

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULA JOURNAL OF INTERNAL MEDICINE

VOL. 29 NO.4 OCTOBER-DECEMBER 2016

ISSN 0857-5630

ปีที่ 29 ฉบับที่ 4 ตุลาคม-ธันวาคม 2559

- ความชุกของ statin-induced rhabdomyolysis ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ระหว่างมกราคม พ.ศ. 2551 ถึงสิงหาคม พ.ศ. 2557
กมลยุทธ ลาภอำนวยผล/ศกถาวรณ สุชาติลิขิตวงศ์/วันดำ กุลวิจิต
- ผลของการให้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่รับไว้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
จีรวัชร เมฆาภา/อรอุมา ชูติเนตร
- Journal club
จิตร สิทธิอมร/จักกพัฒน์ วนิชานันท์
- Clinicopathological conference
ปวีณา สุสันฐิตพงษ์/มนตรีร์วี ทุมโฆษิต/วิภาวี กิตติโกวิท/
เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์
- EKG quiz
รณพิชัย โชคสุวัฒน์สกุล
- Spot diagnosis
พลากร พนารัตน์
- CME credit
ชัชฌา สวนกระต่าย

จุฬาอายุรศาสตร์

เจ้าของ

ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หัวหน้าภาควิชาอายุรศาสตร์

ศ.นพ.สมชาย เอี่ยมอ่อง

กองบรรณาธิการที่ปรึกษา

ศ.นพ.กัมมันต์ พันธุมจินดา
ศ.นพ.จิตร สิทธีอมร
รศ.นพ.วิทยา ศรีดามา

บรรณาธิการ

ศ.ดร.นพ.ชัชวาล ส่วนกระต่าย

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

รศ.นพ.วันลา กุลวิจิต
ผศ.นพ.กมล แก้วกิติณรงค์
ผศ.พญ.กมลวรรณ จุติวรกุล
ผศ.นพ.กำพล สุวรรณวิมลกุล
อ.นพ.รองพงศ์ โพลั้งละ

กองบรรณาธิการ

ศ.นพ.เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์
ศ.ดร.นพ.ประวิตร อัสวานนท์
รศ.นพ.นภชาญ เอื้อประเสริฐ
รศ.นพ.พิสุทธิ กตเวทิน
รศ.ดร.นพ.วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์
รศ.ดร.นพ.สมบัติ ตริประเสริฐสุข
ผศ.นพ.อุดมศักดิ์ บุญวรเศรษฐ์
อ.นพ.ชัยภัทร ชุณหศรีศรี
อ.นพ.ปฎิษฐ์ บุรณะทรัพย์ขจร
อ.นพ.ไพโรจน์ ฉัตรานุกุลชัย
อ.นพ.ยงเกษม วรเศรษฐ์กรกิจ
อ.นพ.วรวุฒิ รุ่งประดับวงศ์

ฝ่ายศิลป์

สุนิภา ตรีลพ

สำนักงาน

ตึกอบรมวิชาการ ชั้น 2 ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
ถนนพระราม 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330
โทรศัพท์ 02-256-4246
แฟกซ์ 02-252-7858
E-mail: chusana.s@chula.ac.th
กำหนดออก ปีละ 4 ฉบับ

“จุฬาอายุรศาสตร์” เป็นวารสารทางวิชาการของภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สามารถ Download วารสารจุฬาอายุรศาสตร์ได้ที่
<http://www.cumedicine.org/home/category/journal>

จัดทำที่ ตริเทพบุ๊คโปรดิวส โทรศัพท์ 0-2427-3928, 08-7588-6069

นโยบาย และการส่งเรื่องตีพิมพ์ในวารสารจุฬาอายุรศาสตร์

จุดประสงค์

- เพื่อเผยแพร่ความรู้ทางอายุรศาสตร์แก่แพทย์ผู้สนใจ โดยใช้บทความส่วนใหญ่เป็นภาษาไทย โดยเสนอความรู้จากกิจกรรมทางวิชาการของภาควิชา ที่นำมาเสนอโดยแพทย์ประจำบ้าน และอาจารย์ในภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- เพื่อให้แพทย์ประจำบ้านที่ฝึกอบรมอยู่ได้ทบทวนความรู้ จากการอ่านบทความในวารสารนี้ อีกทั้งยังมีโอกาสฝึกเขียนบทความทางวิชาการ
- เพื่อให้ศิษย์เก่าแพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ได้ทบทวนความรู้เปรียบเสมือนว่าได้ร่วมประชุมวิชาการ ฟื้นฟูความรู้ต่อไป เป็นการส่งเสริมการศึกษาต่อเนื่อง
- เพื่อเป็นสื่อกลางระหว่างภาควิชาอายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยกับศิษย์เก่าแพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ อายุรแพทย์และแพทย์ทั่วไป

สมาชิก

- อาจารย์ แพทย์ประจำบ้าน และศิษย์เก่าแพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- แพทย์ทุกท่านที่สนใจเขียนใบสมัครมา
- บุคลากรทางการแพทย์อื่นๆ รวมทั้งนิสิตแพทย์ที่คิดว่าบทความในวารสารนี้จะมีประโยชน์

ตัวอย่างการเขียนเอกสารอ้างอิง

บทความ

Suankratay C, Suan D, Auzt E, Somt D, Xan F, Ton A, et al. Study of diabetes mellitus treatment in patients with glipizide. Clin Infect Dis 2005;10:106-8.

บทในหนังสือ

Hughes IA. Congenital adrenal hyperplasia. In: Hall R, Basser M, eds. Fundamentals of Clinical Endocrinology. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1989:197-204.

จดหมายจากบรรณาธิการ

สวัสดีสมาชิกวารสารจุฬายุทธศาสตร์

วารสารฉบับนี้เป็นฉบับที่ 4 ของปี พ.ศ. 2559 สำหรับเนื้อหาประกอบด้วย topic review 2 เรื่อง journal club, CPC, EKG quiz และ spot diagnosis หวังว่าท่านสมาชิกและผู้อ่านวารสารฯ ทุกท่านคงได้รับประโยชน์บ้างพอสมควร

สุดท้ายนี้ผู้ใดสนใจจะเสนอรายงานผู้ป่วยหรือเนื้อหาในคอลัมน์ใดๆ สามารถส่งมาที่กองบรรณาธิการ หรือ email: chusana.s@chula.ac.th ตลอดจนปัญหาหรือข้อวิจารณ์ใดๆ ทางกองบรรณาธิการยินดีเสมอในการรับไว้พิจารณาครับ

ศ.ดร.นพ.ชัชฌา สวนกระต่าย
บรรณาธิการ

สารบัญ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีที่ 29 ฉบับที่ 4 ตุลาคม-ธันวาคม 2559

หน้า

ความชุกของ statin-induced rhabdomyolysis ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างมกราคม พ.ศ. 2551 ถึงสิงหาคม พ.ศ. 2557 (prevalence of statin-induced rhabdomyolysis in King Chulalongkorn Memorial Hospital during 2008-2014) กมลยุทธ ลาภอำนวยผล/ศกสวรรณ สุชาติลิขิตวงศ์/วันล่า กุลวิจิต	175
ผลของการให้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลัน ที่รับไว้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (outcome of patients with acute ischemic stroke after intravenous thrombolysis at King Chulalongkorn Memorial Hospital) จีรวัชร เมธากา/อรอุมา ชูติเนตร	188
Journal club จิตร สิทธิอมร/จ๊กกพัฒน์ วนิชานันท์	198
Clinicopathological conference ปวีณา สุสันฐิตพงษ์/มนตรีรวี ทুমไฉยิต/วิภาวี กิตติโกวิท/ เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์	203
EKG quiz รณพิชัย โชคสุวรรณสกุล	209
Spot diagnosis พลากร พนารัตน์	211
CME credit ชัชญา สวณกระต่าย	215

Topic review

ความชุกของ statin-induced rhabdomyolysis ในโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ระหว่างมกราคม พ.ศ. 2551 ถึงสิงหาคม พ.ศ. 2557 (prevalence of statin-induced rhabdomyolysis in King Chulalongkorn Memorial Hospital during 2008–2014)

กมลยุทธ ลากอำนาจผล*
ศกวรรณ สุชาติลิขิตวงศ์**
วันลา กุลวิชิต***

* แพทย์ประจำบ้าน
ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
** ภาควิชาสรีรวิทยา
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
*** ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

บทนำ

ยากลุ่ม statins มีการใช้เป็นปริมาณมากเพื่อลดการเกิด cardiovascular event ทั้งในแง่ primary และ secondary prevention ความชุกของ statin-induced rhabdomyolysis มีการศึกษาน้อยในกลุ่มประชากรไทย การศึกษานี้จะช่วยบอกถึงขนาดของปัญหาที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์จากการใช้ยากลุ่ม statins และความสำคัญของปฏิกิริยาระหว่างยาที่มีการใช้ร่วมกับ statin เพื่อให้เกิดความตระหนักในการสั่งจ่ายทุกครั้ง โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง ในปัจจุบันมีการใช้โปรแกรมอิเล็กทรอนิกส์ (computer software) มาใช้ในการบริการผู้ป่วยอย่างแพร่หลาย ผลการศึกษาของงานวิจัยนี้จะเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยและแพทย์หากมีการกระตุ้นให้เกิดการใช้โปรแกรมอิเล็กทรอนิกส์เพื่อช่วยตรวจสอบปฏิกิริยาระหว่างยาและบรรจุผลที่ได้จากการศึกษานี้ในงานบริการเภสัชกรรมของโรงพยาบาลทุกแห่ง

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาความชุกของการเกิด statin-induced rhabdomyolysis ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และศึกษาความชุกของ rhabdomyolysis หากมีการใช้ statin ร่วมกับยาชนิดอื่น

วิธีการ

เก็บข้อมูลย้อนหลังตั้งแต่มกราคม พ.ศ. 2551-สิงหาคม พ.ศ. 2557 กลุ่มประชากร คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการสั่งยาในกลุ่ม statins ประกอบด้วย simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin และ pravastatin ในแผนกผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยเก็บข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและยาที่ใช้ร่วมกัน และทบทวนเวชระเบียนของผู้ป่วยที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลซึ่งมีการวินิจฉัยโรคเป็น rhabdomyolysis จากนั้นนำข้อมูลที่ได้นี้มาคำนวณ เพื่อหาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว

ผลการศึกษา

พบว่า มีการสั่งใช้ยาในกลุ่ม statins ในผู้ป่วย 63,594 ราย คิดเป็น 226,653 ราย-ปี และมีแนวโน้มการสั่งใช้มากขึ้นในแต่ละปี ยาที่มีการสั่งใช้มากที่สุด คือ simvastatin, atorvastatin และ rosuvastatin ตามลำดับ ผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลและได้รับการวินิจฉัยเป็น rhabdomyolysis จำนวน 29 ราย (คิดเป็น 1.28 รายต่อ 10,000 ราย-ปี [95% confidence interval (CI) 0.81-1.75] และผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็น drug-induced myopathy จำนวน 14 ราย จากการวิเคราะห์พบว่า relative risk ของการเกิด rhabdomyolysis จากการใช้ statin ร่วมกับ cyclosporine, amiodarone, colchicine และ diltiazem เทียบกับการใช้ statin ชนิดเดียว คิดเป็น 14.96 (95% CI 3.56-62.82), 13.69 (95% CI 3.26-57.50), 9.05 (95% CI 3.68-22.21) และ 3.55 (95% CI 1.08-11.75) ตามลำดับ

สรุป

ความชุกของ rhabdomyolysis มีขนาดต่ำ แต่ถ้ามีการใช้ร่วมกับ cyclosporine, amiodarone, colchicine และ diltiazem จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด rhabdomyolysis อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

ยาในกลุ่ม statins มีการใช้เป็นปริมาณมาก เพื่อลดความชุกของ cardiovascular disease ทั้งในแง่ primary และ secondary prevention การศึกษาความชุกของ statin-induced rhabdomyolysis ยังไม่มีข้อมูลในประเทศไทย การศึกษานี้จะช่วยบอกถึงขนาดของปัญหาที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์จากการใช้ยาในกลุ่ม statins และทำให้เกิดความตระหนักในการสั่งใช้ยาทุกครั้งโดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. วัตถุประสงค์หลัก เพื่อศึกษาความชุกของ statin-induced rhabdomyolysis ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในช่วงมกราคม พ.ศ. 2551-สิงหาคม พ.ศ. 2557
2. วัตถุประสงค์รอง เพื่อศึกษาถึงความเสี่ยงในการเกิด rhabdomyolysis ที่เกิดจากการใช้ยาในกลุ่ม statins ร่วมกับยาชนิดอื่นๆ

ประโยชน์ที่ได้จากการวิจัย

เพื่อให้ผู้ที่ได้ศึกษางานวิจัยได้ตระหนักถึง

ปัญหาที่เกิดขึ้นและมีความระมัดระวังในการใช้ยา กลุ่มดังกล่าวโดยเฉพาะเมื่อมีการสั่งใช้ยาหลายขนาน ร่วมกับยากลุ่ม statins ซึ่งจะทำให้มีการเฝ้าระวัง หรือการแนะนำผู้ป่วยได้ดียิ่งขึ้น

การรวบรวมรายงานที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย ที่ทำ

Rhabdomyolysis เป็นโรคที่เกิดขึ้นจากการสลายของเซลล์กล้ามเนื้อทำให้เกิดการรั่วของ muscle cell contents (ซึ่งประกอบไปด้วย potassium, myoglobin, creatine kinase, aldolase, lactate dehydrogenase, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase) เข้าสู่กระแสเลือด ผู้ป่วยอาจไม่มีอาการ หรือมีอาการปวดกล้ามเนื้ออ่อนแรง บัสสาวะสีเข้มหรือสีเลือด โดยภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ คือ ภาวะ acute kidney injury ในรายที่เกิด severe rhabdomyolysis สาเหตุที่ทำให้เกิดนั้นประกอบไปด้วย⁽¹⁾

1. Trauma: crush syndrome
2. Exertion: strenuous exercise, seizure, alcohol withdrawal syndrome
3. Muscle hypoxia: arterial occlusion, compression syndrome
4. Genetic defects: glycogen storage disease, lipid metabolism disorder
5. Infection: Influenza virus, EBV, HIV, *Legionella*
6. Body-temperature change: heat stroke, malignant hyperthermia
7. Metabolic and electrolyte disorders: hypokalemia, hypophosphatemia, hypocalcemia

8. Drug and toxin: lipid-lowering drug (statin, fibrate), alcohol, heroin, cocaine

9. Idiopathic

ความชุกของการเกิด rhabdomyolysis ในผู้ป่วยที่มีการใช้ยากลุ่ม statins เท่ากับ 0.44 รายต่อ 10,000 ราย-ปี ซึ่งจะมีโอกาสพบผู้ป่วยได้ 1 รายต่อการใช้ 22,727 ราย-ปี⁽²⁾ โดยการใช้ร่วมกับยากลุ่ม fenofibrate, gemfibrozil และการใช้ statins ในขนาดที่สูงขึ้นจะพบความชุกของโรคมามากยิ่งขึ้น

การศึกษาชนิด case control ในประชากรไทย⁽³⁾ พบว่าปัจจัยที่เพิ่มโอกาสการเกิด statin-induced rhabdomyolysis คือ อายุมาก เป็นโรคไต และจำนวนยาที่ได้รับร่วมกัน

จากการเก็บข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากยา พบว่ายาที่มี drug interaction กับ statins ประกอบไปด้วยยากลุ่ม fibrates, HIV protease inhibitors, non-dihydropyridine calcium channel blockers (CCBs), azoles, macrolides และ colchicine ซึ่งพบว่ามีอาการรายงานในผู้ป่วยไทยเรื่อง drug interaction ระหว่าง statin-colchicine จนเกิด rhabdomyolysis มากกว่าที่รายงานในต่างประเทศ⁽⁴⁾

จากการประกาศขององค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (US FDA) เมื่อสิงหาคม ค.ศ. 2011 แนะนำให้ควบคุมขนาด simvastatin สูงสุดไว้ที่ 40 มก./วัน ในผู้ป่วยรายใหม่ โดยไม่แนะนำให้เพิ่มยาถึง 80 มก./วัน ยกเว้นในรายที่เคยใช้อยู่เดิมต่อเนื่องนาน 12 เดือนและไม่เกิดผลข้างเคียง เนื่องจากยาในขนาด 80 มก./วัน เพิ่มโอกาสการเกิด rhabdomyolysis และการใช้ยาขนาด 80 มก./วัน สามารถเพิ่มการลดไขมันมากกว่ายาขนาด 40 มก. ได้เพียงร้อยละ 6 นอกจากนี้ยังแนะนำการจำกัดขนาดยาเมื่อใช้ร่วมกับยาต่างๆดังนี้⁽⁵⁾

Previous simvastatin label	New simvastatin label
Avoid simvastatin with Itraconazole Ketoconazole Erythromycin Clarithromycin Telithromycin HIV protease inhibitors Nefazodone	Contraindication with simvastatin Itraconazole Ketoconazole Posaconazole (new) Erythromycin Clarithromycin Telithromycin HIV protease inhibitors Nefazodone Gemfibrozil Cyclosporine Danazol
Do not exceed 10 mg simvastatin daily with Gemfibrozil Cyclosporine Danazol	Do not exceed 10 mg simvastatin daily with Verapamil Diltiazem (note: these drugs are contraindicated with simcor as simcor is only available with 20 mg or 40 mg of simvastatin)
Do not exceed 20 mg simvastatin daily with Amiodarone Verapamil	Do not exceed 20 mg simvastatin daily with Amiodarone Amlodipine (new) Ranolazine (new)
Do not exceed 40 mg simvastatin daily with Diltiazem	
Avoid large quantities of grapefruit juice (>1 quart daily)	Avoid large quantities of grapefruit juice (>1 quart daily)

และในปี ค.ศ. 2012 US FDA มีการเพิ่มรายละเอียดกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ร่วมกับ protease inhibitor⁽⁶⁾

Statin	Interacting protease inhibitor(s)	Prescribing recommendation
Atorvastatin	Tipranavir+ritonavir Telaprevir	Avoid atorvastatin
	Lopinavir+ritonavir	Use with caution and use with the lowest atorvastatin dose necessary
	Darunavir+ritonavir Fosamprenavir Fosamprenavir+ritonavir Saquinavir+ritonavir	Do not exceed 20 mg atorvastatin daily
	Nelfinavir	Do not exceed 40 mg atorvastatin daily
Fluvastatin		No data available
Lovastatin	HIV protease inhibitors Boceprevir Telaprevir	Contraindicated
Pitavastatin	Atazanavir±ritonavir Darunavir+ritonavir Lopinavir+ritonavir	No dose limitations
Pravastatin	Darunavir+ritonavir Lopinavir+ritonavir	No dose limitations
Rosuvastatin	Atazanavir±ritonavir Lopinavir+ritonavir	Limit rosuvastatin dose to 10 mg once daily
Simvastatin	HIV protease inhibitors Boceprevir Telaprevir	Contraindicated

วิธีดำเนินงานวิจัย

การศึกษานี้เป็นการวิจัยแบบ retrospective cohort โดยรวบรวมข้อมูลการสั่งใช้ยาของผู้ป่วย กลุ่มประชากร คือ ผู้ป่วยที่มีการสั่งใช้ยากลุ่ม statins ได้แก่ simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin และ pravastatin ในแผนกผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2551-เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2557 โดยรวบรวมข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ creatinine, creatine kinase, potassium, alanine aminotransferase และ aspartate aminotransferase และการสั่งใช้ gemfibrozil, fenofibrate, amlodipine, diltiazem, verapamil, colchicine, amiodarone, lopinavir/ritonavir, atazanavir, darunavir, erythromycin, roxithromycin, clarithromycin, azithromycin, ketoconazole, posaconazole, itraconazole, cyclosporine และ danazol โดยรวบรวมข้อมูลทั้งจากชื่อสามัญและชื่อการค้า (generic and trade name) และยาผสมด้วย (combination drug) ได้แก่ bestatin, lipitor, crestor, livalo, mevalotin, lopid, hidil, lexemin, supralip, norvasc, exforge, normetec, twynsta, dilizem, herbeser, cardil, progor, isoptin, aratac, kaletra, aluvia, reyataz, prezista, rulid, claron, klacid, zithromax, sporal, fungazole, nizoral, sandimmun neoral และ vabon

บันทึกผู้ป่วยที่ได้รับยาเป็นจำนวนราย และถ้าผู้ป่วยได้รับยาชนิดเดียวกันเป็นเวลามากกว่าหนึ่งปี จะถูกแปลงเป็นหน่วย ราย-ปี (person-years) ซึ่งเท่ากับจำนวนปีที่ได้รับยานั้นๆ และหากผู้ป่วยรายเดียวกันได้รับ statin มากกว่า 1 ชนิด จะนำจำนวนราย-ปีของยาแต่ละชนิดมารวมกัน เช่น ผู้ป่วยรายหนึ่งได้รับ simvastatin ต่อเนื่อง 2 ปี หลังจาก

นั้นเปลี่ยนเป็น atorvastatin 3 ปี จะถูกรายงานว่ามีการใช้ statin 5 ราย-ปี แยกเป็น simvastatin 2 ราย-ปี และ atorvastatin 3 ราย-ปี

จากนั้นค้นหาเวชระเบียนผู้ป่วย ที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลที่มีการบันทึก principal diagnosis, comorbidities และ external cause ด้วยรหัส ICD 10 ได้แก่ drug-induced myopathy (G72.0) myalgia (M679.1) other specified disorder of muscle (M62.8) unspecified disorder of muscle (M62.9) หรือ antihyperlipidaemia (Y52.6) เพื่อระบุผู้ป่วยดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยที่มีอาการเข้าได้กับภาวะ rhabdomyolysis และได้รับ statin ที่มีผล creatine kinase มากกว่า 10 เท่าของค่าปกติ (1,900 ยูนิต/ล.)⁽²⁾ หรือมีผล kidney biopsy ยืนยัน จะถูกระบุเป็นกลุ่มผู้ป่วย rhabdomyolysis

2. ผู้ป่วยที่มีอาการเข้าได้และได้รับ statin แต่ผล creatine kinase ไม่ถึง 10 เท่าของค่าปกติ จะถูกระบุเป็นกลุ่มผู้ป่วย myopathy

ในผู้ป่วยที่มีรหัส ICD10 ข้างต้น แต่เกิด rhabdomyolysis จากเหตุอื่น (seizure, trauma, infection, sting-induced rhabdomyolysis) หรือได้รับการวินิจฉัย drug-induced hepatitis หรือไม่มีประวัติหรืออาการเข้าได้ หรือได้รับ statin จากโรงพยาบาลอื่น จะไม่นำมาคิดเป็นความชุก

ข้อมูลที่ได้จากเวชระเบียนประกอบไปด้วย เพศ อายุ ได้รับการล้างไตฉุกเฉินและการเสียชีวิต

เกณฑ์การคัดเลือกประชากรเข้าร่วมโครงการวิจัย (inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยแผนก OPD ที่มีการสั่งใช้ statin ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ช่วงมกราคม พ.ศ. 2551-สิงหาคม พ.ศ. 2557
2. อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี

ขนาดตัวอย่างที่ใช้ศึกษา

ผู้ป่วยทั้งหมดที่มีการใช้ statin ตั้งแต่ มกราคม พ.ศ. 2551-สิงหาคม พ.ศ. 2557 ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

การวิเคราะห์ข้อมูล (statistical analysis)

ข้อมูลที่ได้จะถูกนำมาตรวจสอบความถูกต้องและถูกบันทึกในรูปแบบของแฟ้มข้อมูลในส่วนของคอมพิวเตอร์ ใช้สถิติเชิงพรรณนาอธิบายกลุ่มตัวอย่างในข้อมูลเชิงคุณภาพ จำนวน incidence rates ของ rhabdomyolysis ต่อ 10,000 ราย-ปี ร่วมกับ 95% confidence interval (CI) จำนวนค่าเฉลี่ยของอายุ ใช้ chi-square test ในข้อมูลเชิงคุณภาพเพื่อคำนวณ relative risk, 95% CI, number needed to treat, p-value ของยาที่ใช้ร่วมกับ statin ต่อการเกิด rhabdomyolysis โดยโปรแกรม SPSS version 17.0

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

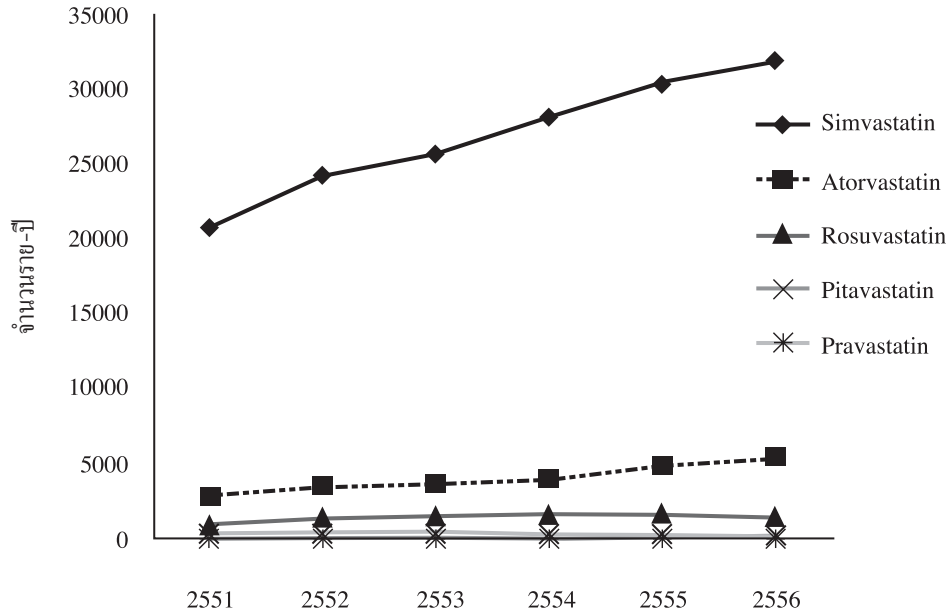
มีการสั่งใช้ยาในกลุ่ม statins ในผู้ป่วย 63,594 ราย เป็นชาย 26,155 ราย (ร้อยละ 41.1) และหญิง 37,439 ราย (ร้อยละ 58.9) อายุเฉลี่ย 63.52 ± 12.345

ปี คิดเป็น 226,653 ราย-ปี และมีแนวโน้มการสั่งใช้มากขึ้นในแต่ละปี statin ที่มีการสั่งใช้มากที่สุด 3 ลำดับ คือ simvastatin, atorvastatin และ rosuvastatin ดังแสดงในตารางที่ 1 และรูปที่ 1 ปริมาณการสั่งใช้ atorvastatin มีการเพิ่มขึ้นอย่างช้าๆ การสั่งใช้ rosuvastatin และ pitavastatin มีปริมาณคงที่ และการสั่งใช้ pravastatin มีปริมาณลดลง

ในช่วงมกราคม พ.ศ. 2551-สิงหาคม พ.ศ. 2557 พบผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลและได้รับการวินิจฉัยด้วยรหัส ICD 10 เป็น G72.0, M679.1, M62.8, M62.9 หรือ Y52.6 ทั้งหมด 221 ราย เป็นผู้ที่มีการสั่งใช้ statin จากแผนกผู้ป่วยนอกในช่วงเวลาเดียวกัน 92 ราย ซึ่ง 92 รายนี้ถูกแยกออกจากการเป็นกลุ่มประชากร 49 ราย (exclusion) เนื่องด้วยเป็น drug-induced hepatitis 20 ราย drug-induced thrombocytopenia 2 ราย เป็น rhabdomyolysis จากเหตุอื่น 5 ราย (seizure 2 ราย abnormal movement 1 ราย เกิด rhabdomyolysis ตามหลัง multiple wasp sting 1 ราย post-CABG 1 ราย) ได้รับ statin หลังจากการวินิจฉัย rhabdomyolysis 5 ราย หายุดยาไปนานก่อนวินิจฉัย 2 ราย เป็น viral myocarditis 1 ราย sepsis 1 ราย ได้รับ statin จากโรงพยาบาล

ตารางที่ 1. แสดงการใช้ statin แยกตามปี (ราย-ปี)

พ.ศ.	Simvastatin	Atorvastatin	Rosuvastatin	Pitavastatin	Pravastatin
2551	20,697	2,854	992	0	382
2552	24,218	3,544	1,446	0	444
2553	25,710	3,679	1,556	46	436
2554	28,106	3,931	1,612	146	312
2555	30,318	4,797	1,618	140	340
2556	31,901	5,468	1,484	169	254
2557	28,932	5,324	1,376	168	242



รูปที่ 1. แสดงจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับ statin แยกตามชนิดรายงานเป็น ราย-ปี ข้อมูลปี พ.ศ. 2557 ไม่ได้ถูกแสดงเนื่องจากเก็บข้อมูลถึงเดือนสิงหาคม

อื่นโดยไม่ทราบรายละเอียดแน่ชัด 6 ราย readmit ในช่วงระยะเวลาใกล้เคียงกัน 1 ราย ไม่มีประวัติหรืออาการที่เกี่ยวข้อง 6 ราย

ในการใช้ statin 226,653 ราย-ปี พบผู้ป่วย statin-related myopathy ทั้งหมด 43 ราย (คิดเป็น 1.90 รายต่อ 10,000 ราย-ปี 95% CI 1.33-2.46) แบ่งเป็น rhabdomyolysis 29 ราย (คิดเป็น 1.28 รายต่อ 10,000 ราย-ปี 95% CI 0.81-1.75) และ myopathy/myositis 14 ราย (คิดเป็น 0.62 รายต่อ 10,000 ราย-ปี 95% CI 0.29-0.94) ผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวมีอายุเฉลี่ย 67.42 ปี (ตารางที่ 2) ในขณะที่กลุ่มที่ไม่เป็นโรคมียอายุเฉลี่ย 63.52 ปี เมื่อเปรียบเทียบกันผู้ป่วยกลุ่มที่เป็นโรคมียอายุมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.04$) ในกลุ่มที่เป็นโรคได้รับ simvastatin ทั้งหมด 32 ราย (ร้อยละ 74.4) atorvastatin 11 ราย (ร้อยละ 25.6) โดยใน

งานวิจัยชิ้นนี้ ไม่มี myopathy จากผู้ที่ได้รับ rosuvastatin, pitavastatin และ pravastatin ซึ่งมีจำนวนประชากรในการศึกษานี้ น้อยกว่า statin 2 ตัวแรก

ในกลุ่มผู้ป่วย rhabdomyolysis มี 1 รายที่ผล creatine kinase ไม่เกิน 10 เท่า (1,534 ยูนิต/ล.) แต่ได้รับการวินิจฉัยเนื่องจากมีผล kidney biopsy เข้าได้กับภาวะไตวายจาก rhabdomyolysis โดยค่าเฉลี่ย creatine kinase ในกลุ่ม rhabdomyolysis เท่ากับ 16,713 หรือประมาณ 88 เท่าของค่า upper normal limit ในขณะที่ค่าเฉลี่ยของ creatine kinase ของกลุ่ม myositis, myopathy เท่ากับ 541 หรือประมาณ 2.8 เท่าของค่า upper normal limit (มีผู้ป่วย 2 รายที่ไม่มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และมีได้ถูกนำมารวมคำนวณด้วย)

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย 11 ราย ได้รับ statin

ตารางที่ 2. แสดงลักษณะของผู้ป่วย 43 รายที่รับไว้ในโรงพยาบาลเนื่องจาก statin-related myopathy

Parameter	Number of patients (ร้อยละ)
Age (years)	
Mean±SD	67.42±14.08
Sex	
Female	22 (51.2)
Male	21 (48.8)
Type of statin	
Simvastatin	32 (74.4)
Atorvastatin	11 (25.6)
Rosuvastatin	0 (0)
Pitavastatin	0 (0)
Pravastatin	0 (0)
Type of diagnosis	
Rhabdomyolysis	29 (67.4)
Creatine kinase, mean (SD, range)(unit/L)	16,713 (30,004, 1,534-160,500)
Myositis, myopathy	14 (32.6)
Creatine kinase, mean (SD, range)(unit/L)	541 (510, 7-1,427)
Use of concomitant drugs	
0	11 (25.6)
1	21 (48.8)
2	8 (18.6)
3	3 (7.0)
Death	4 (9.3)
Requiring acute dialysis	6 (14.0)

แต่ไม่ได้รับยาขนานอื่น ๆ ที่มี drug interaction ในขณะผู้ป่วย 32 ราย มีการใช้ยาพร้อมกันมากกว่า 1 ชนิด โดย 11 รายใช้ร่วมกับยาอีก 1 ชนิด 8 รายใช้ร่วมกับยา 2 ชนิด และ 3 รายใช้ร่วมกับยา 3 ชนิด

ผู้ที่เสียชีวิต 4 ราย รายแรกมีโรคประจำตัวเป็น systemic lupus erythematosus ร่วมกับมีประวัติกิน steroid นอนโรงพยาบาลด้วย drug-induced myopathy และเสียชีวิตจาก active disease ร่วมกับภาวะ sepsis รายที่สองเสียชีวิตจากภาวะ

ไตวายฉับพลันจาก rhabdomyolysis รายที่สามนอนโรงพยาบาลด้วย congestive heart failure จาก dilated cardiomyopathy ระหว่างนอนสงสัยภาวะ drug-induced rhabdomyolysis ทำ heart transplant แต่ยังมี organ failure รายที่สี่มีโรคประจำตัวเป็น relapsed multiple myeloma มีประวัติได้รับ steroid นอนโรงพยาบาลด้วยอาการอ่อนแรงขา เสียชีวิตจาก pneumonia การใช้ statin ร่วมกับ ketoconazole, cyclo-

sporine, amiodarone, colchicine หรือ diltiazem จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด rhabdomyolysis อย่างมีนัยสำคัญโดยคิดเป็น relative risk ดังแสดงในตารางที่ 3 โดยการใช้ร่วมกับ ketoconazole เพิ่มความเสี่ยงมากที่สุด คิด number needed to harm เท่ากับ 181 ราย ซึ่งในการศึกษาพบผู้ที่ใช้ statin ร่วมกับ ketoconazole 353 ราย เกิด rhabdomyolysis 2 ราย ในขณะที่ยาในกลุ่ม antifungals อื่นมีการใช้ร่วมกับ statin ปริมาณน้อย คือ posaconazole 1 ราย itraconazole 13 ราย จึงไม่พบเคส ในขณะที่การใช้ statin ร่วมกับ gemfibrozil มี

แนวโน้มเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด rhabdomyolysis แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติจากการศึกษานี้

ในกลุ่มผู้ที่ใช้ amlodipine ร่วมกับ statin เกิดโรค 11 ราย โดยไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ได้ใช้ amlodipine และเมื่อพิจารณาถึงขนาดของยา ซึ่ง US FDA ไม่แนะนำให้ใช้ amlodipine ร่วมกับ simvastatin ขนาดมากกว่า 20 มก.⁽⁶⁾ พบว่ามีการใช้ simvastatin 40 มก. ร่วมกับ amlodipine 5,831 ราย-ปี เกิด rhabdomyolysis 4 ราย คิดเป็นความชุก 6.86 ราย ต่อ 10,000 ราย-ปี ในขณะที่มีการใช้ simvastatin

ตารางที่ 3. แสดง relative risk ในการเกิด hospitalized-rhabdomyolysis ของการใช้ยารักษาต่าง ๆ ร่วมกับ ยากลุ่ม statins

Medication	RR	95%CI	NNH*	Number of events/cases**	Incidence rates
Gemfibrozil	2.94	0.8-9.71		3/8,565	3.50
Fenofibrate	1.46	0.35-6.12		2/10,977	1.82
Amlodipine	1.58	0.75-3.36		11/63,501	1.73
Diltiazem	3.55	0.08-11.75	3,303	3/7,122	4.21
Verapamil	--	--		0/785	--
Colchicine	9.05	3.68-22.21	1,190	6/6,352	9.45
Amiodarone	13.69	3.26-57.50	659	2/1,220	11.39
Macrolide	1.65	0.39-6.93		2/9,743	2.05
Cyclosporine	14.96	3.56-62.82	599	2/1,117	17.90
Ketoconazole	47.49	11.34-198.94	181	2/353	56.66
Protease inhibitor	--	--		0/553	--
Danazol	--	--		0/238	--

Macrolide: roxithromycin, clarithromycin, azithromycin

No case diagnosis in combined drug with verapamil, lopinavir/ritonavir, atazanavir, darunavir, itraconazole, posaconazole, danazol

*แสดงเฉพาะยาที่มีผลต่อการเกิด hospitalized rhabdomyolysis อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

**ผู้ป่วยบางรายมีการใช้ยามากกว่าหนึ่งชนิด

RR: relative risk in combined drugs group compared with statin-only group, CI: confidence interval, NNH: number needed to harm

10 หรือ 20 มก. ร่วมกับ amlodipine 49,512 ราย-ปี เกิด rhabdomyolysis 5 ราย คิดเป็นความชุก 1.01 รายต่อ 10,000 ราย-ปี ซึ่งหากเปรียบเทียบการใช้ amlodipine ร่วมกับ simvastatin ขนาด 40 มก./วัน กับการใช้ร่วมกับ simvastatin 10-20 มก./วัน พบว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิด rhabdomyolysis (odds ratio) เพิ่มขึ้น 6.80 เท่า (1.83-25.32)

ไม่พบผู้ป่วย rhabdomyolysis จากการใช้ยา ร่วมกันระหว่าง statin และ verapamil, protease inhibitor, danazol ในการศึกษา

ความชุกของ rhabdomyolysis มีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นตามขนาดของยาที่ใช้ พบความชุกเพิ่มมากขึ้นเมื่อเทียบระหว่าง simvastatin ขนาด 40 มก. และขนาด 10-20 มก. โดยมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติดังแสดงในตารางที่ 4 แต่ไม่พบความแตกต่างของความชุกระหว่าง atorvastatin 20 มก. และ 40 มก.

บทวิจารณ์

จากผลการศึกษาพบว่า ความชุกของการเกิด rhabdomyolysis มีขนาดต่ำ ไม่แตกต่างจากการศึกษาในต่างประเทศ⁽²⁾ และพบว่าความชุกเพิ่มขึ้น หากมีการใช้ยาอื่นร่วมด้วย Simvastatin และ

atorvastatin ถูก metabolized ผ่าน CYP3A4 ในขณะที่ rosuvastatin, pitavastatin และ pravastatin นั้น metabolized ผ่าน cytochrome น้อยกว่า⁽⁷⁾ ดังนั้นยาที่มี metabolized ผ่าน CYP3A4 จะสามารถเพิ่มความชุกของ rhabdomyolysis หากมีการใช้ร่วมกันกับ simvastatin หรือ atorvastatin

Colchicine เป็นยาซึ่งถูก metabolize ผ่าน CYP3A4⁽⁶⁾ แต่มีรายงานความชุกของ rhabdomyolysis ในต่างประเทศน้อย จึงถูกระบุให้เป็นเพียงยาที่ควรระวังหากใช้ร่วมกับ simvastatin⁽⁹⁾ เมื่อเทียบกับรายงาน gemfibrozil-statin ซึ่งถูกให้ความสำคัญมากกว่า จึงมีการหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกันมากกว่ายาชนิดอื่นๆ⁽¹⁰⁻¹³⁾ จากผลการศึกษาพบว่าปริมาณผู้ป่วย rhabdomyolysis จาก colchicine-statin มากกว่าการใช้ gemfibrozil-statin ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษา case-control ในประชากรไทยก่อนหน้า⁽³⁾ การศึกษานี้ช่วยเพิ่มความตระหนักในการสั่งใช้ colchicine ร่วมกับ statin ให้มากยิ่งขึ้น

สำหรับยาที่มีการใช้ร่วมกันกับ statin มากที่สุดในการศึกษานี้ คือ amlodipine จากข้อมูลของ US FDA ระบุว่า ไม่ควรใช้ simvastatin เกิน 20 มก. ร่วมกับ amlodipine⁽⁵⁾ เนื่องจากมีผลการศึกษาที่

ตารางที่ 4. แสดงความสัมพันธ์ขนาดยากับความชุกของการเกิด rhabdomyolysis

ยา ขนาด (มก./วัน)	จำนวนเหตุการณ์/ผู้ป่วย	ความชุก (95% CI)	p value
Simvastatin, 10-20	14/170,944	0.82 (0.39-1.25)	<0.001
Simvastatin, 40	8/18,938	4.22(1.3-7.14)	
Atorvastatin, 20	4/14,414	2.78(0.05-5.50)	0.66
Atorvastatin, 40	3/15,183	1.98(-0.26-4.21)	

CI: confidence interval

รายงานว่าพบการเกิด rhabdomyolysis เพิ่มขึ้น⁽¹⁴⁾ จากผลการศึกษานี้พบว่าการใช้ amlodipine-statin ไม่ได้เพิ่มความชุกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อแยกเฉพาะ simvastatin 40 มก. จะพบความชุกสูงกว่าการใช้ขนาดต่ำกว่า 20 มก. และถึงแม้ว่าความเสี่ยงในการเกิดโรคจะน้อยกว่ายาชนิดอื่น แต่เป็นยาที่ใช้ในระยะยาวทำให้ exposure time ยาวกว่ายาชนิดอื่นๆ จึงอาจก่อให้เกิดปัญหาได้หากไม่ใช้อย่างระมัดระวัง หากมีความจำเป็นต้องใช้ร่วมกันการกินแยกเวลา (ห่างกันอย่างน้อย 4 ชั่วโมง) อาจช่วยลด pharmacokinetic drug interaction ระหว่าง amlodipine และ simvastatin ซึ่งอาจจะทำให้ปลอดภัยกว่าการกินพร้อมกัน⁽¹⁵⁾

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ การแปลผลระยะเวลาของการได้รับ statin ซึ่งผู้วิจัยไม่ได้วิเคราะห์ละเอียดถึงหน่วยเดือน ทำให้มีความคลาดเคลื่อนในการแปลผล และวิธีการดึงข้อมูลจากระบบการสั่งจ่ายยาและการแปลผลในงานวิจัยนี้ยังไม่สามารถบอกได้อย่างแม่นยำว่าผู้ป่วยได้รับยาแต่ละชนิดในช่วงเวลาเดียวกัน ผู้วิจัยลดความคลาดเคลื่อนโดยการทบทวนเวชระเบียน และบันทึกช่วงเวลาการจ่ายยาของกรณีที่ถูกระบุว่าเกิด rhabdomyolysis และ myositis/myopathy ทุกราย จึงยืนยันได้ว่าทุกรายที่นำมาวิเคราะห์ว่าเกิดโรคได้รับ statin อยู่ในขณะนั้นและลดปัญหาในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาต่างขนานคนละช่วงเวลากันแล้วถูกนำมาวิเคราะห์ว่าเป็นผลจาก drug interaction ทำให้เกิดโรค นอกจากนี้การรายงานผล incidence rate ของงานวิจัยฉบับนี้ ขึ้นอยู่กับจำนวนกรณีศึกษา 29 รายซึ่งมีขนาดน้อยเมื่อเทียบกับปริมาณการใช้ยา จึงอาจมีผลต่อความเชื่อมั่น (reliability) และพบกรณีเฉพาะในผู้ใช้ simvastatin และ atorvastatin แต่ยังคงถือว่าเป็นจำนวนกรณี rhabdomyolysis ที่ค่อนข้างมาก นอกจากนี้การศึกษาที่จำกัดเฉพาะในโรงพยาบาล

จุฬาลงกรณ์ ทำให้ไม่สามารถบอกได้ว่า มีผู้ที่ได้รับยาแล้วเกิด rhabdomyolysis แล้ว แต่มีได้มาเข้ารับการรักษาตัวที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เป็นจำนวนมากขึ้นเพียงใด จึงทำให้การประมาณอุบัติการณ์มีค่าต่ำกว่าความเป็นจริง

นอกจากนี้ การศึกษานี้ยังไม่สามารถระบุถึงขนาดของยาได้อย่างชัดเจน เนื่องจากรูปแบบของวิธีการรวบรวมข้อมูลจากบันทึกการสั่งยา (โดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์) แสดงออกมาเป็นขนาดของเม็ดยาที่ผู้ป่วยได้รับเท่านั้น โดยมิได้ระบุปริมาณที่ผู้ป่วยใช้จริง เช่น หากผู้ป่วยได้รับ simvastatin 40 มก. วันละครึ่งเม็ด ก็จะไม่ได้รับการวิเคราะห์ว่าได้รับยา 20 มก./วัน แต่ถูกวิเคราะห์อยู่ในกลุ่มที่ได้รับยา 40 มก. ทำให้มีความคลาดเคลื่อนในการบอกความสัมพันธ์กับขนาดยา ผู้ศึกษาจึงมิได้ทำการวิเคราะห์ถึงผลของขนาดยาต่อการเกิดโรค นอกจากนี้โอกาสของความคลาดเคลื่อนของข้อมูลในลักษณะดังกล่าวอาจอธิบายเหตุที่อุบัติการณ์ myopathy จากการใช้ atorvastatin 20 มก. และ 40 มก./วัน พบว่าไม่ต่างกัน อีกทั้งขนาด 40 มก. อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ⁽¹⁶⁾ และอาจมีการสั่งให้กินครึ่งเม็ดมากกว่าที่แพทย์จะสั่งเม็ดขนาด 20 มก. โดยตรง ซึ่งอาจทำให้มีผู้ถูกนำมาวิเคราะห์ว่ารับประทานยาขนาด 40 มก./วัน มากเกินกว่าความจริงก็เป็นได้

จากผลการศึกษานี้ แม้ว่าความชุกการเกิด rhabdomyolysis จากการใช้ statin มีขนาดต่ำ แต่หากมีการใช้ statin ร่วมกับยาหลายขนาน โดยเฉพาะเมื่อใช้ statin ในขนาดสูง ร่วมกับ amlodipine, colchicine, diltiazem, amiodarone, ketocozazole หรือ cyclosporine แพทย์ผู้ดูแลควรตระหนักถึงผลข้างเคียงที่มีโอกาสเกิดขึ้น และควรให้ความสำคัญกับการให้ข้อมูลผู้ป่วย การนัดตรวจติดตามในช่วงแรก และพร้อมหยุดยาเมื่อเกิดผลข้างเคียง

ผู้วิจัยมีความเห็นว่า การให้ความสำคัญในการแจ้งข้อมูลดังกล่าวให้แพทย์ผู้สั่งยาทราบเป็นสิ่งที่มีความจำเป็น หากมีการใช้โปรแกรมอิเล็กทรอนิกส์ (computer software) เพื่อช่วยในการตรวจสอบปฏิกริยาระหว่างยา และแจ้งให้แพทย์ทราบทันทีเมื่อมีการสั่งยาจะสามารถลดโอกาสของความผิดพลาดได้มาก และควรบรรจุข้อมูลที่ได้จากงานวิจัยนี้ในงานบริการเภสัชกรรมของโรงพยาบาลทุกแห่ง

เอกสารอ้างอิง

1. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury. *New Engl J Med* 2009;361:62-72.
2. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004;292:2585-90.
3. Supsongserm P, Boonmuang P, Nathisuwan S, Chaiyakunapruk S, Tanyasaensook K. Risk factors related to rhabdomyolysis in Thai statin users: a case-control study. *Mahidol University J Pharmaceu Sciences* 2013;40:1-7.
4. Boonmuang P, Nathisuwan S, Chaiyakunapruk N, Suwankesawong W, Pokhagul P, Teerawattanapong N, et al. Characterization of statin-associated myopathy case reports in Thailand using the health product vigilance center database. *Drug Safety* 2013.
5. FDA. FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury 2011 [cited 2014 08 March]. Available from: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm256581.htm>.
6. FDA. FDA Drug Safety Communication: Interactions between certain HIV or hepatitis C drugs and cholesterol-lowering statin drugs can increase the risk of muscle injury 2012 [cited 2014 08 March]. Available from: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm293877.htm>.
7. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007;370:1781-90.
8. Anzenbacher P, Anzenbacherova E. Cytochromes P450 and metabolism of xenobiotics. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS* 2001;58:737-47.
9. FDA. Zocor (simvastatin) Prescribing Information 2014 [cited 2015 02 March]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/019766s091lbl.pdf.
10. Backman JT, Kyrklund C, Kivisto KT, Wang JS, Neuvonen PJ. Plasma concentrations of active simvastatin acid are increased by gemfibrozil. *Clin Pharmacol Therapeu* 2000; 68:122-9.
11. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate+ statin versus gemfibrozil+ any statin. *Am J Cardiol* 2005;95:120-2.
12. Chang JT, Staffa JA, Parks M, Green L. Rhabdomyolysis with HMG-CoA reductase inhibitors and gemfibrozil combination therapy. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2004;13:417-26.
13. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;97(8, Supplement 1):S52-S60.
14. Schreiber DH, Anderson TR. Statin-induced rhabdomyolysis. *J Emerg Med* 2006;31:177-80.
15. Park C, Lee H, Choi J, Lee S, Kim S, Lim H. Non-concurrent dosing attenuates the pharmacokinetic interaction between amlodipine and simvastatin. *Int J Clin Pharmacol Therapeut* 2010;48:497-503.
16. National Drug Committee. National list of essential medicines 2013 [cited 2015 28 February]. Available from: <http://drug.fda.moph.go.th:81/nlem.in.th/medicine/essential/list>.

Topic review

ผลของการให้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่รับไว้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (outcome of patients with acute ischemic stroke after intravenous thrombolysis at King Chulalongkorn Memorial Hospital)

จิรวีร์ เมธากา*
อรอมา ชุตินทร**

* แพทย์ประจำบ้าน
ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
** ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

ที่มา

ยาละลายลิ่มเลือด recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) ทางหลอดเลือดดำได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (the Food and Drug Administration, FDA) ให้ใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลัน ซึ่งทำให้ผลการรักษาดีขึ้น ภาวะทุพพลภาพและอัตราการเสียชีวิตลดลง
วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาผลของการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ โดยประเมินจาก modified Rankin scale (mRS) ที่ 3 เดือน อุบัติการณ์การเกิดเลือดออกในสมองที่แสดงอาการ (symptomatic intracerebral hemorrhage) อัตราการตายหลังให้ยาละลายลิ่มเลือดที่ระยะเวลา 3 เดือน และปัจจัยของผู้ป่วยที่มีผลต่อผลลัพธ์ของการให้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันระยะเวลาภายใน 4.5 ชั่วโมงในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

วิธีการศึกษา

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองระยะเฉียบพลันภายในเวลา 4.5 ชั่วโมงและได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (rt-PA) ที่รับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในช่วงเวลา 1 มกราคม พ.ศ. 2552 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2556

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันภายใน 4.5 ชั่วโมงที่ได้รับ rt-PA จำนวน 219 ราย แต่สามารถติดตามการรักษาได้ที่ 3 เดือนจำนวน 202 ราย เป็นเพศชาย 104 ราย (ร้อยละ 47.9) มีผู้ป่วยจำนวน 137 ราย (ร้อยละ 68) มีผลการรักษาที่ดี ในขณะที่ 17 ราย (ร้อยละ 8.5) เสียชีวิต อุบัติการณ์การเกิดเลือดออกในสมองที่แสดงอาการ 19 ราย (ร้อยละ 8.7) ปัจจัยที่มีผลต่อผลการรักษาที่ไม่ดี คือ การมีระดับความรุนแรงของโรคสมองขาดเลือดสูง (NIHSS>15) [odds ratio (OR) 9.6, 95% confidence interval (CI) 4.6-20.4, p=0.000] และภาวะมีเลือดออกในสมอง (OR 3.5, 95% CI 1.5-8.5, p=0.005) ส่วนปัจจัยที่มีผลต่อการตาย คือ การมีระดับความรุนแรงของโรคสมองขาดเลือดสูง (NIHSS>15) (OR 5.1, 95% CI 1.4-18.1, p=0.012) และภาวะมีเลือดออกในสมอง (OR 3.2, 95% CI 1.0-10.4, p=0.054)

สรุป

ผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่ได้รับ rt-PA ทางหลอดเลือดดำมีผลการรักษาที่ดีมากกว่าร้อยละ 50 มีอัตราการตายต่ำ และแม้จะพบอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกในสมองค่อนข้างสูง นอกจากนี้ ปัจจัยที่มีผลต่อผลการรักษาที่เลวและอัตราการตาย คือ มีระดับความรุนแรงของโรคสมองขาดเลือดสูง (NIHSS>15) และการมีเลือดออกในสมอง

บทนำ (introduction)

โรคหลอดเลือดสมองเป็นโรคที่เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตและความพิการเป็นอันดับต้น ๆ ของประชากรทั่วโลกรวมทั้งประเทศไทย⁽¹⁾ สะท้อนให้เห็นถึงความสำคัญของโรคนี้นี้ในปัจจุบัน การให้การรักษาดังแต่ระยะเริ่มแรก (acute phase) ที่เหมาะสม เช่น การให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ [intravenous thrombolysis, recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA)] และการดูแลผู้ป่วยในหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองโดยเฉพาะ (stroke unit) ทำให้ภาวะทุพพลภาพและอัตราการเสียชีวิตลดลงได้ ดังนั้นการวินิจฉัย การรักษาที่ถูกต้องและทันเวลาจึงเป็นปัจจัยสำคัญทำให้มีผลการรักษาที่ดี

ในปี พ.ศ. 2540 องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (the Food and Drug Administration, FDA) ได้รับรองถึงประสิทธิภาพของการใช้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (rt-PA) ในขนาด

0.9 มก./กก. แต่ไม่เกิน 90 มก. ในผู้ป่วยที่ได้รับ การวินิจฉัยว่าเป็นโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันภายใน 3 ชั่วโมงหลังจากเกิดอาการ จากการศึกษาของ the national institute of neurological disorder and stroke study (NINDS)⁽²⁾ โดยประเมินการทำงานของระบบประสาทที่ดีขึ้นที่ 24 ชั่วโมงหลังการให้ rt-PA โดยดูค่า the National Institutes of Health Stroke scale (NIHSS) ที่ 24 ชั่วโมง ในกลุ่มที่ได้รับ rt-PA เทียบกับยาหลอก (median NIHSS score 8 และ 12, p <0.01) ผล primary outcome ประเมินจากผลการรักษาที่ 3 เดือน (วัดจาก 4 primary outcome scales) พบว่ากลุ่มที่ได้รับยามีผลการรักษาดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [odds ratio (OR) 1.7, 95% confidence interval (CI) 1.2-2.6, p=0.008] จากการศึกษาจึงสรุปได้ว่าการให้ rt-PA ทางหลอดเลือดดำมีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันภายใน 3 ชั่วโมงถ้ามีข้อบ่งชี้และไม่มีความเสี่ยง

ข้อห้ามตามที่กำหนดไว้⁽²⁻⁷⁾ แต่เนื่องจากมีข้อจำกัดในเรื่องของเวลาการให้ยา (time window) จึงมีผู้ป่วยจำนวนน้อยที่สามารถได้รับการรักษาด้วยวิธีนี้

ต่อมา ECASS III⁽⁶⁾ ได้ศึกษาผลการให้ rt-PA เปรียบเทียบกับยาหลอกในผู้ป่วยสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันภายใน 3-4.5 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ ผล primary end point จากการรักษาที่ได้ผลดี (good outcome) ที่ 3 เดือน คือ ไม่มีความพิการหรือมีความผิดปกติหลงเหลือเล็กน้อยแต่ไม่มีผลต่อการทำกิจวัตรประจำวัน (modified Rankin scale, mRS 0-1) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ rt-PA ทางหลอดเลือดดำมีผลการรักษาที่ดีมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 53.4 และร้อยละ 45.2) ดังนั้นในปัจจุบันจึงมีการขยายระยะเวลาในการให้ยาเป็น 4.5 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ⁽¹⁵⁾

ในประเทศไทยโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ได้เริ่มให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยสมองขาดเลือดเป็นแห่งแรกและได้ทำการศึกษาผลของยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มาในเวลา 3 ชั่วโมงระหว่างปี พ.ศ. 2544-2548 ในผู้ป่วย 34 ราย ประเมินผลการรักษาจากอาการทางสมองที่ดีขึ้นภายในเวลา 24 ชั่วโมงโดยวัดจาก NIHSS ที่ลดลงมากกว่า 8 คะแนนหรือ NIHSS ที่ 24 ชั่วโมงเท่ากับ 0 พบว่ามีผู้ป่วยร้อยละ 50 ที่มีอาการทางสมองดีขึ้น อัตราการเกิดเลือดออกในสมองร้อยละ 11.8 โดยมีอัตราการเกิดเลือดออกในสมองที่ทำให้ผู้ป่วยมีอาการแย่ลง (symptomatic intracerebral hemorrhage) ร้อยละ 5.9⁽¹³⁾

นอกจากนี้โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติทำการศึกษาผลของยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วย acute ischemic stroke ในผู้ป่วย 197 ราย⁽¹³⁾ primary outcome ดูจากผลลัพธ์การรักษาที่ดี (good outcome) วัดจากระดับทุพพลภาพที่ 3 เดือน คือ ระดับที่ไม่มีความพิการหรือมีความผิดปกติ

เล็กน้อยแต่ยังสามารถช่วยเหลือตัวเองได้ (mRS 0-2) มีร้อยละ 47 อัตราการเกิดเลือดออกในสมองที่ทำให้ผู้ป่วยมีอาการแย่ลง (symptomatic intracerebral hemorrhage) ร้อยละ 6.4 ปัจจัยที่มีผลต่อผลลัพธ์การรักษาไม่ดี (bad outcome) คือ severe stroke (NIHSS score >15) และความดันโลหิตสูง นอกจากนี้อายุที่มากขึ้น (>70 ปี) ยังเพิ่มอัตราการตายในผู้ป่วยที่ได้รับยา⁽¹⁴⁾

โดยสรุปจึงทำการศึกษาเพื่อประเมินผลการรักษาผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่ได้รับ rt-PA ทางหลอดเลือดดำในระยะเวลา 4.5 ชั่วโมง รวมถึงปัจจัยที่มีผล (independent factors) ต่อผลการรักษาที่ดี อัตราการเกิดเลือดออกในสมองที่ทำให้ผู้ป่วยมีอาการแย่ลง (symptomatic intracerebral hemorrhage) รวมถึงอัตราการตายเพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาและนำข้อมูลมาพัฒนาการรักษาต่อไป

วัตถุประสงค์ของการวิจัย (objectives)

วัตถุประสงค์หลัก เพื่อศึกษาผลของการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำโดยประเมินจาก modified Rankin scale (mRS) ที่ 3 เดือน

วัตถุประสงค์รอง

1. เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกในสมองที่แสดงอาการ (symptomatic intracerebral hemorrhage, ICH)
2. เพื่อศึกษาอัตราการตายหลังให้ยาละลายลิ่มเลือดที่ระยะเวลา 3 เดือน
3. เพื่อศึกษาปัจจัยของผู้ป่วยที่มีผลต่อผลลัพธ์ของการให้ยาละลายลิ่มเลือด

วิธีการศึกษา (methods)

เป็นการศึกษาย้อนหลัง (retrospective study) ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันภายในเวลา 4.5

ชั่วโมงและได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (rt-PA) ที่รับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2552-31 ธันวาคม พ.ศ. 2556 โดยผู้ป่วยที่มาภายในเวลา 3 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ จะได้รับ rt-PA เมื่อไม่มีข้อห้ามของการให้ยาตามคำแนะนำของ American Heart Association/American Stroke Association และผู้ป่วยที่มาใน 3-4.5 ชั่วโมงพิจารณาให้ rt-PA ได้หลัง European Cooperative Acute Stroke Study III (ECASS III) พบว่าการขยายระยะเวลาการให้ยามีประโยชน์ โดยข้อห้ามของการให้ rt-PA เหมือนกัน อย่างไรก็ตามก็ตามการศึกษานี้ไม่ได้คัดผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 80 ปี ที่มาในระยะเวลา 3-4.5 ชั่วโมงออก รวมถึงผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตซิสโตลิก (systolic blood pressure) >185 มม.ปรอท หรือไดแอสโตลิก (diastolic blood pressure) >110 มม.ปรอท ถ้าสามารถควบคุมความดันได้ก่อนให้ยา ผู้ป่วยจะได้รับการเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองก่อนการให้ยา โดยผู้ป่วยที่ได้ rt-PA ผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองจะต้องไม่พบเลือดออกในสมองหรือภาวะขาดเลือดบริเวณกว้างมาก (hypodense lesion comprising more than 1/3 of distribution of the middle cerebral artery) ขนาด rt-PA ที่ผู้ป่วยได้รับทางหลอดเลือดดำ คือ 0.9 มก./กก. แต่ไม่เกิน 90 มก. จากนั้นผู้ป่วยจะได้รับการสังเกตอาการทางคลินิก ติดตามสัญญาณชีพอย่างใกล้ชิดที่หอผู้ป่วยหนักโรคสมองหลอดเลือด (stroke unit) ในช่วง 24 ชั่วโมงแรก จากนั้นจะมีการประเมินเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองซ้ำที่ 24 ชั่วโมงหลังได้ rt-PA ความรุนแรงของโรคสมองขาดเลือดจะประเมินจาก National Institutes of Health Stroke scale (NIHSS) แรกรับ 24 ชั่วโมง และ 3 เดือนหลังได้รับยา ส่วนผลการรักษาจะประเมินจาก modified Rankin scale (mRS) ที่ 3 เดือน การเกิดเลือดออกในสมองที่แสดงอาการ (symptomatic

intracerebral hemorrhage) นิยามตาม ECASS study criterion คือ ภาวะเลือดออกในสมองที่มีคะแนน NIHSS เพิ่มขึ้นมากกว่าเท่ากับ 4 คะแนน ผลการรักษาจะประเมินที่ 3 เดือน โดยประเมินจากผลการรักษาที่ดี (mRS 0-2) และอัตราการตาย

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (baseline characteristics) จะประกอบไปด้วยอายุ เพศ โรคประจำตัว ปัจจัยเสี่ยงด้านหัวใจและหลอดเลือด ระดับน้ำตาล แรกรับ ความดันโลหิต ค่าความแข็งตัวของเลือด (PTT และ INR) ระดับความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมองโดยประเมินจาก NIHSS ซึ่งข้อมูลจะนำมาวิเคราะห์หาค่าทางสถิติ โดยตัวแปรต่อเนื่อง (continuous variables) นำเสนอในรูปของค่าเฉลี่ย (mean) และมีช้อยฐาน (median) หากเป็นตัวแปรทวิภาค (dichotomous variables) นำเสนอในรูปของร้อยละ (percentage) เมื่อครบ 3 เดือน ใช้ผลลัพธ์ที่ได้ในการแบ่งกลุ่มผู้ป่วย ทำการเปรียบเทียบข้อมูลประชากร (demographic data) และปัจจัยเสี่ยงต่อหลอดเลือด สำหรับตัวแปรต่อเนื่องที่มีการกระจายตัวแบบปกติ (normally distributed data) และไม่ปกติ (non-normally distributed data) ใช้สถิติ student's T-test และ Mann-Whitney U test ตามลำดับ สำหรับข้อมูลกลุ่ม (categorical variables) ใช้การทดสอบความเป็นอิสระต่อกันของสองประชากร (chi-square) ในการเปรียบเทียบ จากนั้นทำการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อผลการรักษาที่ดีโดยใช้ multivariate analysis โดยจะคัดเลือกตัวแปรใน univariate analysis ที่มี p value <0.15 เข้ามาคำนวณใน multivariate model โดยข้อมูลทั้งหมดนำมาวิเคราะห์โดยโปรแกรม SPSS version 17

การวิจัยนี้ได้ผ่านกระบวนการรับรองทางจริยธรรมในมนุษย์ของคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยแล้ว

ผลการศึกษา (results)

จากการศึกษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองระยะเฉียบพลันภายในเวลา 4.5 ชั่วโมงที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (rt-PA) ที่เข้ารับการรักษที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในช่วงเวลา 1 มกราคม พ.ศ. 2552-31 ธันวาคม พ.ศ. 2556 มีจำนวนทั้งหมด 219 ราย ผู้ป่วยจำนวน 17 รายไม่ได้นำมาวิเคราะห์เนื่องจากไม่ได้มารับรักษาต่อเนื่องหรือถูกส่งตัวไปรักษาต่อที่โรงพยาบาลต้นสังกัด ซึ่งไม่ได้นำมาวิเคราะห์ผลที่ 3 เดือน โดยข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยแสดงดังตารางที่ 1 โดยอายุเฉลี่ยของผู้ป่วย (mean age) เท่ากับ 62.9 ปี เป็นเพศหญิงร้อยละ 52.1 ระดับความรุนแรงของโรคสมองขาดเลือดมีค่ามัธยฐานโดยประเมินจาก NIHSS (median NIHSS) เท่ากับ 10 คะแนน ระยะเวลาที่เริ่มแสดงอาการจนมาถึงโรงพยาบาลเฉลี่ย (mean onset of symptom) 118 ± 60 นาที ระยะเวลาที่มาถึงโรงพยาบาลจนได้

รับยาเฉลี่ย (mean door-to-needle time) 74 ± 40 นาที ความดันโลหิตซิสโตลิกเฉลี่ย (mean systolic blood pressure) เท่ากับ 159 ± 30.9 มม.ปรอท และความดันไดแอสโตลิกเฉลี่ย (mean diastolic blood pressure) เท่ากับ 89 ± 18 มม.ปรอท ระดับน้ำตาลเฉลี่ยแรกรับ (mean plasma glucose) เท่ากับ 130.7 ± 54.0 มก./ดล.

ผู้ป่วยจำนวน 137 ราย (ร้อยละ 68) มีผลการรักษาที่ดีโดยประเมินจาก mRS ที่ 3 เดือนหลังเกิดอาการเท่ากับ 0-2 คะแนน โดย mRS=0 จำนวน 81 ราย (ร้อยละ 37) mRS=1 จำนวน 40 ราย (ร้อยละ 18.3) mRS=2 จำนวน 16 ราย (ร้อยละ 7.3) ผู้ป่วยเสียชีวิตในช่วงเวลา 3 เดือนจำนวน 17 ราย (ร้อยละ 8.5) สาเหตุการตาย ได้แก่ สมองบวมจนมีภาวะกดเบียด (brain edema with herniation) 11 ราย (ร้อยละ 64) ภาวะเลือดออกในเยื่อหุ้มหัวใจและเยื่อหุ้มปอด 1 ราย (ร้อยละ 6) และภาวะ

ตารางที่ 1. ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วย (baseline characteristics of patients)

Baseline characteristics	Total (N=219)
Age (mean±SD)	62.9±14.8
Asian race (%)	98.6 (N=217)
Female (%)	52.1 (N=115)
Onset of symptom-to-door (min)	118±60
Door-to-needle time (min)	74±40
NIHSS score	
Median (range)	10 (6-16)
ICH (%)	17.4 (N=38)
Asymptomatic (%)	8.7 (N=19)
Symptomatic ICH (%)	8.7 (N=19)
Blood pressure (mmHg)	
Systolic	159±30.9
Diastolic	89±18
Plasma glucose (mg/dL)	130.7±54.0
Good outcome at 90 days (%)	68% (N=137)
Death at 90 days (%)	8.5% (N=17)

ICH: intracerebral hemorrhage, SD: standard deviation, NIHSS: the National Institutes of Health Stroke scale

ติดเชื้อ 5 ราย (ร้อยละ 29) พบผู้ป่วยเลือดออกในสมอง (intracerebral hemorrhage) หลังได้รับ rt-PA 34 ราย (ร้อยละ 19.1) แบ่งออกเป็นผู้ป่วยเลือดออกในสมองที่แสดงอาการ 17 ราย (ร้อยละ 8.9) และไม่แสดงอาการ 17 ราย (ร้อยละ 8.9)

เมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยที่มีผลการรักษาที่ดี (good outcome, mRS 0-2) และผลการรักษาที่ไม่ดี (bad outcome, mRS 3-6) พบว่ากลุ่มที่มีผลการรักษาที่ดีมีอายุเฉลี่ยที่น้อยกว่า (61.7 ± 15.2 เทียบกับ 67.5 ± 12.7 ตามลำดับ $p=0.010$) เป็นเพศชาย

มากกว่า (ร้อยละ 46.7 เทียบกับร้อยละ 66.7 ตามลำดับ $p=0.009$) ค่าความแข็งตัวของเลือด partial thromboplastin time ต่ำกว่า (25.02 ± 2.6 เทียบกับ 26.02 ± 4.1 วินาที ตามลำดับ $p=0.043$) ระดับความรุนแรงโรคสมองขาดเลือดต่ำกว่า (NIHSS = $8^{(5-13)}$ เทียบกับ $16^{(12-20)}$ ตามลำดับ $p<0.001$) และอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกในสมองต่ำกว่า (ร้อยละ 17.5 เทียบกับร้อยละ 38.1 ตามลำดับ $p<0.001$ (OR = 5.4, 95% CI 2.5-11.5)] ดังตารางที่ 2 ในผู้ป่วยที่เสียชีวิตที่ 3 เดือน พบว่ามีอายุ

ตารางที่ 2. เปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานระหว่างกลุ่มที่มีผลการรักษาที่ดีเทียบกับผลการรักษาที่ไม่ดี

Baseline characteristics	Outcome		
	Good (N=137)	Poor (N=65)	p value (95%CI)
Age (years)	61.7±15.2	67.5±12.7	0.010*
Female	64 (46.7%)	42 (66.7%)	0.009*
Median NIHSS (IQR)	8 (5-13)	16 (12-20)	<0.001*
Systolic BP (mmHg)	158±31	161±29	0.478
Diastolic BP (mmHg)	88±19	89±17	0.717
Partial thromboplastin time(s)	25.02±2.6	26.021±4.1	0.043*
INR	1.01±0.13	1.04±0.11	0.063
Platelet count ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	249±79	239±71	0.386
Blood glucose at presentation (mg/dL)	129±61	134±39	0.632
Onset of symptom (min)	119±57	115±64	0.679
Door-to-needle time (min)	76±37	77±48	0.897
Hypertention N (%)	91 (66.4%)	45 (71.4%)	0.481
Diabetes mellitus N (%)	28 (20.4%)	20 (41.7%)	0.082
Coronary artery disease	9 (6.6%)	6 (9.5%)	0.461
Old ischemic stroke N (%)	18 (13.1%)	5 (7.9%)	0.284
Atrial fibrillation N (%)	42 (30.5%)	27 (42.9%)	0.092
Vulvular heart disease N (%)	7 (5.1%)	5 (7.9%)	0.434
History of cancer N (%)	2 (1.5%)	5 (7.9%)	0.021*
All ICH N (%)	14 (17.5%)	24 (38.1%)	<0.001 (OR = 5.4, 95% CI 2.5-11.5)
Symptomatic ICH	4 (2.9%)	15 (23.8%)	<0.001 (OR = 10.4, 95%CI 3.3 -33.3)
Asymptomatic ICH	10 (7.5%)	9 (18%)	

*p <0.05

IQR: interquartile range, ICH: intracranial hemorrhage, CI: confidence interval, OR: odds ratio, BP: blood pressure, NIHSS: the National Institutes of Health Stroke scale

เฉลี่ยที่มากกว่า (70.4 ± 12.0 เทียบกับ 63.0 ± 14.7 ตามลำดับ $p=0.045$) ระดับความรุนแรงโรคสมองขาดเลือด (NIHSS) สูงกว่า ($17^{(13-23)}$ เทียบกับ $9^{(6-15)}$ ตามลำดับ $p<0.001$) และมีอุบัติการณ์เลือดออกในสมองสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้เสียชีวิต [ร้อยละ 47.1 เทียบกับร้อยละ 16.4 ตามลำดับ $p=0.002$ ($OR=4.5$, 95%CI 1.6-12.7)] กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้

เสียชีวิต ดังตารางที่ 3

เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์โดย multivariate analysis พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อผลการรักษาที่เลวที่ 3 เดือน ได้แก่ การมีระดับความรุนแรงของโรคสมองขาดเลือดสูงโดยมี NIHSS > 15 (OR 9.6, 95%CI 4.6-20.4, $p<0.001$) และภาวะเลือดออกในสมอง (OR 3.5, 95%CI 1.5-8.5, $p=0.005$) ส่วนปัจจัย

ตารางที่ 3. เปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เสียชีวิตและไม่เสียชีวิตภายใน 3 เดือน

Baseline characteristics	Death at 90 days		
	Yes (N=17)	No (N=183)	p value (95%CI)
Age (years)	70.4±12.4	63.0±14.7	0.045
Female N (%)	11 (64.7%)	95 (51.9%)	0.312
Median NIHSS (IQR)	17 (13-23)	9 (6-15)	<0.001*
Systolic BP (mmHg)	165.8±31.1	159.0±30.7	0.385
Diastolic BP (mmHg)	90.9±19.7	88.7±18.3	0.627
Partial thromboplastin time (sec)	25.6±3.2	25.3±3.1	0.645
INR	1.05±0.13	1.01±0.12	0.180
Platelet count ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	273±84	243±76	0.139
Blood glucose at presentation (mg/dL)	144±42	129±56	0.288
Onset (min)	104±59	119±59	0.356
Onset-to-needle time (min)	76±58	76±38	0.937
Hypertention N (%)	14 (82.4%)	123 (67.2%)	0.199
Diabetes mellitus N (%)	6 (35.3%)	42 (23.0%)	0.254
Coronary artery disease	3 (17.6%)	12 (6.6%)	0.097
Old ischemic stroke N (%)	1 (5.9%)	22 (12.0%)	0.448
Atrial fibrillation N (%)	6 (35.3%)	63 (34.4%)	0.943
Vulvular heart disease N (%)	2 (11.8%)	10 (5.5%)	0.295
History of cancer N (%)	1 (5.9%)	6 (3.3%)	0.576
All ICH N (%)	8 (47.1%)	30 (16.4%)	0.002* ($OR=4.5$, 95%CI 1.6-12.7)
Symptomatic ICH	8 (47.1%)	11 (6.0%)	
Asymptomatic ICH	0 (0%)	19 (10.4%)	

*p < 0.05

IQR: interquartile range, ICH: intracranial hemorrhage, BP: blood pressure, OR: odds ratio, CI: confidence interval, NIHSS: the National Institutes of Health stroke scale, INR: international normalized ratio

ที่มีผลต่อการเสียชีวิตภายในระยะเวลา 3 เดือน ได้แก่ การมีระดับความรุนแรงของโรคสมองขาดเลือดสูง โดยมี NIHSS >15 (OR 5.1, 95%CI 1.4-18.1, p=0.012) และภาวะเลือดออกในสมอง (OR 3.2, 95%CI 1.0-10.4, p=0.054) เช่นกัน ตามตารางที่ 4 และ 5 ตามลำดับ

บทวิจารณ์ (discussion)

สำหรับบทวิจารณ์นี้พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ rt-PA มีผลการรักษาที่ดีร้อยละ 68 และอัตราการตายร้อยละ 8.5 ซึ่งไม่แตกต่างจากการศึกษาอื่นมาก⁽²⁻⁷⁾ การศึกษาของ the national institute of neurological disorder and stroke study (NINDS)⁽²⁾ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ rt-PA มีผลการรักษาที่ดีร้อยละ 39 อัตราการตายร้อยละ 17 และอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกในสมองที่แสดงอาการร้อยละ 6.4 การศึกษาแบบสังเกตการณ์ SITS-MOST⁽⁵⁾ ในกลุ่มประเทศสหภาพยุโรป 14 ประเทศ เพื่อดูความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ rt-PA ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีอาการภายใน 3 ชั่วโมงจำนวน 6,483 ราย โดย 464 รายได้ alteplase

และ 465 รายได้ยาหลอก พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา มีผลการรักษาที่ดีร้อยละ 38.9 อัตราการเกิดเลือดออกในสมองที่แสดงอาการร้อยละ 1.7 (107 ใน 6,444, 95% CI 1.4-2) และอัตราการตายน้อยกว่า (ร้อยละ 11.3 เทียบกับร้อยละ 17.3) นอกจากนี้ยังมี meta-analysis⁽⁶⁾ ที่ทำการศึกษารวบรวมทั้งหมด 15 งานวิจัย จำนวนผู้ป่วย 2,639 ราย พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ rt-PA มีผลการรักษาที่ดีร้อยละ 37.1 อัตราการตายร้อยละ 13.4 และอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกในสมองที่แสดงอาการร้อยละ 5.2 และเมื่อเทียบกับผลการรักษาผลของยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันโรงพยาบาลธรรมศาสตร์⁽¹⁴⁾ จำนวน 197 ราย มีผลการรักษาที่ดีโดยวัดจาก mRS 0-2 คะแนน ร้อยละ 47 ซึ่งการวิจัยนี้มีผลการรักษาที่ดีกว่าอาจเนื่องมาจากระดับความรุนแรงของโรคสมองขาดเลือดมัธยฐานแรกรับโดยประเมินจาก NIHSS (median NIHSS) เท่ากับ 10⁽⁶⁻¹⁶⁾ เมื่อเทียบกับระดับความรุนแรงของโรคสมองขาดเลือดมัธยฐานแรกรับของโรงพยาบาลธรรมศาสตร์ที่เท่ากับ 11⁽²⁻³⁹⁾

สำหรับอุบัติการณ์เลือดออกในสมองที่แสดง

ตารางที่ 4. เปรียบเทียบปัจจัยที่มีต่อการรักษาที่ไม่ดี

Poor outcome at 90 days	Odds ratio	95%CI	p value
NIHSS >15	9.6	4.6-20.4	<0.001
All ICH	3.5	1.5-8.5	0.005
History of cancer	12.5	2.0-78.8	0.007

CI: confidence interval, NIHSS: the National Institutes of Health Stroke scale, ICH: intracerebral hemorrhage

ตารางที่ 5. เปรียบเทียบปัจจัยที่มีต่อการเสียชีวิต

Death	Odds ratio	95%CI	p value
NIHSS >15	5.1	1.4-18.1	0.012
All ICH	3.2	1.0-10.4	0.054

NIHSS: the National Institutes of Health Stroke scale, CI: confidence interval, ICH: intracerebral hemorrhage

อาการร้อยละ 8.7 เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น⁽²⁻⁷⁾ พบว่าอุบัติการณ์มากกว่าเล็กน้อย โดยในเอเชียมีการศึกษา Japan post-marketing alteplase registration study (J-MARS)⁽¹⁴⁾ ที่ทำในประเทศญี่ปุ่น ได้ประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ rt-PA ขนาด 0.6 มก./กก. ที่ได้รับในผู้ป่วยสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันจำนวน 7,429 ราย พบว่าอุบัติการณ์เลือดออกในสมองที่แสดงอาการร้อยละ 3.5 อัตราการตายร้อยละ 13.1 และผลการรักษาที่ดีร้อยละ 33.1 ซึ่งอาจจะอธิบายอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกในสมองที่สูงอาจเนื่องมาจากขนาดของ rt-PA สูงกว่า

นอกจากนี้การวิจัยได้แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาที่เลวและการตาย ได้แก่ การมีระดับความรุนแรงของโรคสมองขาดเลือดสูง (NIHSS >15) และการมีเลือดออกในสมองหลังการรักษา ซึ่งไม่แตกต่างจากการวิจัยอื่นๆ

โดยสรุปผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่ได้รับ rt-PA ทางหลอดเลือดดำมีผลการรักษาที่ดีเป็นจำนวนมาก มีอัตราการตายและอุบัติการณ์ของการเกิดเลือดออกในสมองใกล้เคียงกับการวิจัยอื่น นอกจากนี้ปัจจัยที่มีผลต่อผลการรักษาที่เลวและอัตราการตาย คือ มีระดับความรุนแรงของโรคสมองขาดเลือดสูง (NIHSS >15) และการมีเลือดออกในสมอง ซึ่งไม่แตกต่างจากการวิจัยอื่น

เอกสารอ้างอิง

1. Khor Geok Lin. Cardiovascular epidemiology in the Asia-Pacific region. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 2001;10(2):76-80
2. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333:1581-7.
3. Hacke W, Kaste M, Fieschi C. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995;274:1017-25.
4. Hacke W, Kaste M, Fieschi C. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998;352:1245.
5. Nils Wahlgren, Niaz Ahmed, Antoni Dávalos, Gary A Ford, Martin Grond, Werner Hacke, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007;369(9558):275-82. *Stroke. N Engl J Med* 2008;359: 1317-29.
6. Glenn D. Grahm. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. *Stroke* 2003;34(12):2847-50.
7. Pornpatr A. Dharmasaroja, Permphan Dharmasaroja, Sombat Muengtawepongsa. Outcomes of Thai patients with acute ischemic stroke after intravenous thrombolysis. *J Neurol Sci* 2011;300(1-2):74-8.
8. David J. Gladstone,†Sandra E. Black. Update on intravenous tissue plasminogen activator for acute stroke: from clinical trials to clinical practice. *CMAJ*. 2001; 165:311-7.
9. Albers GW, Bates VE, Clark. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA* 2000;283:1145-50.
10. Hill MD, Buchan AM. Methodology for the canadian activase for stroke effectiveness study (cases): cases investigators. *Can J Neurol Sci* 2001;28:232-8.
11. Grond M, Stenzel C, Schmulling S, Rudolf J, Neveling M, Lechleuthner A, et al. Early intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in a community-based approach. *Stroke* 1998;29:1544-9.
12. Nijasri C. Suwanwela, Kammant Phanthumchinda, Yuttachai Likitjaroen. Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke in Asia: The first prospective evaluation. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2006;108:549-52.
13. Dharmasaroja PA, Muengtawepongsa S. Intravenous thrombolysis in Thai patients with acute ischemic stroke: role of aging. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases*. 2013;22(3):227-31.
14. Nakagawara J, Minematsu K. Thrombolysis with 0.6 mg/

kg intravenous alteplase for acute ischemic stroke in routine clinical practice. The Japan post-Marketing Alteplase Registration Study (J-MARS). *Stroke* 2010; 41:1984-9.

15. Edward C. Jauch, Harold P. Adams. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2013;44:870-947.

Journal club

Duration of Antibiotic Treatment in Community-Acquired Pneumonia A Multicenter Randomized Clinical Trial

Ane Uranga, MD; Pedro P. España, MD; Amaia Bilbao, MSc, PhD; Jose María Quintana, MD, PhD;
Ignacio Arriaga, MD; Maider Intxausti, MD; Jose Luis Lobo, MD, PhD; Laura Tomás, MD; Jesus Camino, MD;
Juan Nuñez, MD; Alberto Capelastegui, MD, PhD

IMPORTANCE

The optimal duration of antibiotic treatment for community-acquired pneumonia (CAP) has not been well established.

OBJECTIVE

To validate Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society guidelines for duration of antibiotic treatment in hospitalized patients with CAP.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS

This study was a multicenter, noninferiority randomized clinical trial performed at 4 teaching hospitals in Spain from January 1, 2012, through August 31, 2013. A total of 312 hospitalized patients diagnosed as having CAP were studied. Data analysis was performed from January 1, 2014, through February 28, 2015.

INTERVENTIONS

Patients were randomized at day 5 to an intervention or control group. Those in the intervention group were treated with antibiotics for a minimum of 5 days, and the antibiotic treatment was stopped at this point if their body temperature was 37.8°C or less for 48 hours and they had no more than 1 CAP-associated sign of clinical instability. Duration of antibiotic treatment in the control group was determined by physicians.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES

Clinical success rate at days 10 and 30 since admission and CAP-related symptoms at days 5 and 10 measured with the 18-item CAP symptom questionnaire score range, 0-90; higher scores indicate more severe symptoms.

RESULTS

Of the 312 patients included, 150 and 162 were randomized to the control and intervention groups, respectively. The mean (SD) age of the patients was 66.2 (17.9) years and 64.7 (18.7) years in the control and intervention groups, respectively. There were 95 men (63.3%) and 55 women (36.7%) in the control group and 101 men (62.3%) and 61 women (37.7%) in the intervention group. In the intent-to-treat analysis, clinical success was 48.6% (71 of 150) in the control group and 56.3% (90 of 162) in the intervention group at day 10 ($P = .18$) and 88.6% (132 of 150) in the control group and 91.9% (147 of 162) in the intervention group at day 30 ($P = .33$). The mean (SD) CAP symptom questionnaire scores were 24.7 (11.4) vs 27.2 (12.5) at day 5 ($P = .10$) and 18.6 (9.0) vs 17.9 (7.6) at day 10 ($P = .69$).

In the per-protocol analysis, clinical success was 50.4% (67 of 137) in the control group and 59.7% (86 of 146) in the intervention group at day 10 ($P = .12$) and 92.7% (126 of 137) in the control group and 94.4% (136 of 146) in the intervention group at day 30 ($P = .54$). The mean (SD) CAP symptom questionnaire scores were 24.3 (11.4) vs 26.6 (12.1) at day 5 ($P = .16$) and 18.1 (8.5) vs 17.6 (7.4) at day 10 ($P = .81$).

CONCLUSIONS AND RELEVANCE

The Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society recommendations for duration of antibiotic treatment based on clinical stability criteria can be safely implemented in hospitalized patients with CAP.

**วิจารณ์การศึกษาและระเบียบวิธีวิจัยโดย นายแพทย์จิตร ลิทธิอมร
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย**

โรคปอดอักเสบจากเชื้อในชุมชน (community-acquired pneumonia, CAP) จะได้รับการรักษาโดยให้ยาปฏิชีวนะเป็นระยะเวลาประมาณ 7-14 วัน ผลการวิจัยที่รายงานในต้นศตวรรษแสดงให้เห็นว่า การให้ยาปฏิชีวนะเพียง 3-5 วัน ในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบจากเชื้อในชุมชน มีผลการรักษาดีเทียบได้หรือไม่^{1,2} Uranga และคณะได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบการให้ยาปฏิชีวนะระยะสั้น เปรียบเทียบกับระยะยาวในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบจากเชื้อในชุมชนที่รับไว้ในโรงพยาบาล³ การศึกษานี้เป็น multi-center randomized clinical ในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย 4 แห่งในประเทศสเปน ที่อนุญาตให้แพทย์ผู้รักษาเลือกยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมเอง และให้ยาที่เลือกไป 5 วัน ในวันที่ 5 ผู้ป่วยจะถูกแบ่งเป็นสองกลุ่ม กลุ่มควบคุมได้ยาปฏิชีวนะตามเดิม ส่วนกลุ่มทดลองจะหยุดยาปฏิชีวนะถ้าผู้ป่วยไม่มีไข้เป็นเวลา 48 ชั่วโมง และไม่มีอาการมากกว่าหนึ่งอาการที่ระบุว่าผู้ป่วยอาจจะยังไม่ปลอดภัย (ได้แก่ ความดันต่ำ ชีพจรเร็ว หายใจหอบ หรือ oxygen saturation ต่ำ) ประมาณร้อยละ 40 ของผู้ป่วยแต่ละกลุ่มมี pneumonia severity index (PSI) scores ระดับ IV ถึง V แสดงว่าผู้ป่วยที่ศึกษาทั้งสองกลุ่มมีอาการรุนแรงพอสมควร ไม่แตกต่างกัน ตัววัดหลักคือ อัตราการเกิดผลดีทางคลินิก (clinical success rate) เมื่อวันที่ 10 และวันที่ 30 หลังรับเข้ารับรักษาในโรงพยาบาล กล่าวคือ มีอาการและอาการแสดงของโรคปอดติดเชื้อดีขึ้น โดยไม่ได้รับยาปฏิชีวนะใด⁴ นอกจากนี้ ยังวัด CAP-related symptoms โดยแบบสอบถามวัดอาการของผู้ป่วยตนเอง เมื่อวันที่ 10 หลังรับรักษาในโรงพยาบาล การวิเคราะห์ข้อมูลแบบ intent-to-treat ซึ่งถือว่าเป็นมาตรฐาน

สำหรับการศึกษา

พบว่าผู้ป่วยจำนวน 312 ราย (150 ราย เป็นกลุ่มควบคุม และ 162 ราย เป็นกลุ่มทดลอง) มีอายุเพศ ความรุนแรงของโรคก่อนรักษา โรคร่วม รวมทั้งประวัติการสูบบุหรี่ ใกล้เคียงกัน แสดงว่า การแบ่งกลุ่มน่าจะไม่มีอคติ พบว่า กลุ่มควบคุมมี clinical success ร้อยละ 48.6 (71 จาก 150 ราย) ส่วนกลุ่มทดลองมี clinical success ร้อยละ 56.3 (90 จาก 162 ราย) เมื่อวันที่ 10 หลังรับเข้ารับรักษาในโรงพยาบาล (P=0.18) ในวันที่ 30 หลังการรับเข้ารับรักษาในโรงพยาบาล clinical success ในกลุ่มควบคุมเป็นร้อยละ 88.6 (132 จาก 150 ราย) และในกลุ่มทดลองเป็นร้อยละ 91.9 (147 จาก 162 ราย) มีค่า P=0.33 ค่าเฉลี่ยและ standard deviation (SD) ของ CAP symptom questionnaire scores ในวันที่ 5 ในกลุ่มควบคุมเป็น 24.7 (11.4) เมื่อเทียบกับค่าเฉลี่ย 27.2 (12.5) ของกลุ่มทดลอง (P=0.10) และค่าเฉลี่ยและ SD ของ CAP symptom questionnaire scores ในวันที่ 10 เท่ากับ 18.6 (9.0) ในกลุ่มควบคุม เทียบกับ 17.9 (7.6) ในกลุ่มทดลอง (P=0.69) เมื่อวิเคราะห์แบบ efficacy trial หรือ เรียกอีกอย่างว่าเป็น per-protocol analysis พบว่า clinical success ในกลุ่มควบคุมเป็นร้อยละ 50.4 (67 จาก 137 ราย) และเป็นร้อยละ 59.7 (86 จาก 146 ราย) ในกลุ่มทดลอง เมื่อวันที่ 10 หลังการรับเข้ารับรักษา หรือ (P=0.12) และพบว่า clinical success ในกลุ่มควบคุมเป็นร้อยละ 92.7 (126 จาก 137 ราย) และเป็นร้อยละ 94.4 (136 จาก 146 ราย) ในกลุ่มทดลอง เมื่อวันที่ 30 หลังรับเข้ารับรักษาในโรงพยาบาล หรือ (P=0.54) และมี CAP symptom questionnaire

score ไม่แตกต่างกันทั้งในวันที่ 5 ($P=0.16$) และวันที่ 10 หลังรับเข้าโรงพยาบาล ($P=0.81$)

ผู้ป่วยในการศึกษาของ Uranga และคณะ มีความรุนแรงของอาการมากกว่าผู้ป่วยในรายงานก่อนหน้านี้^{1,2} การกระจายตัวของอายุ เพศ โรคร่วม และความรุนแรงของโรคปอดอักเสบใกล้เคียงกัน จึงน่าจะสรุปได้ว่า การให้ short-course antibiotics เพียง 5 วัน ไม่ต่างจากการรักษาที่นานกว่านั้น

ข้อน่ากังวลมีอย่างเดียว คือ การศึกษาตั้งใจให้เป็น non-inferiority randomized clinical trial คือ ตั้งใจพิสูจน์ว่า การรักษาระยะสั้น และการรักษาแบบมาตรฐานที่ใช้กันอยู่ ไม่แตกต่างกัน แต่ผู้วิจัยใช้ power แคร์้อยละ 80 ซึ่งน่าจะต่ำเกินไปสำหรับ equivalence study ซึ่งต้องการมี type II error ไม่เกินร้อยละ 10 คือ มี power ไม่น้อยกว่าร้อยละ 90 จึงจะมีจำนวนตัวอย่างเพียงพอพิสูจน์ความไม่แตกต่างกันได้ นอกจากนี้ควรมีการตั้งสมมุติฐานว่า ในทางคลินิก จะยอมให้แตกต่างกันเท่าไรจึงถือว่าไม่ต่างกัน หรือที่เรียกกันว่า chosen margin of inferiority ส่วนใหญ่มักจะยอมให้ clinical risk reduction หรือ clinical risk increase ไม่เกินร้อยละ 5 แต่ในการศึกษาของ Uranga ไม่ได้มีการระบุ chosen margin of inferiority การที่ผลการวิเคราะห์ทางสถิติว่าไม่ต่างกันนั้น อาจจะเป็นเพราะจำนวนตัวอย่างน้อยไปที่จะพิสูจน์ว่า ไม่แตกต่างกัน

เอกสารอ้างอิง

1. el Moussaoui R, deBorgie CA, vanden Broek P, et al. Effectiveness of discontinuing antibiotic Treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomized, double blind study. *BMJ*. 2006;332(7554):1355.
2. Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP, et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis* 2003; 37(6):752-60.
3. Uranga A, España PP, Bilbao A, et al. Duration of antibiotic treatment in community-acquired pneumonia: a multicenter randomized clinical trial [published online July 25, 2016]. *JAMA Internal Med* doi:10.1001/jamainternmed.2016.3633.
4. 23. Chow AW, Hall CB, Klein JO, Kammer RB, Meyer RD, Remington JS. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 1992;15(suppl1):S62-S88.
5. Lamping DL, Schroter S, Marquis P, Marrel A, Duprat-Lomon I, Sagnier PP. The community acquired pneumonia symptom questionnaire: a new, patient-based outcome measure to evaluate symptoms in patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 2002;122(3):920-9.
6. Snapinn, SM (2000). "Noninferiority trials". *Current controlled trials in cardiovascular medicine* 1(1):19-21. doi:10.1186/cvm-1-1-019. PMC 59590. PMID 11714400.

วิจารณ์การศึกษาและระเบียบวิธีวิจัยโดย นายแพทย์จักษพัฒน์ วนิชานันท์
สาขาโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โรคปอดอักเสบ (pneumonia) เป็นโรคติดเชื้อที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ โดยจากข้อมูลเฝ้าระวังโรคของกระทรวงสาธารณสุขตั้งแต่เดือนมกราคมถึงตุลาคม พ.ศ. 2559 นั้นพบว่ามีอัตราป่วย 300.87 และอัตราตาย 0.45 ต่อแสนประชากรตามลำดับ¹ ชนิดของโรคปอดอักเสบสามารถจำแนกได้หลายแบบ แต่ในปัจจุบันนิยมจำแนกตามสภาพแวดล้อมที่เกิด โดยแบ่งเป็นโรคปอดอักเสบในชุมชน (community-acquired pneumonia, CAP) ซึ่งพบได้บ่อยกว่า และปอดอักเสบในสถานพยาบาล (health care-associated pneumonia) ถึงแม้ว่าจะมีแนวทางการรักษา CAP ใช้กันอย่างแพร่หลายโดยเฉพาะจากสมาคมโรคติดเชื้อและสมาคมโรคทรวงอกแห่งสหรัฐอเมริกา (IDSA/ATS) ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2550 ซึ่งระบุเกี่ยวกับระยะเวลาในการให้ยาปฏิชีวนะว่าผู้ป่วยควรจะได้รับ การรักษาอย่างน้อย 5 วัน จนกระทั่งไม่มีไข้อย่างน้อย 48 ชั่วโมง และมี CAP-associated instability criteria ไม่เกิน 1 อย่าง² อย่างไรก็ตาม คำแนะนำดังกล่าวอ้างอิงมาจากคำแนะนำของผู้เชี่ยวชาญและยังไม่มีหลักฐานระดับสูงมาสนับสนุน

Uranga และคณะจึงได้ทำการศึกษาแบบ multicenter randomized โดยเทียบระหว่างกลุ่มที่หยุดยาปฏิชีวนะที่ 5 วันและมีลักษณะทางคลินิกตรงตาม guideline ของ IDSA/ATS กับกลุ่มที่ให้มากกว่า 5 วันโดยระยะเวลาเป็นไปตามการตัดสินใจของแพทย์ผู้ทำการรักษา (median = 10 วัน)³ ซึ่งมีผู้ป่วยเข้าร่วม 150 และ 162 ราย ในแต่ละกลุ่มตามลำดับ ข้อมูลพื้นฐานของทั้ง 2 กลุ่มการศึกษาไม่มีความแตกต่างกันรวมถึง comorbidity ของผู้ป่วย severity ของโรคและชนิดของยาปฏิชีวนะที่ใช้ ซึ่ง

เป็นที่น่าสนใจว่าการศึกษานี้ได้มีการสุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะปอดอักเสบติดเชื้อในชุมชนแบบรุนแรง (PSI IV ถึง V) เข้ามาถึงเกือบร้อยละ 40 นอกจากนี้ยาที่ใช้รักษาเป็น fluoroquinolones มากถึงร้อยละ 80 ในขณะที่ beta-lactam ร่วมกับ macrolide มีใช้เพียงไม่ถึงร้อยละ 10 ของผู้ป่วยทั้งหมดเท่านั้น

สำหรับผลการศึกษาลึกมีการประเมิน clinical success ที่ 10 และ 30 วันหลังการรักษา โดยแพทย์ผู้ทำการรักษาและอาการของโรคปอดอักเสบที่ 5 และ 10 วันหลังการรักษาจากแบบสอบถามโดยผู้ป่วย (18-item CAP symptom questionnaire) ซึ่งหลังจากนำผลการศึกษามาวิเคราะห์ทางสถิติแบบ non-inferiority พบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ให้ยาปฏิชีวนะ 5 วันและกลุ่มที่ให้มากกว่า 5 วันและผลดังกล่าวยังคงไม่มีความแตกต่างเมื่อแยกวิเคราะห์ตามความรุนแรงหรือประเภทของยาปฏิชีวนะที่ใช้ นอกจากนี้การวิเคราะห์ผลการศึกษารองบ่งชี้ว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ให้ยาปฏิชีวนะ 5 วันมีอัตราการนอนโรงพยาบาลสั้นกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.02$) ซึ่งอาจอธิบายได้จากการที่กลุ่มดังกล่าวได้รับการโทรศัพท์เพื่อติดตามอาการจากคณะผู้ทำวิจัยมากกว่าจึงทำให้มีการได้รับข้อมูลอย่างใกล้ชิดและสามารถหลีกเลี่ยงการกลับไปโรงพยาบาลได้

กล่าวโดยสรุปผลการศึกษาจากงานวิจัยดังกล่าวเป็นหลักฐานที่ดีในการสนับสนุนการใช้ยาปฏิชีวนะแบบระยะสั้น 5 วัน (short course) ในการรักษา CAP ตามคำแนะนำของ IDSA/ATS โดยแสดงให้เห็นว่าผลการรักษาไม่ได้ด้อยไปกว่าการรักษาที่นานกว่า 5 วัน ซึ่งการนำหลักนี้มาใช้ในเวช-

ปฏิบัติอาจมีข้อดี ได้แก่ ช่วยลดอัตราเชื้อดื้อยา ผลข้างเคียงจากยาปฏิชีวนะ ตลอดจนค่าใช้จ่ายในการรักษาอีกด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Division of Disease Control, Ministry of Public Health, Thailand. Annual epidemiological surveillance report (AESR) [Internet]. 2016 [cited 2016 Oct 29]. Available from: <http://www.boe.moph.go.th/>
2. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis* 2007;44: S27-72.
3. Uranga A, España PP, Bilbao A, et al. Duration of Antibiotic Treatment in Community-Acquired Pneumonia: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *JAMA Inter Med* 2016;176 (9):1257-65.

Clinicopathological conference

ปวีณา สุสันฐิตพงษ์*
มนตร์รวี ทุมโมยิต**
วิภาวี กิตติโกวิท***
เดลินัสศักดิ์ กาญจนบุษย์*

* สาขาวิชาโรคไต
ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
** ภาควิหารังสีวิทยา
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
สภากาชาดไทย
*** ภาควิชาพยาธิวิทยา
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 56 ปี อาชีพข้าราชการ ภูมิลำเนา และที่อยู่ปัจจุบันกรุงเทพมหานคร ศาสนาพุทธ รับไว้ในโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ เป็นครั้งแรก

CC: ขาทั้งสองข้างบวมนาน 3 เดือน

PI: 6 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล สังเกตว่ามีอาการเหนื่อยเวลา ออกแรงทำงานง่ายกว่าปกติ ไม่มีแน่นหน้าอก นอนราบได้ ไม่มีอาการ ลูกมาเหนื่อยหอบกลางคืน ไม่ไอ ไม่มีปัสสาวะบ่อยกลางคืน ไม่มีไข้ ไป ตรวจโรงพยาบาลเอกชน แพทย์แจ้งว่าเป็นความดันโลหิตสูง ไม่ได้ ตรวจเลือด ได้ยาลดความดันและยาขับปัสสาวะยังมีอาการเหนื่อยอยู่ พอ ๆ เดิม

5 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล สังเกตว่ามีอาการหลังเท้าบวมทั้ง 2 ข้าง นอนราบเวลาตื่นนอนตอนเช้า ปัสสาวะเป็นฟองมาก ราด น้ำหลายรอบ จึงจะหมดฟอง

4 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล สังเกตว่ามีอัมตะบวม

3 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล สังเกตว่ามีท้องโตมากขึ้น น้ำหนักตัวมากขึ้นแต่ไม่ได้ชั่งน้ำหนัก ยังคงมีอาการเหนื่อยง่ายมากขึ้น เล็กน้อย ไม่มีปัสสาวะแดงหรือดำ อาการบวมเป็นมากขึ้นเรื่อย ๆ ไปที่ โรงพยาบาลเอกชนอีกแห่งหนึ่งพบความดันโลหิตสูง BP แขนซ้าย 190/100 มม.ปรอท และตรวจเลือดเบื้องต้นพบ BUN 16 มก./ดล. Cr 1.3 มก./ดล. UA: sp.gr 1.015, pH 6.0, protein 4+, glucose: negative, RBC 10-20 cell/high-power field (HPF), WBC 3-5 cell/HPF

ได้รับ amlodipine และ furosemide

1 เดือนก่อนมาโรงพยาบาลมีอาการบวมทั้งร่างกายมากขึ้น เรื่อย ๆ นอนราบมากโดยเฉพาะช่วงเช้า ไปตรวจที่โรงพยาบาล เอกชนพบว่าความดันโลหิตสูง BP แขนซ้าย 200/100 มม.ปรอท และ ตรวจเลือดเพิ่มเติม ผลดังนี้

Investigations

CBC: hemoglobin (Hb) 9 g/dL, (MCV 71 fL, RDW 17.6%), white blood cell (WBC) 11,000/ μ L (N 55%, L 25%,

M 8%, E 10%), platelet 260,000/ μ L, PT 12.7/12 วินาที PTT 25/27 วินาที, INR 1.0

BUN 23 mg/dL, Cr 1.8 mg/dL, Na 140 mmol/L, K 3.5 mmol/L, Cl 100 mmol/L, HCO_3 29 mmol/L

UA: sp.gr 1.010, pH 6.0, protein 4+, glucose: negative, RBC 10-20 cell/HPF, WBC 2-3 cell/HPF

24 hour urine: protein 2,647 mg/g ของ creatinine

TB 0.24 mg/dL, DB 0.12 mg/dL, AST 17 U/L, ALT 24 U/L, ALP 166 U/L, albumin 3.1 g/dL, globulin 3.7 g/dL, FBG 90 mg/dL, cholesterol 151 mg/dL, HDL 32 mg/dL, triglyceride 80 mg/dL, LDL 84 mg/dL

FT4 1.3 ng/dL (0.8-1.8), FT3 2.2 pg/dL (1.6-4.0), TSH 3.55 uIU/mL (0.3-4.1)

AntiHIV: negative, HBsAg: negative, antiHBs: positive, antiHBc: positive, antiHCV: negative

Social history

Social alcohol drinking, no smoking

Physical examination

GA: a middle age Thai male with good consciousness and well cooperative, Ht 167 cm BW 65 kg, BMI 23 kg/m²

Vital signs: BP 4 extrimities

Upper extrimities right 220/100 mmHg/left 210/110 mmHg

Lower extrimities right 250/110 mmHg/left 260/110 mmHg

RR: 18/min, HR 66/min, BT 36°C

Skin: normal skin turgor, no discoid/malar rash, no significant rash, no clubbing finger/toe, normal nail appearance, no sign of chronic liver disease

HEENT: mildly pale conjunctivae, anicteric sclerae, no OC nor OHL, eye ground: normal arterial appearance, A: V ratio=2: 3, no hard exudate, no hemorrhage, no papille-dema, positive retinal venous pulsation

LN: no cervical, axillary, epitrochlear or groin lymph node enlargement

Breast: no mass

CVS: neck vein 3 cm above sternal angle, apical impulse at 5th ICS, MCL, no heave, no thrill, normal S1S2

Abdomen: not distended, no superficial vein dilatation, liver span 8 cm, liver and spleen cannot be palpated, shifting dullness positive, no fluid thrill, no caput medusae, normoactive bowel sound

PR: no mass, no melena

External genitalia: moderate scrotal swelling

Musculoskeletal system: pitting edema 3+ both legs up to knees, no Raynaud phenomenon

Neurological exam: grossly intact

Labolatory investigations

Hb 9 g/dL (MCV 71 fL, MCH 24 pg, MCHC 33 g/dL, RDW 16.%), WBC 10,000/ μ L (N 58%, L 20%, M 6%, E 9%, B 0.5%),

platelet 250,000/ μ L, PT 11.8/12 วินาที PTT 26/27 วินาที INR 0.99

UA: sp.gr 1.010, pH 6.0, protein 4+, glucose: negative, RBC 20-30 cells/HPF, WBC 2-3 cells/HPF

24-hour urine: protein ที่ 1 เดือนก่อน และแรกจับ = 2,647 และ 12,740 mg/g ของ creatinine

BUN 36 mg/dL, Cr 2.3 mg/dL, Na 138 mmol/L, K 3.6 mmol/L, Cl 103 mmol/L, HCO₃ 27 mmol/L

TB 0.44 mg/dL, DB 0.20 mg/dL, AST 18 U/L, ALT 25 U/L, ALP 155 U/L, albumin 3.0 g/dL, globulin 3.5 g/dL

Ferritin 478.8 ng/mL (12-150), serum iron 80 microgram/dL (65-176), TIBC 288 g/dL (262-474), LDH 250 U/L

FT4 1.3 ng/dL (0.8-1.8), FT3 2.2 pg/dL (1.6-4.0), TSH 3.55 uIU/mL (0.3-4.1)

AntiHIV: negative, HBsAg: negative, antiHBs: positive, antiHbC: positive, antiHCV: negative VDRL: non-reactive

Coombs' test: DCT negative, ICT negative

ANA <1: 80 antidsDNA negative, antiSm negative

CH50 25% (100%), C3 0.3 g/dL (0.9-1.8), C4 0.56 g/dL (0.1-0.4)

Rheumatoid factor <9.94 IU/mL, cryoglobulin: positive

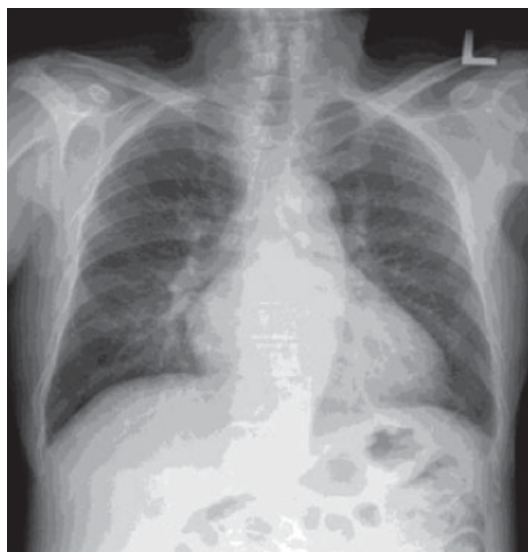
Serum electrophoresis: polyclonal gammopathy: dark band in gamma globulin zone 19.4% (11.1-19%)

Immunofixation: serum free light chain

kappa 66 mg/L (3.5-19.4), lambda 52.7 mg/L (5.7-27)

ASO 21 IU/mL (negative), anti-DNaseB 148 U/mL (negative)

Chest radiogram



Ultrasound KUB

Normal size of both kidneys: right 10.5x5.6 cm and left 11x5.3 cm; diffusely increased parenchymal echogenicity of both kidneys are noted. There are double caliceal system of right kidney, no hydronephrosis. Prostate gland is measures about 14 mL. There is moderate amount of intraabominal free fluid.

1. What are the diagnostic investigations leading to final diagnosis?
2. What is the most likely diagnosis?

การอภิปราย

รศ.ดร.พญ.ปวีณา สุสัณฐิตพงษ์ (อายุรแพทย์โรคไต)

สรุปปัญหาในผู้ป่วยรายนี้

จากประวัติ

1. Dyspnea (functional class II)
2. Hypertension
3. Generalized edema
4. Weight gain
5. Foamy urine

จากตรวจร่างกาย

1. Severe hypertension with non-significant difference between 4 extremities
2. Paleness
3. Positive retinal venous pulsation
4. Ascites without sign of chronic liver disease
5. Moderate scrotal swelling
6. Moderate pitting edema

ปัญหาเรื่องเหนื่อยในผู้ป่วยรายนี้ คิดถึงเหตุจาก metabolic cause เนื่องจากตรวจร่างกายไม่พบความผิดปกติทั้งทาง cardiovascular หรือ pulmonary system ร่วมกับตรวจร่างกายพบ pale conjunctive จึงคิดถึงสาเหตุเหนื่อยจาก anemia มากที่สุด ซึ่งเมื่อดูจาก CBC พบว่ามี low MCV with wide RDW โดยที่ transferrin saturation ปกติ คิดถึง anemia of inflammation มากที่สุด

ปัญหาหลักลำดับถัดมา ได้แก่ severe hypertension ที่ตรวจพบครั้งแรก และไม่มีอาการแสดงที่เข้าได้กับ chronic hypertension ร่วมกัน ไม่มีความแตกต่างกัน 4 extremities ร่วมกับไม่มีประวัติ fluctuation ของ BP ดังนั้นคิดถึงเหตุ secondary hypertension จาก renal disease มาก

ที่สุด ร่วมกับมีอาการสับสน คือ generalized edema ซึ่งคิดถึงเหตุจาก renal disease เช่นกัน โดยอาจเป็นได้ทั้งจาก renal insufficiency หรือ glomerular disease ไม่ว่าจะเป็น nephritis หรือ nephrotic syndrome เมื่อประกอบกับประวัติ ปัสสาวะเป็นฟองร่วมกับน้ำหนักมากขึ้นทำให้สับสน renal disease มากขึ้น ซึ่งในที่นี้คิดถึง glomerular disease กลุ่ม nephritonephrotic syndrome เนื่องจากมี nephrotic-range proteinuria ร่วมกับ HT และ GFR ที่ลดลง โดยลักษณะ injury เข้าได้กับกลุ่ม membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) มากที่สุด โดย differential diagnosis อื่นๆ ได้แก่ deposition disease กลุ่ม light chain deposition disease, fibrillary glomerulonephritis และ immunotactoid glomerulonephritis ซึ่งสามารถให้ clinical แบบ nephritonephrotic ได้เช่นกัน นอกจากนี้ อาจจะต้องคิดถึงกลุ่ม acute kidney injury (AKI) หรือ AKI on top chronic kidney disease (CKD) ไว้ด้วย เนื่องจากเป็นเหตุที่สามารถแก้ไขได้ไม่ว่าจะเป็น pre-renal, renal cause (progressive glomerular disease หรือ renal vein thrombosis) และ post-renal ด้วย แต่จากผล ultrasound ไม่พบ hydronephrosis จึงสามารถตัดสาเหตุจาก post-renal ได้

จาก lab investigation พบ rheumatoid factor (RF) negative และไม่พบลักษณะของ monoclonal gammopathy ร่วมกับ free light chain kappa : lambda ratio ปกติ ดังนั้นสาเหตุกลุ่ม nephritonephrotic syndrome จึงคิดถึงกลุ่ม fibrillary glomerulonephritis มากที่สุด

สำหรับสาเหตุเรื่อง glomerular filtration rate (GFR) ที่ลดลงนั้นคิดถึงเหตุจาก glomerular disease ที่ไม่ได้รับการรักษาามากที่สุด เนื่องจากอาการโดยรวมไปด้วยกันกับ proteinuria ที่เป็น

มากขึ้นจาก 2.64 เป็น 12.7 ก./วัน

การสืบค้นทางห้องปฏิบัติการในลำดับถัดไปที่จะนำไปสู่การวินิจฉัยโรค ได้แก่ kidney biopsy เพื่อดู immunofluorescence ร่วมกับดู electron microscope เพื่อดู fibrils deposition

ผศ.พญ.มนตรีวี ทุมโฆษิต (รังสีแพทย์)

จาก chest X-ray พบมีลักษณะ mild cardiomegaly และ mild pulmonary congestion

จาก ultrasound doppler ของ renal artery พบขนาดไตปกติ และไม่พบ hydronephrosis แต่พบ mild increase parenchymal echogenicity ซึ่งบอกลถึง renal parenchymal disease ร่วมกับพบ ascites เล็กน้อย ในส่วน renal artery นั้นไม่พบลักษณะของ renal artery stenosis และ renal vein ปกติดี

รศ.นพ.เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์ (อายุรแพทย์โรคไต)

ในผู้ป่วยรายนี้ปัญหาเด่น คือ มี generalized edema ร่วมกับ hypertension ที่ไม่มีลักษณะ chronicity จากการตรวจตา และตามาด้วยอาการอื่นๆ จากอาการโดยรวมมีลักษณะเป็น nephritonephrotic แต่มีลักษณะเด่นไปทาง nephritis มากกว่า เนื่องจากมี rising ของ creatinine และ hypertension ที่คุมยาก cardiomegaly และมี pulmonary congestion ซึ่งเป็นลักษณะของ intravascular volume overload ดังนั้นในผู้ป่วยรายนี้อาการเด่นจึงเป็น nephritic syndrome ร่วมกับ nephrotic-range proteinuria ซึ่งเป็นมา 6 เดือน เข้าได้กับ chronic glomerulonephritis ซึ่งมีสาเหตุจาก immune complex, anti glomerular basement membrane (GBM), pauci immune และกลุ่ม mimicker แต่กลุ่ม anti GBM ไม่มีความเป็น

chronic ดังนั้นจึงเหลือกลุ่มโรค 3 กลุ่มซึ่งกลุ่มที่มี massive proteinuria ได้แก่ immune complex mediated glomerulonephritis

ลำดับถัดมาแยกจาก complement ในผู้ป่วยรายนี้มี low C3 ซึ่งพบได้ใน dense deposit disease, C3 glomerulonephritis, infection-mediated glomerulonephritis และกลุ่ม mimicker บางชนิด ได้แก่ thrombotic thrombocytopenic (TTP), hemolytic uremic syndrome (HUS), fibrillary immunotactoid glomerulonephritis

และเมื่อพิจารณาภาพรวมในผู้ป่วยรายนี้ที่มี anemia, eosinophilia และ hypertension ที่คุมยากซึ่งอาจบอกลถึงว่าตัวโรคมีความผิดปกติที่ vascular ร่วมด้วย ดังนั้นโรคที่อาจเป็นไปได้ในผู้ป่วยรายนี้ ได้แก่ กลุ่ม amyloidosis บางกลุ่ม natural killer (NK) T-cell lymphoma และ fibrillary immunotactoid glomerulonephritis

ผศ.พญ.วิภาวี กิตติโกวิท (พยาธิแพทย์)

Kidney biopsy 2 cores ได้ 21 glomeruli เห็นลักษณะ lobular appearance เด่น และมี acellular material ใน mesangial area ซึ่งพบได้ใน diabetic nephropathy, amyloidosis, light chain deposition disease (LCDD), heavy chain deposition disease (HCDD) และ chronic MPGN

จากการย้อมพิเศษพบว่าติด periodic acid-Schiff (PAS) เป็นสี magenta stain และย้อมไม่ติด silver stain ในบริเวณของ matrix ที่เพิ่มขึ้นทำให้สามารถตัด diabetic nephropathy ออกไปได้ และลักษณะพิเศษในผู้ป่วยรายนี้ คือ ย้อมติด masson สีแดงบริเวณ matrix ที่เพิ่มขึ้นใน mesangium และย้อม congo red negative รวมทั้ง ย้อม immunofluorescence negative

จาก electron microscopy พบ electron

dense material deposition ใน mesangium โดย
ลักษณะไม่เห็นเป็น fibril ชัดเจน เห็นเป็นลักษณะ
granular มากกว่า

โดยสรุปในผู้ป่วยรายนี้จากผล kidney
biopsy เข้าได้กับ fibronectin glomerulopathy
มากที่สุด

ตารางแสดงการย้อมสีและการใช้กล้องจุลทรรศน์เทคนิคต่างๆ ในการ
แยก deposition glomerulonephritis

Stain	DN	Amyloid	Fibrillary	Fibronectin	Immuno tactoid	ผู้ป่วยรายนี้
PAS	+	-	+	+	+	+
Masson	Blue	Metachro matia	Blue	Fuchsi philic	Blue	Fuchsi philic
Jones	+	Feathery	-	-	-	-
Congo red	-	+	-	-	-	-
IF	-	-	Ig 64, Ig 61, K, L	-	IgG	-
EM fibril (นาโนเมตร)	-	9-11	18-22	10-16	30-40	14-16

PAS: periodic acid-Schiff, IF: immunofluorescent, EM: electron micro-
scopy, K: kappa, L: lambda, DN: diabetic nephropathy

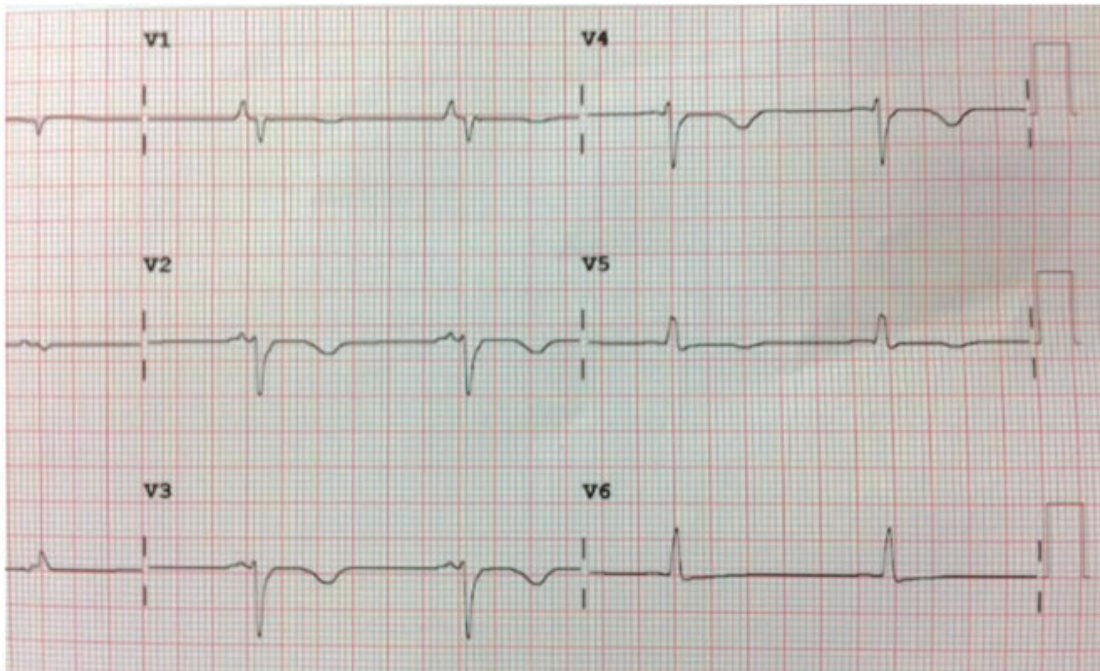
เอกสารอ้างอิง

1. Up To Date 2015
2. Dacie and Lewis Practical haematology, 10th edition
Churchill Livingstone, Philadelphia, 2006
3. Alpers CE, Kowalewska J. Fibrillary glomerulonephritis
and immunotactoid glomerulopathy. J Am Soc Nephrol.
2008;19:34-7.
4. JOH, K. (2007), Pathology of glomerular deposition
diseases and fibrillary glomerulopathies associated with
paraproteinemia and haematopoietic disorder. Nephrology,
12:S21-4.

EKG quiz

รณพิชัย โชคสุวัฒน์สกุล*

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 25 ปี มาด้วยขาบวมอ่อนเพลีย EKG เป็นดังรูป



รูปที่ 1. แสดง EKG ของผู้ป่วย

คำถาม

1. พยาธิสภาพของการเต้นหัวใจแบบที่เห็นใน EKG อยู่ตรงตำแหน่งไหน (ระหว่าง SA node กับ AV node)
2. จำเป็นต้องได้รับการใส่ permanent pacemaker หรือไม่ ใช้ปัจจัยอะไรเป็นตัวกำหนด

ดูเฉลยหน้าถัดไป

*สาขาวิชาโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

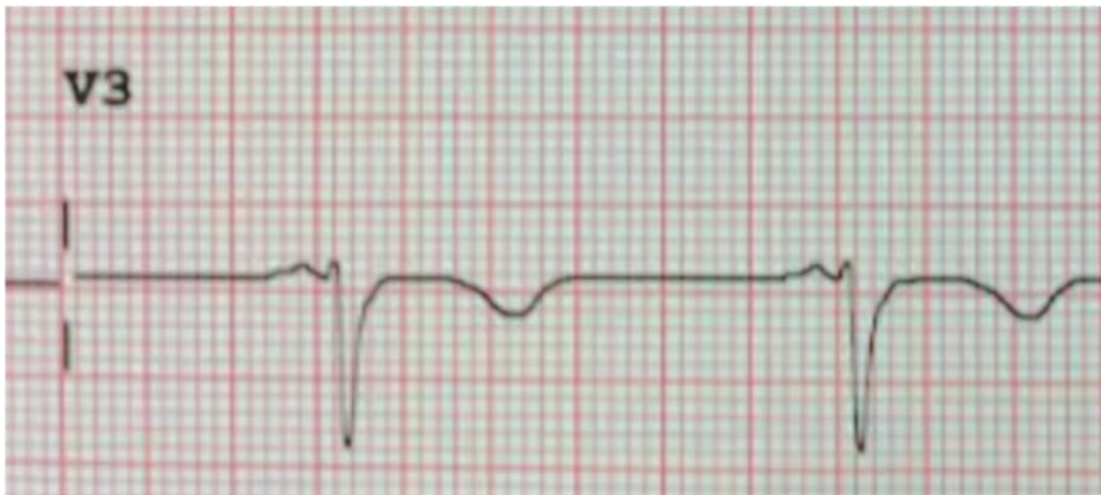
เฉลย

ในกรณีนี้จะขออนุญาตเฉลยล่วงหน้าว่า P wave ที่เห็นนั้นเป็น P wave (sinus: positive in inferior leads) เนื่องจากไม่ได้ให้ limb leads มา แต่จะชี้ให้เห็นว่า P wave อันนี้ที่นำหน้า QRS complex นั้น สั้นกว่าปกติที่เราเห็น PR interval ทั่วไป คือ จะอยู่ที่ประมาณ 0.12-0.2 วินาที (รูปที่ 1 และ 2) เวลาเจอแบบนี้เราต้องคิดได้สองกรณี คือ sinus bradycardia with short PR interval หรือ sinus bradycardia with isorhythmia AV dissociation

ตำแหน่งที่เส้นทึบชี้จะแสดงให้เห็นว่า PR นั้นสั้นเกินไป สิ่งที่ต้องทำในผู้ป่วยรายนี้ คือ run long EKG strip เพื่อหาความสัมพันธ์ของ PR interval สรุปว่ารายนี้ PR interval มีภาวะที่เรียกว่า too short too conduct (PR 0.1 วินาที) บ่งบอกว่า sinus bradycardia with junctional escape rhythm โดย junctional escape rhythm นั้นมีอัตราที่ใกล้เคียงกับ sinus rate

เหตุผลที่เราต้องแยกภาวะหัวใจเต้นช้าว่าเป็นปัญหาของ sinus node หรือ AV node (พวกหลังมักมาด้วย AV block: PR prolongation) เพราะการทำนายโรคนั้นแตกต่างกันอย่างสิ้นเชิง พวกกลุ่มที่เป็น sinus node นั้นจะให้ permanent pacemaker เมื่อมีอาการเท่านั้น ในขณะที่ถ้าเป็น AV node disease ที่เป็น Mobitz II second-degree AV block ขึ้นไปที่ไม่มีสาเหตุที่ reversible เราจะใส่ permanent pacemaker ถึงแม้ผู้ป่วยไม่มีอาการก็ตาม

สรุปในผู้ป่วยรายนี้ข้อมูลที่ต้องได้เพิ่มเติมจากผู้ป่วย คือ ต้องถามว่ามีอาการจากภาวะ sinus bradycardia หรือไม่ ถ้ายังไม่มีอาการเหนื่อย อ่อนเพลีย หรือหมดสติ ก็อาจจะสามารถติดตามดูอาการไปก่อนได้



รูปที่ 2.

Spot diagnosis

พลากร พนารัตน์*

ผู้ป่วยรายที่ 1

ผู้ป่วยชายพม่า อายุ 34 ปี อาชีพภารโรง มีอาการผื่นขึ้นที่ลำตัวมา 1 วัน โดยก่อนหน้านั้น 1 สัปดาห์มีอาการไข้ร่วมกับตาแดง เจ็บคอ และปวดเมื่อยตามตัว แล้วจึงเริ่มมีผื่นขึ้น เริ่มที่หน้าลงมาคอและลำตัว ไปจนถึงแขนขาใน 1 วัน ไม่คัน ไม่มีไอหรือคัดจมูกน้ำมูกไหล ไม่เคยมีผื่นเช่นนี้มาก่อน

ประวัติอดีต

ปฏิเสธโรคประจำตัว ไม่เคยไปตรวจที่โรงพยาบาล

ตรวจร่างกาย

ผื่นและรอยโรคในปาก ดังรูป (แสดงที่บริเวณแขน แต่พบผื่นลักษณะนี้ที่ลำตัวและขาด้วย)

Injected conjunctivae, multiple subcentimeter cervical lymphadenopathy



จงให้การวินิจฉัย

ดูเฉลยหน้า 213

*สาขาโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้ป่วยรายที่ 2

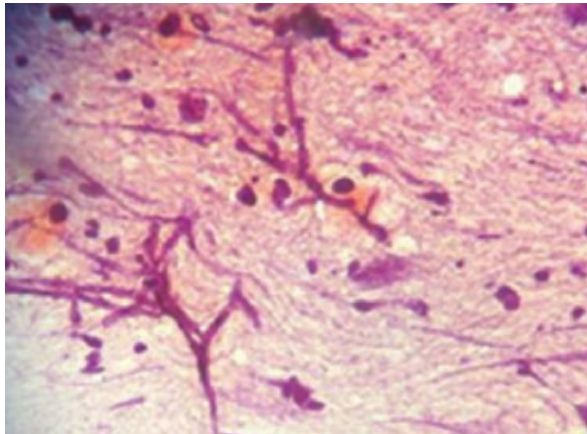
ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 80 ปี เกษียณแล้ว มาโรงพยาบาลด้วยอาการคล้ำใต้ก้นบริเวณฝ่ามือข้างซ้าย มา 4 สัปดาห์โดยที่ไม่มีอาการปวดใดๆ ก้อนโตขึ้นเรื่อยๆ จาก 0.5 ซม. เป็น 1.5 ซม. ในเวลา 1 เดือน จึงมาตรวจ ไม่มีไข้ ไม่มีอ่อนเพลีย น้ำหนักลด ปฏิเสธประวัติ trauma

ประวัติอดีต

1. ESRD on regular hemodialysis 2 ครั้ง/สัปดาห์
2. DM type 2 fair control, hypertension

ตรวจร่างกาย

Subcutaneous nodule with cystic consistency ขนาด 1.5 ซม. ที่ฝ่ามือข้างซ้าย ไม่มี sinus tract ไม่มี sign ของ inflammation หลังจากได้ทำ biopsy ได้นำ cystic content มาข้อมสีแกรม และ KOH preparation ได้ดังรูป



เฉลยผู้ป่วยรายที่ 1

ผู้ป่วยมาด้วยอาการไอออกผื่น โดยมี prodromal symptoms นำมาก่อนผื่นขึ้น ได้แก่ ไข้ ปวดเมื่อยตามตัว และตาแดง (conjunctivitis) จากรูป ผื่น (exanthem) เป็นลักษณะ generalized erythematous maculopapular rash ซึ่งเริ่มจากที่หน้าลามมายังลำตัวและแขนขาตามลำดับ และมีรอยโรคในปาก (enanthem) เป็น multiple whitish papules on buccal mucosa เรียกว่า Koplik spot ซึ่งเป็น pathognomonic sign เข้าได้กับโรคหัด (measles)

Measles เกิดจากเชื้อ Measles virus จัดอยู่ใน genus *Morbillivirus* และ family Paramyxoviridae โครงสร้างทางพันธุกรรมเป็น single-stranded, enveloped RNA virus มีเพียง 1 serotype มีเฉพาะมนุษย์เป็น natural host แพร่กระจายไปยังผู้อื่นได้ง่ายทาง direct contact กับ droplets หรือทาง airborne จากการจาม ไอของผู้ป่วย เชื้อไวรัสเมื่อออกจากร่างกายแล้วยังสามารถอยู่ในอากาศได้นานถึง 2 ชั่วโมง

บุคลากรทางการแพทย์จะต้องคิดถึงโรคหัดนี้ในผู้ป่วยไอออกผื่นที่มีลักษณะเข้าได้กับโรค โดยเฉพาะในผู้ที่เดินทางมาจากประเทศที่ไม่ได้มีการฉีดวัคซีน measles หรือชาวต่างด้าวที่อพยพเข้ามา เพื่อจะได้เตรียมการป้องกันสำหรับผู้อื่นที่ยังไม่มีภูมิคุ้มกันต่อเชื้อนี้

การวินิจฉัย สามารถทำได้ทั้งการตรวจหา measles-specific IgG antibody และ measles real-time PCR จาก serum หรือ throat swab ของผู้ป่วย นอกจากนี้ยังต้องตรวจหาไวรัสในผู้ที่อาการหลังสัมผัสใกล้ชิดกับผู้ป่วยด้วย

แม้ว่าโรคนี้จะไม่มีการรักษาที่จำเพาะ แต่เป็นโรคที่ป้องกันได้ด้วยวัคซีน ซึ่งได้มีการกำหนดให้ในเด็กเล็กอย่างชัดเจนพร้อมกับ mumps และ rubella vaccine (MMR) ที่อายุ 9 เดือน และครั้งที่สองเมื่ออายุ 4-6 ปีหรืออย่างน้อย 1 เดือนหลังวัคซีนเข็มแรก ในขณะที่ผู้ใหญ่ควรตรวจว่ามี immunity ต่อ measles หรือไม่ ถ้าไม่มีควรต้องได้รับวัคซีนอย่างน้อย 1 ครั้ง

เฉลยผู้ป่วยรายที่ 2

ลักษณะของเชื้อที่เห็นจากการย้อมสีแกรมพบเป็น Gram-positive hyphae-like organism และถ้าสังเกตุใน KOH preparation จะเห็นว่าเป็น septate hyphae ที่มีสีดำและขอบไม่สม่ำเสมอ มีบางช่วงของ hyphae ที่เป็นกระเปาะออกมา ลักษณะดังกล่าวเข้าได้กับ dematiaceous fungi (black หรือ pigmented mold)

โดยอาการทางคลินิกที่เป็น subcutaneous nodule with cystic content ไม่มีการปวดหรืออักเสบ ไม่มี grain หรือ sinus tract และไม่มี systemic signs and symptoms เข้าได้กับโรค subcutaneous phaeohyphomycosis ซึ่งเป็น form ที่พบได้บ่อยที่สุดสำหรับโรคนี้อ เชื้อก่อโรคที่พบบ่อย ได้แก่ *Alternaria*, *Exophiala*, *Phialophora* เป็นต้น ซึ่งไม่สามารถแยก genus ได้จากการตรวจจาก clinical specimen

ผู้ป่วยได้รับเชื้อมาจากภายนอกผ่านทางผิวหนัง (inoculation) จากการบาดเจ็บแม้เพียงเล็กน้อย จากการโดนไม้ตำหรือสัมผัสพวกพืชผักผ่านทางบาดแผล ซึ่งผู้ป่วยส่วนมากมักจำไม่ได้ มักเกิดกับกลุ่มอาชีพชาวไร่ชาวนสวน รอยโรคจะเกิดบริเวณที่สัมผัสเชื้อ มักเป็น cystic or popular nodule การดำเนินโรคจะเป็นไปอย่างช้าๆ เป็นสัปดาห์ถึงเดือน โดยก่อนจะค่อยๆโตขึ้น มักไม่ปวด และถ้าเกิดในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่องอาจแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น ๆ ได้

การวินิจฉัยสามารถทำได้โดย การย้อมสดจาก clinical specimen หรือ histopathology พบ pigmented mold ลักษณะดังกล่าว ซึ่งสามารถระบุเชื้อก่อโรคถึงระดับ genus ได้โดยการเพาะเชื้อและดูแบบแผนการสร้างสปอร์

การรักษาโดย surgical excision เพียงพอสำหรับกรณี localized lesion ในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันปกติ แต่ในกรณี disseminated form หรือ immunocompromised host อาจต้องพิจารณาให้ systemic antifungal agent ร่วมด้วยเช่น terbinafine หรือยากกลุ่ม azoles

CME credit

การอ่านวารสารจุพาทอายุรศาสตร์ สามารถขอ CME credit ได้ฉบับละ 3 เครดิตชั่วโมง เป็นสื่อ การศึกษาต่อเนื่อง สำหรับแพทย์ กิจกรรมกลุ่มที่ 3 ประเภทที่ 23 (ศึกษาด้วยตนเอง) โดยโครงการการศึกษา ต่อเนื่อง คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตามเกณฑ์ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์ แพทยสภา โดยตอบคำถามข้างล่างนี้ส่งมายัง

นายแพทย์ชัชฎา สวนกระต่าย
วารสารจุพาทอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
กรุงเทพฯ 10330

โดยกรอกชื่อที่อยู่ และเลขที่ไปประกอบวิชาชีพเวชกรรม ภาควิชาอายุรศาสตร์ จะได้รับบันทึก เครดิตให้ท่านโดยสามารถตรวจสอบข้อมูลข่าวสารจากศูนย์การศึกษาต่อเนื่อง <http://www.ccme.or.th> หรือ (02) 9386794 ต่อ 13

คำถาม

1. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับการศึกษาความชุกของ statin-induced rhabdomyolysis ของโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์
 - ก. ศึกษาในปี ค.ศ. 2008-2014
 - ข. มีผู้ป่วย 36,594 ราย
 - ค. มีแนวโน้มการสั่งใช้ statin ลดลงทุกปี
 - ง. เป็นการศึกษาแบบ prospective
 - จ. Statins ที่ศึกษาประกอบด้วย simvastatin, atorvastatin
2. ข้อใดผิด เกี่ยวกับการศึกษาความชุกของ statin-induced rhabdomyolysis ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
 - ก. มีการสั่งใช้ยากลุ่ม statins คิดเป็น 226,653 ราย-ปี
 - ข. ยาที่มีการสั่งใช้มากที่สุด ได้แก่ atorvastatin
 - ค. ผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลและรับไว้ในโรงพยาบาลเนื่องจาก rhabdomyolysis คิดเป็น 1.28 ราย ต่อ 10,000 ราย-ปี
 - ง. Relative risk ของ rhabdomyolysis จากการใช้ statin ร่วมกับ colchicine เท่ากับ 9.05 เมื่อ เทียบกับการใช้ statin ตัวเดียว
 - จ. Relative risk ของ rhabdomyolysis จากการใช้ statin ร่วมกับ cyclosporine มีค่าสูงสุด เมื่อ เทียบกับการใช้ statin ตัวเดียว
3. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับการศึกษาผลของการให้ rt-PA ในผู้ป่วย acute ischemic stroke ของโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์
 - ก. เป็นการศึกษาแบบ prospective

- ข. ศึกษาในปี พ.ศ. 2551-2555
 - ค. ศึกษาในผู้ป่วยที่มาภายใน 4.5 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ
 - ง. ได้รับ rt-PA 912 ราย
 - จ. ติดตามการรักษาไป 6 เดือน
4. ข้อใดผิด เกี่ยวกับการศึกษาผลของการให้ rt-PA ในผู้ป่วย acute ischemic stroke ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- ก. เป็นเพศชาย 104 ราย (ร้อยละ 47.9)
 - ข. ผลการรักษาดีในผู้ป่วย 137 ราย (ร้อยละ 68)
 - ค. มีผู้ป่วยเสียชีวิต 17 ราย (ร้อยละ 8.5)
 - ง. อุบัติการณ์การเกิดเลือดออกในสมองร้อยละ 7.8
 - จ. ปัจจัยเสี่ยงของผลการรักษาที่ไม่ดี ได้แก่ NIHSS >15
5. จากคอลัมน์ Journal club ที่เกี่ยวข้องกับบทเรียนระยะเวลาในการให้ยาปฏิชีวนะใน CAP ข้อใดผิด?
- ก. เป็น multicenter RCT
 - ข. มีการ randomize หลังได้ยาปฏิชีวนะไปแล้ว 5 วัน
 - ค. ผู้ป่วยในการศึกษามี PSI ในระดับ IV และ V ร้อยละ 50
 - ง. การวัดผลปฐมภูมิ (primary outcome) คือ clinical success rate ที่วันที่ 10 และ 30 หลังรักษา
 - จ. มีการวิเคราะห์แบบ ITT
6. ข้อใดไม่ใช่ deposition glomerulonephropathy
- ก. Membranous
 - ข. Fibrillary
 - ค. Fibronectin
 - ง. Immunotactoid
 - จ. Amyloid
7. Glomerulonephritis ไตที่มี low C3 level
- ก. IgA
 - ข. Poststreptococcal
 - ค. Anti-GBM
 - ง. Pauci-immune
 - จ. Henoch-Schonlein purpura
8. กรณีที่มี junctional escape rhythm จากมี sinus bradycardia และมี rate ใกล้เคียงกับ sinus rate เรียกว่าอะไร?
- ก. Isorhythm
 - ข. Accelerated rhythm

- ก. Decelerated rhythm
- ง. Idiorhythm
- จ. Chronorhythm
- 9. ข้อใดเป็น isolation precautions ที่เหมาะสมที่สุดใน Measles
 - ก. Airborne precautions
 - ข. Droplet precautions
 - ค. Contact precautions
 - ง. Standard precautions
- 10. ข้อใดไม่ใช่ dematiaceous fungus
 - ก. *Alternaria*
 - ข. *Fusarium*
 - ค. *Exophiala*
 - ง. *Phialophora*
 - จ. *Cladosporium*

ตอบคำถามวารสารจุฬาอายุรศาสตร์ ปีที่ 29 ฉบับที่ 4 ต.ค.-ธ.ค. 2559 (CME credit 3 เครดิต)

คำตอบ	1.	ก.	ข.	ค.	ง.	จ.	
	2.	ก.	ข.	ค.	ง.	จ.	
	3.	ก.	ข.	ค.	ง.	จ.	
	4.	ก.	ข.	ค.	ง.	จ.	
	5.	ก.	ข.	ค.	ง.	จ.	(เขียนเครื่องหมาย X ในคำตอบที่ถูกต้อง)
	6.	ก.	ข.	ค.	ง.	จ.	
	7.	ก.	ข.	ค.	ง.	จ.	
	8.	ก.	ข.	ค.	ง.	จ.	
	9.	ก.	ข.	ค.	ง.	จ.	
	10.	ก.	ข.	ค.	ง.	จ.	

ชื่อผู้ขอ CME credit.....

ใบประกอบวิชาชีพเวชกรรมเลขที่.....

ที่อยู่.....

.....

ใบสั่งซื้อตำราโครงการตำราอายุรศาสตร์

<p>Clinical Practice Guideline 2011 พิมพ์ครั้งที่ 1 ตุลาคม 2554 ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>ตำราอายุรศาสตร์สำหรับทันตแพทย์ พิมพ์ครั้งที่ 1 มีนาคม 2552 ราคา 350 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>Innovation and Implementation in Medicine พิมพ์ครั้งที่ 1 ตุลาคม 2550 ราคา 150 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>Clinical Practice Guideline 2010 (หมด) พิมพ์ครั้งที่ 1 กุมภาพันธ์ 2553 ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>การสัมภาษณ์ประวัติและตรวจร่างกาย (หมด) พิมพ์ครั้งที่ 12 ธันวาคม 2551 ราคา 350 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>Manual of Medical Investigations พิมพ์ครั้งที่ 1 มิถุนายน 2555 ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>Update in Problem-Based Medical Practices พิมพ์ครั้งที่ 1 ตุลาคม 2548 ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>Maximizing Medical-Care Efficiency พิมพ์ครั้งที่ 1 สิงหาคม 2553 ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p>	<p>A Practical Approach in Internal Medicine พิมพ์ครั้งที่ 1 สิงหาคม 2550 ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>Rational Management in Medical Practice พิมพ์ครั้งที่ 1 มิถุนายน 2549 ราคา 250 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>ตำราอายุรศาสตร์ 1 (หมด) พิมพ์ครั้งที่ 5 มกราคม 2550 ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>ตำราอายุรศาสตร์ 2 (หมด) พิมพ์ครั้งที่ 5 มกราคม 2550 ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>ตำราอายุรศาสตร์ 3 (หมด) พิมพ์ครั้งที่ 5 เมษายน 2550 ราคา 350 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>ตำราอายุรศาสตร์ 4 (หมด) พิมพ์ครั้งที่ 3 มิถุนายน 2550 ราคา 350 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>Manual of Medical Diagnosis พิมพ์ครั้งที่ 1 มิถุนายน 2552 ราคา 150 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>Manual of Medical Therapeutics พิมพ์ครั้งที่ 1 พฤศจิกายน 2553 ราคา 200 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p>
--	--

ทั้งหมด จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

กรุณากำหนดเป็นเช็คส่วนตัวในนาม วารสารจุฬารายรศาสตร์ (เช็คต่างจังหวัด บวกเพิ่มอีก 10 บาท ต่อ 1 เช็ค)

ส่งมาที่ วารสารจุฬารายรศาสตร์
 ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
 1873 ถนนพระราม 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

สถานที่ให้จัดส่ง (โปรดเขียนตัวบรรจงให้ชัดเจน)

ชื่อ

ที่อยู่

.....

.....