมอาการข้ออักเสบได้โดยไม่พบผลข้างเคียง¹⁷ และจากการศึกษานำร่องของ Chandran และ Goei ที่พบว่าขมิ้นชัน (มี curcumin ร้อยละ 95) มีความ

ปลอดภัยและประสิทธิภาพสูงกว่ายา diclofenac ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์¹⁴ และการศึกษาผลของ ขมิ้นชันในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม ของ วิล คอปต์น์ริตตี้กุล และคณะ ใช้แคปซูลสารสกัดขมิ้นชันขององค์การ เภสัชกรรม (มี curcumin ร้อยละ 95) ในขนาด 2 กรัม ต่อวัน นาน 6 สัปดาห์ พบว่ามีประสิทธิผลและ ความปลอดภัยไม่ต่างจากการรักษาด้วย ibuprofen¹⁸ จะเห็นได้ว่าเกือบทุกงานวิจัยใช้แต่ ขมิ้นชันโดยแทบ ไม่ต้องใช้ piperine เป็นตัวช่วยเพิ่มการคงตัวทาง ชีวภาพเลย

จากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องมีเพียง การศึกษาเดี่ยวของ Chandran และ Goei ที่ทำการศึกษ ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์นำร่องแบบสุ่มในประเทศ อินเดีย จำนวน 45 ราย พบว่าขมิ้นชันขนาด 1 กรัม ต่อวัน ไม่ว่าจะให้ตัวเดียวหรือร่วมกับ diclofenac ทำให้ ค่าความรุนแรงของโรค (DAS28) ลดลง สัดส่วนของ ผู้ป่วยที่มีการตอบสนองร้อยละ 20, 50 และ 70 ตามเกณฑ์ ของ American College of Rheumatology response criteria (ACR20, ACR50 และ CR70) ในกลุ่มที่ได้ ขมิ้นชันดีกว่าการได้ยา diclofenac อย่างเดียวโดยไม่พบ ผลข้างเคียง และสรุปว่าการศึกษาของเขาเป็นหลักฐาน ชิ้นแรกที่พบว่าขมิ้นชันมีความปลอดภัยและประสิทธิภาพ สูงกว่ายา diclofenac ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์¹⁴

จากการทบทวนผู้ป่วยรูมาตอยด์ที่เข้ารับการรักษา ในหน่วยโรคข้อและรูมาติซึม โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก ตั้งแต่เดือนมกราคมถึงธันวาคม 2560 มีจำนวน 540 ราย มีผู้ป่วยที่ยังมีข้ออักเสบปานกลาง ถึงรุนแรงวัดจากค่า DAS28 มากกว่า 3.2 แม้ว่าจะได้รับ ยาต้านอักเสบและยาปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคใน ขนาดสูงสุดแล้วถึง 87 ราย มี 33 ได้รับยากลุ่มสาร ชีวภาพซึ่งล้วนเป็นผู้ป่วยที่เบิกได้ มีผู้ป่วย 54 ราย ที่ไม่สามารถเข้าถึงยารักษาแพงได้ ต้องทนทุกข์ทรมาน กับอาการปวดข้อและมีคุณภาพชีวิตไม่ดี

จึงเป็นเหตุให้ผู้วิจัยได้ทำการศึกษานี้ขึ้น เพื่อศึกษา ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของขมิ้นชันในผู้ป่วย โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ไม่ตอบสนองหรือตอบสนอง ไม่ดี หรือทนยาปรับเปลี่ยนการดำเนินโรครูมาตอยด์ ขนาดสูงไม่ได้โดยใช้ จีพีโอเคอร์มินแคปซูลของ องค์การเภสัชกรรม (มีสาร curcumin มากกว่าร้อยละ 95) โดยไม่ใช้ piperine เทียบกับยาหลอก

วัสดุและวิธีการ

ทำการศึกษาระบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยรูมาตอยด์ที่ได้รับการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ครบถ้วนตามเกณฑ์ revised 1987 American College of Rheumatology (ACR) criteria¹⁹⁻²⁰ ที่มีความรุนแรงของโรคปานกลางจนถึงรุนแรงมากโดยมีค่าความรุนแรงของโรคคือ DAS28 มากกว่า 3.2 ในขณะที่ได้รับการรักษาด้วยยาปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคขนาดสูงหรือมีข้อห้ามหรือไม่สามารถทนยาปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคได้ โดยต้องไม่มีการปรับยาด้านอักเสบและยาปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคทุกชนิดอย่างน้อย 2 เดือนก่อนเข้าร่วมการศึกษา ทั้งนี้ไม่รวมผู้ป่วยที่ได้รับการฉีดยาสเตียรอยด์เข้าข้อภายใน 4 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมการศึกษา ผู้ป่วยที่มีอาการนอกข้อของโรครูมาตอยด์ผู้ที่อยู่ในระหว่างตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร มีโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก มีประวัติแพ้ซีสตีน ผู้ป่วยที่สื่อสารไม่ได้ เช่น หูไม่ได้ยิน ตามองไม่ค่อยเห็นมีอาการทางสมองหรือจิตเวชที่ควบคุมอาการไม่ได้ ในหน่วยโรคข้อและรูมาติซั่ม แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลพุทธชินราชพิษณุโลก ในช่วงเดือน เมษายน 2561 ถึง เมษายน 2562 ผู้ป่วยสามารถถอนตัวออกจากการศึกษาได้เมื่อ DAS28 เพิ่มขึ้นมากกว่า 1.2 หรือเกิดผลข้างเคียงที่ไม่สามารถแก้ไขได้ ตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษา

ผู้ป่วย 50 ราย จะถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ด้วยวิธีสุ่ม โดยการจับสลากไว้ล่วงหน้า วิธีการสุ่มไม่มีอคติ ตารางการสุ่มและการจ่ายยาทำโดยผู้ช่วยพยาบาล กลุ่มตัวอย่างไม่ทราบว่าอยู่ในกลุ่มใด และผู้ทำการศึกษาก็ไม่ทราบว่าวิธีการที่ให้แก่ตัวอย่างเป็นการทดลองหรือควบคุม ทั้งสองกลุ่มจะได้รับยาเดิมร่วมกับ กลุ่มที่ 1 จะได้รับซีสตีน 250 มิลลิกรัม ครั้งละ 2 เม็ด วันละสี่ครั้ง กลุ่มที่ 2 จะได้รับยาหลอกครั้งละ 2 เม็ด วันละสี่ครั้งนาน 8 สัปดาห์

การวัดผลลัพธ์หลัก (primary endpoint) โดยวัดการลดลงของค่า DAS28 ค่า DAS28 ที่ลดลงน้อยกว่า 0.6 ถือว่าไม่ตอบสนอง ค่าลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 0.6 ถือว่าได้ผลปานกลาง ค่าลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 1.2 ถือว่าได้ผลดี ตามเกณฑ์ที่กำหนดโดย The European League Against Rheumatism (EULAR criteria)²¹ ผลลัพธ์รอง (secondary endpoint) เป็นการวัดสัดส่วน

ของผู้ป่วยที่มีการตอบสนองร้อยละ 20, 50 และ 70 ตามเกณฑ์ของ American College of Rheumatology response criteria (ACR)²¹ โดยวัดผลในสัปดาห์ที่ 8

DAS28 เป็นการประเมินความรุนแรงของโรคโดยคำนวณจากจำนวนข้อที่กดเจ็บทั้งหมด 28 ข้อ จำนวนข้อที่บวมทั้งหมด 28 ข้อและการประเมินโรคโดยผู้ป่วย ค่าการอักเสบวัดโดยอัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง (ESR)

สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีการตอบสนองร้อยละ 20, 50 และ 70 ตามเกณฑ์ของ American College of Rheumatology response (ACR) criteria เป็นการประเมินการตอบสนองด้วยการใช้ตัวชี้วัดดังนี้

1. การประเมินโรคโดยผู้ป่วย
2. การประเมินโรคโดยแพทย์
3. ระดับความปวดของผู้ป่วย
4. ดัชนีความบกพร่องทางกายภาพ
5. ค่าการอักเสบ ใช้อัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง (ESR) หรือค่า C reactive protein

ACR20 หมายถึง โรคดีขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 ซึ่งจะรวมผู้ป่วยที่เป็น ACR50 และ ACR70

ACR50 หมายถึง โรคดีขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ซึ่งจะรวมผู้ป่วยที่เป็น ACR70 ด้วย

ACR70 หมายถึง โรคดีขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 70

ผลข้างเคียงของซีสตีน ได้แก่ อาการน้ำตาลต่ำในผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับยาลดระดับน้ำตาลอยู่ ผู้ป่วยที่มีนิ่วถุงน้ำดีอาจมีอาการของนิ่วมากขึ้นได้ ภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็ก อาการอึดแน่นท้อง กรดไหลย้อน ท้องเสีย ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาจพบการมีบุตรยากได้ในผู้ชาย ประเมินในสัปดาห์ที่ 8 อุบัติการณ์เหล่านี้จะถูกคิดเป็นร้อยละ

ข้อมูลที่ได้ศึกษาได้แก่ ลักษณะทางประชากร, สารรูมาตอยด์ในเลือด, ภาพรังสีมือและข้อมือ, ประวัติทางการแพทย์, ยาที่ใช้, ผลการตรวจร่างกายรวมทั้งสัญญาณชีพ, อาการอักเสบของข้อ, ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการได้แก่ การตรวจนับเม็ดเลือด, ค่าไต, ค่าการอักเสบ (ESR), ระดับน้ำตาล (FBS), ระดับไขมัน (LDL), การตรวจนับข้อที่บวมและกดเจ็บทั้ง 28 ข้อ, ระดับของการปวด (visual analog scale: VAS), การประเมินโรคโดยผู้ป่วย (patient global assessment),

การประเมินโรคโดยแพทย์ (physician global assessment), ค่าความรุนแรงของโรค (DAS28) และแบบสอบถามประเมินดัชนีความบกพร่องทางกายภาพ (disability index ใช้แบบประเมิน Thai HAQ) และอาการของผลข้างเคียง

ผู้วิจัยจะเป็นผู้เก็บและบันทึกข้อมูลโดยใช้แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดในครั้งแรกที่เข้าร่วมการศึกษา และเมื่อสิ้นสุดการศึกษาในสัปดาห์ที่ 8 ข้อมูลที่ได้จะนำมาตรวจสอบความถูกต้องและความครบถ้วนก่อนจะลงรหัสแล้วบันทึกลงคอมพิวเตอร์ จากนั้นจะวิเคราะห์โดยข้อมูลเชิงบรรยาย วิเคราะห์ความถี่ร้อยละ ค่าเฉลี่ย เลขคณิตและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน, มัชฐาน และควอไทล์ วิเคราะห์ข้อมูลเชิงเปรียบเทียบค่าสถิติก่อนและหลังการศึกษาด้วย pair-t test หรือ Wilcoxon signed_rank test ความถี่ ร้อยละ โดยใช้ chi-square test หรือ Fisher exact test เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างสองกลุ่มด้วย Mann-Whitney test หรือ Fisher exact test ส่วนผลข้างเคียงจะถูกคิดเป็นร้อยละ วิเคราะห์ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย เลขคณิต และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรมวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05

การศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณาของคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลกเลขที่ IRB No. 081/61 วันที่รับรอง 12 มีนาคม 2561 และ 12 มีนาคม 2562

การคำนวณขนาดตัวอย่าง โดยใช้โปรแกรม n4 Studies²²

ค่า mean และ SD ได้มาจากงานวิจัยของ Chandran และ Goie¹⁴

The output of the sample size calculation from n4Studies:

For testing two independent means (two-tailed test)

Mean in group1 (μ_1) = 3.58, SD. in group1 (σ_1) = 0.71

Mean in group2 (μ_2) = 3.89, SD. in group2 (σ_2) = 1.43

Ratio (r) = 1.00

Alpha (α) = 0.05, Z (0.975) = 1.959964

Beta (β) = 0.200, Z (0.800) = 0.841621

Sample size: Group1 (n_1) = 209, Group2 (n_2) = 209

เนื่องจากผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษาใน 1 ปีย้อนหลังมีเพียง 54 ราย ผู้วิจัยจึงศึกษาในผู้ป่วยทั้งหมด 50 ราย ดังนั้นแต่ละกลุ่มจะมีจำนวนผู้ป่วยกลุ่มละ 25 ราย

ผลการศึกษา

ลักษณะทางประชากรและข้อมูลพื้นฐานที่จุดเริ่มต้นการศึกษา

ทั้งสองกลุ่มผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิงไม่มีความแตกต่างกันในเรื่องอายุ จำนวนยาปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ยาต้านอักเสบสเตียรอยด์ การพบสารรูมาตอยด์ในเลือด การกักร่อนของข้อที่เห็นจากภาพรังสี โรคร่วมอื่นๆ ดัชนีความบกพร่องทางกายภาพ รวมทั้งค่าความรุนแรงของโรค (DAS28) ค่าเคมีพื้นฐานทั้งก่อนและเมื่อสิ้นสุดการศึกษา ดังแสดงในตารางที่ 1 ถึง 3

ตารางที่ 1 ลักษณะทางประชากรและข้อมูลพื้นฐาน

	ขมิ้นชัน n = 25	ยาหลอก n = 25	p-value
อายุ (ปี, มัธยฐาน (Q1, Q3))	58 (49,64)	56 (51,64)	0.815**
เพศ			0.702*
ชาย (ร้อยละ)	5 (20.0)	3 (12.0)	
หญิง (ร้อยละ)	20 (80.0)	22 (88.0)	
จำนวน DMARD, ค่าเฉลี่ย (mean \pm SD)	4.64 \pm 0.63	4.28 \pm 0.73	0.071
ขนาดยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (มก./วัน, มัธยฐาน (Q1, Q3))	15 (15,15)	15 (15,15)	0.419**
ขนาดยาต้านอักเสบเตียรอยด์ (มก./วัน, มัธยฐาน (Q1, Q3))	0 (0,1.25)	1.07 (0,5)	0.078**
สารรูมาตอยด์ให้ผลบวก (ร้อยละ)	20 (80.0)	22 (88.0)	0.702*
การกักร้อนข้อจากภาพรังสี (ร้อยละ)	19 (76.0)	16 (64)	0.355
เบาหวาน (ร้อยละ)	1 (4.0)	2 (8.0)	1.000*
ไขมันสูง (ร้อยละ)	2 (8.0)	4 (16.0)	0.667*
หัวใจขาดเลือด (ร้อยละ)	0	0	NA
หลอดเลือดสมอง (ร้อยละ)	0	0	NA
วัณโรค (ร้อยละ)	0	0	NA
ระดับความรุนแรงของโรค (DAS28, มัธยฐาน (Q1, Q3))	5.10 (4.59, 5.57)	4.62 (4.47, 5.14)	0.127**
ดัชนีความบกพร่องทางกายภาพ (Thai HAQ) มัธยฐาน (Q1, Q3)	0.875 (0.500, 1.500)	0.750 (0.500, 1.125)	0.386**

*fisher exact test

** mannwhitney

ตารางที่ 2 ความแตกต่างของผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการระหว่างสองกลุ่มก่อนการศึกษา

	ขมิ้นชัน n = 25	ยาหลอก n = 25	p-value
เม็ดเลือดแดง (มก/ดล), ค่าเฉลี่ย (mean \pm SD)	32.8 \pm 4.6	33.2 \pm 4.1	0.727
เม็ดเลือดขาว (เซลล์/ลบมม.), มัธยฐาน (Q1,Q3)	6110 (5240, 6800)	5250 (4010, 6880)	0.415*
เกล็ดเลือด (X1000 เซลล์/ลบมม.), มัธยฐาน (Q1,Q3)	290 (232,402)	281 (230, 336)	0.346*
ครีเอตินิน(มก/ดล), ค่าเฉลี่ย (mean \pm SD)	0.687 \pm 0.184	0.750 \pm 0.68	0.251
เอนไซม์ตับ AST (ยูนิต/ลิตร), มัธยฐาน (Q1,Q3)	23 (21,28)	26 (21,34)	0.189*
เอนไซม์ตับ ALT (ยูนิต/ลิตร), มัธยฐาน (Q1,Q3)	14 (11,18)	15 (13,19)	0.263*
ไขมัน LDL (มก/ดล), มัธยฐาน (Q1,Q3)	106 (95,126)	98 (87,111)	0.281*
น้ำตาลในเลือด (FBS) (มก/ดล), มัธยฐาน (Q1,Q3)	86 (80,94)	89 (79,93)	0.961*

*Mann-Whitney test

ตารางที่ 3 การเปลี่ยนแปลงของผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อน และหลังการศึกษา

	ขมิ้นชัน n = 25			ยาหลอก n = 25		
	ก่อน การศึกษา	สิ้นสุด การศึกษา	p-value	ก่อน การศึกษา	สิ้นสุด การศึกษา	p-value
เม็ดเลือดแดง (มก/เดซิลิตร) ค่าเฉลี่ย (mean ± SD)	32.8 ± 4.6	33.7 ± 4.9	0.059	33.2 ± 4.1	33.4 ± 4.0	0.784
เม็ดเลือดขาว (เซลล์/ลบมม.) ,มัธยฐาน (Q1, Q3)	6110 (5240, 6800)	5970 (5260, 7240)	0.404*	5250 (4010, 6880)	5210 (4170, 6220)	0.281*
เกล็ดเลือด (X 1000 เซลล์/ลบมม.) ,มัธยฐาน (Q1,Q3)	290 (232, 402)	317 (256, 389)	0.451*	281 (230, 336)	301 (222, 346)	0.882*
ครีเอตินิน (มก/ดล), ค่าเฉลี่ย (mean ± SD)	0.687 ± 0.184	0.727 ± 0.231	0.088	0.750 ± 0.68	0.748 ± 0.672	0.896
เอ็นไซม์ตับ AST (ยูนิต/ลิตร), ,มัธยฐาน (Q1,Q3)	23 (21, 28)	22 (20, 27)	0.050*	26 (21, 34)	25 (21, 30)	0.465*
เอ็นไซม์ตับ ALT (ยูนิต/ลิตร), ,มัธยฐาน (Q1,Q3)	14 (11, 18)	13 (10,17)	0.524	15 (13,19)	15 (12,18)	0.534
ไขมัน LDL (มก/ดล), ,มัธยฐาน (Q1, Q3)	106 (95, 126)	111 (91,127)	0.509*	98 (87, 111)	98 (89,120)	0.379*
น้ำตาลในเลือด (FBS:มก/ดล), ,มัธยฐาน (Q1, Q3)	86 (80, 94)	86 (81, 93)	0.525	89 (79, 93)	88 (81, 95)	0.017

* Wilcoxon signed-rank test

การประเมินประสิทธิภาพของการรักษา

ผู้ป่วยเข้าร่วมการรักษาจนสิ้นสุดการศึกษาครบทั้ง 50 ราย ค่าการอักเสบ (ESR) ไม่ลดลงในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ในกลุ่มที่ได้รับขมิ้นชันค่าเฉลี่ยระดับความปวด (VAS) ลดลงจาก 4.3 ± 2.1 เหลือ 2.6 ± 1.7 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่ลดลงในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก รวมทั้งค่ามัธยฐานระดับความรุนแรงของโรค (DAS28) ลดลงจาก 5.10 (4.59, 5.57) เหลือ 3.86 (3.41, 4.68) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในกลุ่มที่ได้รับขมิ้นชันได้ผลปานกลาง 13 ราย (คิดเป็นร้อยละ 52) ได้ผลดี

9 ราย (คิดเป็นร้อยละ 36) มีผู้ป่วยเพียง 3 ราย (คิดเป็นร้อยละ 12) ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาในขณะที่ยาหลอกไม่ตอบสนองต่อการรักษา มี 2 ราย (คิดเป็นร้อยละ 8) ได้ผลปานกลางและไม่มีรายใดได้ผลดีเลยดังแสดงในตารางที่ 4 และ 5 เมื่อสิ้นสุดการศึกษากลุ่มที่ได้รับขมิ้นชันค่ามัธยฐานของ DAS28 ลดลงเหลือ 3.86 (3.41, 4.68) กลุ่มที่ได้รับยาหลอกค่ามัธยฐานของ DAS28 ลดลงเหลือ 4.75 (4.31, 5.34) ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 4 แสดงประสิทธิภาพของการรักษา

	เริ่มต้นการศึกษา n = 25	สิ้นสุดการศึกษา n = 25	p-value
ค่าการอักเสบ (ESR)			
ขมิ้นชัน	69.0 ± 28.7	64.4 ± 29.9	0.088
ยาหลอก	56.4 ± 26.6	63.3 ± 29.3	0.120
ค่าความรุนแรงของโรค (DAS28)			
ขมิ้นชัน	5.10 (4.59, 5.57)	3.86 (3.41, 4.68)	< 0.001*
ยาหลอก	4.62 (4.47, 5.14)	4.75 (4.31, 5.34)	0.686*
ระดับความปวด (VAS)			
ขมิ้นชัน	4.3 ± 2.1	2.6 ± 1.7	< 0.001
ยาหลอก	4.3 ± 2.0	4.2 ± 2.2	0.791

*Wilcoxon signed-rank test

ตารางที่ 5 การเปลี่ยนแปลงระดับความรุนแรงของโรค (Disease Activity Score: DAS28) หลังการศึกษา

	ขมิ้นชัน n = 25	ยาหลอก n = 25	p-value
ผลต่างของ DAS28			
น้อยกว่า 0.6 (ไม่ตอบสนอง)	3 (12.0)	23 (92.0)	< 0.001*
0.6-1.19 (ตอบสนองปานกลาง)	13 (52.0)	2 (8.0)	< 0.001*
มากกว่าหรือเท่ากับ 1.2 (ตอบสนองดี)	9 (36.0)	0	< 0.001*

*Fisher exact test

ตารางที่ 6 แสดงค่าชี้วัดประสิทธิภาพหลังการรักษาในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

	ขมิ้นชัน n = 25	ยาหลอก n = 25	p-value
ค่าการอักเสบ (ESR)	64.4 ± 29.9	63.3 ± 29.3	0.890
DAS28	3.86 (3.41, 4.68)	4.75 (4.31, 5.34)	< 0.001*
ระดับความปวดของผู้ป่วย (VAS)	2.6 ± 1.7	4.2 ± 2.2	0.006

*Mann-Whitney test

สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีการตอบสนองร้อยละ 20, 50 และ 70 ตามเกณฑ์ของ American College of Rheumatology response criteria (ACR20, ACR50 และ CR70) ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือ ในกลุ่มที่ได้ขมิ้นชันเท่ากับ ร้อยละ 92, 48 และ 4 ตามลำดับ ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีผู้ป่วยเพียง 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 8 ที่มีการตอบสนองร้อยละ 20 ตามเกณฑ์ของ ACR ไม่มีรายใดที่ตอบสนองตามเกณฑ์ของ ACR50 และ ACR70 โดยมีรายละเอียดของผู้ป่วยที่มีการตอบสนองตามเกณฑ์ของ ACR ทั้ง 6 ตัวชี้วัด ได้แก่ จำนวนข้อที่กดเจ็บ จำนวนข้อที่บวม ระดับความปวดข้อ การประเมินภาพรวมของ

โรคโดยผู้ป่วย การประเมินภาพรวมของโรคโดยแพทย์ ดัชนีความบกพร่องทางกายภาพ ในผู้ที่ได้รับขมิ้นชันลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ไม่พบการเปลี่ยนแปลงนี้ในกลุ่มยาหลอก ยกเว้นค่าการอักเสบที่ไม่เปลี่ยนแปลงในทั้งสองกลุ่ม ดังแสดงในตารางที่ 7 และ 8 เมื่อสิ้นสุดการศึกษา กลุ่มที่ได้รับขมิ้นชันมีจำนวนข้อที่กดเจ็บ จำนวนข้อที่บวมการประเมินภาพรวมของโรคโดยแพทย์ และดัชนีความบกพร่องทางกายภาพน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 9

ความปลอดภัย ไม่พบผลข้างเคียงใดๆ ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

ตารางที่ 7 แสดงสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีการตอบสนองร้อยละ 20, 50 และ 70 ตามเกณฑ์ของ ACR

	ขมิ้นชัน n = 25	ยาหลอก n = 25	p-value
acr20	23 (92.0)	2 (8.0)	< 0.001*
acr50	12 (48.0)	0	< 0.001**
acr70	1 (4.0)	0	< 0.001**

*Fisher exact test

**Chi-square test

ตารางที่ 8 แสดงส่วนประกอบของการตอบสนองตามเกณฑ์ของ ACR

	ขมิ้นชัน n = 25			ยาหลอก n = 25		
	ก่อน การศึกษา	สิ้นสุด การศึกษา	p-value	ก่อน การศึกษา	สิ้นสุด การศึกษา	p-value
จำนวนข้อที่กดเจ็บ, มัธยฐาน (Q1, Q3)	3 (2, 5)	1 (0, 2)	< 0.001*	2 (2,4)	2 (2, 4)	0.898*
จำนวนข้อที่บวม, มัธยฐาน (Q1, Q3)	3 (2, 6)	1 (1, 2)	< 0.001*	3 (2,4)	4 (2, 5)	0.077*
ระดับความปวดของผู้ป่วย, ค่าเฉลี่ย (mean ± SD)	4.3 ± 2.1	2.6 ± 1.7	< 0.001*	4.3 ± 2.0	4.2 ± 2.2	0.791
ภาพรวมของโรคประเมิน โดยผู้ป่วย, ค่าเฉลี่ย (mean ± SD)	4.2 ± 2.1	2.6 ± 1.7	< 0.001*	4.3 ± 2.0	4.2 ± 2.2	0.791
ภาพรวมของโรคประเมิน โดยแพทย์, ค่าเฉลี่ย (mean ± SD)	4.3 ± 1.7	2.0±1.1	< 0.001*	3.9 ± 1.6	4.1 ± 1.7	0.204
ความบกพร่องทางกายภาพ, มัธยฐาน (Q1, Q3)	0.875 (0.500, 1.500)	0.375 (0.125, 0.500)	< 0.001*	0.750 (0.500, 1.125)	0.875 (0.500, 1.250)	0.045*
ค่าการอักเสบ (ESR), ค่าเฉลี่ย (mean ± SD)	69.0 ± 28.7	64.4 ± 29.9	0.088	56.4 ± 26.6	63.3 ± 29.3	0.890

*Wilcoxon signed-rank test

ตารางที่ 9 แสดงค่าชี้วัดการตอบสนองตามเกณฑ์ของ ACR ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มหลังสิ้นสุดการศึกษา

	หลังสิ้นสุดการศึกษา		p-value
	ขมิ้นชัน n = 25	ยาหลอก n = 25	
จำนวนข้อที่กดเจ็บ, มัธยฐาน (Q1, Q3)	1 (0, 2)	2 (2, 4)	< 0.001*
จำนวนข้อที่บวม, มัธยฐาน (Q1, Q3)	1 (1, 2)	4 (2, 5)	< 0.001*
ระดับความปวดของผู้ป่วย, ค่าเฉลี่ย (mean \pm SD)	2.6 \pm 1.7	4.2 \pm 2.2	0.006**
ภาพรวมของโรคประเมินโดยผู้ป่วย, ค่าเฉลี่ย (mean \pm SD)	2.6 \pm 1.7	4.2 \pm 2.2	0.006**
ภาพรวมของโรคประเมินโดยแพทย์, ค่าเฉลี่ย (mean \pm SD)	2.0 \pm 1.1	4.1 \pm 1.7	< 0.001**
ความบกพร่องทางกายภาพ, มัธยฐาน (Q1, Q3)	0.375 (0.125, 0.500)	0.875 (0.500, 1.250)	< 0.001*
ค่าการอักเสบ (ESR), ค่าเฉลี่ย (mean \pm SD)	64.4 \pm 29.9	63.3 \pm 29.3	0.890**

*Mann-Whitney test

**Independent t test

วิจารณ์

ได้มีหลายการศึกษาถึงผลของสารสกัดขมิ้นชันในการลดอาการปวดจากโรคข้อเสื่อม แต่การนำมาใช้รักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์พบเพียง 1 การศึกษาคืองานของ Chandran และ Goei ที่ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์นาร่องแบบสุ่ม ที่ Nirmala Medical Centre in Muvattupuzha, Kerala ประเทศอินเดีย ตีพิมพ์ผลงานในปี 2012 การศึกษาของเขาเลือกเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง (โดยมี ค่า DAS28 มากกว่า 5.1) จำนวน 45 ราย โดยไม่ได้รับยาอื่น เช่น ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ยาปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค หรือ ยาในกลุ่มสารชีวภาพภายใน 4 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมการศึกษา แบ่งผู้ป่วยเป็นสามกลุ่มๆละ 15 คน กลุ่มที่ 1 ได้รับขมิ้นชัน 500 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง กลุ่มที่ 2 ได้รับ 500 มิลลิกรัมร่วมกับ diclofenac 50 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง และกลุ่มที่ 3 ได้รับ diclofenac 50 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง ประเมินผลการศึกษา ในสัปดาห์ที่ 8 พบว่าขมิ้นชันขนาด 1 กรัมต่อวัน ไม่ว่าจะให้ตัวเดียวหรือร่วมกับ diclofenac ทำให้ค่า DAS28 ลดลง โดยในกลุ่มที่ 1 ค่าเฉลี่ยของ DAS28 ลดลงจาก 6.40 ± 0.73 เหลือ 3.55 ± 0.73 กลุ่มที่ 2 ค่าเฉลี่ยของ DAS28 ลดลงจาก 6.44 ± 0.51 เหลือ 3.58 ± 0.71 และกลุ่มที่ 3 ค่าเฉลี่ยของ DAS28 ลดลงจาก 6.72 ± 0.87 เหลือ 3.89 ± 0.143 ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)) สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีการตอบสนองร้อยละ 20, 50 และ 70

ตามเกณฑ์ของ American College of Rheumatology response criteria (ACR20, ACR50 และ CR70) ในกลุ่มที่ได้ขมิ้นชันเท่ากับ ร้อยละ 93, 73 และ 33 ตามลำดับ ซึ่งดีขึ้นกว่าการได้ยา diclofenac อย่างเดียวโดยไม่พบผลข้างเคียงจากขมิ้นชันและสรุปว่าการศึกษาของเขาเป็นหลักฐานชิ้นแรกที่พบว่าขมิ้นชันมีความปลอดภัยและประสิทธิภาพสูงกว่ายา diclofenac ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์¹⁴

แต่ยังไม่พบการนำมาใช้ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองหรือตอบสนองไม่ดี หรือทนยาต้านอักเสบและยาปรับเปลี่ยนการดำเนินโรครูมาตอยด์ไม่ได้ ซึ่งเป็นปัญหาใหญ่ของหน่วยโรคข้อและรูมาติซึมโรงพยาบาลพุทธชินราชพิษณุโลกที่พบว่า มีผู้ป่วยที่ยังมีข้ออักเสบปานกลางถึงรุนแรงแม้ว่าจะได้รับยาต้านอักเสบและยาปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในขนาดสูงสุดแล้วจำนวนหนึ่งและไม่สามารถเข้าถึงยาชีวภาพที่มีราคาสูงได้ ต้องทนทุกข์ทรมานกับอาการปวดข้อและมีคุณภาพชีวิตไม่ดี

จากผลการศึกษาซึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม เมื่อเพิ่มสารสกัดขมิ้นชันในขนาด 2 กรัมต่อวัน ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นค่ามัธยฐานระดับความรุนแรงของโรค (DAS28) ลดลง 1.24 (จาก 5.10 (4.59, 5.57) เป็น 3.86 (3.41, 4.68)) ระดับความปวดลดลงจาก 4.3 ± 2.1 เหลือ 2.6 ± 1.7 คุณภาพชีวิตดีขึ้นโดยค่าดัชนีความบกพร่องทางกายภาพลดลงจาก 0.875

เป็น 0.375 และการตอบสนองตามเกณฑ์ของ ACR สูงกว่า กลุ่มที่ได้รับยาหลอกซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติสอดคล้องกับการศึกษานำร่องก่อนหน้านี้ การศึกษานี้มีผู้ป่วยสองรายที่หลังได้รับขมิ้นชันครบ 8 สัปดาห์แล้วอาการดีขึ้นมากระดับความรุนแรงของโรค (DAS28) ลดลง 1.45 และ 1.60 จึงให้ขมิ้นชันต่ออีก 16 และ 12 สัปดาห์พบว่าระดับความรุนแรงของโรคลดลงอีก 0.32 และ 0.60 ตามลำดับ ในกลุ่มที่ได้ขมิ้นชันมีผู้ป่วย 3 ราย (คิดเป็นร้อยละ 12) ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ซึ่งถ้าให้ยานานกว่า 8 สัปดาห์อาจตอบสนองได้ดีขึ้น เนื่องจากยาปรับเปลี่ยนการดำเนินโรครูมาตอยด์ล้วนเป็นยาที่ออกฤทธิ์ช้าเฉลี่ย 8-12 สัปดาห์²³

อาการน้ำตาลต่ำในผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับยาลดระดับน้ำตาลอยู่ ในการศึกษาที่มีผู้ป่วยเบาหวานเพียง 3 ราย (ร้อยละ 6) ทุกรายมีระดับครีเอตินินปกติซึ่งไม่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ เมื่อพบทวนเวชระเบียนย้อนหลังไม่พบว่ามีรายใดเคยมาโรงพยาบาลด้วยอาการน้ำตาลในเลือดต่ำ และการศึกษาทำในช่วงระยะเวลาเพียง 8 สัปดาห์ จึงไม่พบผลข้างเคียงในข้อนี้ ผู้ป่วยที่มีนิ้วงอ น้ำดี อาจมีอาการของนิ้วมากขึ้นได้ การศึกษานี้ไม่มีผู้ป่วยรายใดมีประวัติหัวใจล้มเหลวรวมทั้งภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็กและกรดไหลย้อน และไม่พบภาวะการมีบุตรยากได้ในผู้ชาย เนื่องจากการศึกษานี้มีผู้ป่วยเพศชายเพียง 8 ราย (ร้อยละ 16) อายุน้อยที่สุดคือ 49 ปีซึ่งพ้นวัยเจริญพันธุ์แล้ว จึงทำให้ไม่พบผลข้างเคียงเหล่านี้ และไม่พบอาการอึดแน่นท้อง อาจเพราะขมิ้นชันมีสรรพคุณช่วยรักษาอาการนี้ได้ด้วย ไม่พบท้องเสีย ปวดศีรษะ และคลื่นไส้ซึ่งตรงกับการศึกษาก่อนหน้านี้ทั้งหมด

ข้อจำกัดในการศึกษาคือเนื่องจากมีอายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติซึมเพียงคนเดียว และไม่มีบุคลากรอื่นในหน่วยเลย จึงให้เจ้าหน้าที่ที่ห้องตรวจผู้ป่วยนอกที่มีภาระงานล้นมือช่วยทำได้เพียงมีตารางการสุ่มที่ทำไว้ล่วงหน้าและจ่ายยาแก่ผู้ป่วยไม่สามารถสัมภาษณ์ผู้ป่วยตามแบบสอบถามเพื่อประเมินดัชนีความบกพร่องทางกายภาพได้ จึงทำโดยแพทย์ผู้ให้การรักษาทำให้ผู้ป่วยอาจตอบแบบสอบถามด้วยความเกรงใจข้อมูลที่ได้จึงอาจมีความน่าเชื่อถือลดลง

ขนาดตัวอย่างในการศึกษานี้ที่น้อยเกินไปแต่จำนวนผู้ป่วยใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้านี้จึงมีคำถามเกี่ยวกับ power ของการศึกษา จึงคำนวณค่า power ของการศึกษาโดยใช้ ค่าเฉลี่ยของ DAS28 ของกลุ่มที่ได้ขมิ้นชันเท่ากับ 3.98 กลุ่มที่ได้ยาหลอกเท่ากับ 4.89 ดังนั้น power ของการศึกษานี้เท่ากับ 88.34 % ดังแสดง

power two means 3.98 4.89, n1(25) n2(25)

Estimated power for a two-sample means test²²

t test assuming sd1 = sd2 = sd

Ho: $m_2 = m_1$ versus Ha: $m_2 \neq m_1$

Study parameters:

Alpha = 0.0500

N = 50

N1 = 25

N2 = 25

delta = 0.9100

m1 = 3.9800

m2 = 4.8900

sd = 1.0000

Estimated power: 0.8834

และเนื่องจากขมิ้นชันที่ใช้มีขนาดเพียง 250 มิลลิกรัม วันละ 8 เม็ดผู้ป่วยต้องรับประทานยาที่มีปริมาณเม็ดมากทำให้มีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งไม่เข้าร่วมการศึกษาเนื่องจากเดิมนั้นยาที่ใช้มีจำนวนเม็ดต่อวันมากอยู่แล้ว ในการศึกษาครั้งต่อไปควรต้องทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวนมากแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุมและมีผู้ช่วยงานวิจัยและควรศึกษาในระยะยาวกว่านี้เพื่อให้ได้ข้อมูลที่เชื่อถือได้มากขึ้น และควรหาขมิ้นชันที่ขนาดใหญ่เช่น 500 หรือ 1,000 มิลลิกรัมเพื่อให้การบริหารง่ายต่อผู้ป่วย

การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ไม่ตอบสนองหรือตอบสนองไม่ดี หรือทนยาปรับเปลี่ยนการดำเนินโรครูมาตอยด์ไม่ได้ ขมิ้นชันช่วยให้อาการดีขึ้นได้อย่างปลอดภัย ช่วยให้ผู้ป่วยเหล่านี้มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ด้วยยาราคาถูกหาได้ง่ายเนื่องจากเป็นสมุนไพรพื้นเมือง ซึ่งจะช่วยลดการใช้ยาราคาแพง เหมาะสมกับเศรษฐกิจของประเทศไทย และควรศึกษาประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของขมิ้นชันในระยะยาวในผู้ป่วยจำนวนมากต่อไป นอกจากนี้อาจจะเกิดงานวิจัยประสิทธิภาพของขมิ้นชันในผู้ป่วยรูมาตอยด์ที่อาการ

ไม่รุนแรงเปรียบเทียบกับยาปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคที่มีฤทธิ์อ่อนแต่มีผลข้างเคียงมาก เช่น chloroquine หรือ hydroxychloroquine ซึ่งมีผลอย่างถาวรต่อจอประสาทตาตามขนาดสะสมของยา ซึ่งเป็นการเพิ่มภาระงานให้จักษุแพทย์ในการเฝ้าระวังผลข้างเคียงจากยาดังกล่าว

กิตติกรรมประกาศ

สนับสนุนการวิจัยโดยองค์การเภสัชกรรมแห่งประเทศไทย และโรงพยาบาลพุทธชินราชพิษณุโลก

เอกสารอ้างอิง

1. Chaiamnuay P, Darmawan J, Muirden KA, Assawatnabodee P, et al. Epidemiology of rheumatic disease in rural Thailand; a WHO-ILAR COPCORD Study. Community Oriented Programme for the Control of Rheumatic Disease. *J Rheumatol* 1998; 25:1382-7.
2. Lacaille D, Hogg RS, The effect of arthritis on working life expectancy. *J Rheumatol* 2001;28:2315-9.
3. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:481-94.
4. Rasker JJ, Cosh JA. Course and prognosis of early rheumatoid arthritis. *Scand J RheumatolSuppl*1989;79:45-56.
5. Scott DL, Symmons DP, Coulton BL, Popert AJ. Long term outcome of treating rheumatoid arthritis after 20 years. *Lancet* 1987;1:1108-11.
6. Aggarwal BB, Sandaram C, Malani N, Ichikawa H. Curcumin: the Indian solid gold. *Adv Exp Med Biol* 2007;595:1-75.
7. Goel A, Aggarwal BB. Curcumin the golden spice from Indian saffron, is a chemosensitizer and radiosensitizer for tumors and chemoprotector and radioprotector for normal organs. *Nutr Cancer* 2010;62: 919-30.
8. Goel A, Boland CR, Chauhan DP. Specific inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) expression by dietary curcumin in HT-29 human colon cancer cells. *Cancer Lett* 2001;172:111-8.
9. Goel A, Jhurani S, Aggarwal BB. Multi-targeted therapy by curcumin: how spicy is it? *MolNutr Food Res* 2008;52(9):1010-30.
10. Goel A, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcuminas'Cure-cumin':from kitchen to clinic. *BiochemPharmacol* 2008b;75:787-809.
11. Bright JJ. Curcumin and autoimmune disease. *AdvExp Med Biol*2007;595:425-51.
12. Kamarudin TA, Othman F, MohdRamli ES, Md Isa N, Das S. Protective effect of curcumin on experimentally induced arthritic rats: detailed histopathological study of the joints and white blood cell count. *EXCLI J* 2012;11:226-36.
13. Hewlings SJ, Kalman DS. Curcumin: A review of its 'effects on Human Health. *Foods*2017;6(10):92.
14. Chandran B, Goel A. A randomized, pilot study to assess the efficacy and safety of curcumin in patients with active rheumatoid arthritis. *Phytother Res* 2012;26(11):1719-25.
15. Shoba G, Joy D, Joseph T, Majeed M, Rajendran R, Srinivas R. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med*1988; 64(4):353-6.
16. Shen L, Liu C-C, An C-Y, Ji H-F. How dose curcumin work with poor bioavailability? Clue from experimental and theoretical studies. *Sci Rep*2016;6:20872-10.
17. DailyJW, YangM, Park S. Efficacy of Turmeric extracts and curcumin for alleviating the symptoms of joint arthritis:

- A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Med Food* 2016;19(8):717-29.
18. Kuptniratsaikul V, Thanakhumtorn S, Chinswangwatanakul P, Wattanamongkonsil L, Thamlikitkul V. Efficacy and safety of *Curcuma domestica* extracts in patients with knee osteoarthritis. *J Altern Complement Med* 2009;15(8):891-7.
 19. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31(3):315-24.
 20. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69(9):1580-8.
 21. Van Gestel AM, Anderson JJ, van Riel PLCM, Boers M, Haagsma CJ, Rich B, et al. ACR and EULAR Improvement Criteria Have Comparable Validity in Rheumatoid Arthritis Trials. *J Rheumatol* 1999;26:705-11.
 22. Ngamjarus C, Chongsuvivatwong V, McNeil E. n4 Studies: Sample Size Calculation for an Epidemiological Study on a Smart Device. *Sriraj Med J* 2016;68:160-70.
 23. Luqmani R. Getting Established on DMARD Therapy. National Rheumatoid Arthritis Society [serial on the internet]. 2006 [cited 2019 Sep 19]. Available from URL: <https://www.nras.org.uk/getting-established-on-dmard-therapy>