

Drug Therapy in Knee Osteoarthritis

Paijit Asavatanabodee

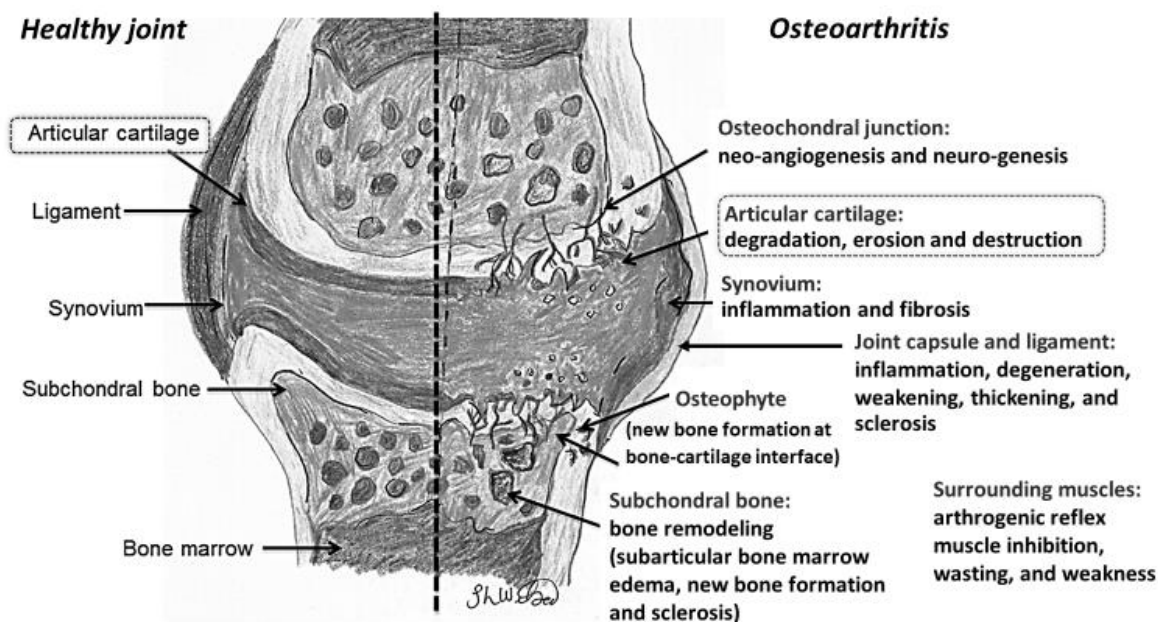
Rheumatic Disease Unit, Department of Internal Medicine, Phramongkutklao Hospital and College of Medicine, Bangkok, Thailand.

บทนำ

โรคข้อเสื่อม (osteoarthritis, OA) เป็นโรคข้อที่พบบ่อยที่สุดในผู้สูงอายุ ประมาณการว่าทั่วโลกมีผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมมากกว่า 500 ล้านคน และมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องตามโครงสร้างประชากรโลกที่กำลังเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุโดยสมบูรณ์¹ โรคข้อเสื่อมเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตลดลง เกิดความพิการและต้องพึ่งพาผู้อื่น มีผลกระทบถึงครอบครัว สังคม และเศรษฐกิจของประเทศ²

โรคข้อเสื่อมเกิดจากความเสื่อมของกระดูกอ่อนในข้อ (hyaline articular cartilage) ร่วมกับกระดูกใต้ผิวข้อ (subchondral bone) หนาตัวขึ้น เกิดกระดูกงอก (osteophytes) เยื่อข้ออักเสบ (synovial inflammation) มีการเปลี่ยนแปลงของเส้นเอ็นในข้อ (ligaments) เส้นเอ็นของกล้ามเนื้อข้อ (tendon) เนื้อเยื่อไขมันและกล้ามเนื้อที่อยู่รอบข้อ (รูปที่ 1) อาการสำคัญในระยะแรกคือ ปวดข้อเมื่อใช้งาน ผิดตึงและมีเสียงกึกกัก (crepitus) เวลาขยับข้อ บางครั้งมีข้ออักเสบและน้ำในข้อเพิ่มขึ้น ระยะหลังอาการปวดข้อจะรุนแรงขึ้นและเรื้อรัง ข้อโตผิดรูป และสูญเสียการทำงาน ตำแหน่งที่แสดงอาการบ่อยได้แก่ ข้อเข่า ข้อสะโพก ข้อนิ้วมือ ข้อโคนนิ้วหัวแม่มือ และข้อที่กระดูกสันหลัง โดยพบโรคข้อเข่าเสื่อม (knee osteoarthritis) บ่อยที่สุด คือร้อยละ 40 ของประชากรที่อายุมากกว่า 65 ขึ้นไป โดยเฉพาะเพศหญิง ความผิดปกติในภาพรังสีธรรมดา (Kellgren-Lawrence classification system) ช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยโรคข้อเสื่อม แต่ระยะของโรคข้อเสื่อมจากภาพรังสีอาจไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงทางคลินิก ซึ่งอธิบายจากการส่งสัญญาณจากปลายประสาทของข้อเสื่อมขึ้นไปกระตุ้นวงจรรับรู้สีกเจ็บปวดที่สมอง ทำให้ผู้ป่วยมีความไวต่อสิ่งกระตุ้นและเกิดความรู้สึกเจ็บปวดรุนแรงกว่าปกติ (central sensitization of nociceptive circuit)

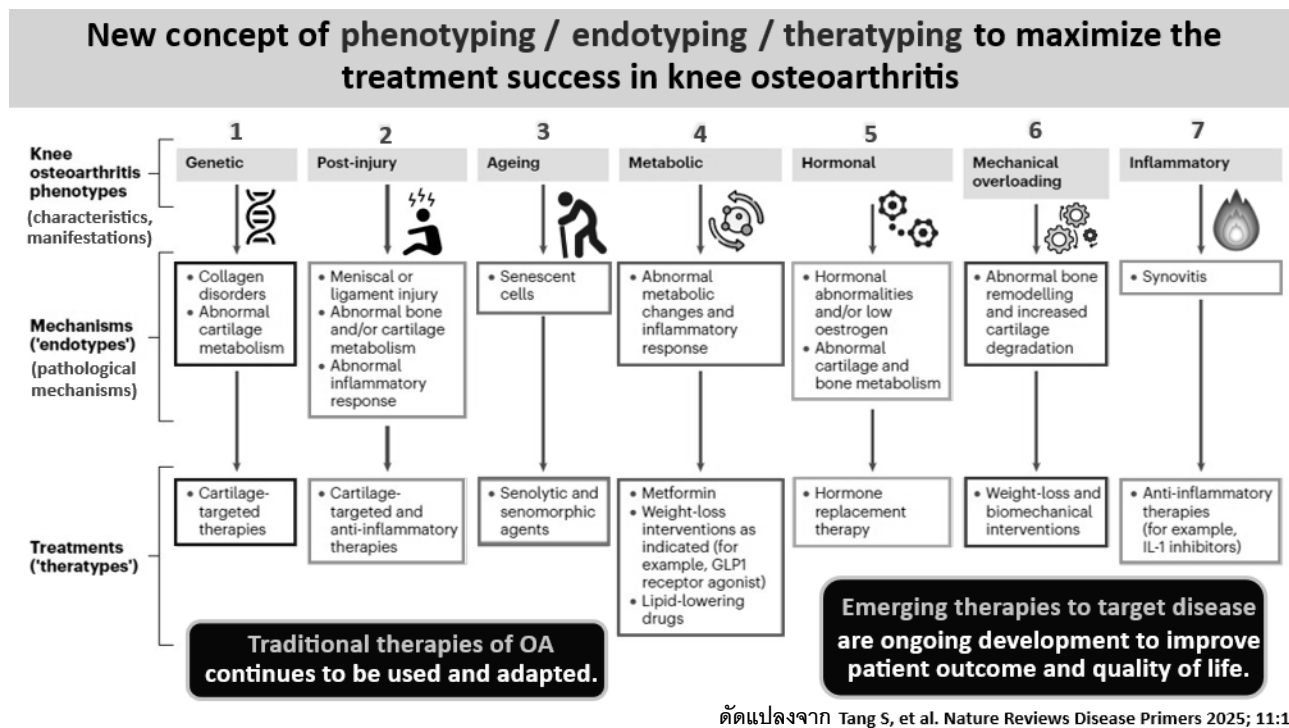
Pathological Changes of Osteoarthritis



ดัดแปลงจาก O'Connell et al., 2019

รูปที่ 1 พยาธิสภาพของโรคข้อเสื่อม

ปัจจุบันความรู้ความก้าวหน้าของโรคข้อเสื่อมทำให้เข้าใจถึงพยาธิสรีรวิทยาการกำเนิดโรคได้ดีขึ้น พบว่าโรคข้อเสื่อมไม่ได้เป็นเพียงการเสื่อมของกระดูกอ่อนผิวข้อจากการใช้งาน (wear and tear) เท่านั้น แต่ยังมีกระบวนการซับซ้อนเกี่ยวข้องกับการอักเสบในข้อและการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของร่างกายร่วมด้วย^{3,4} การเข้าใจถึงพยาธิสรีรวิทยาของโรคข้อเสื่อมจึงมีความสำคัญต่อการพัฒนางานวิจัยเพื่อค้นหาวิธีการรักษาและยาที่มีประสิทธิภาพสูง โดยตั้งความหวังที่จะรักษาโรคข้อเสื่อมให้สงบอย่างสมบูรณ์หรือหายขาดในอนาคต (รูปที่ 2)

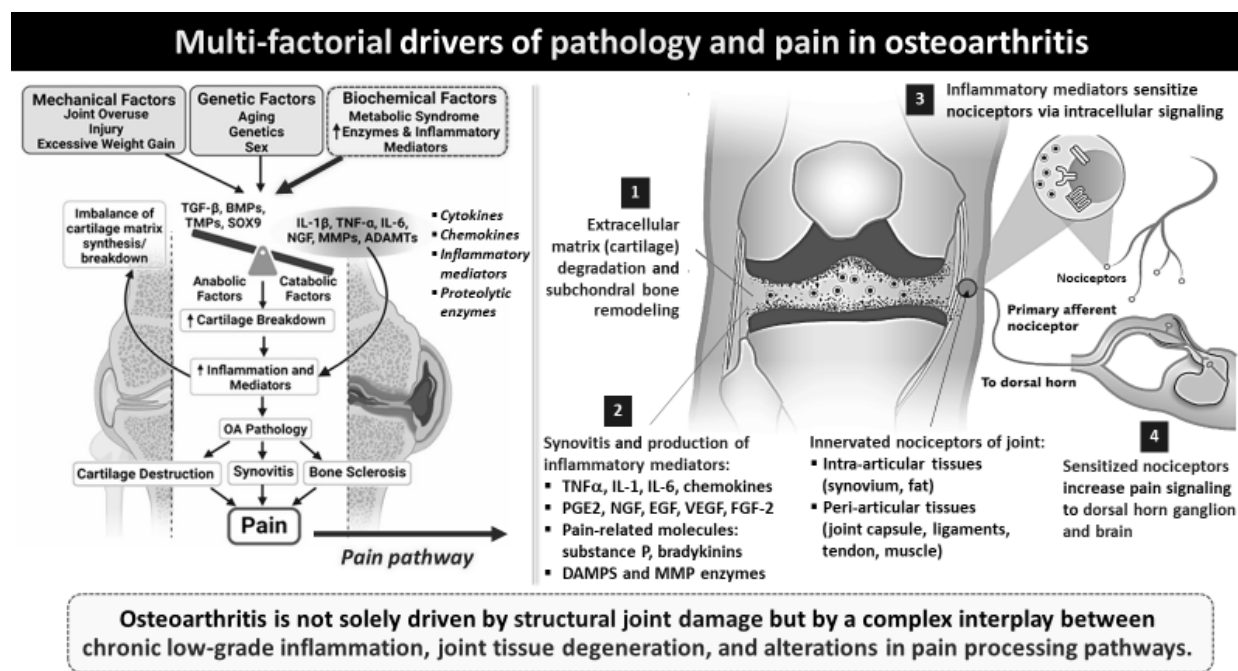


รูปที่ 2 แนวคิดการแบ่งโรคข้อเสื่อมตามลักษณะเฉพาะและอาการแสดง (phenotyping), พยาธิสรีรวิทยาและกลไกกำเนิดโรค (endotyping) เพื่อวางแผนงานวิจัยในการค้นหาวิธีการและยาที่มีประสิทธิภาพสูงในการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อม (theratyping)

กลไกทางพยาธิสรีรวิทยาที่สำคัญในการเกิดโรคข้อเสื่อม ได้แก่

1. มีการเสื่อมสลายของกระดูกอ่อนผิวข้อ เนื่องจากเสียสมดุลระหว่างการสร้างและการสลายของสารนอกเซลล์กระดูกอ่อน (extracellular matrix, ECM) โดยเซลล์กระดูกอ่อน (chondrocytes) สร้าง ECM ลดลง และหลั่งเอนไซม์ matrix metalloproteinases (MMPs) และ a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs (ADAMTs) ย่อยสลาย ECM มากขึ้น การศึกษาแบบ meta-analysis พบว่า urinary C-telopeptide fragments of type-II collagen (uCTX-II) และ cartilage oligomeric matrix protein (COMP) อาจเป็นดัชนีทางชีวภาพ (biomarkers) ที่มีประโยชน์ในการวินิจฉัยโรคข้อเสื่อมระยะแรก และทำนายการพยากรณ์โรคที่รุนแรงของโรคข้อเสื่อมได้^{5,6}

2. มีการอักเสบของเยื่อข้อ เนื่องจากมีการกระตุ้นเซลล์เยื่อข้อ (synoviocytes) ให้หลั่งสารสื่อการอักเสบ (proinflammatory mediators) จำนวนมาก ได้แก่ interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α), prostaglandin E2 (PGE2), leukotrienes และ inducible nitric oxide synthase เป็นต้น
3. มีการเปลี่ยนแปลงของกระดูกในข้อ เกิดการหนาตัวของกระดูกใต้ผิวข้อ (subchondral sclerosis) และการงอกของกระดูกที่ขอบ (edge osteophytes)
4. เกิดความไม่สมดุลของกระบวนการเมตาบอลิซึมภายในข้อ เซลล์ต่าง ๆ ในข้อมีการใช้พลังงานอย่างผิดปกติ เกิดภาวะเครียด (oxidative stress) และมีการสะสมสารอนุมูลอิสระ (reactive oxygen species, ROS) ที่เป็นพิษต่อเนื้อเยื่อในข้อ
5. ปัจจัยของชีวกลศาสตร์ (biomechanical factors) ความผิดปกติของแนวกระดูกและข้อ การใช้ข้อทำงานหนักจนเกินไป และอุบัติเหตุที่ก่อให้เกิดความเสียหายภายในข้อ จะกระตุ้นให้เกิดกระบวนการอักเสบขึ้นอย่างต่อเนื่อง และมีการเสื่อมสลายของกระดูกอ่อนรวมทั้งโครงสร้างต่าง ๆ ภายในข้อตามมา (รูปที่ 3)



ดัดแปลงจาก Alad M, et al. Biomolecules 2025, 15, 874.

รูปที่ 3 ปัจจัยและกลไกทางพยาธิสรีรวิทยาในการเกิดโรคและอาการเจ็บปวดของโรคข้อเสื่อม

เป้าหมายการรักษาโรคข้อเสื่อม

เป้าหมายสำคัญของการรักษาโรคข้อเสื่อมทั่วไปคือ ควบคุมความเจ็บปวด ลดอาการผิดตึงข้อ ส่งเสริมให้ข้อทำงานดีขึ้น และชะลอการดำเนินโรคข้อเสื่อม เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถใช้ข้อทำงานได้อย่างเหมาะสมและเกิดคุณภาพชีวิตที่ดี แนวทางหลักของการรักษาโรคข้อเสื่อมประกอบด้วย การรักษาแบบไม่ใช้ยา (non-pharmacological therapy) และการรักษาแบบใช้ยา (pharmacological therapy) โดยแนะนำให้การรักษาทั้ง 2 แบบนี้ร่วมกัน

แนวทางหลักในการรักษาโรคข้อเสื่อม

1. ให้แพทย์และผู้ป่วยได้มีโอกาสร่วมกันวางแผนและตัดสินใจในการรักษา

การที่ผู้ป่วยมีส่วนร่วมในการตัดสินใจเกี่ยวกับแผนการรักษาเป็นปัจจัยสำคัญที่จะทำให้การรักษาประสบความสำเร็จ แพทย์ควรให้ข้อมูลความรู้เกี่ยวกับโรคและแนะนำวิธีการรักษาที่เหมาะสม ให้ผู้ป่วยทราบถึงประโยชน์และความเสี่ยงของการรักษา โดยคำนึงถึงความพึงพอใจและค่านิยมของผู้ป่วย รวมทั้งพิจารณาถึงปัจจัยทางเศรษฐกิจและสังคมที่จะมีผลต่อการเข้าถึงการรักษาของผู้ป่วยแต่ละราย

2. ให้การรักษาแบบบูรณาการ คือ การรักษาทางยาร่วมกับการรักษาที่ไม่ใช้ยา

ผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมทุกรายจะได้รับคำแนะนำถึงการรักษาแบบไม่ใช้ยาที่เหมาะสมและเป็นประโยชน์แก่ตนเอง ได้แก่

- ความรู้พื้นฐานของโรคข้อเข่าเสื่อม ทราบถึงปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้โรคเลวลงเพื่อหลีกเลี่ยงปัจจัยเสี่ยงเหล่านั้น รู้จักใช้ข้ออย่างถูกต้อง ปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิตและกิจกรรมประจำวันให้เหมาะสม เพื่อชะลอการดำเนินโรคและความจำเป็นที่จะต้องผ่าตัดเปลี่ยนข้อ

- ควบคุมน้ำหนักให้อยู่ในเกณฑ์มาตรฐาน ผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมที่มีน้ำหนักเกิน พบว่าการลดน้ำหนักตัวลงร้อยละ 10 จากน้ำหนักตัวเดิม จะลดอาการปวดและเพิ่มการทำงานของข้อได้อย่างมีนัยสำคัญ⁷

- แนะนำการออกกำลังกายแบบแรงกระแทกต่ำ (low impact exercise)⁸⁻⁹ ได้แก่ การออกกำลังกายแบบแอโรบิก (aerobic exercise) ระดับปานกลาง และ mind-body exercise ได้แก่ โยคะและไทเก๊ก การออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอจะช่วยให้ร่างกายสดชื่นแข็งแรง กระฉับกระเฉง หัวใจ ปอด กระดูกและข้อมีความแข็งแรง และทำงานประสานกันได้อย่างมีประสิทธิภาพ มีการทรงตัวที่ดีเกิดเสถียรภาพของร่างกาย ส่วนการทำกายภาพบำบัดจะช่วยลดอาการปวดผิดตึงข้อ เสริมสร้างกล้ามเนื้อและความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ ทำให้มีความ

ทนทานและเพิ่มประสิทธิภาพในการทำงาน การฝึกเกร็งกล้ามเนื้อต้นขาให้แข็งแรงจะช่วยซึมซับแรงกระแทก เป็นการปกป้องและพุงข้อให้มีเสถียรภาพขณะใช้งาน จึงช่วยชะลอความเสื่อมของข้อในระยะยาวได้

- พิจารณาใช้อุปกรณ์ช่วยพุงและประคับประคองข้อในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ เช่น ไม้เท้า อุปกรณ์พุง กระชับข้อเข่า (knee brace) และแผ่นรองเสริมในพื้นรองเท้า (orthotic insoles) เป็นต้น

- การรักษาด้วยการผ่าตัด ได้แก่ การผ่าตัดผ่านการส่องกล้อง (arthroscopic surgery) จะพิจารณาในโรคข้อเข่าเสื่อมระยะแรกที่มีปัญหาหลักจาก mechanical joint derangement การผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าเทียม (total knee replacement) จะพิจารณาในผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปีที่มีโรคข้อเข่าเสื่อมระยะท้าย

3. เลือกใช้ยารักษาที่เหมาะสมตามความรุนแรงของอาการ ระยะของโรค และไม่เป็นข้อห้ามหรือจะทำให้เกิดผลเสียต่อโรคร่วมหรือปัจจัยเสี่ยงเดิมของผู้ป่วย โดยทั่วไปจะเลือกยาที่มีผลข้างเคียงน้อยที่สุดก่อนและให้ในขนาดน้อยที่ช่วยบรรเทาอาการของโรค โดยพิจารณาปรับเปลี่ยน/ลดขนาดยาหรือเปลี่ยนเป็นยาชนิดอื่นตามผลตอบสนองต่อการรักษาและผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น

4. การประเมินผลตอบสนองต่อการรักษา ปัจจุบันผู้เชี่ยวชาญทั่วโลกต่างมีความเห็นพ้องกันว่า standardized plain X-ray ยังเป็นวิธีมาตรฐานสำหรับประเมินประสิทธิภาพของยาชะลอโรคข้อเสื่อม แม้ว่า MRI, CT scan และ ultrasonography จะมีความไวแสดงถึงข้อมูลการเปลี่ยนแปลงในข้อเสื่อม แต่ก็ยังไม่มีการศึกษายืนยันว่าจะเป็นเครื่องมือใช้ประเมินผลการรักษาในระยะยาวได้¹⁰ ยาที่ใช้รักษาโรคข้อเสื่อมในระยะยาวจะต้องแสดงให้เห็นว่า นอกจากลดอาการต่าง ๆ ของโรคข้อเสื่อมแล้ว ยังชะลอความเสื่อมของข้อโดยลดการแคบของช่องข้อ (narrowing of joint space) ลงได้ด้วย

ปัจจุบันเครื่องมือที่นิยมใช้ในการประเมินผลของโรคข้อเข่าเสื่อมได้แก่ Visual Analog Scale (VAS) สำหรับประเมินความเจ็บปวด; Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) สำหรับประเมินอาการปวด ผิดตึง และการทำงานของข้อ; Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) สำหรับประเมินอาการและการทำงานของข้อเข่า; และ Short Form-36 (SF-36) สำหรับประเมินคุณภาพชีวิตโดยรวม ความถี่ในการประเมินผลจะทำบ่อยในช่วงแรกคือทุก 2-4 สัปดาห์ แต่เมื่ออยู่ในระยะโรคคงที่แล้วจะประเมินห่างออกเป็นทุก 3-6 เดือน

บทความนี้จะเน้นทบทวนแนวทางการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อม (knee osteoarthritis) ด้วยการใช้ยา (pharmacologic management) โดยอ้างอิงตามงานศึกษาวิจัยที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ในปัจจุบันและแนวทางเวชปฏิบัติการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อมล่าสุดของประเทศไทยและต่างประเทศ

การจัดแบ่งประเภทของยารักษาโรคข้อเข่าเสื่อม

ในอดีตการดูแลรักษาโรคข้อเสื่อมจะเน้นเพียงลดอาการปวดและเพิ่มความสามารถในการใช้ข้อเท่านั้น แต่ปัจจุบันมีหลักฐานชัดเจนว่า ยารักษาโรคข้อเสื่อมชนิดใหม่ ๆ อาจสามารถรักษาทั้งอาการของผู้ป่วยและช่วยชะลอโรคข้อเสื่อมได้ ในปี ค.ศ. 1994 องค์การอนามัยโลก (World Health Organization, WHO) ได้จัดแบ่งประเภทยารักษาโรคข้อเสื่อมเป็น 3 กลุ่มตามคุณสมบัติและระยะเวลาการออกฤทธิ์ดังนี้

1. กลุ่มยารักษาตามอาการ (symptom-modifying anti-osteoarthritic drugs) หรือ fast-acting symptom-modifying anti-osteoarthritic drugs เป็นกลุ่มยาที่ออกฤทธิ์เร็วช่วยบรรเทาอาการปวด อักเสบ และฝืดตึงข้อ ทำให้ข้อทำงานได้ดีขึ้น ข้อเสียคือ หมดฤทธิ์เร็วและไม่มีผลชะลอการดำเนินโรคข้อเสื่อมในระยะยาว

ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ กลุ่มยาแก้ปวดทั้งเสพติดและไม่เสพติด กลุ่มยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) การฉีดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เข้าข้อ (intra-articular corticosteroid injection) และยาทาเฉพาะที่ภายนอก (topical NSAIDs และ topical capsaicin)

2. กลุ่มยาที่มีคุณสมบัติปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค โดยปรับปรุงแก้ไขและฟื้นฟูโครงสร้างต่าง ๆ ภายในข้อเสื่อม (disease-modifying anti-osteoarthritic drugs, DMOADs หรือ structure-modifying anti-osteoarthritic drugs) เป็นยาที่ออกฤทธิ์ช้า ช่วยชะลอการดำเนินโรคในระยะยาว โดยยับยั้งกระบวนการสลายของ proteoglycans และคอลลาเจน และยังปกป้องกระดูกอ่อน (chondroprotection) โดยกระตุ้นการสร้างสารนอกเซลล์ (extracellular matrix) ในกระดูกอ่อนและซ่อมแซมฟื้นฟูความเสียหายของโครงสร้างต่าง ๆ ภายในข้อเสื่อม อย่างไรก็ตามการปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคนี้อาจไม่จำเป็นต้องทำให้อาการต่าง ๆ ของโรคข้อเสื่อมดีขึ้นตามไปด้วย ปัจจุบันมีการศึกษาวิจัยเพื่อค้นหาและวิธีการรักษาที่จะมีคุณสมบัติดังกล่าว

3. กลุ่มยาที่มีคุณสมบัติก้ำกึ่งระหว่างยาในกลุ่มแรกและกลุ่มที่สอง เรียกว่า symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA) ทั้งนี้เพราะออกฤทธิ์บรรเทาอาการปวดและขัดตึงข้อได้เหมือนยาในกลุ่มแรกแต่ช้ากว่า และยังคงเห็นผลการรักษาต่อไปอีกนานแม้จะหยุดยาไปแล้วหลายเดือน จึงสันนิษฐานว่า

ยาในกลุ่มนี้อาจมีศักยภาพในการปรับเปลี่ยนหรือควบคุมการดำเนินโรคของโรคข้อเสื่อมได้เหมือนยาในกลุ่มที่สอง ปัจจุบันมีการศึกษาวิจัยและค้นหายาที่มีคุณสมบัติแบบนี้กันอย่างกว้างขวาง

ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ intra-articular hyaluronic acid injection, glucosamine sulphate, chondroitin sulphate, diacerein, และ soybean-avocado extract

ยารักษาโรคข้อเข่าเสื่อม (drug pharmacotherapy of knee osteoarthritis)

1. ยาบรรเทาปวดแบบรับประทาน (oral analgesics)

พาราเซตามอล (paracetamol/acetaminophen)

พาราเซตามอลเคยเป็นยาลำดับแรกที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม เนื่องจากลดอาการปวดข้อ มีความปลอดภัยและราคาถูก แต่การศึกษาในปัจจุบันพบว่า มีประสิทธิภาพบรรเทาอาการปวดได้น้อย¹¹ และการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่าบรรเทาปวดได้เล็กน้อยเมื่อเทียบกับยาหลอก (มีค่า effect size ที่ 0.14; 95% CI: 0.05-0.22)¹² แนวทางเวชปฏิบัติของ Osteoarthritis Research Society International (OARSI) และ European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) ปี 2019 แนะนำให้ใช้ยาขนาดต่ำบรรเทาปวดช่วงเวลาสั้น ๆ เพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงในระบบทางเดินอาหารและตับอีกเสบ¹³

ขนาดรักษาโรคข้อเข่าเสื่อมคือ 500-1,000 มก. ทุก 4-6 ชั่วโมง ไม่เกิน 4,000 มก./วัน สำหรับผู้ป่วยสูงอายุหรือโรคตับแนะนำให้ใช้ไม่เกิน 3,000 มก./วัน เป็นยาที่มีพิษต่อดับจึงต้องระมัดระวังการใช้ในผู้ป่วยโรคตับหรือดื่มแอลกอฮอล์เป็นประจำ

ยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)

NSAIDs เป็นยาลำดับแรกที่ใช้บรรเทาอาการของโรคข้อเข่าเสื่อม เนื่องจากมีประสิทธิภาพบรรเทาปวดและลดการอักเสบได้ดี การศึกษาแบบ meta-analysis พบว่ามีประสิทธิภาพบรรเทาอาการปวดดีกว่าพาราเซตามอลอย่างมีนัยสำคัญ (มีค่า effect size ที่ 0.29; 95% CI: 0.22-0.35)¹⁴ แต่มีผลข้างเคียงต่ออวัยวะสำคัญ 3 ระบบได้แก่ 1. ระบบทางเดินอาหาร: เกิดแผลในกระเพาะอาหารและเลือดออกในทางเดินอาหาร ซึ่งพบในยา non-selective NSAIDs มากกว่า COX-2 inhibitors; 2. ระบบหัวใจและหลอดเลือด: เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดและโรคหลอดเลือดสมอง โดยกลุ่ม COX-2 inhibitors, ibuprofen

และ diclofenac จะมีความเสี่ยงสูงกว่า naproxen¹⁵; 3. ระบบไต: ทำให้การทำงานของไตลดลง มีน้ำและเกลือคั่งในร่างกาย และอาจเกิดไตวายเฉียบพลัน ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยง NSAIDs ในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด โรคไตเรื้อรัง และมีประวัติแผลในกระเพาะอาหารหรือเลือดออกในทางเดินอาหาร สำหรับผู้ป่วยสูงอายุและผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อผลข้างเคียงในระบบทางเดินอาหาร อาจป้องกันผลข้างเคียงในระบบทางเดินอาหารโดยให้ยา proton pump inhibitor (PPI) ร่วมกับ NSAID¹⁶ การใช้ NSAIDs เพื่อบรรเทาปวดในโรคข้อเสื่อมไม่จำเป็นต้องใช้ขนาดสูง การเริ่มยาขนาดต่ำสุดก่อนแล้วค่อย ๆ เพิ่มยาทีละน้อยเพื่อบรรเทาปวดและใช้ช่วงเวลาสั้นที่สุดหรือใช้เป็นพัก ๆ เฉพาะช่วงที่มีอาการปวด จะช่วยลดผลข้างเคียงต่าง ๆ ได้ นอกจากนี้มีรายงานว่าผู้ป่วยที่ใช้ oral NSAIDs ต่อเนื่องเป็นเวลานาน 4 - 5 ปีจะมีการดำเนินโรคของข้อเสื่อมเลวลงจนต้องเข้ารับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ยา¹⁷

ขนาดรักษาของกลุ่ม non-selective NSAIDs ได้แก่ ibuprofen: 400-800 มก. วันละ 3-4 ครั้ง (ขนาดสูงสุด 3,200 มก./วัน); naproxen: 250-500 มก. วันละ 2 ครั้ง (ขนาดสูงสุด 1,000 มก./วัน); และ diclofenac: 50 มก. วันละ 2-3 ครั้ง (ขนาดสูงสุด 150 มก./วัน) ส่วนขนาดรักษาของกลุ่ม COX-2 selective inhibitors (coxibs) ได้แก่ celecoxib: 100-200 มก. วันละ 1-2 ครั้ง (ขนาดสูงสุด 400 มก./วัน); และ etoricoxib: 30-90 มก. วันละครั้ง (ขนาดสูงสุด 120 มก./วัน)

2. ยาบรรเทาปวดเฉพาะที่ภายนอก (topical analgesics)

ยา NSAIDs ชนิดใช้เฉพาะที่ภายนอก (topical NSAID)

Topical NSAIDs ซึ่งใช้เฉพาะที่บนผิวหนัง เป็นยาลำดับแรกที่เหมาะสมให้ใช้ในช่วงเวลาสั้น ๆ สำหรับผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมที่มีอาการน้อยถึงปานกลาง พบว่ามีประสิทธิภาพปานกลางในการบรรเทาปวดข้อดีกว่ายาหลอกในช่วง 4-12 สัปดาห์⁸ ยาดูดซึมจากผิวหนังจึงไม่ผ่านกระบวนการเผาผลาญในตับ (first pass of liver metabolism) ทำให้เกิดผลข้างเคียงต่ออวัยวะของร่างกายน้อยกว่ารับประทาน แม้จะใช้ยาทาปริมาณน้อย แต่ความเข้มข้นของยาเฉพาะที่ก็สูงพอสำหรับการออกฤทธิ์ยับยั้ง prostanooids, histamines และ bradykinins จึงลดการอักเสบเฉพาะที่ ลด nociceptor sensitization ทำให้ pain threshold สูงขึ้น มีผลข้างเคียงน้อยกว่า oral NSAIDs จึงสามารถใช้แทน oral NSAID ในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามสำหรับยารับประทาน อย่างไรก็ตามไม่ควรใช้ยาปริมาณมากหรือใช้ทาผิวหนังเป็นบริเวณกว้างหลายแห่ง และไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกับ oral NSAIDs เนื่องจากจะเพิ่มความเสี่ยงต่อผลข้างเคียงได้

Topical NSAIDs สำหรับข้อเข่า ได้แก่ รูปเจล ibuprofen gel มีความเข้มข้น 5% และ 10% วิธีใช้ป้ายยา ยาว 2-5 ซม. (ขนาดยา 50-125 มก.) ทานวดคลึงเบา ๆ บริเวณผิวหนังบนข้อวันละ 2-3 ครั้งต่อข้อ ไม่เกินวันละ 4 ครั้งต่อข้อ, diclofenac gel มีความเข้มข้น 1%, 2% และ 3% วิธีใช้ป้ายยาขนาด 2 x 2 นิ้ว (5 x 5 ซม.) หรือ 0.5 กรัมต่อจุด (ขนาดยา 2-4 กรัม) ทานวดคลึงเบา ๆ วันละ 2-3 ครั้งต่อข้อ ไม่เกินวันละ 4 ครั้งต่อข้อ; รูปสารละลาย diclofenac solution ความเข้มข้น 1.5% และ 2% ขนาด 20-40 หยด ทานวดคลึงเบา ๆ วันละ 2-3 ครั้งต่อข้อ ไม่เกินวันละ 4 ครั้งต่อข้อ; และรูปแผ่นยา diclofenac patch 1.3% วางปิดบนผิวหนังบริเวณข้อที่มี อาการ วันละ 2 ครั้งต่อข้อ ระยะเวลาทั้งหมดสำหรับ topical NSAID ไม่ควรนานต่อเนื่องเกิน 3-4 สัปดาห์

ยา capsaicin ชนิดทาเฉพาะที่ภายนอก (topical capsaicin)

Topical capsaicin เป็นสารสกัดจากพริก ออกฤทธิ์กระตุ้น transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) receptors ทำให้ลดการส่งสัญญาณความเจ็บปวด มีประสิทธิภาพลดอาการเจ็บปวดเทียบเท่ากับ topical NSAID

ยาอยู่ในรูปครีม (capsaicin cream) 0.025-0.075% ทาบริเวณข้อที่มีอาการ วันละ 3-4 ครั้ง ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือ อาการแสบร้อนเฉพาะที่บริเวณผิวหนังที่สัมผัสยา โดยเฉพาะช่วงแรกของการรักษา

3. ยากลุ่ม opioids

ยากลุ่ม opioids เป็นยาแก้ปวดที่มีประสิทธิภาพลดอาการปวดได้ดี แต่ผลข้างเคียงสูงและเสี่ยงต่อการเสพติด จึงมีบทบาทจำกัดในการรักษาโรคข้อเสื่อม โดยทั่วไปจะแนะนำให้ใช้ชนิดออกฤทธิ์อ่อน ได้แก่ tramadol สำหรับผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมที่มีอาการปวดรุนแรงและไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น¹⁹ จากการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่า tramadol มีประสิทธิภาพบรรเทาปวดเล็กน้อยถึงปานกลาง แต่ผลข้างเคียงสูง ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องผูก มึนงง ง่วงซึม และเสพติดยา ดังนั้นจึงให้เริ่มใช้ยาขนาดต่ำคือ tramadol 25 มก. ก่อน แล้วค่อย ๆ เพิ่มขนาดขึ้นทีละน้อยตามการตอบสนองของผู้ป่วย โดยใช้ในช่วงเวลาสั้นที่สุดและติดตามผลข้างเคียงอย่างใกล้ชิดโดยเฉพาะผู้ป่วยสูงอายุ^{20,21,22} หลีกเลี่ยงยาขนาดสูงหรือใช้ต่อเนื่องเป็นเวลานาน เนื่องจากอาจทำให้เกิด serotonin syndrome และ hemorrhagic stroke โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด

ขนาดรักษาได้แก่ tramadol 50 มก. ทุก 4-6 ชั่วโมง หรือชนิดออกฤทธิ์ยาว 100-200 มก. วันละครั้ง ขนาดสูงสุดไม่เกิน 400 มก.ต่อวัน หลีกเลี่ยงการใช้ขนาดสูงและชนิดออกฤทธิ์ยาวในผู้ป่วยโรคตับและโรคไต;

และ codeine ขนาด 30 มก. ทุก 4-6 ชั่วโมง ส่วนใหญ่จะใช้ยากลุ่มนี้ร่วมกับพาราเซตามอลเพื่อให้เสริมฤทธิ์บรรเทาปวด

4. Duloxetine

Duloxetine เป็นยาในกลุ่ม selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (SSNRI) ที่ใช้รักษาโรคซึมเศร้า เป็นยาที่มีประสิทธิภาพลดอาการปวดในโรคข้อเสื่อมได้โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการปวดรุนแรงจาก central sensitization หรือมีอาการปวดเป็นบริเวณกว้าง (widespread pain) หรือมีภาวะซึมเศร้าร่วมด้วย การศึกษาแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุมปกปิด 2 ทางในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมที่ไม่ตอบสนองต่อ oral NSAID พบว่า duloxetine ลดอาการเจ็บปวดและทำให้ข้อทำงานได้ดีกว่ายาหลอก²³ ผลข้างเคียงที่พบอย่างมีนัยสำคัญได้แก่ คลื่นไส้ เบื่ออาหาร ปากแห้ง ท้องผูก อ่อนเพลีย ปัจจุบันแนะนำให้ใช้ขนาดต่ำบรรเทาอาการปวดปานกลางและรุนแรงในโรคข้อเข่าเสื่อมในช่วงเวลาสั้น ๆ

5. ยาฉีดเข้าข้อ (intra-articular injections)

การฉีดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เข้าข้อ (intra-articular corticosteroid injection)

การฉีด corticosteroids เข้าข้อเป็นทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมโดยเฉพาะมีอาการปวดข้อเฉียบพลันหรือมีข้ออักเสบที่ไม่ตอบสนองต่อ oral NSAIDs ยาออกฤทธิ์โดยจับกับ glucocorticoid receptors ที่เซลล์กระดูกอ่อน ยับยั้ง proinflammatory cytokines, prostaglandins, arachidonic acid, lipocortin และ leukotriene ทำให้บรรเทาปวดและลดการอักเสบ เห็นผลการรักษาภายใน 24-48 ชั่วโมง และอยู่นาน 4-6 สัปดาห์จนถึง 5 เดือน²⁴ การศึกษาแบบ meta-analysis พบว่าบรรเทาปวดได้นาน 1-3 สัปดาห์ เนื่องจากยาลดอาการเจ็บปวดในระยะแรกจึงอาจมีการใช้ข้อมากขึ้นจนเกิดพยาธิสภาพในข้อ (analgesic arthropathy) หลีกเลี่ยงการฉีดยาเข้าข้อซ้ำ ๆ เนื่องจากมีผลเร่งความเสื่อมของกระดูกอ่อน (chondrodegeneration) เกิด subchondral insufficiency fracture และความเสียหายต่อโครงสร้างอื่น ๆ ในข้อ²⁵ นอกจากนี้การฉีดยาเข้าข้อบ่อยครั้งยังเสี่ยงต่อการติดเชื้อในข้ออีกด้วย โดยทั่วไปแนะนำให้ฉีดยาเข้าข้อไม่เกิน 3-4 ครั้งต่อปีต่อข้อ ไม่ฉีดซ้ำเร็วกว่า 3 เดือน และไม่นานเกิน 1 ปี²⁶ ในรายที่มีข้ออักเสบบวมและต้องฉีดยาเข้าข้อบ่อยกว่า 3-4 ครั้งต่อปี ควรจะพิจารณาวิธีการรักษาอื่น เช่น การฉีด hyaluronic acid เข้าข้อ การผ่าตัดเลาะเยื่อข้ออักเสบ (surgical synovectomy) หรือผ่าตัดเปลี่ยนข้อ เป็นต้น

ขนาดยาที่ใช้คือ triamcinolone hexacetonide ขนาด 20-40 มก. หรือ methylprednisolone acetate ขนาด 40-80 มก. ต่อการฉีดเข้าข้อเข้า 1 ครั้ง โดยพบว่า triamcinolone hexacetonide สามารถลดอาการเจ็บปวดได้ดีกว่า มีการศึกษาพบว่า การฉีดยาขนาดต่ำกว่าที่กำหนดก็ยังมีประสิทธิภาพดีและเกิดผลข้างเคียงน้อยกว่า

การฉีดกรดไฮยาลูโรนิก (hyaluronic acid) เข้าข้อ

Hyaluronic acid (HA) เป็น heteropolysaccharide ในตระกูล glycoaminoglycan ประกอบด้วย long chain disaccharides ของ D-glucuronic acid และ N-acetylglucosamine ซึ่งถูกสร้างโดยเซลล์เยื่อข้อ (synoviocytes) เซลล์อ่อนพังผืด (fibroblasts) และเซลล์กระดูกอ่อน (chondrocytes) เพื่อนำไปใช้เป็นสารระหว่างเซลล์กระดูกอ่อน (extracellular matrix) และรวมกับ plasma ultrafiltrate เป็นน้ำไขข้อ (synovial fluid) น้ำไขข้อของคนปกติจะมีความเข้มข้นของ HA 2 – 4 มก./มล. มีน้ำหนักโมเลกุล 6,000,000 – 7,000,000 Dalton (Da) ลักษณะเหนียวข้นทำหน้าที่เสมือนเป็นแผ่นยืดหยุ่นคอยซึมซับแรงกระแทกและแรงไถลช่วยปกป้องกระดูกอ่อนผิวข้อ (chondroprotection) ลด nociceptive response ลด reflex quadriceps muscle inhibition และทำหน้าที่หล่อลื่น (lubrication) ข้อ นอกจากนี้ยังทำหน้าที่แลกเปลี่ยนสารอาหารและของเสียระหว่างเส้นเลือดและเซลล์กระดูกอ่อน มีฤทธิ์ต้านกระบวนการอักเสบโดยทำปฏิกิริยากับไซโตไคน์ก่ออักเสบต่าง ๆ เป็นสารสื่อกลางที่สำคัญของกระบวนการทางชีววิทยาของเซลล์ในข้อ ช่วยยับยั้งการเสื่อมสลายของกระดูกอ่อน และคืนหน้าที่การทำงานของเซลล์ต่าง ๆ ในข้อ เกิดการสร้าง HA มากขึ้น (viscoinduction)

จากการตรวจ HA ในข้อเสื่อมพบว่ามี ความเข้มข้นลดลงและด้อยคุณภาพ จึงมีแนวคิดสังเคราะห์ HA สำหรับฉีดเข้าข้อเพื่อทดแทนปริมาณและปรับปรุงคุณสมบัติของน้ำไขข้อ (visco-supplementation) โดยหวังว่าจะบรรเทาอาการเจ็บปวด ทำให้ข้อทำงานดีขึ้น และชะลอโรคข้อเสื่อม วัตถุประสงค์ของ HA สังเคราะห์คือ ขนไก่ตัวผู้ สายสะดือคน และผลิตผลจากกระบวนการหมักของเชื้อแบคทีเรีย กลุ่ม HA สังเคราะห์ที่ใช้รักษาโรคข้อเสื่อมแบ่งเป็น 2 ประเภทตามน้ำหนักโมเลกุล คือ HA ซึ่งมีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ (500,000 – 2,000,000 Da) และ HA ที่อยู่ในรูปโครงสร้างเชื่อมประสานกันเป็นร่างแห (cross-linked) ได้แก่ hylan ซึ่งมีน้ำหนักโมเลกุลสูง (6,000,000 – 7,000,000 Da)

การศึกษาพบว่า HA ลดอาการปวดผัดตึงข้อทำให้การทำงานของข้อและคุณภาพชีวิตดีขึ้นมากกว่ายาหลอก²⁷ เมื่อเปรียบเทียบกับ oral NSAID พบว่าได้ผลการรักษาเท่ากัน แต่ HA ปลอดภัยกว่า สำหรับผู้ป่วยโรค

ข้อเข่าเสื่อมปานกลางและรุนแรงพบว่า HA มีประสิทธิภาพอยู่นาน 6 เดือนถึง 1 ปี²⁸ จึงสนับสนุนว่า HA อาจมีคุณสมบัติปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคข้อเสื่อม (disease-modifying anti-osteoarthritic effects) ได้ เนื่องจากเภสัชจลนศาสตร์ปกติของ HA ในข้อจะถูกกำจัดภายใน 2 – 3 วัน แต่ผลการรักษายังอยู่ได้นานอย่างน้อย 6 เดือนหลังฉีด นอกจากนี้ยังพบว่า HA ช่วยชะลอการเสื่อมสลายและซ่อมแซมรอยโรคของกระดูกอ่อนผิวข้อซึ่งแสดงให้เห็นจากภาพรังสีและพยาธิสภาพ²⁹ และยังช่วยชะลอข้อเสื่อมในผู้ป่วย patellar chondropathy อีกด้วย การศึกษาเปรียบเทียบกับกรฉีดสารสเตียรอยด์เข้าข้อ พบว่าในช่วงเดือนแรกได้ผลการรักษาไม่ต่างกัน จนกระทั่งในสัปดาห์ที่ 5 พบว่า HA ให้ผลดีกว่าและยังคงประสิทธิภาพของการรักษาต่อไปนานถึง 6 เดือน³⁰ หากข้อเสื่อมมีน้ำในข้อ (synovial fluid) มาก จะแนะนำให้ดูดน้ำไขข้อออกให้มากที่สุดและฉีดสารสเตียรอยด์เข้าข้อเพื่อระงับการอักเสบก่อน การฉีด HA เข้าข้ออาจเริ่มหลังจากนั้น 1 สัปดาห์ ซึ่งจะทำให้ HA ออกฤทธิ์ได้ดีกว่าและได้ผลการรักษานานขึ้น ปัจจุบันยังไม่พบปัจจัยทำนายผลตอบสนองต่อการฉีด HA แม้จะมีข้อมูลว่าจะได้ผลดีในผู้ป่วยที่มีภาพรังสีข้อเข่าข้อเสื่อมระยะแรกหรือระยะกลาง และข้อเข่าเสื่อมที่ไม่มีน้ำในข้อ

แม้แนวทางเวชปฏิบัติต่าง ๆ ในปัจจุบันจะยังไม่ได้รับรองให้เป็นการรักษามาตรฐานสำหรับโรคข้อเข่าเสื่อม แต่เนื่องจากมีความปลอดภัยและผลข้างเคียงน้อย จึงเป็นทางเลือกหนึ่งที่ปลอดภัยสำหรับผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมระยะปานกลางที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น ๆ หรือผู้ป่วยสูงอายุที่เป็นโรคข้อเสื่อมระยะท้ายและมีข้อห้ามในการผ่าตัดหรือยังไม่ต้องการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเทียม นอกจากนี้ยังสามารถใช้เป็นการรักษาเสริมโดยให้ร่วมกับการรักษาอื่น แม้จะเป็นการรักษาที่มีความปลอดภัยสูง แต่ก็มีรายงานปฏิกิริยาเฉพาะที่เล็กน้อยบนผิวหนังที่ฉีดยา การแพ้สารตั้งต้นของยา และร้อยละ 27 เกิดข้ออักเสบเฉียบพลันภายหลังฉีด 24 – 72 ชั่วโมง (acute post-injection “pseudo-septic” inflammatory reactions) ซึ่งจะพบเมื่อใช้ HA ที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูง^{31,32}

ความถี่ของการฉีด HA เข้าข้อจะขึ้นกับน้ำหนักโมเลกุลของ HA โดย HA ชนิดน้ำหนักโมเลกุลต่ำจะฉีดสัปดาห์ละครั้ง ติดต่อกัน 3-5 สัปดาห์ สำหรับ HA ชนิดน้ำหนักโมเลกุลสูงจะฉีดเข้าข้อแค่ครั้งเดียว ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลว่าการฉีดยาครั้งต่อไปควรกระทำหรือไม่และเมื่อไร อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่มีอาการกำเริบใหม่หลังจากตอบสนองต่อการฉีด HA ครั้งก่อน อาจพิจารณาฉีด HA ซ้ำได้ ซึ่งมักให้ผลตอบสนองอาการดีเหมือนเดิม

การฉีดพลาสมาเกล็ดเลือดเข้มข้นเข้าข้อ (intra-articular platelet-rich plasma injection)

ผลทางเภสัชวิทยาของการฉีดพลาสมาเกล็ดเลือดเข้มข้น (platelet-rich plasma; PRP) เข้าข้อเสื่อมคือ เกล็ดเลือดจะกระตุ้นการหลั่ง growth factors หลายชนิดในข้อ ได้แก่ insulin-like growth factor 1 (IGF-1), platelet-derived growth factor (PDGF), epidermal growth factor (EGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), และ transforming growth factor- β (TGF- β) ทำให้มีการสร้างเซลล์ใหม่ ต่อต้านการตายของเซลล์ (anti-apoptotic activity) เพิ่มการสังเคราะห์คอลลาเจน (type II collagen) เกิดเส้นเลือดใหม่ ทำให้เกิดการปรับปรุงซ่อมแซมและฟื้นฟูกระดูกอ่อนผิวข้อ นอกจากนี้ยังยับยั้ง IL-1 ทำให้บรรเทาปวดและลดการอักเสบด้วย อย่างไรก็ตามกลไกการออกฤทธิ์ที่แท้จริงก็ยังไม่ได้มีหลักฐานเชิงประจักษ์ การศึกษาทางคลินิกพบว่า ให้ผลการรักษาแตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษาและในผู้ป่วยแต่ละราย ทั้งนี้ น่าจะเป็นเพราะยังไม่ได้มีการกำหนดมาตรฐานของยา และยังมีปัจจัยที่แตกต่างกันตั้งแต่ขั้นตอนการเก็บเลือด เทคนิคและกรรมวิธีคัดแยกเกล็ดเลือด ความเข้มข้นของเกล็ดเลือดและชนิดต่าง ๆ ของ growth factors ที่อยู่ในยาฉีดแต่ละชุด มีการศึกษาว่า PRP ที่จะเกิดประสิทธิภาพสูงสำหรับการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อมจะต้องมีความเข้มข้นของเกล็ดเลือดในพลาสมา 200,000 เซลล์ต่อ ลบ.มม.³³

จากการศึกษาพบว่า ร้อยละ 60 ของผู้ป่วยตอบสนองดีต่อการฉีด PRP เข้าข้อจำนวน 3 ครั้ง ทั้งนี้ขึ้นกับระยะและความรุนแรงของโรคข้อเข่าเสื่อม อายุ เพศ น้ำหนักตัว และจำนวนเกล็ดเลือดในเลือดที่เก็บจากผู้ป่วย³⁴ การศึกษาแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุมพบว่า การฉีด PRP ทำให้อาการของโรคดีขึ้นไม่แตกต่างจากการฉีด HA เข้าข้อ แต่ PRP จะให้ผลการรักษานานกว่าคือถึง 2 ปีสำหรับผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมระยะแรก³⁵

การฉีด PRP เข้าข้อเป็นทางเลือกที่ได้รับความนิยมอย่างมาก โดยมีประสิทธิภาพบรรเทาอาการปวดและปรับปรุงการทำงานของข้อในช่วงสั้นจนถึงปานกลาง ปัจจุบันยังอยู่ในขั้นตอนงานวิจัยเพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัย จึงยังไม่ได้รับรองให้เป็นยามาตรฐานสำหรับรักษาโรคข้อเข่าเสื่อม

การฉีดพลาสมาที่ถูกกระตุ้น (activated plasma) เข้าข้อ

Activated plasma เป็นพลาสมาซึ่งมีความเข้มข้นสูงของเกล็ดเลือดและเม็ดเลือดขาว (leukocyte-and Platelet-Rich Plasma, L-PRP) หรือ fibrin (Plasma-Platelet-Rich fibrin, P-PRF) ที่ถูกกระตุ้นให้พร้อมทำงาน การศึกษาในห้องทดลองพบว่า การฉีด L-PRP จะทำให้เกิดกระบวนการอักเสบขึ้นในข้อ มีการสลายกรดอะราคิโดนิก (arachidonic acid) เกิด lipoxin ซึ่งมีฤทธิ์ต้านการอักเสบพร้อมกับเกล็ดเลือดจะช่วยกำจัดสารก่ออักเสบ

ส่งผลทำให้การอักเสบสงบลงและตามด้วยการฟื้นฟูสภาพภายในข้อเสื่อม การศึกษาทางคลินิกโดยฉีด L-PRP และ P-PRF เข้าข้อเข่าเสื่อมพบว่า ลดอาการปวดได้เร็วภายในเวลาไม่ถึงชั่วโมงและมีประสิทธิภาพลดอาการของโรคได้นานเกือบ 2 เดือน³⁶ ปัจจุบันยังต้องการการการศึกษาวิจัยถึงกลไกการรักษาที่แท้จริง ขนาดของยาที่เหมาะสม ผลการรักษาและผลข้างเคียงทั้งในระยะสั้นและระยะยาว

การฉีดเซลล์ต้นกำเนิด (stem cells) เข้าข้อ

หลักการฉีดเซลล์ต้นกำเนิดเข้าข้อเพื่อรักษาโรคข้อเข่าเสื่อม มาจากศาสตร์ของอายุรเวชศาสตร์ฟื้นฟูสภาพ (regenerative medicine) โดยการนำเซลล์ต้นกำเนิดเข้าข้อเพื่อให้กลายเป็นเซลล์จำเพาะทำหน้าที่สร้างพลังงานในการซ่อมแซมและฟื้นฟูความเสื่อมภายในข้อ เซลล์ต้นกำเนิดสำหรับฉีดเข้าข้อเสื่อมจะใช้ mesenchymal stromal/stem cells (MSCs) จากเซลล์ไขกระดูก เซลล์เนื้อเยื่อไขมัน และเซลล์เยื่อข้อ ซึ่งมีศักยภาพในการซ่อมแซมกระดูกอ่อน ในงานศึกษาวิจัยมีทั้งใช้เซลล์ต้นกำเนิด (MSCs) โดยตรงและใช้ exosomes จาก MSCs

ผลการศึกษาโดยฉีด MSC ของเนื้อเยื่อไขมันเข้าข้อเข่าเสื่อม 1 ครั้งพบว่า มีอาการดีขึ้นในทุกมิติภายใน 6 เดือนและมีประสิทธิภาพต่อเนื่องนาน 1-2 ปี³⁷ การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการฉีด HA 1 ครั้งและฉีด MSC ของเนื้อเยื่อไขมัน 3 ครั้ง พบว่าการฉีด MSC ได้ผลบรรเทาอาการของโรคเหนือกว่าการฉีด HA³⁸ และการฉีด MSC มีประสิทธิภาพดีกว่าการฉีดพลาสมาเกล็ดเลือดเข้มข้น (PRP) อาจเป็นเพราะ MSCs มีชีวิตยาวกว่าเกล็ดเลือด จึงสามารถอยู่ในข้อเพื่อทำงานฟื้นฟูสภาพและซ่อมแซมความเสื่อมภายในข้อได้นานกว่า³⁹

ถึงแม้การรักษาจะให้ผลน่าพอใจ แต่ยังคงต้องการงานวิจัยเพิ่มเติมเพื่อศึกษาประสิทธิภาพชะลอการดำเนินโรค กำหนดมาตรฐานข้อบ่งชี้ วิธีการเตรียมยา ขนาดของยาและวิธีการใช้ รวมทั้งความปลอดภัยในระยะยาว ปัจจุบันยังไม่ได้รับรองให้เป็นยามาตรฐานสำหรับรักษาโรคข้อเข่าเสื่อม

การฉีดสารละลายกลูโคสหรือน้ำตาลเข้าข้อ (glucose or dextrose prolotherapy)

เป็นหลักการรักษาความเจ็บปวดโดยฉีดสารละลายของน้ำตาล (glucose) ที่บริสุทธิ์และมีความเข้มข้นสูง (prolotherapy) ลงในจุดหรือตรงตำแหน่งที่เจ็บปวดหลาย ๆ ครั้ง เช่น เส้นเอ็น กล้ามเนื้อ หรือข้อ เพื่อให้เกิดการอักเสบและกระตุ้นกระบวนการซ่อมแซมฟื้นฟูเนื้อเยื่อที่บาดเจ็บเสียหาย นอกจากนี้เซลล์ยังสามารถดึงสารละลายของน้ำตาลเข้าไปเป็นพลังงานซ่อมแซมส่วนที่สึกหรอได้ อย่างไรก็ตามยังไม่ทราบกลไกการรักษาที่ชัดเจนในโรคข้อเข่าเสื่อม

ปัจจุบันยังไม่ได้รับรองให้เป็นยามาตรฐานสำหรับรักษาโรคข้อเข่าเสื่อม มีรายงานว่าวิธีนี้สามารถช่วยลดอาการปวดข้อเข่าที่เกิดจากสาเหตุต่าง ๆ ได้⁴⁰ จึงอาจพิจารณาใช้เป็นการรักษาเสริมสำหรับโรคข้อเข่าเสื่อมระยะแรกและระยะปานกลางที่มีอาการเจ็บปวดข้อเป็นปัญหาหลัก

6. กลุ่มยาที่มีคุณสมบัติบรรเทาอาการและมีศักยภาพปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis; SYSADOA)

เป็นยารักษาโรคข้อเข่าเสื่อมที่ออกฤทธิ์บรรเทาอาการปวดได้แต่ช้ากว่ายาแก้ปวด (symptomatic slow-acting drug of osteoarthritis; SYSADOA) และยังมีหลักฐานสนับสนุนว่า อาจมีศักยภาพในการปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคและช่วยชะลอโรคข้อเข่าเสื่อม (disease-modifying osteoarthritis effects) ในระยะยาวได้

Glucosamine Sulphate (GS)

Glucosamine sulphate (GS) เป็นสารประกอบสำคัญของ glycoaminoglycan, proteoglycan และ hyaluronan ซึ่งเป็นองค์ประกอบสำคัญของกระดูกอ่อน ในปี 1960 ได้สังเคราะห์ GS เพื่อรักษาโรคข้อเสื่อมโดยใช้ chitin ซึ่งเป็น polysaccharide ของแมลง สหรัย และเห็ด มาผ่านกระบวนการสกัดจนได้สารบริสุทธิ์ในรูปผลึก GS ซึ่งเป็น amino-monosaccharide มีน้ำหนักโมเลกุล 179 Da การศึกษาในห้องทดลองพบว่า GS สามารถกระตุ้นการสร้างและลดกระบวนการสลายตัวของ glycoaminoglycan และ proteoglycan ของกระดูกอ่อน จึงทำให้มีศักยภาพที่อาจซ่อมแซมกระดูกอ่อนในโรคข้อเสื่อมได้ ผลการศึกษาทางคลินิกสนับสนุนว่า GS ช่วยบรรเทาอาการเจ็บปวด (WOMAC pain scale) ได้ดีกว่ายาหลอก และยังคงประสิทธิภาพอยู่แม้จะได้หยุดยาไปแล้วหลายเดือน นอกจากนี้ยังชะลอการลดลงของช่องว่างในข้อจากภาพรังสีเมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอกได้อย่างมีนัยสำคัญโดยเฉพาะผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมระยะปานกลางที่ยังมีช่องว่างในข้อหรือมีกระดูกอ่อนผิวข้อเหลืออยู่ปานกลาง⁴¹ การศึกษาในระยะยาวนาน 5 ปีพบว่า GS ลดอัตราการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่า เพิ่มคุณภาพชีวิต และลดค่าใช้จ่ายในการรักษาโรคข้อเสื่อมได้ การศึกษาเปรียบเทียบกับ oral NSAIDs พบว่าออกฤทธิ์ลดอาการของโรคข้อเสื่อมได้เท่ากัน แต่ GS ออกฤทธิ์ช้ากว่าคือในสัปดาห์ที่ 4⁴² GS เป็นยาที่มีความปลอดภัยสูง ผลข้างเคียงไม่แตกต่างจากยาหลอก อย่างไรก็ตามให้หลีกเลี่ยงในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้กุ้งและปู และผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (warfarin) ระวังการให้ GS ในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ยังควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ไม่ดี โรคหอบหืดที่กำลังกำเริบ และผู้ป่วยโรคไตหรือมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไต

หิน

Chondroitin Sulphate (CS)

Chondroitin-4-sulphate และ chondroitin-6-sulphate เป็น glycoaminoglycans มีน้ำหนักโมเลกุล 2,000,000 Da เป็นส่วนประกอบสำคัญของ proteoglycan macromolecules ของกระดูกอ่อนซึ่งอยู่ร่วมกับ collagens และ glycoproteins อื่นๆ CS ถูกสังเคราะห์จากกระดูกอ่อนของปลาค็อดและวัว ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารโดย pinocytosis การศึกษาในห้องทดลองพบว่า CS สามารถกระตุ้นเซลล์กระดูกอ่อนให้สร้าง proteoglycans และ collagens ช่วยยับยั้งเอนไซม์ elastase ผลการรักษาในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม พบว่า ช่วยบรรเทาอาการและทำให้ข้อทำงานดีขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับ diclofenac พบว่า CS มีประสิทธิภาพมากกว่าเล็กน้อย แต่ออกฤทธิ์ช้ากว่าคือหลัง 1 – 3 เดือนไปแล้ว แต่ยังคงผลการรักษาต่อไปอีกแม้จะหยุดยานานมากกว่า 6 เดือน มีศักยภาพปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคสามารถรักษาความหนาของกระดูกอ่อนจากภาพรังสีไว้ได้^{43,44} เป็นยาที่มีความปลอดภัยสูง ยังไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง

การรักษา glucosamine และ chondroitin ร่วมกัน

การศึกษานานาชาติใหญ่ของ GAIT (Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial) พบว่ากลุ่มที่ใช้ยา 3 กลุ่มได้แก่ glucosamine, chondroitin, และ glucosamine ร่วมกับ chondroitin ได้ผลบรรเทาอาการปวดไม่แตกต่างกันเมื่อเทียบกับกลุ่มใช้ยาหลอก⁴⁵

ขนาดยาสำหรับโรคข้อเข่าเสื่อม ได้แก่ glucosamine sulfate 1,500 มก. วันละครั้ง; chondroitin sulfate 800-1,200 มก. วันละครั้ง; และ combined glucosamine sulfate 750 มก. และ chondroitin sulfate 600 มก. วันละ 2 ครั้ง

Diacerein (Diacethylrhein)

Diacerein เป็นยาสังเคราะห์มาจาก rhubarb เป็น acetylated form ของ anthraquinone โดยมี rhein เป็น active metabolite จากการศึกษาในห้องทดลองพบว่า สามารถยับยั้งกระบวนการอักเสบโดยระงับการสร้างและการทำงานของไซโตไคน์ (IL-1, TNF- α , IL-6) ลด nitric oxide, matrix metalloproteases (MMP), superoxide และกำจัด free oxygen radicals และกระตุ้นการสร้าง collagen, glycosaminoglycans, proteoglycans และ hyaluronic acid จึงช่วยซ่อมแซมกระดูกอ่อนและชะลอการดำเนินโรคข้อเสื่อม การศึกษาเปรียบเทียบ diacerein กับ naproxen พบว่าลดอาการของโรคข้อเข่าเสื่อมได้เท่ากัน แต่ diacerein ยังให้

ผลการรักษาอย่างมีนัยสำคัญต่อไปแม้จะหยุดยาไปแล้ว 1-3 เดือน จึงจัดเป็นยาที่มีศักยภาพในการปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค⁴⁶

เนื่องจากยาอยู่ในรูป acetylated form ของ anthraquinone ซึ่งมีผลทางเภสัชเป็นยาระบาย ดังนั้นผลข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุดเมื่อใช้ยาขนาดสูงคือ อุจจาระเหลว และอาจมีปวดท้องร่วมด้วย ส่วนใหญ่จะทนทานต่อการใช้ยาได้ดี อาการในระบบทางเดินอาหารมักหายได้เองภายใน 2-3 สัปดาห์ ไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง ไม่แนะนำให้ใช้ในหญิงตั้งครรภ์ มารดาให้นมบุตร และเด็กเล็ก

Avocado / Soybean Unsaponifiable Residues

Avocado / Soybean Unsaponifiables (ASU) เป็นสารสกัดรวมจากน้ำมันของผล avocado และ soybean unsaponifiables ในอัตราส่วน 1:2 การศึกษาในห้องทดลองพบว่า ยับยั้งการสร้างเอนไซม์ ไซโตไคน์ และ mediators ต่าง ๆ ที่เกิดจากการกระตุ้น IL-1 ได้แก่ stromelysin, IL-6, IL-8, PGE₂, inducible nitric oxide synthase, collagenase, protease inhibitor และ plasminogen inhibitor I สามารถกระตุ้นเซลล์กระดูกอ่อนให้สร้าง collagens และ TGF- β_2 ทำให้สังเคราะห์ extracellular matrix มากขึ้น การศึกษาเพิ่มเติมยังพบว่า ASU ลดการเกิด subchondral bone sclerosis ได้อย่างมีนัยสำคัญ การศึกษาทางคลินิกพบว่า ASU ให้ผลการรักษาปานกลาง ลดอาการของโรคและทำให้ข้อใช้งานได้ดีขึ้นเหนือยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ยายังคงให้ผลการรักษาต่อไปหลังจากหยุดยาไปแล้ว เป็นยาที่ปลอดภัย เกิดผลข้างเคียงพบน้อยกว่าร้อยละ 1⁴⁷

แนวทางการเลือกใช้ยารักษาโรคข้อเข่าเสื่อมในปัจจุบัน

ปัจจุบันมีแนวทางเวชปฏิบัติ (guidelines) สำหรับการรักษาโรคข้อเสื่อมทั้งของประเทศไทยและต่างประเทศ โดยแต่ละแนวทางปฏิบัติจะมีระดับคำแนะนำในการใช้ยาแต่ละชนิดแตกต่างกัน (ตารางที่ 1, 2) แต่มีหลักการเดียวกันคือ การเลือกยาควรพิจารณาประสิทธิภาพของยาตามความรุนแรงของโรค และหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงโดยเลือกให้เหมาะสมกับโรคร่วม (comorbidities) และปัจจัยเสี่ยงต่อผลข้างเคียงของผู้ป่วยแต่ละราย (ตารางที่ 3) โดยทั่วไปจะให้ยารักษาบรรเทาอาการ (symptom-modifying anti-osteoarthritic drugs) ในขนาดต่ำก่อนและเพิ่มขนาดขึ้นหรือลงตามผลตอบสนองของผู้ป่วยและผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น อาจให้ยาเป็นครั้งคราวตามอาการ ไม่ควรให้ต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน สำหรับยาในกลุ่ม symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritic drugs (SYSADOAs) จะพิจารณาในเงื่อนไขของผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมบางรายที่มีอาการรุนแรงปานกลางและรุนแรงมากขึ้น

ไม่ตอบสนองหรือไม่สามารถทนทานต่อยารักษาตามอาการหรือมีข้อห้ามในการผ่าตัดเปลี่ยนข้อ เนื่องจากยาในกลุ่มนี้จะช่วยบรรเทาอาการของโรคและมีความปลอดภัย แม้ประสิทธิภาพในการปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (disease-modifying anti-osteoarthritic effects) จะยังไม่มีที่ประจักษ์ชัดเจน จึงยังไม่ได้จัดให้เป็นยามาตรฐานในแนวทางปฏิบัติรักษาโรคข้อเข่าเสื่อมในปัจจุบัน แต่ก็สามารถพิจารณาใช้ในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมบางรายที่มีเงื่อนไขดังกล่าว

ตารางที่ 1 คำแนะนำการ用药ในแนวทางเวชปฏิบัติการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อมของสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทยปี 2553 (Thai Guideline for the Treatment of Osteoarthritis of Knee TRA 2010) เปรียบเทียบกับแนวทางเวชปฏิบัติของ NICE 2018/2022

	Anti-OA drugs	2010 Thai	2018 NICE
Pharmacology	Paracetamol	+++	-
	Oral NSAIDs	+++	++
	Selective NSAIDs	+++	ND
	Topical NSAIDs	++	+++
	Weak opioids	++	+
	Other opioids	ND	---
	Transdermal opioids	ND	ND
	Duloxetine	+	ND
	Topical capsaicin	++	ND
Injections	Corticosteroids	++	+
	Hyaluronic acid	+	---
	Platelet-rich plasma	ND	ND
	Mesenchymal stem cell	ND	ND
	Prolotherapy	ND	ND
Nutraceuticals	Chondroitin	++	ND
	Curcumin	ND	ND
	Fish oil/omega 3 FA	ND	ND
	Glucosamine/chondroitin	++	---

Diacerein	++	ND
Vitamin D	ND	ND

+++ แนะนำให้ใช้อย่างยิ่ง

++ แนะนำให้ใช้เป็นทางเลือก

+ แนะนำให้ใช้โดยมีเงื่อนไข

- ไม่แนะนำให้ใช้โดยมีเงื่อนไข

--- ไม่แนะนำให้ใช้อย่างยิ่ง

ND ไม่มีข้อมูล

แนวทางเวชปฏิบัติการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อม (guideline for the treatment of knee) โดยสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2553

National Institute for Health and Care (NICE). Osteoarthritis in over 16's diagnosis and management. Contract No: NG226; 2022.

ตารางที่ 2 คำแนะนำการใช้ยารักษาโรคข้อเข่าเสื่อมในแนวทางเวชปฏิบัติของต่างประเทศ

ยารักษาโรคข้อเข่าเสื่อม	2019 OARSI	2019 ESCEO	2020 VA/DoD	2020 ACR/AF	2022 AAOS
Acetaminophen/paracetamol (<4 gm/day)	--	-- (ใช้ในระยะยาว) + (ใช้ในระยะสั้น)	++	++	+++
Oral NSAID	++	+++	++	+++	+++
Topical NSAID	+++	+++	+++	+++	+++
Topical capsaicin	--	ไม่มีข้อมูล	++	++	ไม่มีข้อมูล
Coxib, topical NSAID and PPI for high risk	++	Discussed	PPI (or misoprostol) + NSAIDs	Discussed	ไม่มีข้อมูล
Tramadol	+	+	--	++	---
Opioids	--	+	--	--	---
Duloxetine	+	+	++	++	ไม่มีข้อมูล
Glucosamine (GS)	--	+++	ข้อมูลไม่ เพียงพอ	---	+
Chondroitin (CS)	--	+++	ข้อมูลไม่ เพียงพอ	---	+

Combination GS and CS	- -	+ (for short term use)	ข้อมูลไม่เพียงพอ	- - -	ไม่มีข้อมูล
Diacerein	- -	+	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล
Avocado soybean unsaponifiable	+	+	ข้อมูลไม่เพียงพอ	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล
Herbal remedies	+ (boswellia, curcuminoid)	ไม่มีข้อมูล	ข้อมูลไม่เพียงพอ	ไม่มีข้อมูล	+ (turmeric, ginger)
Vitamins	- - (MSM, vitamin D)	ไม่มีข้อมูล	ข้อมูลไม่เพียงพอ	- - (vitamin D)	+ (vitamin D)
Intra-articular corticosteroids	++	++	++	++	++
Intra-articular HA	+	+	++	- -	- -
PRP or growth factor injection	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	ข้อมูลไม่เพียงพอ	- - -	+
Mesenchymal stem cell injection	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	- -	- -	ไม่มีข้อมูล
DMARDs	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	- - -	ไม่มีข้อมูล
Collagen	- -	ไม่มีข้อมูล	ข้อมูลไม่เพียงพอ	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล

+++ แนะนำให้ใช้อย่างยิ่ง

++ แนะนำให้ใช้โดยมีเงื่อนไข

+ แนะนำให้ใช้ยังไม่ชัดเจน

- - ไม่แนะนำให้ใช้โดยมีเงื่อนไข

- - - ไม่แนะนำให้ใช้อย่างยิ่ง

- 2019 Osteoarthritis Research Society International (OARSI) guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis ⁸
- 2019 An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) ⁴⁸
- 2020 Veterans Affairs and Department of Defense (VA/DOD) Clinical Practice Guideline For The Non-Surgical Management Of Hip & Knee Osteoarthritis ⁴⁹

- 2019/2020 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation (ACR/AF) Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee⁹
- 2022 American Academy of Orthopedic Surgeons (AAOS) Management of Osteoarthritis of the Knee (Non-Arthroplasty) Evidence-Based Clinical Practice Guideline⁵⁰

ตารางที่ 3 การรักษาโรคข้อเข่าเสื่อมโดยไม่ใช้ยาและใช้ยาในผู้ป่วยทั่วไปและผู้ป่วยที่มีโรคร่วม (comorbid diseases) ตามแนวทางเวชปฏิบัติการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อมของ Osteoarthritis Research Society International (OARSI) 2019

Level of consensus	Strength of recommendation	Types of treatment	No comorbidities	Gastrointestinal and liver diseases	CV morbidities	Frailty	Widespread pain and depression
Core	Strong	Arthritis education; structured land-based exercise programs (type 1 - strengthening and/or cardio and/or balance training/MSK exercise or type 2 - mind-body exercise including Tai Chi or Yoga) ± dietary management				-	-
Level 1A High consensus ≥ 75% in favor	Strong	Non-pharmacologic	Aquatic exercise, gait aids, and self-management programs		-	Aquatic exercise, gait aids, and self-management programs	
		Pharmacologic	Topical NSAID	Topical NSAID	-	Topical NSAID	• ns-NSAIDs • ns-NSAIDs + PPI • COX-2 inhibitors • IA CS injection

Level of consensus	Strength of recommendation	Types of treatment	No comorbidities	Gastrointestinal and liver diseases	CV morbidities	Frailty	Widespread pain and depression
Level 1B High consensus ≥75% in favor and ≥50% conditional recommendation	Conditional	Non-pharmacologic	Aquatic exercise, gait aids, and self-management programs				Same as level 1A and cognitive behavioral therapy ± exercise
		Pharmacologic	• ns-NSAIDs • ns-NSAIDs + PPI • COX-2 inhibitors • IA CS injection	• COX-2 inhibitors • IA CS injection • IA HA injection	• IA corticosteroid injection • IA hyaluronic acid injection	• ns-NSAIDs • ns-NSAIDs + PPI • COX-2 inhibitors • IA CS injection	
Level 2 Low consensus 60%-74% in favor	Conditional	Non-pharmacologic	Cognitive behavioral and therapy with exercise				
		Pharmacologic	IA HA injection	ns-NSAID + PPI	• Intra-articular treatment • NSAID risk mitigation	• Duloxetine • IA CS injection • Topical NSAID	
Good clinical practice statements	Conditional	Various	IA treatment	• Intra-articular (IA) treatment • NSAID risk mitigation			• Pain management program • IA treatment

ปัจจัยของโรคข้อเข่าเสื่อม

1. โรคข้อเข่าเสื่อมระยะเริ่มต้น (ซึ่งมีอาการน้อยถึงปานกลาง)

- เริ่มให้การรักษาที่ไม่ใช้ยา เช่น ลดน้ำหนักในกรณีที่มีน้ำหนักตัวเกิน ผีกออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ ทำกายภาพบำบัดโดยฝึกกล้ามเนื้อหน้าขาให้แข็งแรง หลีกเลี่ยงอุบัติเหตุหรือการกระทบกระแทกข้ออย่างรุนแรง และเรียนรู้การใช้ข้อทำงานอย่างเหมาะสม เป็นต้น
- พิจารณาใช้ยาเฉพาะที่ได้แก่ topical NSAIDs หรือ topical capsaicin บนผิวหนังบริเวณข้อและตำแหน่งที่เจ็บปวด
- ถ้าการรักษาข้างต้นยังได้ผลไม่เพียงพอ ให้พิจารณาใช้ยาแก้ปวดรับประทานได้แก่ พาราเซตามอล หรือ oral NSAIDs ขนาดต่ำในช่วงเวลาสั้น ๆ เท่าที่จำเป็น

2. โรคข้อเข่าเสื่อมระยะปานกลาง (ซึ่งมีอาการปานกลางถึงมาก)

- นอกจากการรักษาที่ไม่ใช้ยาแล้ว ให้ oral NSAIDs ในขนาดเหมาะสมเพื่อบรรเทาอาการในช่วงเวลาสั้น ๆ เท่าที่จำเป็น
- พิจารณาการฉีดคอร์ติโคสเตียรอยด์เข้าข้อเข่าในช่วงโรคข้อเสื่อมกำเริบ มีอาการปวดเฉียบพลัน หรือมีข้ออักเสบร่วมด้วย
- ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีอื่นหรือมีข้อห้ามในการใช้ oral NSAIDs อาจพิจารณายาในกลุ่มบรรเทาอาการที่ออกฤทธิ์ช้าซึ่งอาจมีศักยภาพปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในระยะยาว (symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis; SYSADOA) ได้แก่ การฉีดกรดไฮยาลูโรนิก (hyaluronic acid) เข้าข้อเข่า glucosamine sulphate, chondroitin sulphate, diacerein และ soybean-avocado extract

3. โรคข้อเข่าเสื่อมระยะท้าย (ซึ่งมีอาการมากและข้อผิดรูป)

- ใช้ oral NSAIDs ในขนาดเหมาะสม ร่วมกับยารักษาโรคข้อเสื่อมชนิดอื่น ๆ เพื่อช่วยเสริมฤทธิ์บรรเทาอาการของโรค
- หากการรักษาด้วยวิธีอื่นแล้วยังได้ผลไม่เพียงพอ ให้พิจารณายากลุ่ม opioids ที่มีฤทธิ์อ่อน ได้แก่ tramadol ในช่วงเวลาสั้น ๆ

- หากไม่มีข้อห้าม ให้พิจารณาการรักษาด้วยการผ่าตัด ได้แก่ การเปลี่ยนข้อเทียม (total joint replacement)
- ผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมระยะท้ายที่มีข้อห้ามในการใช้ยาแก้ปวด NSAID หรือ opioid หรือใช้ไม่ได้ผล และมีข้อห้ามในการผ่าตัด อาจพิจารณาการฉีดยา (hyaluronic acid หรือ steroid) เข้าข้อเพื่อบรรเทาอาการชั่วคราวของโรคข้อเสื่อม

ปัจจัยของผู้ป่วย

1. ผู้ป่วยสูงอายุ (อายุ 65 ปีหรือมากกว่า)

- พิจารณา topical analgesics หรือ topical NSAIDs ในขนาดเหมาะสมเป็นลำดับแรก เนื่องจากมีความปลอดภัย
- หลีกเลี่ยงการใช้ paracetamol (acetaminophen) ขนาดสูง ไม่ควรใช้เกิน 3-4 กรัมต่อวัน
- ระวังการใช้ oral NSAIDs เนื่องจากมีความเสี่ยงสูงต่อเลือดออกในทางเดินอาหาร ไตทำงานลดลง และตับอักเสบ หากจำเป็นต้องใช้ให้พิจารณาขนาดต่ำในช่วงเวลาสั้น ๆ และติดตามผลข้างเคียงอย่างใกล้ชิด
- อาจป้องกันผลข้างเคียงในระบบทางเดินอาหารโดยให้ proton pump inhibitor (PPI) ร่วมกับ oral NSAID หรือใช้ selective COX-2 inhibitor
- ระวังการใช้ยาในกลุ่ม opioids พิจารณาใช้ขนาดต่ำและหลีกเลี่ยงชนิดที่ออกฤทธิ์ยาว เนื่องจากมีโอกาสเกิดภาวะยาเกินขนาด เสพติดยา มึนงง ชัก หายุดูใจขณะนอนหลับ และเสี่ยงสูงต่อการหกล้ม

2. ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อผลข้างเคียงในระบบทางเดินอาหารและตับ

- พิจารณาใช้ topical analgesics หรือ topical NSAIDs ในขนาดเหมาะสม เนื่องจากมีความปลอดภัย
- ใช้ paracetamol (acetaminophen) ขนาดไม่เกิน 2 กรัมต่อวัน โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อย มี
- ภาวะทุพโภชนาการ และดื่มแอลกอฮอล์อย่างหนักเป็นนิจสิน หลีกเลี่ยงยาในผู้ป่วยโรคตับขั้นรุนแรงหรือระยะท้าย

- ระวังการใช้ oral NSAIDs โดยเฉพาะ diclofenac และ sulindac เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงของเลือดออกในทางเดินอาหารและตับอักเสบ หากจำเป็นต้องใช้ให้พิจารณาขนาดต่ำและในช่วงเวลาสั้นที่สุด
- พิจารณา selective COX-2 inhibitors ซึ่งมีผลข้างเคียงของทางเดินอาหารน้อยกว่า non-selective NSAIDs
- พิจารณาป้องกันผลข้างเคียงของกระเพาะอาหาร โดยให้ยา proton pump inhibitor (PPI) ร่วมกับ NSAIDs และติดตามผลข้างเคียงอย่างใกล้ชิด
- หลีกเลี่ยงการใช้ NSAIDs ทุกชนิดในผู้ป่วยโรคตับขั้นรุนแรงหรือระยะท้าย เนื่องจากมีความเสี่ยงสูงต่อผลข้างเคียงในระบบทางเดินอาหารและตับ
- หลีกเลี่ยงการใช้ opioids เนื่องจากยาถูก metabolized ที่ตับโดยระบบ CYP3A4 ดังนั้นแม้ใช้ยาขนาดมาตรฐาน แต่ระดับยาในเลือดของผู้ป่วยโรคตับอาจสูงกว่าปกติและเกิดผลข้างเคียงได้ หลีกเลี่ยงชนิดที่ออกฤทธิ์ยาว ใช้ยาในขนาดต่ำและช่วงเวลาสั้นที่สุด รวมทั้งติดตามผลข้างเคียงอย่างใกล้ชิด

3. ผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด

- พิจารณาใช้ยาทาเฉพาะที่ภายนอก (topical analgesics หรือ topical NSAIDs) ในขนาดเหมาะสม ซึ่งมีความปลอดภัยเป็นลำดับแรก
- อาจพิจารณาพาราเซตามอล ขนาดสูงสุดไม่เกิน 3-4 กรัมต่อวัน และหลีกเลี่ยงการใช้ต่อเนื่องเป็นเวลานาน
- หลีกเลี่ยงการใช้ oral NSAIDs โดยเฉพาะ selective COX-2 inhibitors, ibuprofen และ diclofenac หากจำเป็นต้องใช้ ให้พิจารณา naproxen ขนาดต่ำและใช้ในช่วงเวลาสั้น ๆ
- หลีกเลี่ยง tramadol ขนาดสูง ชนิดที่ออกฤทธิ์ยาว (extended release) และใช้ในระยะยาว เนื่องจากอาจทำให้เกิด serotonin syndrome, hemorrhagic stroke และมีอันตรกิริยากับ warfarin

4. ผู้ป่วยโรคไต

- พิจารณาใช้ยาแก้ปวดเฉพาะที่ (topical analgesics หรือ topical NSAIDs) ในขนาดเหมาะสม เพื่อบรรเทาอาการของโรคข้อเสื่อม

- ระวังการใช้ paracetamol (acetaminophen) โดยใช้ไม่เกิน 3-4 กรัมต่อวัน
- หลีกเลี่ยงการใช้ NSAIDs ทุกชนิดในผู้ป่วยที่มี eGFR <30 มล./นาที
- อาจเลือกใช้ tramadol ชนิดออกฤทธิ์ทันที (immediate release) ทุก 12 ชม. เพื่อลดอาการปวดในผู้ป่วยที่มี eGFR <30 มล./นาที โดยใช้ขนาดสูงสุดไม่เกิน 200 มก.ต่อวัน และหลีกเลี่ยงชนิดที่ออกฤทธิ์ยาว (extended release)

วิธีการรักษาและยาใหม่ที่อยู่ในขั้นตอนงานวิจัย

จากความก้าวหน้าทางเทคโนโลยีและการศึกษาวิจัยอย่างกว้างขวางในปัจจุบัน มีความพยายามที่จะหาแนวทางการใหม่ของการรักษาและคิดค้นยาใหม่ ๆ ที่มีกลไกการออกฤทธิ์ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคเพื่อชะลอการดำเนินโรคและฟื้นฟูโครงสร้างในข้อ (disease-modifying anti-osteoarthritic effects)

1. การรักษามุ่งเป้าขัดขวางกระบวนการอักเสบในข้อ (targeted anti-inflammatory agents)

การอักเสบเป็นกลไกสำคัญของโรคข้อเสื่อม จึงมีการพัฒนายาที่มุ่งเป้ายับยั้งกระบวนการอักเสบโดยเฉพาะ

- **IL-1 inhibitors:** ได้แก่ anakinra (IL-1 receptor antagonist), canakinumab (anti-IL-1 β monoclonal antibody) และ lutikizumab (anti-IL-1 α and IL- β dual variable domain antibody) มีกลไกการออกฤทธิ์ขัดขวาง IL-1 ซึ่งเป็นไซโตไคน์สำคัญที่ก่อให้เกิดกระบวนการอักเสบและทำลายข้อ ดังนั้นยานชนิดนี้จึงชะลอการทำลายข้อและฟื้นฟูซ่อมแซมโครงสร้างภายในข้อ จากการศึกษาแม้ทำให้อาการดีขึ้น แต่ไม่พบการหน่วงตัวของกระดูกอ่อนผิวข้อหรือการซ่อมแซมโครงสร้างต่าง ๆ ภายในข้อ จึงไม่มีคุณสมบัติเป็น DMOADs (disease-modifying anti-osteoarthritic drugs)

- **TNF- α inhibitors:** ได้แก่ adalimumab และ etanercept มีกลไกการออกฤทธิ์ขัดขวาง TNF-alpha ซึ่งเป็นไซโตไคน์อีกชนิดหนึ่งที่ก่อให้เกิดกระบวนการอักเสบและทำลายข้อ การศึกษาในห้องทดลองพบว่ายับยั้งการหลั่งเอนไซม์ metalloproteinases (MMP-1,3,13) ลดการสลายของคอลลาเจน และเพิ่ม glycoaminoglycan ในกระดูกอ่อนผิวข้อ การศึกษาทางคลินิกโดยฉีด TNF- α Inhibitors เข้าข้อเข้าเสื่อมพบว่าลดอาการของโรคและใช้ข้อทำงานได้ดีขึ้น แต่ยังไม่มีความชัดเจนว่าเป็น DMOAD

- **IL-6 inhibitors:** ได้แก่ tocilizumab ปัจจุบันยังอยู่ในขั้นตอนการศึกษา

● **Nuclear factor kappa b inhibitors:** การกระตุ้น transcription factor nuclear factor kappa B (NFkB) จะทำให้เกิดการสร้าง proinflammatory cytokines, COX-2 และ metalloproteinases (MMP-1,3,13) ส่งเสริมกระบวนการอักเสบในข้อและการเสื่อมสลายของกระดูกอ่อนผิวข้อ ดังนั้นการยับยั้งเอนไซม์ NFkB kinase ใน NFkB pathway จึงทำให้กระบวนการอักเสบลดลง ผลการศึกษาเบื้องต้นพบว่าได้ผลน่าพอใจ สามารถลดสารก่ออักเสบและลดการสร้างน้ำในข้อ (synovial effusion) ได้ ปัจจุบันยังต้องการงานวิจัยเพิ่มเติมเพื่อยืนยันทฤษฎีที่ใช้อธิบายกลไกการออกฤทธิ์ ศักยภาพของ DMOAD และความปลอดภัยของการฉีดเข้าข้อเพื่อรักษาโรคข้อเสื่อม เนื่องจากมีรายงานก่อนหน้านี้ว่ามีพิษต่อดับ

● **Microsomal PGE Synthetase 1 Inhibition:** การศึกษาในห้องทดลองพบว่า การยับยั้ง microsomal PGE synthetase 1 จะลดการสร้าง PGE2 ทำให้กระบวนการอักเสบลดลงและส่งเสริมการสร้าง metallothionein 1 ซึ่งต่อต้านไซโตไคน์ก่ออักเสบได้แก่ IL-1, IL-36 และ IL-6 จึงอาจมีคุณสมบัติลดการอักเสบและเป็น DMOAD สำหรับรักษาโรคข้อเสื่อมในอนาคต

● **Toll-Like Receptor Inhibitors:** เนื่องจากโรคข้อเสื่อมมีการกระตุ้น toll-like receptors (TLRs) ทำให้เกิดการกระบวนการอักเสบและการแตกสลายของกระดูกอ่อนผิวข้อ จึงมีหลายการศึกษาได้ลองฉีด hydroxychloroquine ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งการกระตุ้น TLR เข้าข้อเข้าเสื่อม แม้ผลการศึกษาจะไม่ลดอาการของโรคข้อเสื่อมและไม่ทำให้อายุขัยยืนยาวขึ้น แต่ก็มีศักยภาพว่าอาจเป็น DMOAD⁵¹

2. การรักษามุ่งเป้าที่เมตาบอลิซึมของกระดูกอ่อนผิวข้อ (hyaline cartilage) และกระดูกใต้กระดูกอ่อน (subchondral bone)

● **Strontium ranelate:** มีการศึกษาพบว่าอาจชะลอความเสื่อมของกระดูกอ่อนและลดอาการปวดได้ แต่มีข้อกังวลเกี่ยวกับความเสี่ยงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด

● **Bisphosphonates:** ได้แก่ risedronate พบว่าอาจชะลอความเสื่อมสลายของชั้นกระดูกใต้กระดูกอ่อน (subchondral bone) ได้

● **Calcitonin gene-related peptide (CGRP) inhibition:** การใช้ olcegepant ซึ่งเป็น CGRP receptor antagonist การทดลองในสัตว์สามารถยับยั้งการทำงานของ CGRP ทำให้ชั้นของกระดูกใต้กระดูกอ่อน (subchondral bone) หนาตัวน้อยลงและลดการสลายของกระดูกอ่อนผิวข้อ ดังนั้นการใช้ CGRP receptor antagonist ในโรคข้อเสื่อมระยะแรกจึงอาจยับยั้งการดำเนินโรคต่อไปของโรคข้อเสื่อมได้⁵²

- Sprifermin (recombinant human fibroblast growth factor 18) มีคุณสมบัติยับยั้งการตาย (apoptosis) และกระตุ้นการเพิ่มทั้งจำนวนและการทำงานของเซลล์กระดูกอ่อน (chondrocytes)⁵³
- Activation of epidermal growth factor pathway: การกระตุ้น chondroprogenitors จะเพิ่มจำนวนของเซลล์กระดูกอ่อนและทำให้กระดูกอ่อนผิวข้อหนาตัวขึ้นได้
- Wnt pathway inhibitors: lorecivivint เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ Wnt signaling pathway ซึ่งเกี่ยวข้องกับการเสื่อมของกระดูกอ่อนในข้อ ยานี้มีฤทธิ์ลดการอักเสบและส่งเสริมการซ่อมสร้างกระดูกอ่อน การศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 2b แสดงให้เห็นว่าสามารถลดความเจ็บปวดและช่วยเพิ่มการทำงานของข้อในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมระดับปานกลางถึงรุนแรงได้ นอกจากนี้การวิเคราะห์ข้อมูลจากการศึกษาระยะที่ 2 และ 3 ยังพบว่าประสิทธิภาพของยาขึ้นกับระดับความรุนแรงของโรคในขณะเริ่มการรักษา อย่างไรก็ตาม ผลต่อโครงสร้างข้อในระยะยาวยังคงต้องการการวิจัยเพิ่มเติม^{54,55,56}
- Gene therapy: เป็นการพัฒนาเทคนิคการถ่ายยีนเพื่อกระตุ้นการสร้าง และ/หรือ ยับยั้งกระบวนการสลายของกระดูกอ่อนในข้อ

3. วิธีการรักษาโดยมุ่งเป้าขัดขวาง pain pathway

- Genicular nerve block:
เป็นการรักษาทางเลือกเพื่อลดอาการปวดข้อในโรคข้อเข่าเสื่อม โดยฉีดยาชาเฉพาะที่มีเครื่องอัลตราซาวด์นำทางเข็มเพื่อบล็อกเส้นประสาทรับความรู้สึกเจ็บปวด 3 เส้นได้แก่ lateral superior genicular nerve, medial superior genicular nerve และ medial inferior genicular nerve ไม่ให้ส่งสัญญาณความเจ็บปวดขึ้นไปที่สมอง จากการศึกษาพบว่าเป็นการรักษาที่ได้ผลน่าพอใจ ลดอาการของโรคและทำให้ข้อทำงานดีขึ้นได้นาน 3 เดือนเทียบเท่ากับการฉีด HA เข้าข้อ แต่มีค่าใช้จ่ายน้อยกว่าและปลอดภัยกว่า⁵⁷ แม้จะเป็นการรักษาเสริมที่น่าสนใจ แต่ยังคงต้องการศึกษาวิจัยถึงผลดีผลเสียในระยะยาว
- Cannabinoids: มีการศึกษาใช้ cannabinoids รักษาอาการปวดจากโรคข้อเสื่อม ผลการศึกษายังไม่ชัดเจน และมีข้อกังวลเกี่ยวกับผลข้างเคียงทางระบบประสาท

- **Anti-nerve growth factor (anti-NGF) antibodies:** ได้แก่ tanezumab และ fasinumab มีคุณสมบัติยับยั้ง NGF ซึ่งเกี่ยวข้องกับความเจ็บปวด การศึกษาพบว่า การฉีด anti-NGF antibodies เข้าข้อในสัตว์ทดลองสามารถบรรเทาปวดและใช้ข้อได้ดีขึ้น แต่มีรายงานอาจเกิด rapidly progressive osteoarthritis
- **Imidazoline I2 receptor agonists:** I2 receptors เป็นโปรตีนในสมองที่ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างพลังงานให้สมองและควบคุมความเจ็บปวด การศึกษาในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมพบว่ายานี้สามารถบรรเทาอาการเจ็บปวดได้อย่างมีนัยสำคัญ⁵⁸
- **Methylene blue:** มีคุณสมบัติจับแน่นกับปลายประสาทและยับยั้งการทำงานของ peripheral nerve axons จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า มีฤทธิ์ต้านการอักเสบและเป็น anti-oxidant ช่วยกำจัดอนุมูลอิสระ (reactive oxygen species)⁵⁹
- **Methotrexate:** มีคุณสมบัติยับยั้ง central sensitization pathway การศึกษาในสัตว์ทดลองและในคนสามารถลดความเจ็บปวด แต่ไม่มีผลชะลอการดำเนินโรคข้อเสื่อม

4. ยามุ่งเป้าต่อ metabolic syndrome

- **Metformin:** เนื่องจากพบว่ากระดูกอ่อนผิวข้อของผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมจะมีการทำงานของเอนไซม์ adenosine monophosphokinase-activated protein kinase (AMPK) ลดลง ทำให้เกิดการสลาย (catabolic effect) ของกระดูกอ่อนผิวข้อ การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า metformin ซึ่งออกฤทธิ์กระตุ้น AMPK สามารถลดการสร้างเอนไซม์ MMP-1, 3, 13 และ ADAMT-5 ที่ถูกกระตุ้นจาก TNF-alpha และ IL-1 ลดกระบวนการเสื่อมสลายกระดูกอ่อนผิวข้อ ลดการเกิดกระดูกงอก (osteophyte) ลดการหนาตัวของเยื่อข้อ นอกจากนี้ยังกระตุ้นกระบวนการสร้าง (anabolic effect) ของกระดูกอ่อนผิวข้อ และมีคุณสมบัติปกป้องกระดูกอ่อนผิวข้อ (chondroprotective effect)^{60, 61, 62, 63} ผลการศึกษาทางคลินิกใช้ metformin นาน 4 ปีในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมระยะกลาง (ภาพรังสี Kellgren–Lawrence scale for knee OA stage ≥ 2) และมีภาวะโรคอ้วน (BMI ≥ 30 kg/m²) พบว่า metformin สามารถลดอาการเจ็บปวดของโรคข้อเสื่อม ชะลอความแคบลงของช่องว่างในข้อ และมีศักยภาพเป็น DMOAD ในระยะยาว⁶⁴ นอกจากนี้ผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ได้รับการรักษาด้วย metformin จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคข้อเสื่อมลดลงอย่างมีนัยสำคัญอีกด้วย⁶⁵

สรุป

โรคข้อเข่าเสื่อมเป็นโรคเรื้อรังที่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยอย่างมาก เป้าหมายหลักของการรักษาคือ บรรเทาอาการปวดและลดการอักเสบ เพื่อให้สามารถใช้ข้อทำงานได้อย่างเหมาะสม โดยจะให้การรักษาแบบบูรณาการคือใช้ยา ร่วมกับ ไม่ใช้ยา ยารักษาโรคข้อเสื่อมในปัจจุบันเป็นยาที่ได้รับรองประสิทธิภาพว่า บรรเทาอาการปวด ผิดตึง และความไม่สบายต่าง ๆ ของโรคข้อเข่าเสื่อม ทำให้สามารถใช้ข้อทำงานและมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น การเลือกชนิดของยาจะพิจารณาเป็นรายบุคคล โดยคำนึงถึงปัจจัยต่าง ๆ ได้แก่ ความรุนแรง และระยะของโรคข้อเข่าเสื่อม โรคร่วมและปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วย แม้ปัจจุบันจะยังไม่มียารักษาโรคข้อเข่าเสื่อม ให้หายขาดหรือมีประสิทธิผลที่ยับยั้งการดำเนินโรคได้ แต่การศึกษาและงานวิจัยทางคลินิกต่าง ๆ ที่กำลัง ดำเนินการอยู่อย่างเข้มข้นในปัจจุบัน ได้สร้างความหวังว่าจะบรรลุความสำเร็จในการค้นพบยารักษาโรคข้อเข่าเสื่อมใหม่ ๆ ที่มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้นในอนาคต ดังนั้นแพทย์จึงควรติดตามความก้าวหน้าในการศึกษาวิจัย และปรับปรุงแก้ไขแนวทางเวชปฏิบัติในการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อมให้เหมาะสมและทันสมัย เพื่อให้การรักษา ผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัยที่สุด

To cite: Asavatanabodee P.

Thai J Rheum. 2025;2(4):12-51. Available from: <https://he04.tci-thaijo.org/index.php/tjr>

เอกสารอ้างอิง

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-1222.
2. Cross M, Smith E, Hoy D, Nolte S, Ackerman I, Fransen M, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1323-1330.
3. Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, Raghu H, Mao R, Lindstrom TM, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(10):580-592.
4. Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(5):471-478.
5. Tanishi N, Yamagiwa H, Hayami T, Mera H, Koga Y, Omori G, et al. Relationship between radiological knee osteoarthritis and biochemical markers of cartilage and bone degradation (urine CTX-II and NTX-I): the Matsudai Knee Osteoarthritis Survey. *J Bone Miner Metab*. 2009; 27(05):605–612.
6. Hao HQ, Zhang JF, He QQ, Wang Z. Cartilage oligomeric matrix protein, C-terminal cross-linking telopeptide of type II collagen, and matrix metalloproteinase-3 as biomarkers for knee and hip osteoarthritis (OA) diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2019;27(05):726–736.
7. Anandacoomarasamy A, Leibman S, Smith G, Caterson I, Giuffre B, Fransen M, et al. Weight loss in obese people has structure-modifying effects on medial but not on lateral knee

- articular osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Nov. 66(11): 1680-7.
8. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(11):1578–1589.
 9. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis & rheumatology*. 2020;72(2):220–233.
 10. Piccolo CL, Mallio CA, Vaccarino F, et al. Imaging of knee osteoarthritis: a review of multimodal diagnostic approach. *Quant Imaging Med Surg*. 2024;14:1022-1041.
 11. Leopoldino AO, Machado GC, Ferreira PH, Pinheiro MB, Day R, McLachlan AJ, et al. Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2(2):CD013273.
 12. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(4):476-499.
 13. Kan HS, Chan PK, Chiu KY, Kan HS, Yan CH, Chiu KY, et al. Non-surgical treatment of knee osteoarthritis. *Hong Kong Med J* 2019;25(02):127–133.
 14. da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, Nartey L, Wandel S, Jüni P, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2017;390(10090): e21-e33.

15. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher TF, Libby P, Husni ME, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med*. 2016;375(26):2519-2529.
16. FDA Drug Safety Communication: FDA strengthens warning that non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can cause heart attacks or strokes. July 9, 2015.
17. Salis Z, Sainsbury A. Association of long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs with knee osteoarthritis: a prospective multi-cohort study over 4-to-5 years. *Scientific Reports* 2024; 14:6593.
18. Zeng C, Wei J, Persson MSM, Sarmanova A, Doherty M, Xie D1, et al. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Br J Sports Med*. 2018;52(10):642-650.
19. Fuggle N, Curtis E, Shaw S, Fuggle N, Curtis E, Shaw S, et al. Safety of Opioids in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019;36(Suppl 1):129-143.
20. da Costa BR, Nüesch E, Kasteler R, Husni E, Welch V, Rutjes AW, et al. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(9):CD003115.
21. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain-United States, 2016. *JAMA*. 2016;315(15):1624-1645.
22. Pergolizzi JV Jr, Labhsetwar SA, Puenpatom RA, Joo S, Ben-Joseph RH, Summers KH. Prevalence of exposure to potential CYP450 pharmacokinetic drug-drug interactions among patients with chronic low back pain taking opioids. *Pain Pract*. 2011;11(3):230-239.

23. Frakes EP, Risser RC, Ball TD, Hochberg MC, Wohlreich MM. Duloxetine added to oral NSAIDs for treatment of knee pain due to osteoarthritis” results of a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2011, Dec 27(12): 2361-2372.
24. McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, Price LL, Driban JB, Zhang M, et al. Effect of Intra-articular Triamcinolone vs Saline on Knee Cartilage Volume and Pain in Patients with Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(19):1967-1975.
25. Wernecke C, Braun HJ, Dragoo JL. The Effect of Intra-articular Corticosteroids on Articular Cartilage: A Systematic Review. *Orthop J Sports Med*. 2015;3(5):2325967115581163.
26. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(3):363-388.
27. Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, Price LL, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(12):1704-1711.
28. Russu OM, Pop TS, Feier AM, Trâmbitas C, Incze-Bartha Z, Borodi PG, et al. Treatment efficacy with a novel hyaluronic acid-based hydrogel for osteoarthritis of the knee. *J Pers Med* 2021;11(04):303.
29. Friniero L, Govoni E & Bacchini P. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee: clinical and morphological study. *Clinical Experimental Rheumatology* 1998; 16: 441-449.
30. Jones AC, Pattricj M, Doherty S & Doherty M. Intra-articular hyaluronic acid compared to intra-articular triamcinolone hexacetonide in inflammatory knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 1995; 3: 269-273.

31. Richette P, Chevalier X, Ea HK, Eymard F, Henrotin Y, Ornetti P, et al. Hyaluronan for knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of trials with low risk of bias. *RMD Open*. 2015;1(1):e000071.
32. Carrabba M, Paresce E, Angelini M & Perbellini A. The safety and efficacy of different dose schedules of hyaluronic acid in the treatment of painful osteoarthritis of the knee with joint effusion. *European Journal of Rheumatology and Inflammation* 1995; 15: 25-31.
33. Bansal H, Leon J, Pont JL, Wilson DA, Bansal A, Agarwal D, et al. Platelet-rich plasma (PRP) in osteoarthritis (OA) knee: Correct dose critical for long term clinical efficacy. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 3971.
34. Saita Y, Kobayashi Y, Nishio H, Wakayama T, Fukusato S, Uchino S, et al. Predictors of effectiveness of platelet-rich plasma therapy for knee osteoarthritis: A retrospective cohort study. *J Clin Med* 2021;10(19):4514.
35. Knop E, de Paula LE, Fuller R. Plasma rico em plaquetas no tratamento da osteoartrite. *Rev Bras Reumatol* 2016;56(02): 152–164.
36. Lana JF, Macedo A, Ingrao ILG, Huber SC, Santos GS, Santana MHA. Leukocyte-rich PRP for knee osteoarthritis: Current concepts. *J Clin Orthop Trauma*. 2019; 10 (Supp 1): S179-S182.
37. Shariatzadeh M, Song J, Wilson SL. The efficacy of different sources of mesenchymal stem cells for the treatment of knee osteoarthritis. *Cell Tissue Res* 2019;378(03):399–410
38. Spasovski D, Spasovski V, Baščarević Z, Stojiljković M, Vreća M, Anđelković M, et al. Intra-articular injection of autologous adipose-derived mesenchymal stem cells in the treatment of knee osteoarthritis. *J Gene Med* 2018;20(01): e-3002.

39. Chen CF, Hu CC, Wu CTE, Wu HT, Chang CS, Hung YP, et al. Treatment of knee osteoarthritis with intra-articular injection of allogeneic adipose-derived stem cells (ADSCs) ELIXCYTE®: a phase I/II, randomized, active-control, single-blind, multiple-center clinical trial. *Stem Cell Res Ther* 2021;12(01):562.
40. Arias-Vázquez PI, Tovilla-Zárate CA, Legorreta-Ramírez BG, Fonz WB, Magaña-Ricardez D, González-Castro TB, et al. Prolotherapy for knee osteoarthritis using hypertonic dextrose vs other interventional treatments: systematic review of clinical trials. *Adv Rheumatol* 2019;59(01):39.
41. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, et al. Long-term effects of glucosamine-sulphate on osteoarthritic progression: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001;357(9252):251-6.
42. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2001;357(9252):251-256.
43. Uebelhart D, Thonar EJ, Delmas PD, Chantaine A, Vignon E. Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6 Suppl A: 39-46.
44. Verbruggen G, Goemaere S, Veys EM. Chondroitin sulphate: S/DMOAD (structure/disease modifying anti-osteoarthritis drug) in the treatment of finger joint OA. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6 Suppl A: 37-8.
45. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006;354(8):795-808.

46. Marcolongo R, Fioravanti A, Adami S, Tozzi E, Mian M, Zampieri A (1988) Efficacy and tolerability of diacerhein in the treatment of osteoarthritis. *Curr Therap Res* 43: 878-887.
47. Maheu E, Mazieres B, Valat JP, Loyau C, Le Loet X, Bourgeois P, et al. Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial with a six-month treatment period and a two-month follow-up demonstrating a persistent effect. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 81-91.
48. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, Arden NK, Branco J, Curtis EM, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337–350.
49. Krishnamurthy A, Lang AE, Pangarkar S, Edison J, Cody J, Sall J. Synopsis of the 2020 US Department of Veterans Affairs/US Department of Defense Clinical Practice Guideline: The Non-Surgical Management of Hip and Knee Osteoarthritis. *Mayo Clin Proc*. 2021 Sep;96(9):2435-2447.
50. American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) Management of Osteoarthritis of the Knee. Appropriate Use Criteria. <https://www.aaos.org/oakauc> Published 09/11/2022.49.
51. Tuure L, Pemmari A, Hämäläinen M, Moilanen T, Moilanen E. Regulation of gene expression by MF63, a selective inhibitor of microsomal PGE synthase 1 (mPGES1) in human osteoarthritic chondrocytes. *Br J Pharmacol*. 2020 Sep;177(18):4134-4146.
52. Nakasa T, Ishikawa M, Takada T, Miyaki S, Ochi M. Attenuation of cartilage degeneration by calcitonin gene-related peptide receptor antagonist via inhibition of subchondral bone sclerosis in osteoarthritis mice. *J Orthop Res*. 2016 Jul;34(7):1177-84.

53. Hochberg MC, Guermazi A, Guehring H, Aydemir A, Wax S, Fleuranceau-Morel P, et al. Effect of Intra-Articular Sprifermin vs Placebo on Femorotibial Joint Cartilage Thickness in Patients with Osteoarthritis: The FORWARD Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(14):1360-1370.
54. Yazici Y, McAlindon TE, Glibofsky A, Lane NE, Lattermann C, Skrepnik N, et al. A phase 2b randomized trial of lorecivivint, a novel intra-articular CLK/DYRK1A inhibitor and Wnt pathway modulator for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2021; 29(5): 654-666.
55. Yazici Y, Tambiah JRS, Swearingen CJ, Britt J, Kennedy S, Fineman MS, Simsek I, Solomon E, McAlindon TE. A Phase 3, 56-week, randomised, double-blind, placebo-controlled study (OA-11) utilising patient-reported and radiographic outcomes evaluating the efficacy and safety of a lorecivivint injection in patients with moderate to severe knee osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2025;43(5):854-60.
56. Tambiah J, Kennedy S, Swearingen C, McAlindon T, Yazici Y. Impact of structural severity on outcomes in knee osteoarthritis: an analysis of data from phase 2 and phase 3 lorecivivint clinical trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2025;64(5):2583-90.
57. Lauretti GR, Santos DLR, Oliveira CS, Trintade C. The Antinociceptive Effect of Genicular Nerves Block Compared to Intra-Articular Dexamethasone in Grade III or IV Knee Osteoarthritis. *J Biomed Sci Eng* 2019;12(10):451–457.
58. Rovati LC, Brambilla N, Blicharski T, Connell J, Vitalini C, Bonazzi A, et al. Efficacy and safety of the first-in-class imidazoline-2 receptor ligand CR4056 in pain from knee osteoarthritis and disease phenotypes: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020 Jan;28(1):22-30.

59. Li JW, Wang RL, Xu J, Sun KY, Jiang HM, Sun ZY, et al. Methylene blue prevents osteoarthritis progression and relieves pain in rats via upregulation of Nrf2/PRDX1. *Acta Pharmacol Sin.* 2022 Feb;43(2):417-428.
60. Li J, Zhang B, Liu WX, Lu K, Pan H, Wang T, et al. Metformin limits osteoarthritis development and progression through activation of AMPK signalling. *Ann Rheum Dis.* 2020 May;79(5):635-645.
61. Lambova SN. Pleiotropic Effects of Metformin in Osteoarthritis. *Life* 2023, 13, 437.
62. Guo H, Ding D, Wang L, Yan J, Ma L, Jin Q. Metformin attenuates osteoclast-mediated abnormal subchondral bone remodeling and alleviates osteoarthritis via AMPK/NF-kappaB/ERK signaling pathway. *PLoS One.* 2021 Dec 16;16(12):e0261127.
63. Baker MC, Sheth K, Liu Y, Lu D, Lu R, Robinson WH. Development of Osteoarthritis in Adults with Type 2 Diabetes Treated with Metformin vs a Sulfonylurea. *JAMA New Open.* 2023 Mar 1;6(3):e233646.
64. Wang Y, Hussain SM, Wluka AE, Lim YZ, Abram F, Pelletier JP, et al. Association between metformin use and disease progression in obese people with knee osteoarthritis: Data from the Osteoarthritis Initiative—A prospective cohort study. *Arthritis Res. Ther.* 2019, 21, 127.
65. Song Y, Wu Z, Zhao P. The effects of metformin in the treatment of osteoarthritis: Current perspectives. *Front Pharmacol.* 2022 Aug 23; 13: 952560.