

ISSN 0857-5630

ปีที่ 32 ฉบับที่ 3 กรกฎาคม-กันยายน 2562

---

- ผลของแคปซูลเพกาต่อระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอลในผู้ป่วยที่มีระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอลในเลือดสูง  
สุภาณี ลินเพิ่มสุขสกุล/สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์
- การศึกษาผลของยาอิมาทินิบต่อการเปลี่ยนแปลงความดันหลอดเลือดแดงปอดในหนูแรทที่อยู่ในสภาวะขาดออกซิเจนเป็นช่วงสลับกับสภาวะปกติอย่างต่อเนื่องเรื้อรัง  
นพพล ตีลาญวัฒน์กุล
- ผลของการบำบัดด้วยออกซิเจนที่มีอัตราการไหลสูงต่อดัชนีบ่งชี้ภาวะที่มีออกซิเจนในเลือดลดลงในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน  
ณัฐพงษ์ วิบูลย์ศิริชัย/ณัฏฐ์ผลิกา กองพลพรหม/ทนายาท ดีสุดจิต/ฉันทชาย ลิทธิพันธุ์
- Journal club  
กวีณีย์ ประสพสันติ/ณณิชา ศิริวงศ์/ชนัตต์ เลิศอัศววิวัฒน์/พริมพลอย กวีโรโรจน์/  
วสุพล มโนมัยพันธุ์/ชนินทร์ อัศววิเชียรจินดา
- Clinicopathological conference  
เอกราช อริยะชัยพาณิชย์/ปาไลดา หรรษากุล/จิรสิทธิ์ สุรินทร์สถานนท์
- EKG quiz  
อนรรุช อันตระกูล
- Spot diagnosis  
บุษบง จันท์ชีวะ/ภาวิณี ฤกษ์นิมิตร/รองพงศ์ โพลั้งละ
- CME credit  
วารุฒิ ตันติทวิวัฒน์/ณัฐพงษ์ เจียมจรรย์ธรรม

# จุฬาอายุรศาสตร์

## เจ้าของ

ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## หัวหน้าภาควิชาอายุรศาสตร์

ศ.นพ.ธีระพงษ์ ตัณฑวิเชียร

## กองบรรณาธิการที่ปรึกษา

ศ.นพ.กัมมันต์ พันธุมจินดา  
ศ.นพ.จิตร สิทธิอมร  
รศ.นพ.วิทยา ศรีดามา  
ศ.ดร.นพ.ชัชฌา สวนกระต่าย

## บรรณาธิการ

รศ.นพ.ณัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม

## ผู้ช่วยบรรณาธิการ

อ.นพ.จกพัฒน์ วนิชานันท์  
รศ.นพ.ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์  
รศ.นพ.นภชาญ เอื้อประเสริฐ  
ผศ.นพ.ไพโรจน์ ฉัตรานุกูลชัย  
รศ.พญ.ภาวิณี ฤกษ์นิมิตร  
อ.นพ.อมรพันธุ์ วงศ์กาญจนา

## กองบรรณาธิการ

รศ.นพ.ณัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม  
อ.นพ.จกพัฒน์ วนิชานันท์  
รศ.นพ.ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์  
อ.นพ.นริศร ลักขณานุรักษ์  
รศ.นพ.นภชาญ เอื้อประเสริฐ  
อ.พญ.นภา ปริญญานิติกุล  
อ.ดร.นพ.ประสิทธิ์ เผ่าทองคำ  
ผศ.นพ.ไพโรจน์ ฉัตรานุกูลชัย  
รศ.พญ.ภาวิณี ฤกษ์นิมิตร  
อ.ดร.พญ.รุ่งฤดี ชัยธีรกิจ  
ผศ.พญ.ลลิตา วัฒนะจรรยา  
รศ.พญ.อรอุมา ชูติเนตร  
รศ.ดร.นพ.ธนินทร์ อัสววิเชียรจินดา  
อ.นพ.วิทวัส แนววงศ์  
อ.นพ.วรวิมล ตันติทวีวัฒน์

## ฝ่ายศิลป์

พรวิภา เวทประเสริฐวงศ์

## สำนักงาน

ตึกภูมิสิริมังคลานุสรณ์ ชั้น 2 ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์  
ถนนพระราม 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330  
โทรศัพท์ 0 2256 4246  
แฟกซ์ 0 2252 7858  
E-mail: nattapong.j@chula.ac.th  
กำหนดออก ปีละ 4 ฉบับ

“จุฬาอายุรศาสตร์” เป็นวารสารทางวิชาการของภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

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

จัดทำที่ บริษัท ปริ้นท์แอนด์มอร์ จำกัด โทรศัพท์ 08 1267 8181

# นโยบาย และการส่งเรื่องตีพิมพ์ในวารสารจุฬาอายุรศาสตร์

## จุดประสงค์

- เพื่อเผยแพร่ความรู้ทางอายุรศาสตร์แก่แพทย์ผู้สนใจ โดยใช้บทความส่วนใหญ่เป็นภาษาไทย โดยเสนอความรู้จากกิจกรรมทางวิชาการของภาควิชา ที่นำมาเสนอโดยแพทย์ประจำบ้าน และอาจารย์ในภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- เพื่อให้แพทย์ประจำบ้านที่ฝึกอบรมอยู่ได้ทบทวนความรู้จากการอ่านบทความในวารสารนี้ อีกทั้งยังได้มีโอกาสฝึกเขียนบทความทางวิชาการ
- เพื่อให้ศิษย์เก่าแพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ได้ทบทวนความรู้เปรียบเสมือนว่าได้ร่วมประชุมวิชาการที่เพิ่มพูนความรู้ต่อไป เป็นการส่งเสริมการศึกษาต่อเนื่อง
- เพื่อเป็นสื่อกลางระหว่างภาควิชาอายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยกับศิษย์เก่าแพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ อายุรแพทย์และแพทย์ทั่วไป

## สมาชิก

- อาจารย์แพทย์ประจำบ้าน 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;10:206-8.

### บทในหนังสือ

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

## จดหมายจากบรรณาธิการ

สวัสดีสมาชิกวารสารจุฬายุทธศาสตร์

วารสารฉบับนี้เป็นฉบับที่ 3 ของปี พ.ศ. 2562 สำหรับเนื้อหาประกอบด้วย Topic review 3 เรื่อง Journal club, CPC, EKG quiz และ Spot diagnosis 2 เรื่อง หวังว่าท่านสมาชิกและผู้อ่านวารสารฯ ทุกท่านคงได้รับประโยชน์บ้างพอสมควร

สุดท้ายนี้ผู้ใดสนใจจะเสนอรายงานผู้ป่วยหรือเนื้อหาในคอลัมน์ใดๆ สามารถส่งมาที่กองบรรณาธิการ หรือ email: [nattapong.j@chula.ac.th](mailto:nattapong.j@chula.ac.th) ตลอดจนปัญหาหรือข้อวิจารณ์ใดๆ ทางกองบรรณาธิการยินดีเสมอในการรับไว้พิจารณาครับ

รศ.นพ.ณัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม  
บรรณาธิการ

# สารบัญ

จุฬารายการศาสตร์ ปีที่ 32 ฉบับที่ 3 กรกฎาคม-กันยายน 2562

หน้า

---

ผลของแคลเซียมเพกเตตต่อระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอลในผู้ป่วยที่มีระดับ แอลดีแอลคอเลสเตอรอลในเลือดสูง สุภาณี สีนเพิ่มสุขสกุล/สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์	150
การศึกษาผลของยาอิมาทินิบต่อการเปลี่ยนแปลงความดันหลอดเลือดแดงปอดในหนูแรท ที่อยู่ในสภาวะขาดออกซิเจนเป็นช่วงสลับกับสภาวะปกติอย่างต่อเนื่องเรื้อรัง นพพล ลีลาวิวัฒนกุล	160
ผลของการบำบัดด้วยออกซิเจนที่มีอัตราการไหลสูงต่อดัชนีบ่งชี้ภาวะที่มีออกซิเจนในเลือด ลดลงในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน ฉัฐพงษ์ วิบูลย์ศิริชัย/ณัฏฐ์ผลิกา กองพลพรหม/ทนายท ดิ์สุดจิต/ฉันทชาย สิทธิพันธุ์	177
<b>Journal club</b> กรัณย์ ประสพสันติ/ณณิชา ศิริวงศ์/ชนัดต์ เลิศอัสวีวัฒน์/พริมพลอย กรวีโรจน์/ วสุพล มโนมัยพันธุ์/ธนินทร์ อัสวีเชียรจินดา	192
<b>Clinicopathological conference</b> เอกราช อริยะชัยพาณิชย์/ปาติตา หารรรษากุล/จิรสิทธิ์ สุรินทร์สถานนท์	200
<b>EKG quiz</b> อนุรุท ฮันตระกูล	211
<b>Spot diagnosis</b> บุญบง จันทรชีวะ/ภาวิณี ฤกษ์นิมิตร/รองพงศ์ โปตั้งละ	215
<b>CME credit</b> วรวุฒิ ตันติทวิวัฒน์/ฉัฐพงษ์ เขียมจริยธรรม	220

---

## Topic review

### ผลของแคปซูลเพกาต่อระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอลในผู้ป่วยที่มีระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอลในเลือดสูง

สุภาณี ลินเพิ่มสุขสกุล\*  
สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์\*

#### บทคัดย่อ

หลักการและเหตุผล แคปซูลเพกาซึ่งมีส่วนประกอบที่สำคัญคือ เพกา ได้มีการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าสามารถลดระดับของแอลดีแอลคอเลสเตอรอลในเลือดได้ การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์ที่จะศึกษาผลของแคปซูลเพกาต่อระดับแอลดีแอลคอเรสเตอรอลในเลือดในผู้ป่วยที่มีระดับแอลดีแอลคอเรสเตอรอลในเลือดสูง

วิธีการดำเนินวิจัย ทำการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมแบบปกปิดสองทาง ในผู้ป่วยจำนวน 40 คน ที่มีระดับแอลดีแอลคอเรสเตอรอลในเลือดอยู่ระหว่าง 130-190 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ผู้ป่วยจะได้รับแคปซูลเพกา หรือแคปซูลเพกาหลอก 3.6 กรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ เจาะเลือกผู้ป่วยระดับแอลดีแอลคอเรสเตอรอลในเลือดที่ 0 และ 6 สัปดาห์

ผลการศึกษา ผู้เข้าร่วมการศึกษา 40 คน เป็นเพศชาย 12 คน (ร้อยละ 30) และเพศหญิง 28 คน (ร้อยละ 70) อายุเฉลี่ย  $44.78 \pm 10.89$  ปี ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ พบว่าระดับของแอลดีแอลคอเรสเตอรอลในผู้ป่วยกลุ่มแคปซูลเพกาลดลงจาก  $153.8 \pm 15.9$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เป็น  $146.8 \pm 23.2$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือลดลง  $7.00 \pm 16.79$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และในกลุ่มแคปซูลเพกาหลอกเพิ่มขึ้นจาก  $157.6 \pm 20.0$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เป็น  $160.2 \pm 22.5$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือเพิ่มขึ้น  $2.85 \pm 13.82$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร การเปลี่ยนแปลงของระดับแอลดีแอลคอเรสเตอรอลในเลือดของผู้ป่วยกลุ่มแคปซูลเพกาลดลงมากกว่า

\* สาขาวิชาโรคหัวใจและหลอดเลือด  
ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กลุ่มแคปซูลเพกาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การเปลี่ยนแปลงของระดับคอเรสเตอรอล ไตรกลีเซอไรด์ และ เอชดีแอลคอเรสเตอรอลของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รวมไปถึงผลข้างเคียงซึ่งพบว่า ไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม

สรุป การรับประทานแคปซูลเพกา 3.6 กรัมต่อวันอาจจะมีผลในการลดระดับแอลดีแอลคอเรสเตอรอล ในเลือดได้ในผู้ป่วยที่มีระดับแอลดีแอลคอเรสเตอรอลในเลือดสูงโดยไม่มีผลข้างเคียงที่สำคัญ

## บทนำ

ภาวะไขมันในเลือดสูง คือ ภาวะที่มีระดับของ แอลดีแอลคอเรสเตอรอล เอชดีแอลคอเรสเตอรอล และ คอเรสเตอรอลในเลือดเพิ่มสูงขึ้น ซึ่งเป็นหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด<sup>(1)</sup> ระดับของแอลดีแอลคอเรสเตอรอลในเลือด 130-149 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และมากกว่าหรือเท่ากับ 150 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร สัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดมากขึ้น 1.5 และ 1.97 เท่าตามลำดับ<sup>(2)</sup> การรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงประกอบด้วย การปรับเปลี่ยนวิถีทางการดำเนินชีวิต และการใช้ยาลดไขมัน ได้แก่ ยาในกลุ่ม statins<sup>(3,4)</sup> ในปัจจุบันได้มีการให้ความสนใจเกี่ยวกับการใช้สมุนไพรจากธรรมชาติเพื่อเป็นทางเลือกในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงน้อยถึงปานกลาง<sup>(5)</sup>

แคปซูลเพกา ซึ่งมีส่วนประกอบหลักคือ เพกา หรือ *Oroxylum indicum* เป็นพืชในตระกูล Bignoniscae เป็นไม้ขนาดกลาง สามารถพบได้ในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้และเอเชียใต้<sup>(6)</sup> ในประเทศไทยเพกามีชื่อเรียกตามท้องถิ่น ได้แก่ เพกาในภาคกลาง มะลิตไม้ในภาคเหนือ และลิ้นฟ้าในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ<sup>(7)</sup> มีการศึกษาหลายการศึกษาพบว่าเพกามีฤทธิ์ในการต่อต้านเชื้อแบคทีเรีย (antibacterial activity) แก้ปวด (analgesic activity) ต้านเบาหวาน (antidiabetic activity) และมีฤทธิ์ในการลดระดับไขมันในเลือดโดยไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง<sup>(8)</sup> อย่างไรก็ตามมีการศึกษาไม่มากนักในสัตว์ทดลองพบว่าเพกา

สามารถลดระดับแอลดีแอลคอเรสเตอรอล คอเรสเตอรอล ไตรกลีเซอไรด์ และเพิ่มระดับเอชดีแอลคอเรสเตอรอล ในเลือดได้ การศึกษานี้จึงมีจุดมุ่งหมายเพื่อศึกษาผลของ แคปซูลเพกาต่อระดับของแอลดีแอลคอเรสเตอรอลในเลือด ในผู้ป่วยที่มีแอลดีแอลคอเรสเตอรอลสูง เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม

## วิธีดำเนินการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมแบบปกปิดสองทาง (randomized, double-blind placebo-controlled trial) จัดทำขึ้นที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตั้งแต่พฤษภาคม พ.ศ. 2559 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2559 การศึกษานี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาได้แก่ผู้ที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปีและมีระดับแอลดีแอลคอเรสเตอรอลในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 130 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร 2 ครั้ง ห่างกันอย่างน้อย 6 สัปดาห์ และมีความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) risk score) น้อยกว่าร้อยละ 20 คำนวณจากแอปพลิเคชัน “Thai CV risk score” เกณฑ์ในการคัดออกจากการศึกษาได้แก่ ผู้ที่มีระดับแอลดีแอลคอเรสเตอรอลมากกว่า 190 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร มีประวัติของโรคหัวใจและหลอดเลือด เป็นเบาหวาน มีค่าการทำงานของไต (glomerular filtration rate) น้อยกว่า 60 มิลลิลิตรต่อนาที

ต่อ 1.73 ตารางเมตรของพื้นผิวของร่างกาย (Modification of Diet in Renal disease criteria) มีค่าเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้นมากกว่า 3 เท่าของค่าปกติ เคยได้รับหรือรับประทานยาหรือสมุนไพรที่มีฤทธิ์ในการลดระดับไขมันในเลือดในช่วง 6 สัปดาห์ก่อนเข้าการศึกษา รับประทานยาต้านเกล็ดเลือดหรือยาต้านการแข็งตัวของเลือดและผู้ที่ตั้งครรภ์โดยผู้เข้าร่วมการศึกษาทุกคนลงนามให้ความยินยอมในการเข้าร่วมการวิจัย

#### ผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในการวิจัย

แคลเซียมเพกตา ผลิตภัณฑ์โดยมูลนิธิโรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร ซึ่งได้รับการรับรองจากคณะกรรมการอาหารและยาประเทศไทยแต่ละแคลเซียมมีขนาด 400 มิลลิกรัม ซึ่งประกอบด้วย ผงเพกตา 280 มิลลิกรัม ผงซิงค์ 80 มิลลิกรัม และผงกระชาย 40 มิลลิกรัม ซึ่งการควบคุมคุณภาพของแคลเซียมเพกตา ที่ผลิตโดยมูลนิธิโรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร มีการตรวจเอกลักษณ์ทางเคมีโดยวิธี Thin layer chromatography fingerprint ไม่มีถึงแปลกปลอม ไม่มีสารปนเปื้อนด้วยโลหะหนัก สารเคมีกำจัดศัตรูพืช หรือเชื้อจุลินทรีย์ ส่วนยาแคลเซียมเพกตาผลผลิตจากแป้งข้าวโพดขนาด 400 มิลลิกรัม ผลิตโดยมูลนิธิโรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร

#### ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

ภายหลังจากทำการสุ่ม ผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาก็จะได้รับแคลเซียมเพกตาหรือแคลเซียมเพกตาหลอก ปริมาณ 1,200 มิลลิกรัม (3 แคลเซียม) รับประทาน 3 ครั้งต่อวัน ติดตามการรักษาที่ 2 และ 6 สัปดาห์ มีการตรวจเลือดวันแรกก่อนเข้าการศึกษาและที่ 6 สัปดาห์หลังเข้าการศึกษา ผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาทุกคนจะได้รับคำแนะนำในการปรับเปลี่ยนวิถีทางการดำเนินชีวิต ทั้งการควบคุมอาหารและการออกกำลังกาย และจะมีการสอบถามถึงการออกกำลังกายในแต่ละครั้งที่มาติดตามการรักษาการตรวจระดับของแอลดีแอลคอเลสเตอรอลในเลือดทำโดยวิธี MULTIGENT direct LDL assay โดย Abbott ผู้ที่เข้าการ

ศึกษาจะได้รับการเน้นย้ำไม่ให้ใช้ยาลดไขมัน หรือสมุนไพรอื่นๆ ที่มีผลลดระดับไขมันในเลือดในช่วงระหว่างเข้าการศึกษาผลิตภัณฑ์แคลเซียมที่ใช้ในการวิจัยได้รับการสนับสนุนจากมูลนิธิโรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร ซึ่งไม่มีส่วนเกี่ยวข้องในการเก็บข้อมูลและการวิเคราะห์ผลการศึกษา

ผลการศึกษาคือ การเปลี่ยนแปลงของระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอลในเลือดภายหลังการศึกษา 6 สัปดาห์ ผลการศึกษารอง คือ การเปลี่ยนแปลงของระดับคอเรสเตอรอล ไตรกรีเซอไรด์ และเอชดีแอลคอเรสเตอรอลในเลือด ผลการศึกษาด้านความปลอดภัย คือ การเปลี่ยนแปลงของการทำงานของไต ค่าเอนไซม์ตับและอาการข้างเคียงอื่นๆ

#### การวิเคราะห์ข้อมูล

การคำนวณขนาดตัวอย่างจากการศึกษานำร่องในผู้ป่วย 20 คนพบว่า ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอลในเลือดระหว่างสองกลุ่มเท่ากับ 10.14 และ pool variance เท่ากับ 93.26 กำหนดค่า two-sided alpha เท่ากับ 0.05 และ study power ร้อยละ 90 ขนาดตัวอย่างในแต่ละกลุ่มจะเท่ากับ 19 คน

ข้อมูลจะวิเคราะห์โดยโปรแกรม SPSS version 22.0; SPSS, Chicago, IL, USA ข้อมูลพื้นฐาน สำหรับตัวแปรต่อเนื่อง (continuous variables) จะแสดงในรูปของค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ส่วนตัวแปรแบบกลุ่ม (categorical variables) จะแสดงในรูปของความถี่และร้อยละ สำหรับผลการศึกษา ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงระหว่างกลุ่มของตัวแปรต่อเนื่องจะเปรียบเทียบโดย ANCOVA และ ตัวแปรแบบกลุ่มจะเปรียบเทียบโดย chi-square กำหนดค่าของ two-sided;  $p$  ที่น้อยกว่า 0.05 หมายถึงมีนัยสำคัญทางสถิติ



ตารางที่ 1. แสดงข้อมูลพื้นฐานเปรียบเทียบข้อมูลของทั้งสองกลุ่ม แสดงเป็น ค่าเฉลี่ย  $\pm$  ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

Variables	Paeka capsule (n = 20)	Placebo (n = 20)
Age (yr)	47.05 $\pm$ 12.88	42.50 $\pm$ 8.17
Female n (%)	15 (75)	13 (65)
Hypertension n (%)	4 (20)	3 (15)
Height (cm)	158.20 $\pm$ 8.32	157.30 $\pm$ 7.09
Weight (kg)	63.63 $\pm$ 15.08	64.47 $\pm$ 10.84
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	25.48 $\pm$ 5.91	26.11 $\pm$ 4.53
Waist circumference (cm)	85.71 $\pm$ 13.57	84.24 $\pm$ 8.60
Duration of exercise n (%)		
< 120 minutes/week	11 (55)	17 (85)
$\geq$ 120 minutes/week	9 (45)	3 (15)
Thai ASCVD risk score (%)	4.37 $\pm$ 5.69	2.00 $\pm$ 1.78
SBP (mmHg)	125.25 $\pm$ 15.00	119.75 $\pm$ 15.89
DBP (mmHg)	74.10 $\pm$ 12.44	71.15 $\pm$ 14.78
HR (beats/min)	77.25 $\pm$ 13.04	77.40 $\pm$ 12.51
<b>Laboratory data</b>		
LDL-C (mg/dL)	153.80 $\pm$ 15.92	157.35 $\pm$ 19.96
TC (mg/dL)	234.10 $\pm$ 26.55	236.35 $\pm$ 23.58
HDL-C (mg/dL)	55.95 $\pm$ 13.13	53.15 $\pm$ 10.89
TG (mg/dL)	114.20 $\pm$ 45.57	118.85 $\pm$ 47.16
Hb (g/L)	13.73 $\pm$ 1.05	13.29 $\pm$ 1.38
Plt count (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	272.55 $\pm$ 62.66	323.65 $\pm$ 51.00
WBCs count (/mm <sup>3</sup> )	6,410.00 $\pm$ 1,684.38	6,656.00 $\pm$ 1,330.88
FBS (mg/dL)	93.05 $\pm$ 8.78	92.20 $\pm$ 8.72
Cr (mg/dL)	0.78 $\pm$ 0.15	0.71 $\pm$ 0.11
AST (unit/L)	19.95 $\pm$ 4.87	20.75 $\pm$ 5.98
ALT (unit/L)	18.20 $\pm$ 8.32	23.15 $\pm$ 15.73
CPK (unit/L)	134.30 $\pm$ 78.22	117.45 $\pm$ 57.86

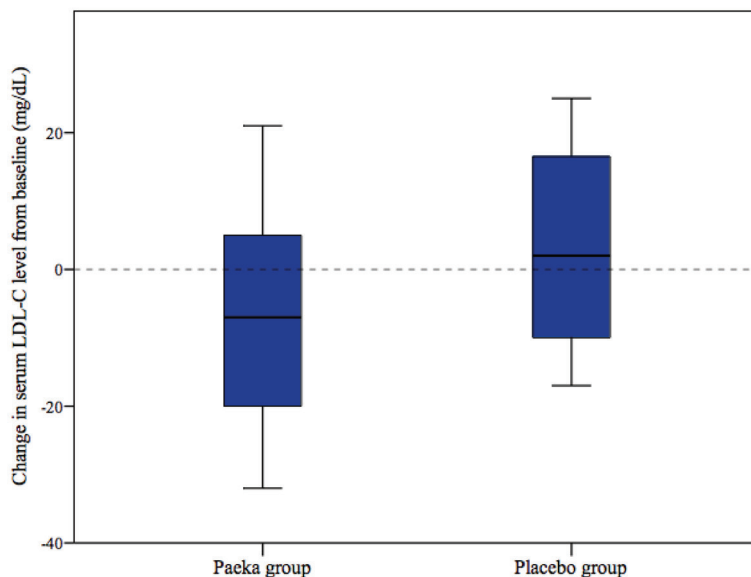
AST = aspartate aminotransferase, ALT = alanine aminotransferase, ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease, CPK = creatinine phosphokinase, Cr = creatinine, DBP = diastolic blood pressure, FBS = fasting blood sugar, Hb = hemoglobin, HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol, HR = heart rate, LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol, Plt = Platelet, SBP = Systolic blood pressure, TC = total cholesterol, TG = triglycerides, WBCs = white blood cells

## ผลการศึกษา

ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 40 คน เป็นผู้ชาย 12 คน และผู้หญิง 28 คน อายุเฉลี่ย  $44.78 \pm 10.89$  ปี ร้อยละ 18 มีโรคความดันโลหิตสูง ค่าความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (ASCVD risk score) เฉลี่ยเท่ากับ 3.2 โดยพบว่าข้อมูลพื้นฐาน เช่น เพศ อายุ ส่วนสูง น้ำหนัก รอบเอว ดัชนีมวลกาย การออกกำลังกายของทั้งสองกลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่าผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ระดับไขมันในเลือด ระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหาร (fasting plasma glucose) ค่าBUN, ค่าการทำงานของไต (creatinine) ค่าเอนไซม์ตับ ไม่แตกต่างกันในสองกลุ่ม ดังแสดงในตารางที่ 1

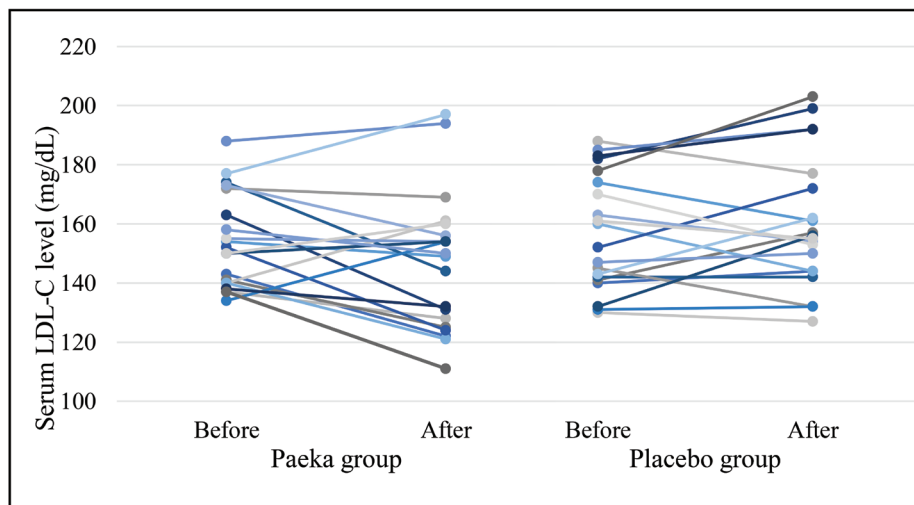
ในกลุ่มแคปซูลเพกา ระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอลในเลือดก่อนเข้าการศึกษาเท่ากับ  $153.80 \pm 15.92$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หลังเข้าร่วมการศึกษาเท่ากับ  $146.80$

$\pm 23.23$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือลดลง  $7.00 \pm 16.79$  และในกลุ่มแคปซูลเพกาหลอก ระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอลในเลือดก่อนเข้าการศึกษาเท่ากับ  $157.35 \pm 19.96$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หลังเข้าร่วมการศึกษาเท่ากับ  $160.20 \pm 22.45$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือเพิ่มขึ้น  $2.85 \pm 13.82$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ซึ่งระดับการเปลี่ยนแปลงของแอลดีแอลคอเลสเตอรอลเฉลี่ยในกลุ่มแคปซูลเพกา ลดลงมากกว่ากลุ่มแคปซูลเพกาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.049$ ) ดังแสดงในภาพที่ 1 และ 2 ในกลุ่มแคปซูลเพกามีแนวโน้มของระดับคอเลสเตอรอลลดลงมากกว่ากลุ่มแคปซูลเพกาหลอก คือ ลดลง  $10.10$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ( $234.10 \pm 26.55$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เป็น  $224.00 \pm 29.99$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) เทียบกับลดลง  $1.00$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ( $236.35 \pm 23.58$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เป็น  $235.35 \pm 25.97$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) แต่ไม่มีนัย



รูปที่ 1. กราฟแสดงค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอลในกลุ่มแคปซูลเพกาและกลุ่มแคปซูลเพกาหลอก

LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol



รูปที่ 2. กราฟแสดงระดับแอลดีแอลคอเรสเตอรอลก่อนและหลังการศึกษาในกลุ่มแคปซูลเพกา และกลุ่มแคปซูลเพกาหลอก

LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol

สำคัญทางสถิติ ( $p = 0.084$ ) ส่วนการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของระดับไขมันในเลือดไตรกลีเซอไรด์ เอชดีแอลคอเรสเตอรอล รวมไปถึงระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหาร และค่า HbA<sub>1c</sub> ของกลุ่มแคปซูลเพกาและแคปซูลเพกาหลอกไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 2

ในด้านการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักและดัชนีมวลกายเฉลี่ย พบว่า น้ำหนักและดัชนีมวลกายในกลุ่มแคปซูลเพกาลดลงจาก  $63.63 \pm 15.08$  กิโลกรัม เป็น  $63.33 \pm 14.41$  กิโลกรัม หรือลดลง  $0.30 \pm 1.22$  กิโลกรัม และ ลดลงจาก  $25.48 \pm 5.91$  kg/m<sup>2</sup> เป็น  $25.37 \pm 5.70$  kg/m<sup>2</sup> หรือลดลง  $0.11 \pm 0.49$  kg/m<sup>2</sup> ตามลำดับ ในกลุ่มแคปซูลเพกาหลอกลดลงจาก  $64.47 \pm 10.84$  กิโลกรัม เป็น  $64.34 \pm 10.68$  กิโลกรัม หรือลดลง  $0.12 \pm 1.03$  กิโลกรัม และ ลดลงจาก  $26.11 \pm 4.53$  kg/m<sup>2</sup> เป็น  $26.06 \pm 4.48$  kg/m<sup>2</sup> หรือลดลง  $0.05 \pm 0.43$  kg/m<sup>2</sup> ซึ่งการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักและดัชนีมวลกายเฉลี่ยของกลุ่มแคปซูลเพกาและกลุ่มแคปซูลเพกาหลอกไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รวมไปถึงการเปลี่ยนแปลงความดันโลหิตของกลุ่มแคปซูล

เพกาและกลุ่มแคปซูลเพกาหลอกไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

หากพิจารณาความสัมพันธ์ระหว่างการออกกำลังกายและการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันในเลือดในช่วง 6 สัปดาห์ของการศึกษา พบว่าจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีการออกกำลังกายมากกว่าหรือเท่ากับ 120 นาทีต่อสัปดาห์ในกลุ่มแคปซูลเพกามากกว่าในกลุ่มแคปซูลเพกาหลอก คือ 7 คน หรือร้อยละ 35 ในกลุ่มแคปซูลเพกา และ 3 คน หรือร้อยละ 15 ในกลุ่มแคปซูลเพกาหลอก เมื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงระดับแอลดีแอลคอเรสเตอรอล พบว่าในกลุ่มที่มีการออกกำลังกายมากกว่าหรือเท่ากับ 120 นาทีต่อสัปดาห์ มีระดับแอลดีแอลคอเรสเตอรอล ลดลง  $3.70 \pm 16.57$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และในกลุ่มที่มีการออกกำลังกายน้อยกว่า 120 นาทีต่อสัปดาห์ มีระดับแอลดีแอลคอเรสเตอรอล ลดลง  $1.53 \pm 16.03$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ซึ่งพบว่าการเปลี่ยนแปลงของระดับแอลดีแอลคอเรสเตอรอลของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.72$ )

ตารางที่ 2. แสดงข้อมูลภายหลังเข้าการศึกษา และค่าที่เปลี่ยนแปลงเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนเข้าการศึกษา เปรียบเทียบกลุ่มแคปซูลเพกาและแคปซูลเพกาหลอก แสดงเป็นค่าเฉลี่ย  $\pm$  ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

Variables	Paeka capsule (n = 20)		Placebo (n = 20)		p-value*
	After 6 weeks	Difference*	After 6 weeks	Difference*	
<b>Primary outcome</b>					
LDL-C (mg/dL)	146.80 $\pm$ 23.23	-7.00 $\pm$ 16.79	160.20 $\pm$ 22.45	2.85 $\pm$ 13.82	0.049
<b>Secondary outcome</b>					
TC (mg/dL)	224.00 $\pm$ 29.99	-10.10 $\pm$ 17.08	235.35 $\pm$ 25.97	-1.00 $\pm$ 15.92	0.084
HDL-C (mg/dL)	52.40 $\pm$ 11.99	-3.55 $\pm$ 6.96	53.20 $\pm$ 10.39	0.05 $\pm$ 5.13	0.102
TG (mg/dL)	128.15 $\pm$ 66.69	13.95 $\pm$ 46.95	113.10 $\pm$ 39.49	-5.75 $\pm$ 35.20	0.157
FBS (mg/dL)	93.30 $\pm$ 11.61	0.25 $\pm$ 9.49	92.20 $\pm$ 6.91	0.00 $\pm$ 6.92	0.825
HbA <sub>1c</sub> (%)	5.305 $\pm$ 0.390	-0.04 $\pm$ 0.15	5.10 $\pm$ 0.436	-0.09 $\pm$ 0.18	0.265
Weight (Kg)	63.33 $\pm$ 14.41	-0.30 $\pm$ 1.22	64.345 $\pm$ 10.68	-0.12 $\pm$ 1.03	0.534
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	25.37 $\pm$ 5.70	-0.11 $\pm$ 0.49	26.065 $\pm$ 4.48	-0.05 $\pm$ 0.43	0.568
Waist circumference (cm)	84.82 $\pm$ 12.78	-0.89 $\pm$ 1.90	83.42 $\pm$ 8.30	-0.82 $\pm$ 2.00	0.966
SBP (mmHg)	122.40 $\pm$ 14.91	-2.85 $\pm$ 13.93	119.65 $\pm$ 15.81	-0.10 $\pm$ 13.85	0.902
DBP (mmHg)	72.20 $\pm$ 9.61	-1.90 $\pm$ 11.76	72.85 $\pm$ 14.41	1.70 $\pm$ 10.52	0.451
HR (beats/min)	77.20 $\pm$ 10.73	-0.05 $\pm$ 9.18	77.90 $\pm$ 10.82	0.50 $\pm$ 9.04	0.803
<b>Laboratory data</b>					
Hb (g/L)	13.69 $\pm$ 1.29	-0.04 $\pm$ 0.65	13.37 $\pm$ 1.32	0.08 $\pm$ 0.36	0.533
Plt count (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	272.00 $\pm$ 56.38	-0.55 $\pm$ 26.80	325.55 $\pm$ 54.21	1.90 $\pm$ 30.41	0.082
WBCs count (/mm <sup>3</sup> )	6,392.50 $\pm$ 1,616.45	-17.50 $\pm$ 849.85	6,987.00 $\pm$ 1,793.56	331.00 $\pm$ 1,592.39	0.316
Cr (mg/dL)	0.77 $\pm$ 0.14	-0.01 $\pm$ 0.06	0.73 $\pm$ 0.11	0.03 $\pm$ 0.07	0.205
AST (unit/L)	21.10 $\pm$ 7.62	1.15 $\pm$ 5.01	20.75 $\pm$ 7.21	0.00 $\pm$ 6.41	0.573
ALT (unit/L)	20.75 $\pm$ 9.50	2.55 $\pm$ 6.92	25.75 $\pm$ 21.71	2.60 $\pm$ 18.11	0.808
CPK (unit/L)	127.40 $\pm$ 79.93	-6.90 $\pm$ 44.021	103.70 $\pm$ 59.28	-13.75 $\pm$ 38.781	0.466

AST = aspartate aminotransferase, ALT = alanine aminotransferase, CPK = creatinine phosphokinase, Cr = creatinine, DBP = diastolic blood pressure, FBS = fasting blood sugar, Hb = hemoglobin, HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol, HR = heart rate, LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol, Plt = Platelet, SBP = Systolic blood pressure, TC = total cholesterol, TG = triglycerides, WBCs = white blood cells

ผลข้างเคียงและอาการไม่พึงประสงค์ ในกลุ่มแคปซูลเพกา ผู้เข้าร่วมการศึกษา 2 คนหรือร้อยละ 10 มีอาการปวดแสบท้องเล็กน้อย (dyspepsia) และ ผู้เข้าร่วมการศึกษา 1 คนหรือร้อยละ 5 มีอาการร้อนวูบวาบช่วงกลางคืนไม่พบอาการข้างเคียงในผู้ป่วยกลุ่มแคปซูลเพกา หลอก และผู้เข้าร่วมการศึกษา 2 คนในกลุ่มแคปซูลเพกา มีอาการของอาหารไม่ย่อยหรือท้องอืดดีขึ้น การเปลี่ยนแปลงของค่าการทำงานของไต (creatinine) ค่าเอนไซม์ตับ (AST and ALT) และค่าเอนไซม์กล้ามเนื้อ (creatinine phosphokinase) ของกลุ่มแคปซูลเพกาและกลุ่มแคปซูลเพกาหลอกไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

### อภิปรายผลการวิจัย

แคปซูลเพกาขนาด 400 มิลลิกรัม ซึ่งผลิตจากมูลนิธิเจ้าพระยาอภัยภูเบศร์ มีส่วนประกอบคือ เพกา (Oroxylum indicum) จิง (Zingiber officinale) และกระชาย (Boesenbergia rotunda) ซึ่งเป็นสมุนไพรพื้นบ้านของไทย ส่วนประกอบหลักของแคปซูลเพกา คือ เพกา ซึ่งได้มีการศึกษาค้นพบว่าประกอบด้วยสารฟลาโวนอยด์ (flavonoids) และสารประกอบฟีนอล (phenolics compounds) ปริมาณมาก เช่น ไบคาไลน (baicalein) ออโรซัยลีน (oroxylin) และคริสซิน (chrysin) ซึ่งมีฤทธิ์ในการต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant activity)<sup>(7)</sup> มีการศึกษาหลายๆ การศึกษาซึ่งค้นพบว่าเพกามีฤทธิ์ในการต้านอนุมูลอิสระ<sup>(9,10)</sup> สารที่มีฤทธิ์ในการต้านอนุมูลอิสระจะทำหน้าที่ดักจับอนุมูลอิสระ<sup>(11)</sup> และชะลอการเกิดการออกซิเดชันของไขมัน (delay and slow rate of lipid oxidation reaction)<sup>(12)</sup> มีการศึกษาโดย Shailija Gupta พบความสัมพันธ์ระหว่างสารต้านอนุมูลอิสระและการออกซิเดชันของไขมันกับระดับไขมันในเลือดพบว่าผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดมีระดับของอนุมูลอิสระจากการออกซิเดชันของไขมันมากกว่า มีระดับของสารต้านอนุมูลอิสระน้อยกว่าและมีระดับของ

แอลดีแอลคอเรสเตอรอล ไตรกรีเซอไรด์ในเลือดสูงกว่า<sup>(13)</sup>

จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าเพกาสามารถลดระดับของคอเรสเตอรอล แอลดีแอลคอเรสเตอรอล และ ไตรกรีเซอไรด์ในหนูทดลอง (Albino Wistar rats)<sup>(14)</sup> ซึ่งสอดคล้องกับอีกการศึกษาในหนูซึ่งเหนี่ยวนำให้เกิดเบาหวานพบว่าทำให้เพกาสามารถป้องกันการเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้นของระดับไขมันในเลือดได้<sup>(15)</sup> โดยจากการศึกษาดังกล่าวรายงานว่าผล ในการลดระดับไขมันในเลือดและป้องกันการเกิด atherosclerosis ของเพกานั้นเกิดจากฤทธิ์ในการต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant activity) ลดการออกซิเดชันของแอลดีแอลคอเรสเตอรอล ลดการเกิดการทำลายของ endothelial หรืออาจจะเป็นผลต่อการ metabolism ของไขมันโดยตรงโดยการเพิ่มการหลั่งของน้ำดี

มีการศึกษาหลายการศึกษาซึ่งพบว่าจึงมีผลในการลดระดับไขมันในเลือด ทั้งคอเรสเตอรอล แอลดีแอลคอเรสเตอรอล และเพิ่มเอชดีแอลคอเรสเตอรอลทั้งในสัตว์ทดลองและในมนุษย์ ผลในการลดไขมันในเลือดของจิงนั้นเกิดจากการลดการ uptake ของคอเรสเตอรอล ยับยั้ง pancreatic lipase และ ยับยั้ง 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase<sup>(5)</sup> ส่วนกระชายนั้นไม่พบว่ามีผลต่อระดับไขมันในเลือด<sup>(16)</sup>

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกในมนุษย์ที่ศึกษาผลของแคปซูลเพกาขนาด 3.6 กรัมต่อวันต่อระดับแอลดีแอลคอเรสเตอรอลในเลือด ซึ่งพบว่าแคปซูลเพกาสามารถลดระดับแอลดีแอลคอเรสเตอรอลในเลือดได้ประมาณร้อยละ 5 ในผู้ป่วยที่มีระดับแอลดีแอลคอเรสเตอรอลในเลือดสูงระดับน้อยถึงปานกลางและมีความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดไม่มาก เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งรับประทานแคปซูลเพกาหลอก โดยไม่พบผลข้างเคียงที่สำคัญหรือรุนแรง พบว่าอาจจะมีอาการไม่พึงประสงค์บ้าง เช่น แสบร้อนท้อง ในผู้เข้าร่วมการศึกษายางคน แต่พบว่าผลข้างเคียงอาการไม่รุนแรงและสามารถเข้าร่วมการศึกษานจนจบการศึกษาได้

ในช่วง 50 ปีที่ผ่านมาการศึกษาหลายการศึกษาเกี่ยวกับผลในการลดแอลดีแอลคอเลสเตอรอลของสาร phyosterols ซึ่งประกอบด้วย plant sterols และ plant stanols สารเหล่านี้มาสามารถพบได้ในอาหารประเภทพืชผักต่างๆ<sup>(17)</sup> จากการศึกษารวบรวมข้อมูลของ Berger และคณะ พบว่า plant sterols หรือ plant stanols ได้มีการรายงานว่าสามารถลดระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอลในเลือดได้ตั้งแต่ร้อยละ 5 ถึง 15<sup>(18)</sup> บางการศึกษาได้รายงานว่าขนาดของปริมาณ phyosterols ก็มีผลต่อการลดระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอลในเลือดได้ต่างกัน (dose-response relationship)<sup>(17)</sup> และพบว่าขนาดของ plant sterols หรือ plant stanols 2-3 กรัมต่อวัน เป็นปริมาณที่มีประสิทธิผลในการลดระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอลในเลือดได้ประมาณร้อยละ 10-13<sup>(19)</sup> ในประเทศไทยได้มีการศึกษาเกี่ยวกับผลของ stanol ester-fortified soy milk ต่อระดับของแอลดีแอลคอเลสเตอรอลในเลือด พบว่าค่าสัมบูรณ์ (absolute) ของการลดระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอลในเลือดของ stanol เท่ากับร้อยละ 9.4<sup>(19)</sup> ในการศึกษาพบว่าค่าสัมบูรณ์ของการลดระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอลในเลือดของแคปซูลเพกาเท่ากับร้อยละ 6.3

หากพิจารณาถึงปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้เข้าร่วมการศึกษาพบว่า ผู้เข้าร่วมการศึกษาส่วนใหญ่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดต่ำโดยดูจาก ASCVD risk score มีผู้เข้าร่วมการศึกษาเพียง 3 คน หรือร้อยละ 7.5 ที่มี Thai ASCVD risk score มากกว่าร้อยละ 10 อย่างไรก็ตามพบว่าผู้เข้าร่วมการศึกษาถึง 19 คน หรือร้อยละ 47.5 มีภาวะอ้วน (obesity) หรือดัชนีมวลกายมากกว่าหรือเท่ากับ 25 กิโลกรัมต่อตารางเมตร และผู้เข้าร่วมการศึกษาเพศหญิง 15 จาก 28 คน หรือร้อยละ 54 มีเส้นรอบเอวมากกว่า 80 เซนติเมตร และผู้เข้าร่วมการศึกษาเพศชาย 5 จาก 12 คน หรือร้อยละ 42 มีเส้นรอบเอวมากกว่า 90 เซนติเมตร ซึ่งบ่งบอกถึงว่าเกือบครึ่งหนึ่งของผู้เข้าร่วมการศึกษายังไม่สามารถควบคุม

ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ควบคุมได้ และควรมีการให้การศึกษาและสร้างแรงจูงใจในการควบคุมปัจจัยเสี่ยงต่างๆ เหล่านี้มากขึ้น แม้ว่าระหว่างการศึกษามีผู้วิจัยได้ให้คำแนะนำและชักจูงให้มีการออกกำลังกายมากขึ้น แต่พบว่าผู้เข้าร่วมการศึกษาเพียง 10 คนหรือร้อยละ 25 ที่มีการออกกำลังกายมากกว่าหรือเท่ากับ 120 นาทีต่อสัปดาห์

ข้อจำกัดและข้อดีของการศึกษานี้ อย่างแรกคือ การศึกษานี้เป็นการศึกษาขนาดเล็ก จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษานี้ไม่มาก การมีจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษามากขึ้นอาจจะทำให้เห็นผลของแคปซูลเพกาในการลดระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอลในเลือดมากขึ้น และอาจจะได้ดูผลข้างเคียงหรืออาการไม่พึงประสงค์มากขึ้น นอกจากนี้ระยะเวลาในการติดตามผลของแคปซูลเพกาขึ้นเพียง 6 สัปดาห์ การศึกษาติดตามในระยะเวลานานขึ้นจะช่วยดูประสิทธิภาพ และผลข้างเคียงในระยะยาว อย่างที่สองคือ ในการศึกษานี้อาจจะมีอีกหลาย ปัจจัยซึ่งมีผลต่อระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอลในเลือดซึ่งไม่ได้รับการควบคุมในผู้เข้าร่วมการศึกษาแต่ละกลุ่ม ที่สำคัญได้แก่ การปรับเปลี่ยนวิถีทางการดำเนินชีวิต คือ การควบคุมการรับประทานอาหารและการออกกำลังกายของผู้เข้าร่วมการศึกษานี้ นอกจากนั้นการเก็บข้อมูลด้านความถี่และระดับของการออกกำลังกายในผู้เข้าร่วมการศึกษานี้แต่ละคน เป็นการสอบถามจากผู้เข้าร่วมการศึกษานี้ในช่วงนัดติดตามเท่านั้น

### สรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า การรับประทานแคปซูลเพกาซึ่งผลิตโดยมูลนิธิเจ้าพระยาอภัยภูเบศร ปริมาณ 3.6 กรัมต่อวัน (1.2 กรัม วันละสามเวลา) มีผลในการลดระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอลในเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยที่มีระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอลในเลือดสูงน้อยถึงปานกลางและมีความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดน้อยถึงปานกลาง แต่ไม่มีผล

ต่อการเปลี่ยนแปลงคอเรสเตอรอล ไตรกลีเซอไรด์ เอชดีแอลคอเรสเตอรอลรวมไปถึงความดันโลหิต และระดับน้ำตาลในเลือด โดยไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง และไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับการทำงานของไต ตับ และค่าเอนไซม์กล้ามเนื้อ

### เอกสารอ้างอิง

- Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 10th ed.
- Jee SH, Jang Y, Oh DJ, Oh BH, Lee SH, Park Sw, et al. A coronary heart disease prediction model : the Korean Heart Study. *British Medical Journal Open* 2014;4.
- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation* 2002;106:3143.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification 2014 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG181>].
- Duangjai A, Ingkaninan K, Limpeanchob N. Potential mechanisms of hypocholesterolaemic effect of Thai spices/dietary extracts. *Natural Product Research* 2011;25:341-52.
- Rahul L, Anurag M, Rajiv G. *Oroxylum indicum*: A Review. *Pharmacognosy Journal* 2010;2:304-10.
- Dinda B, Silsarma I, Dinda M, Rudrapaul P. *Oroxylum indicum* (L.) Kurz, an important Asian traditional medicine: From traditional uses to scientific data for its commercial exploitation. *Journal of Ethnopharmacology* 2015;161:255-78.
- Ahad A, Ganai AA, Sareer O, Najm MZ, Kausar MA, Mohd M, et al. Therapeutic Potential of *Oroxylum indicum*: A Review. *Journal of Pharmaceutical Research and opinion* 2012;2:163-72.
- Yan RY, Cao YY, Chen CY, Dai HQ, Yu SX, Wei JL, et al. Antioxidant flavonoids from the seed of *Oroxylum indicum*. *Fitoterapia* 2011;82:841-8.
- Siriwatanametanon N, Fiebich BL, Efferth T, Prieto JM, Heinrich M. Traditionally used Thai medicinal plants: In vitro anti-inflammatory, anticancer and antioxidant activities. *Journal of Ethnopharmacology* 2010;130:196-207.
- Cherubini A, Vigna GB, Ziliani G, Ruggiero C, Senin U, Fellin R. Role of Antioxidants in Atherosclerosis: Epidemiological and Clinical Update. *Current Pharmaceutical Design* 2005;11:2017-32.
- Dauqan EMA, Abdullah A, Sani HA. Natural Antioxidants, Lipid Profile, Lipid Peroxidation, antioxidant Enzymes of Different Vegetable Oils. *Advance Journal of Food Science and Technology* 2011;3:308-16.
- Gupta S, Sodhi S, Mahajan V. Correlation of antioxidants with lipid peroxidation and lipid profile in patients suffering from coronary artery disease. *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 2009;13:889-94.
- Shetgiri PP, Darji KK, D'Mello PM. Evaluation of Antioxidant and Anti-hyperlipidemic Activity of extracts Rich in Polyphenols. *International Journal of Phytomedicine* 2010;2:267-76.
- Singh J, Kakkar P. Modulation of liver function, antioxidant responses, insulin resistance and glucose transport by *Oroxylum indicum* stem bark in STZ induced diabetic rats. *Food and Chemical Toxicology* 2013;62:722-31.
- Eng-Chong T, Yean-Kee L, Chin-Fei C, Choon-Han H, Sher-Ming W, Li-Ping CT, et al. *Boesenbergia rotunda*: From Ethnomedicine to Drug Discovery. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012;2012:473637.
- Ras RT, Geleijnse JM, Trautwein EA. LDL-cholesterol-lowering effect of plant sterols and stanols across different dose ranges: a meta-analysis of randomised controlled studies. *Br J Nutr* 2014;112:214-9.
- Abumweis SS, Barake R, Jones PJ. Plant sterols/stanols as cholesterol lowering agents: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Nutr Res* 2008;52.
- Kriengsinyos W, Sumriddetchkajorn K, Yamborisut U. Reduction of LDL-Cholesterol in Mildly Hypercholesterolemic Thais with Plant Stanol Ester-Fortified Soy Milk. *Journal of The Medical Association of Thailand* 2011;94:1327-36.

## Topic review

### การศึกษาผลของยาอิมาทินิบต่อการเปลี่ยนแปลงความดันหลอดเลือดแดงปอดในหนูแรทที่อยู่ในสภาวะขาดออกซิเจนเป็นช่วงสลับกับสภาวะปกติอย่างต่อเนื่องเรื้อรัง

นพพล ลีลาช้วนกุล\*

#### บทคัดย่อ

บทนำ พยาธิกำเนิดของการเกิดความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงที่เกิดจากภาวะหยุดหายใจขณะนอนหลับ ยังไม่มีการศึกษาถึงความเกี่ยวข้องกับการส่งสัญญาณผ่าน platelet-derive growth factor receptor จึงนำมาสู่การศึกษาโดยใช้ยา imatinib เพื่อออกฤทธิ์ยับยั้งกลไกดังกล่าว และศึกษาการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดแดงปอดในสภาวะการขาดออกซิเจนเป็นช่วงสลับกับสภาวะปกติอย่างต่อเนื่องเรื้อรัง

วิธีการศึกษา หนู Sprague Dawley จำนวน 25 ตัว ถูกแบ่งออกเป็น 5 กลุ่ม และใช้ยา imatinib ป้อนทางปาก ในกลุ่มหนูที่อยู่ในแบบจำลองสภาวะดังกล่าวเป็นเวลาต่อเนื่อง 28 วัน และทำการศึกษากการเปลี่ยนทางระบบไหลเวียนโลหิต และการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยา เปรียบเทียบกับกลุ่มยาหลอก

ผลการศึกษา พบว่าแบบจำลองดังกล่าว สามารถทำให้หนูทดลองเกิดสภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงได้ และยา imatinib สามารถยับยั้งการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดแดงปอดในส่วนของความดันหลอดเลือดแดงปอด และ การหนาตัวของหลอดเลือดแดงปอดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก

สรุปผลการศึกษา การเกิดภาวะหลอดเลือดแดงปอดสูงในสภาวะการขาดออกซิเจนเป็นช่วงสลับกับสภาวะปกติอย่างต่อเนื่องเรื้อรัง อาจมีความเกี่ยวข้องผ่านกลไกการส่งสัญญาณผ่าน platelet-derive growth factor receptor และอาจมีกลไกอื่นที่จำเป็นต้องมีการศึกษาต่อไป

\* สาขาวิชาโรคทางการหายใจ  
และภาวะวิกฤตทางการหายใจ  
ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## บทนำ

ภาวะหยุดหายใจขณะนอนหลับ (Obstructive Sleep Apnea, OSA) เป็นความผิดปกติที่พบได้บ่อยขณะนอนหลับ ซึ่งเกิดจากการหย่อนตัวของกล้ามเนื้อทางเดินหายใจส่วนต้นขณะนอนหลับ ส่งผลให้เกิดผลจากภาวะดังกล่าว เช่น การนอนหลับที่ไม่ต่อเนื่องในเวลากลางคืน (sleep fragmentation) ภาวะก๊าซออกซิเจนในเลือดต่ำ (hypoxemia) ภาวะการคั่งของก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ (hypercapnia) นอกจากนี้ในระหว่างการหยุดหายใจมีผลต่อความดันหลอดเลือดแดงปอดให้สูงขึ้นด้วย จนในท้ายที่สุดเกิดภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงอย่างถาวร (pulmonary hypertension)<sup>(1, 2)</sup>

ภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงจากภาวะหยุดหายใจขณะนอนหลับ ได้รับการจำแนกอยู่ในกลุ่มที่ 3.4 คือ ภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงที่เกี่ยวข้องกับภาวะความผิดปกติจากการนอนหลับ<sup>(3)</sup> ซึ่งพยาธิกำเนิดของภาวะนี้เกิดจากหลายสาเหตุ ได้แก่ ภาวะซิมพาเทติกที่สูงขึ้นจากการหยุดหายใจขณะนอนหลับ (sympathetic activation) ภาวะการอักเสบและการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดแดงปอด การเกิดภาวะเลือดแข็งตัวผิดปกติ (hypercoagulability) และความผิดปกติทางเมตาโบลิซึมจากภาวะอ้วน ภาวะต่อต่อเลปตินและอินซูลิน (dysregulated metabolism)<sup>(4)</sup> ซึ่งเมื่อการเกิดภาวะขาดก๊าซออกซิเจนเป็นๆ หายๆ ตลอดช่วงการนอนหลับทำให้ผนังหลอดเลือดมีการเปลี่ยนแปลงโดยการสร้างและการหนาตัวของเยื่อผนังหลอดเลือด (pulmonary hypoxic vasoconstriction and endothelial remodeling) และทำให้เกิดภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงในช่วงกลางวัน (daytime pulmonary hypertension)<sup>(5)</sup> ในท้ายที่สุด โดยจากการศึกษาพบความชุกของการเกิดภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง ร้อยละ 12-34 ของผู้ป่วย OSA<sup>(6-8)</sup> ความสำคัญของการวินิจฉัยภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงจึงมีความสำคัญเนื่องจากมีอัตราการเสียชีวิตที่มากขึ้นกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มี

## ภาวะดังกล่าว<sup>(9)</sup>

การรักษาภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงเน้นไปที่การรักษาตามพยาธิสภาพของหลอดเลือดที่เปลี่ยนแปลง และรักษาที่สาเหตุการก่อโรค โดยเฉพาะในผู้ป่วย OSA ที่การรักษาเน้นไปที่การรักษาโดยวิธีไม่ผ่าตัด (non-surgical treatment) ได้แก่ การลดน้ำหนัก การหลีกเลี่ยงยาหรือเครื่องดื่มที่อาจมีฤทธิ์กดประสาทส่วนกลาง การปรับเปลี่ยนท่าทางการนอนหลับ การใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่อง (continuous positive airway pressure, CPAP) แต่อย่างไรก็ตามในผู้ป่วย pulmonary arterial hypertension การรักษาหลักคือการใช้ยาลดความดันหลอดเลือดแดงปอด โดยมีการนำยากลุ่มใหม่ที่ออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจง (targeted therapy) ได้แก่ ยาอิมาทินิบ (imatinib) ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) ที่ออกฤทธิ์ผ่าน platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) เพื่อยับยั้งการสร้างเยื่อผนังหลอดเลือดปอด (anti-proliferative of pulmonary endothelial smooth muscle cell: PSMCs) และทำให้เกิดการสลายตัวของ PSMCs (anti-apoptosis of PSMCs)<sup>(10, 11)</sup>

ในผู้ป่วย PH มีการศึกษาจากการติดตามผู้ป่วย idiopathic PAH และ PAH associated connective tissue disease จำนวน 15 ราย พบว่ายา imatinib ซึ่งให้เป็นยาเพิ่มเติมจากยาหลัก (add-on therapy) สามารถเพิ่มความสามารถในการทำกิจกรรมต่างๆ (functional class) และคุณภาพชีวิตได้<sup>(12)</sup> นอกจากนี้แล้วการศึกษาไปข้างหน้าด้วยวิธีสุ่ม ที่ทำการศึกษาประสิทธิผลของยา imatinib เป็นยาเสริมเพิ่มเติมจากยาหลัก (add-on therapy) ในผู้ป่วย PAH กลุ่มที่ 1 พบว่าสามารถเพิ่มความสามารถในการออกกำลังกาย (exercising capacity) จากการเพิ่มขึ้นของ 6MWD เป็นระยะทาง 32 เมตร เปรียบเทียบระหว่างเริ่มการศึกษจนถึงจบการศึกษาที่ 24 สัปดาห์ (95%CI, 12-52; P=0.002) และลดค่าแรงต้านของหลอดเลือดแดงปอด (pulmonary vascular resistance, PVR) 379 dyne/s/cm-5

(95%CI, -502 to -255;  $P < 0.001$ )<sup>(13, 14)</sup> โดยในการศึกษาก่อนหน้ามีเพียงการศึกษาที่พิจารณาประสิทธิภาพของยาในผู้ป่วย PH กลุ่มที่ 1 เท่านั้น แต่การศึกษาในผู้ป่วย PH กลุ่มที่ 3 หรือสัตว์ทดลองโดยเฉพาะในกลุ่มที่เกิดจากความผิดปกติจากการนอนหลับยังค่อนข้างจำกัดจึงนำมาสู่งานวิจัยนี้

จากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องจากการศึกษาของ Kohtaro Abe และคณะ ในปี ค.ศ. 2011 พบว่ายา tyrosine Kinase Inhibitors ได้แก่ อิมาทินิบ (imatinib) โซราฟินิบ (sorafenib) และ นิโลทินิบ (nilotinib) ซึ่งศึกษาในหนูแรทที่ได้รับสาร vascular endothelial growth factor receptor blockade และอยู่ในสภาวะขาดก๊าซออกซิเจน (chronic hypoxia) เป็นเวลา 3 อาทิตย์ สามารถลดค่าความต้านทานหลอดเลือดแดงปอด (pulmonary vascular resistance, PVR) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีผลต่อความดันของห้องหัวใจฝั่งซ้ายน้อย<sup>(15)</sup> และการศึกษาของ Edward A. Pankey และคณะ ในปี ค.ศ. 2013 พบว่ายา imatinib ขนาด 50 มิลลิกรัม ฉีดเข้าช่องท้อง (intraperitoneal, IP) ในแบบจำลองหนูแรทที่ได้รับสาร monocrotaline (monocrotaline-induced pulmonary hypertension) สามารถลดความดันหลอดเลือดแดงปอด (Pulmonary arterial pressure, PAP) ภาวะห้องหัวใจฝั่งขวาโต (right ventricular hypertrophy, RVH) และการเปลี่ยนของหลอดเลือดแดงปอด (small pulmonary vessel remodeling) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และยังได้ทำการศึกษาในหนูแรทที่อยู่ในสภาวะขาดก๊าซออกซิเจนแบบจับปล้น (10% O<sub>2</sub>-90% N<sub>2</sub> gas mixture) พบว่ายา imatinib ฉีดเข้าหลอดเลือดยังสามารถลด PAP ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>(16)</sup>

จากการศึกษาในปี ค.ศ. 2015 ของ Satoshi Akagi และคณะที่ทำการศึกษาในหนูแรท monocrotaline-induced PAH โดยให้ยา imatinib ที่ทำให้อยู่ในขนาดอนุภาคนาโน (nanoparticle) ให้ยาผ่านทางหลอดเลือดของหนูแรทพบว่าสามารถยับยั้งการสร้างเยื่อผนังหลอดเลือดปอด

และยังมีผลต่อเนื่องหลังจากการหยุดให้ยา imatinib และสามารถลดความดันของห้องหัวใจฝั่งขวา (right ventricular systolic pressure, RVSP) จาก  $61.8 \pm 6.3$  มิลลิเมตรปรอท เหลือ  $38.6 \pm 12.5$  มิลลิเมตรปรอท ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และสามารถป้องกันการเกิดการหนาตัวของห้องหัวใจฝั่งขวาเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม<sup>(11)</sup>

การศึกษาทดลองส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในแบบจำลองหนูแรทที่มีภาวะ pulmonary hypertension แต่จากผลการศึกษาที่พบว่ายา Imatinib สามารถลด PAP และ PVR ได้จริง การทดสอบประสิทธิภาพของยา Imatinib เริ่มต้นจากการทดลองให้ยา Imatinib ในผู้ป่วย 61 ปี ซึ่งได้รับการวินิจฉัย idiopathic pulmonary arterial hypertension ซึ่งได้รับยาหลายชนิดเพื่อรักษาภาวะ pulmonary hypertension ได้แก่ endothelin receptor antagonist, phosphodiesterase inhibitor และ prostacycline analogues พบว่าหลังจากที่ให้ยา imatinib สามารถเพิ่มความสามารถในการออกกำลังกาย (exercise capacity) วัดจากการให้ผู้ป่วยเดินต่อเนื่องเป็นเวลา 6 นาที (6-minute walk distance, 6MWD) เพิ่มจาก 260 เมตร เป็น 383 เมตร และสามารถลดค่า PVR จาก 1538 ไคน์/วินาที/ชม5 เป็น 835 ไคน์/วินาที/ชม5 และเพิ่มค่าดัชนีการบีบตัวของห้องหัวใจฝั่งซ้าย (cardiac index) จาก 1.36 ลิตรต่อนาที เป็น 2.33 ลิตรต่อนาที<sup>(17)</sup> ซึ่งจากกรณีศึกษาผู้ป่วย 1 รายที่พิสูจน์ให้เห็นถึงประสิทธิภาพของยา Imatinib จึงเริ่มมีการศึกษาวิจัยในมนุษย์ (clinical trial) ต่อมาในปี ค.ศ. 2010 Hossein A. Ghofrani และคณะ ได้ทำการศึกษาประสิทธิภาพของยา Imatinib ในมนุษย์ ซึ่งเป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้าด้วยวิธีสุ่ม ในผู้ป่วย pulmonary arterial hypertension จำนวน 42 ราย เป็นเวลานาน 24 สัปดาห์ ได้รับยา imatinib 400 มิลลิกรัมต่อวัน ผลการศึกษาพบว่ายา imatinib สามารถลดค่า PVR ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก  $300 \pm 347$  ไคน์/วินาที/ชม5 และ  $78 \pm 269$  ไคน์/วินาที/ชม5 ( $P < 0.01$ ) และเพิ่มการบีบตัวของห้องหัวใจ

ฝั่งซ้าย (cardiac output) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก ( $10.6 \pm 1.2$  L/min และ  $20.1 \pm 0.9$  L/min,  $P = 0.02$ )<sup>(18)</sup> และในปี ค.ศ. 2013 Hoeper และคณะ ได้ทำการศึกษาไปข้างหน้าแบบสุ่ม ซึ่งมีจำนวนประชากรที่ได้รับการวินิจฉัย pulmonary arterial hypertension ที่มีอาการ (WHO functional class II-IV) ที่เข้าร่วมการศึกษาจาก 14 ประเทศ (multicenter, double-blinded randomized control trial) ทำการศึกษาผลของยา imatinib 400 มิลลิกรัมต่อวัน เพื่อเป็นยา add-on therapy นาน 24 สัปดาห์ พบว่าทั้งผลระยะสั้นและการศึกษาติดตามผู้ป่วยไปในระยะยาวสามารถเพิ่ม 6MWD ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสามารถเดินได้ไกลมากขึ้น 32 เมตร (95%CI 12-52,  $p = 0.002$ ) และค่า PVR ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคิดเป็น 379 ไคน์/วินาที/ซม<sup>5</sup> (95% CI 255-502,  $p < 0.001$ ) ส่วนอัตราการเสียชีวิต (mortality rate) ระยะเวลาก่อนถึงจุดที่อาการแย่ลง (time to clinical worsening) และความสามารถในการทำกิจกรรม (functional class) ไม่แตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม<sup>(13)</sup> จากการศึกษาขนาดใหญ่ขึ้นเป็นการศึกษาที่แสดงได้ว่ายา imatinib มีประสิทธิภาพในการลดความดันหลอดเลือดแดงปอดและสามารถเพิ่ม exercise capacity ในผู้ป่วย pulmonary arterial hypertension ได้

อย่างไรก็ตามการศึกษาก่อนหน้านี้ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในแบบจำลองหนูเรท pulmonary arterial hypertension รวมทั้งการศึกษาในมนุษย์ก็เน้นไปในกลุ่มประชากรที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น pulmonary arterial hypertension แต่การศึกษาในแบบจำลองหนูเรทของ pulmonary hypertension ที่เกิดจากกลุ่มโรคปอดและโรคที่เกิดจากการนอนหลับ ซึ่งเป็นกลุ่มประชากรที่ผู้ทำวิจัยสนใจ ยังมีจำกัด ซึ่งจากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าในปี ค.ศ. 2010 Gambaryan และคณะ ทำการศึกษาประสิทธิภาพของการให้ยา imatinib ทางปาก ในหนูเรทที่อยู่ในสภาวะขาดก๊าซออกซิเจนอย่างต่อเนื่อง (chronic normobaric hypoxia) เป็นเวลานาน 3 สัปดาห์ พบว่า

สามารถลดค่า RVSP ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ยา และพบว่า c-kit+/FceRIa/tryptase- cells ในผนังหลอดเลือดของหนูเรท chronic normobaric hypoxia ที่ได้ยา Imatinib ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ยา<sup>(19)</sup>

ในปี ค.ศ. 2013 Ciucan และคณะ ได้ทำการศึกษาทดลองในหนูเรท chronic normobaric hypoxia เป็นเวลา 3 สัปดาห์ และการให้สาร SU-5416 เพื่อทำให้เกิดภาวะ pulmonary hypertension และศึกษาความสัมพันธ์ของการส่งสัญญาณผ่าน PDGFR (PDGFR signaling) และการแสดงออกของ tryptophan hydroxylase-1 (TPH1 expression) ผลการศึกษาพบว่า การให้ยา imatinib สามารถทำให้ค่า RVSP ลดลงไปสู่ปกติ และพบความสัมพันธ์ระหว่างการออกฤทธิ์ผ่าน PDGFR และการลดลงของ TPH1 expression (down regulation of TPH1 expression)<sup>(20)</sup>

จากการศึกษารวบรวมหลักฐานทางวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง พบว่ายา Imatinib สามารถใช้เป็นยารักษา add-on therapy ในกลุ่มคนไข้ PAH ที่ได้รับยามาหลายชนิดและอาการยังไม่ดีขึ้น ซึ่งมีหลักฐานทั้งจากการศึกษาในสัตว์ทดลองและมนุษย์ ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยกลุ่มอื่น โดยเฉพาะในกลุ่ม pulmonary hypertension ที่เกิดจากความผิดปกติจากการนอนหลับ ยังไม่พบการศึกษาของกลุ่มนี้ในสัตว์ทดลอง โดยเป็นที่ทราบแล้วว่าในการแบ่งกลุ่มผู้ป่วย pulmonary hypertension ออกเป็นกลุ่มต่างๆ เนื่องจากมีประโยชน์การตอบสนองต่อยาและพยากรณ์โรคที่แตกต่างกันไป ดังนั้นแล้วจึงเป็นที่มาของการศึกษายา imatinib ในแบบจำลองหนูเรทที่จำลองการเกิด pulmonary hypertension จากโรคที่เกี่ยวข้องกับการนอนหลับ โดยทำให้หนูทดลองเกิดสภาวะขาดออกซิเจนเป็นช่วงสลับกับสภาวะปกติอย่างต่อเนื่องเรื้อรัง (chronic intermittent hypoxia) และศึกษาผลของยา imatinib ต่อการเปลี่ยนแปลงทางความดันของห้องหัวใจฝั่งขวา และการเปลี่ยนแปลงทาง

พยาธิวิทยาของหลอดเลือดและการหนาตัวของห้องหัวใจฝัองขวา ซึ่งผลของการศึกษาอาจมีประโยชน์ในการศึกษาพยาธิกำเนิดของโรคกลุ่มนี้ว่ากลไกการเกิด pulmonary hypertension ว่ามีความเกี่ยวข้องกับการส่งสัญญาณผ่านกลไก PDGFR หรือไม่ เพื่อใช้ต่อยอดการศึกษาในมนุษย์ต่อไป

### วัตถุประสงค์

เพื่อประเมินผลของยา imatinib กับกลุ่มหนูแรทสายพันธุ์ Sprague Dawley ที่ถูกทำให้เกิดภาวะ chronic intermittent hypoxia โดยวิธีการควบคุมระดับออกซิเจนในระบบปิดนาน 8 ชั่วโมงต่อวันเป็นเวลาต่อเนื่อง 28 วัน ต่อการเกิดการเปลี่ยนแปลงของความดันหลอดเลือดแดงปอดโดยวัดเป็นค่าความดันของการบีบตัวของห้องหัวใจฝัองขวา (RVSP), การเปลี่ยนแปลงพยาธิสภาพของ pulmonary vasculature (pulmonary vascular remodeling), การหนาตัวของหัวใจห้องล่างขวา (right ventricular hypertrophy), การเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับ platelet derived growth factor receptor (PDGFR phosphorylation) เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก

### วิธีดำเนินการวิจัย

การศึกษาวิจัยนี้ได้รับการอนุมัติให้ดำเนินการเลี้ยงและใช้สัตว์เพื่องานทางวิทยาศาสตร์ จากคณะกรรมการกำกับดูแลการเลี้ยงและใช้สัตว์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (Chulalongkorn University Animal Care and Use Committee, CU-AUC) ตามเลขที่ใบรับรอง 007/2559

การศึกษาเป็นการวิจัยเชิงทดลองในสัตว์ทดลอง (Experimental study in animal model, randomized placebo-controlled trial) โดยให้หนูแรทสายพันธุ์ Sprague Dawley เพศผู้ อายุ 8 สัปดาห์ ที่มีน้ำหนักตัวระหว่าง 250-300 กรัม จากศูนย์สัตว์ทดลองแห่งชาติ มหาวิทยาลัย

มหิดล โดยหนูแรททุกตัวจะถูกเลี้ยงภายใต้สภาพแวดล้อมเดียวกันเป็นเวลา 1 สัปดาห์เพื่อให้คุ้นเคยกับสถานที่และสภาพแวดล้อม ก่อนเริ่มการศึกษา หลังจากนั้น กลุ่มหนูแรท Sprague Dawley อายุ 8 สัปดาห์ จำนวน 25 ตัวจะถูกแบ่งเป็น 5 กลุ่ม กลุ่มละ 5 ตัว โดยวิธีการสุ่มแบบ blocked randomization โดยสร้างกรงจำลองเพื่อจำลองสภาวะกลางคืน 8 ชั่วโมงและกลางวัน 16 ชั่วโมง ส่วนหนูแรทในกลุ่มปกติจะถูกเลี้ยงในสภาวะแวดล้อมปกติ โดยศึกษาต่อเนื่องกันเป็นระยะเวลา 28 วัน แบ่งออกเป็นกลุ่มดังนี้

- a. กลุ่มที่ 1 กลุ่มหนูแรทที่อยู่ในสภาวะแวดล้อมปกติ (normal rat)
- b. กลุ่มที่ 2 กลุ่มหนูแรทที่อยู่ในแบบจำลองที่มีปริมาณก๊าซออกซิเจนปกติ และได้รับน้ำเกลือทางปาก (imatinib-untreated normoxia-group; N-C group)
- c. กลุ่มที่ 3 กลุ่มหนูแรทที่อยู่ในแบบจำลองที่มีปริมาณก๊าซออกซิเจนปกติ และได้รับยา imatinib ทางปาก (imatinib-treated normoxia-group; N-Im group)
- d. กลุ่มที่ 4 กลุ่มหนูแรทที่อยู่ในแบบจำลองที่มีสภาวะขาดออกซิเจนเป็นช่วงสลับกับสภาวะปกติอย่างต่อเนื่องเรื้อรัง และได้รับน้ำเกลือทางปาก (imatinib-untreated CIH-group; CIH-C group)
- e. กลุ่มที่ 5 กลุ่มหนูแรทที่อยู่ในแบบจำลองที่มีสภาวะขาดออกซิเจนเป็นช่วงสลับกับสภาวะปกติอย่างต่อเนื่องเรื้อรัง และได้รับยา imatinib ทางปาก (imatinib-treated CIH-group; CIH-Im group)

อุปกรณ์แบบจำลองที่มีสภาวะขาดออกซิเจนเป็นช่วงสลับกับสภาวะปกติอย่างต่อเนื่องเรื้อรัง (chronic intermittent hypoxia) เป็นระบบปิดซึ่งถูกควบคุมให้มีการตัดจ่ายก๊าซทุกๆ 30 วินาที ซึ่งจ่ายก๊าซสลับระหว่าง ก๊าซที่มีปริมาณออกซิเจน 10 เปอร์เซ็นต์ และก๊าซที่มีปริมาณออกซิเจน 10 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งควบคุมโดยระบบการตัดจ่ายก๊าซ ต่อเนื่องกันเป็นระยะเวลา 8 ชั่วโมงต่อวัน โดยใช้

เครื่องวิเคราะห์ระดับก๊าซ (gas analyser) ก่อนการศึกษาจริง ซึ่งระหว่างนี้จะมีการควบคุมแสงให้มีเพื่อจำลองภาวะการหยุดหายใจขณะนอนหลับ

ยา imatinib ถูกให้ทางปาก (oral gavage) โดยใช้อุปกรณ์ในการ gavage ยาให้กับหนูแรท ขนาดยา imatinib 50 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัม ในเวลาเดียวกันทุกวันต่อเนื่องกัน 28 วัน และให้น้ำเกลือ (normal saline) ในกลุ่มควบคุมด้วยสัดส่วนปริมาณที่เท่ากัน และติดตามชั่งน้ำหนัก สังเกตอาการและพฤติกรรมทั่วไปของหนูแรทระหว่างทำการศึกษาทุกวัน

หลังจากทำการศึกษาคครบ 28 วัน ทำการเก็บข้อมูลของหนูแรทพร้อมกัน ในวันที่ 29 ของการวิจัย ซึ่งการเก็บข้อมูลจะแบ่งเป็น 2 ส่วน คือการเก็บข้อมูลระบบไหลเวียนโลหิตทั้งหมดก่อนการการุณยฆาต และการเก็บเนื้อเยื่อหัวใจและปอดสำหรับส่งตรวจต่อไป ส่วนหนูแรทในกลุ่มปกติ จะนำมาศึกษาความดันหลอดเลือดแดงปอดก่อน เพื่อยืนยันว่าหนูแรทจากศูนย์สัตว์ทดลองแห่งชาติ มหาวิทยาลัยมหิดล ไม่มีความผิดปกติของระบบโครงสร้างของหัวใจและหลอดเลือดก่อนเข้าการศึกษา

การเก็บข้อมูลระบบไหลเวียนโลหิตก่อนการการุณยฆาต

a. การเก็บตัวอย่างเลือดจาก femoral artery หลังการใส่สายวัดความดันหลอดเลือดแดงตำแหน่ง femoral artery เพื่อทำการตรวจก๊าซในเลือดแดง (arterial blood gas)

b. ศึกษาการเปลี่ยนแปลงของระบบไหลเวียนโลหิต (hemodynamic study) โดยใช้ pentobarbital sodium ขนาด 50 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัม ฉีดผ่านทางช่องท้อง (intraperitoneal route) เพื่อนำสลบ และบันทึกติดตามความดันโลหิตตลอดการศึกษาจากสายสวนที่ใส่ใน femoral artery และบันทึกความดันหลอดเลือดแดงปอด (right ventricular systolic pressure; RVSP) โดยใช้วิธี subxiphoid approach ด้วยเข็มฉีดยาขนาด 24 นิ้ว ซึ่งทั้งสายสวนหลอดเลือด femoral artery และเข็มฉีดยา จะถูกต่อเข้ากับระบบอ่านกราฟและความดันอัตโนมัติเข้ากับ

คอมพิวเตอร์ โดยผู้วิจัยไม่ทราบว่าเป็นหนูแรทที่ทำการศึกษายอยู่ในกลุ่มใด (blinded)

c. หลังเสร็จสิ้นการศึกษาทางระบบไหลเวียนโลหิต (hemodynamic study) ผู้วิจัยจะทำการการุณยฆาตด้วยยา pentobarbital sodium 100 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัม ผ่านทางสายสวนหลอดเลือด femoral artery จนหัวใจหยุดเต้น จึงทำการเก็บเนื้อเยื่อส่งตรวจต่อไป การเก็บข้อมูลหลังการการุณยฆาต

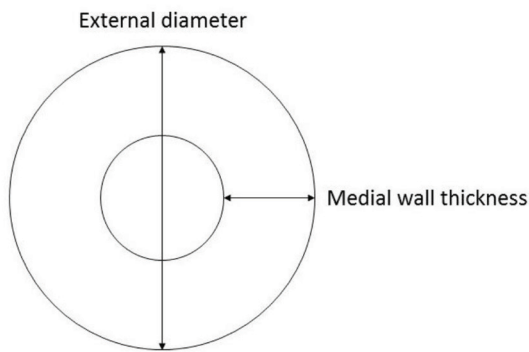
a. ผู้วิจัยจะทำการเก็บเนื้อเยื่อหัวใจและปอดเพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา (histopathological study) ต่อไป ซึ่งผู้อ่านผลจะกระทำโดยพยาธิแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเพียงคนเดียวและไม่ทราบว่าเป็นเนื้อที่ถูกส่งไปเป็นหนูแรทในกลุ่มใดของการวิจัย (blinded) ซึ่งอ่านผลทางพยาธิวิทยาตามข้อกำหนด ดังนี้

ศึกษาผลของการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาของ pulmonary vasculature (pulmonary vascular remodeling) โดยประเมินจากเปอร์เซ็นต์การหนาตัวของชั้นกล้ามเนื้อในผนังหลอดเลือดแดงปอดที่มีขนาด 50-100 ไมครอน โดยอาศัยวิธีการย้อมสี hematoxylin และ eosin (percentage of medial wall thickness of pulmonary arteriole) โดยนับจำนวนเส้นเลือดอย่างน้อย 20 เส้น แล้วเข้าสู่สูตรดังนี้

$$\% \text{ of medial wall thickness of pulmonary arteriole} = \frac{2 \times \text{medial wall thickness}^*}{\text{external diameter}^{**}} \times 100$$

\* Medial wall thickness คือ ความหนาของชั้นกล้ามเนื้อในผนังหลอดเลือดแดงปอด

\*\* External diameter คือ เส้นผ่านศูนย์กลางของหลอดเลือดแดงปอด



ภาพที่ 3.1 แสดงวิธีการวัดความหนาของชั้นกล้ามเนื้อในผนังหลอดเลือดแดงปอดในการศึกษาทางพยาธิวิทยา

ศึกษาการเปลี่ยนแปลงของการหนาตัวของผนังห้องหัวใจห้องล่างขวา (right ventricular hypertrophy) โดยคำนวณจากอัตราส่วนของน้ำหนักของห้องหัวใจห้องล่างขวากับผลรวมของน้ำหนักของห้องหัวใจห้องล่างซ้ายรวมกับผนังกั้นระหว่างห้องหัวใจห้องล่างทั้งสองห้อง (ratio of right ventricle weight and left ventricle weight + septal weight)

Cardiac remodeling index = "Right ventricular free wall weight (g)\*" / "Left ventricular plus septal weight (g)\*\*"

\* Right ventricular free wall weight คือ น้ำหนักของห้องหัวใจห้องล่างขวาที่ตัดแยกออกจากผนังห้องหัวใจห้องล่างซ้ายและผนังกั้นระหว่างห้องหัวใจทั้งสองหน่วยเป็น กรัม

\*\*Left ventricular plus septal weight คือ น้ำหนักของห้องหัวใจห้องล่างซ้ายรวมกับผนังกั้นระหว่างห้องหัวใจทั้งสอง หน่วยเป็น กรัม

b. ผู้วิจัยจะทำการเก็บส้อมเก็บเนื้อเยื่อปอดจากกลุ่มหนูแรท normoxia ที่ไม่ได้รับยา imatinib, กลุ่มหนูแรท CIH ที่ไม่ได้รับยา imatinib และ กลุ่มหนูแรท CIH ที่ได้รับยา imatinib กลุ่มละ 3 ตัวอย่าง เพื่อนำมาศึกษาการ

เปลี่ยนแปลงของ PDGFR phosphorylation โดยนำตัวอย่างเนื้อเยื่อปอดมาทำ western blot ต่อไปโดยดำเนินการในห้องปฏิบัติการโดยผู้วิจัยเอง ซึ่งการเก็บเนื้อเยื่อปอดจะทำการล้างด้วยสาร phosphate buffer saline ก่อนทำการแช่แข็งด้วยไนโตรเจนเหลวและนำไปเก็บรักษาที่อุณหภูมิ -80 องศาเซลเซียส เพื่อรักษาสภาพของโปรตีน หลังจากนั้นจึงนำตัวอย่างเนื้อเยื่อมาทำ western blot ต่อไป โดยใช้ antibody สำหรับ phosphorylated-PDGFR (Tyr751) และ PDGFR-Beta (total) และนำมาหาค่าอัตราส่วนของการเกิด phosphorylation ที่ PDGFR ตำแหน่ง Tyr 751 เทียบกับปริมาณ PDGFR-Beta ทั้งหมด โดยการวัดการเรืองแสงภายใต้วิธี chemiluminescence immunoassay

เนื่องจากไม่มีการศึกษาในอดีตของยา imatinib ต่อการลดความดันของห้องหัวใจฝั่งขวาของแบบจำลองหนูแรทที่มีสภาวะขาดออกซิเจนเป็นช่วงสลับกับสภาวะปกติอย่างต่อเนื่องเรื้อรัง (chronic intermittent hypoxia) การคำนวณขนาดตัวอย่างเพื่อใช้ในการศึกษาเปรียบเทียบผลของยา Imatinib จึงอ้างอิงตามผลการศึกษาจากแบบจำลองหนูแรทที่มีสภาวะขาดออกซิเจนแบบเรื้อรัง (chronic hypoxia) คำนวณได้จากการศึกษาของ Schermuly และคณะ (21) พบว่ายา Imatinib สามารถลดค่าความดันหลอดเลือดแดงปอดซึ่งวัดจากค่า RVSP ในหนูแรทที่อยู่ในสภาวะขาดออกซิเจนเรื้อรัง โดยสามารถลด RVSP จาก 32 มิลลิเมตรปรอท เหลือ 24 มิลลิเมตรปรอท ( $x^-$  แทนค่าเฉลี่ยความดันหลอดเลือดแดงปอด โดย  $x^- - 1 = 32$ ,  $x^- - 2 = 24$ ) และกำหนด  $\alpha = 0.05$  (two-tailed),  $\beta = 0.2$  (power = 0.8) ได้ผลลัพธ์เท่ากับ 5 ตัวต่อกลุ่ม

เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาผลของยา imatinib ในแบบจำลอง chronic intermittent hypoxic rat model มาก่อน จึงมีการทำการศึกษานำร่อง (pilot study) โดยสุ่มหนูมาจำนวน 3 ตัวต่อกลุ่มและนำผลการศึกษามาคำนวณยืนยันขนาดของตัวอย่างอีกครั้ง

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ SPSS version 21.0 โดยใช้วิธีการทางสถิติ ดังนี้

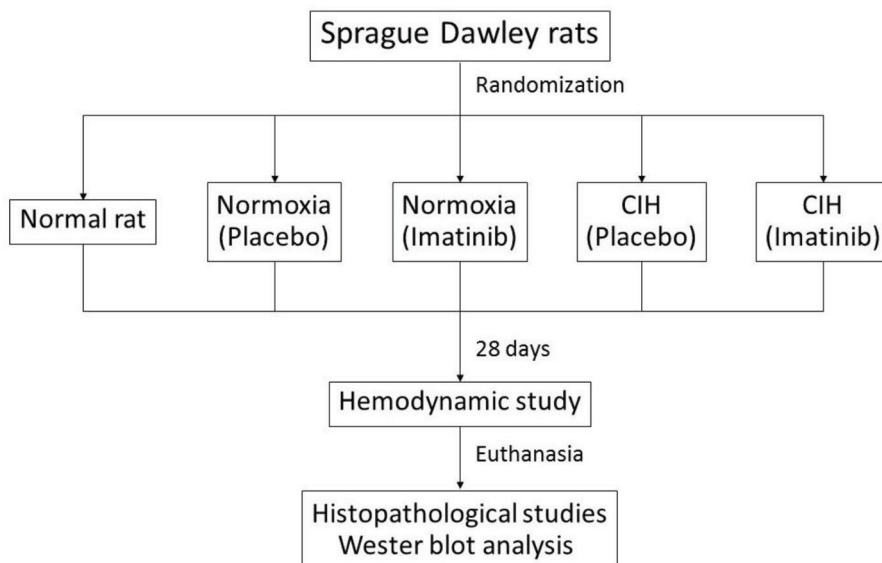
1. สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive studies) ได้แก่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ยเลขคณิตและค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน (mean  $\pm$  2SD) เพื่อแสดงข้อมูลที่มีลักษณะของข้อมูลต่อเนื่อง (continuous data) ได้แก่ ค่าน้ำหนักตัว ค่าการเปลี่ยนแปลงทางระบบไหลเวียนโลหิต ค่าการเปลี่ยนแปลงของพยาธิสภาพหลอดเลือดแดง และการหนาตัวของห้องหัวใจฝั่งขวาข้าง และผลของการเปลี่ยนแปลงของสัดส่วน phosphorylated PDGFR (Tyr751) ต่อ PDGFR-Beta และผลค่าก๊าซในหลอดเลือดแดง (arterial blood gas)

2. สถิติเชิงอนุมาน (Inferential statistics) ใช้ในการพิสูจน์สมมติฐาน โดยใช้ one-way ANOVA แล้วใช้ post hoc comparison ชนิด Bonferroni เพื่อเปรียบเทียบค่าที่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระดับนัยสำคัญ p-value น้อยกว่า 0.05 และใช้สถิติโดยวิธี independent sample T-test ในการเปรียบเทียบระหว่างความแตกต่าง

ต่างของค่าตัวแปรค่าเดียวระหว่างกลุ่ม โดยกำหนดระดับนัยสำคัญ p-value น้อยกว่า 0.05 (one-tailed)

## ผลการศึกษา

หนูแรทสายพันธุ์ Sprague Dawley เพศผู้ อายุ 8 สัปดาห์ จากศูนย์สัตว์ทดลองแห่งชาติ มหาวิทยาลัยมหิดล จำนวน 25 ตัว ถูกสุ่มแบ่งออกเป็น 5 กลุ่ม กลุ่มละ 5 ตัว โดยกลุ่มแรก (normal rat) มีน้ำหนักตัวเฉลี่ย (259  $\pm$  12.4 กรัม) ซึ่งนำมาศึกษาในระบบไหลเวียนโลหิต เพื่อพิสูจน์ว่าหนูแรทที่นำมาใช้ในการศึกษา ไม่มีความผิดปกติของระบบไหลเวียนโลหิตและทางพยาธิวิทยา โดยผลการศึกษาระบบไหลเวียนโลหิต พบว่า ค่าความดันหลอดเลือดแดงปอด โดยวัดเป็นค่าความดันห้องหัวใจฝั่งขวาข้าง (right ventricular systolic pressure; RVSP) มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 17.6  $\pm$  1.14 มิลลิเมตรปรอท และมีค่าความดันโลหิตเฉลี่ยเท่ากับ 101.34  $\pm$  2.19 มิลลิเมตรปรอท ค่าเฉลี่ยของอัตราการเต้นของหัวใจเท่ากับ 398  $\pm$  14.83 ครั้งต่อนาที การตรวจทางพยาธิวิทยาพบว่า ค่าเฉลี่ยของเปอร์เซ็นต์ความ



แผนภูมิที่ 3.1 แสดงแผนภูมิการดำเนินการวิจัยและการแบ่งกลุ่มหนูแรท (consort diagram)

หนาของชั้นกล้ามเนื้อในผนังหลอดเลือดแดงปอดเท่ากับ  $25.6 \pm 1.51$  เปอร์เซ็นต์ และค่าการหนาตัวของผนังหัวใจห้องขวาล่างมีอัตราส่วนเท่ากับ  $0.19 \pm 0.01$  หนูแรททั้งหมด 20 ตัวที่เหลือ สามารถอยู่จนจบการศึกษาตลอด 28 วัน โดยค่าเฉลี่ยของน้ำหนักตัวตามตารางที่ 1

#### ผลการศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางระบบไหลเวียนโลหิต

- ค่าความดันหลอดเลือดแดงปอด โดยวัดเป็น right ventricular systolic pressure พบว่า กลุ่มหนูแรท normoxia ที่ไม่ได้รับยา imatinib และ กลุ่มหนูแรท normoxia ที่ได้รับยา imatinib มีค่าไม่แตกต่างกัน เท่ากับ  $18.26 \pm 1.97$  มิลลิเมตรปรอท และ  $18.67 \pm 0.91$  มิลลิเมตรปรอท ตามลำดับ ส่วนกลุ่มหนูแรท CIH ที่ไม่ได้รับยา imatinib มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $48.38 \pm 5.84$  มิลลิเมตรปรอท และกลุ่มหนูแรท CIH ที่ได้รับยา imatinib มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $38.77 \pm 2.17$  มิลลิเมตรปรอท

- ค่าความดันโลหิต (arterial blood pressure) พบว่า กลุ่มหนูแรท normoxia ที่ไม่ได้รับยา imatinib มีค่าเฉลี่ยความดันโลหิตสูงที่สุด เท่ากับ  $110.6 \pm 11.86$  มิลลิเมตรปรอท หนูแรท 3 กลุ่มที่เหลือมีค่าใกล้เคียงกัน ได้แก่ กลุ่มหนูแรท normoxia ที่ได้รับยา imatinib มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $94.2 \pm 3.96$  มิลลิเมตรปรอท, กลุ่มหนูแรท CIH ที่ไม่ได้รับยา imatinib มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $97 \pm 5.38$  มิลลิเมตรปรอท และกลุ่มหนูแรท CIH ที่ได้รับยา imatinib มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $94 \pm 1$  มิลลิเมตรปรอท

- ค่าอัตราการเต้นของหัวใจ พบว่า กลุ่มหนูแรท CIH ทั้งที่ได้รับยา imatinib และไม่ได้รับยา imatinib มีค่าเฉลี่ยของอัตราการเต้นของหัวใจที่สูงกว่า ได้แก่  $427 \pm 27$  ครั้งต่อนาที และ  $376 \pm 15$  ครั้งต่อนาที ตามลำดับ ส่วนหนูแรท normoxia ที่ได้รับยา imatinib และไม่ได้รับยา imatinib มีค่าเฉลี่ยของอัตราการเต้นของหัวใจเท่ากับ  $360 \pm 26$  ครั้งต่อนาที และ  $356 \pm 9$  ครั้งต่อนาที ตามลำดับ

#### ผลการศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาของหลอดเลือดแดงปอดและหัวใจ

- ความหนาตัวของชั้นกล้ามเนื้อในผนังหลอดเลือดแดงปอด (pulmonary vascular modeling index) กลุ่มหนูแรท normoxia ที่ได้รับยา imatinib และไม่ได้รับยา imatinib มีค่าไม่แตกต่างกันทางสถิติ โดยมีค่าเฉลี่ยของเปอร์เซ็นต์ความหนาตัวของชั้นกล้ามเนื้อในผนังหลอดเลือดแดงปอดเท่ากับ  $24.4 \pm 3.36$  เปอร์เซ็นต์ และ  $23 \pm 4.18$  เปอร์เซ็นต์ ตามลำดับ (ค่า p value เท่ากับ 0.576) ส่วนกลุ่มหนูแรท CIH ที่ไม่ได้รับยา imatinib และได้รับยา imatinib มีค่าเฉลี่ยที่สูงกว่ากลุ่ม normoxia ได้แก่ 32 เปอร์เซ็นต์ และ  $27.6 \pm 3.36$  เปอร์เซ็นต์ ตามลำดับ

- การเปลี่ยนแปลงของการหนาตัวของผนังห้องห้องหัวใจล่างขวา (right ventricular hypertrophy) โดยวัดจากค่า cardiac remodeling index ตามสูตรการคำนวณอ้างอิงจากบทที่ 3 พบว่าค่าเฉลี่ยของกลุ่มหนูแรท normoxia ที่ไม่ได้รับยา imatinib, กลุ่มหนูแรท normoxia ที่ได้รับยา imatinib, กลุ่มหนูแรท CIH ที่ไม่ได้รับยา imatinib และกลุ่มหนูแรท CIH ที่ได้รับยา imatinib มีค่าเท่ากับ  $0.17 \pm 0.03$ ,  $0.17 \pm 0.01$ ,  $0.2 \pm 0.02$ ,  $0.21 \pm 0.02$  ตามลำดับ

#### ผลการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของการเกิด PDGFR Beta phosphorylation ของเนื้อเยื่อปอด

- ค่าเฉลี่ยอัตราส่วนของการเกิด phosphorylation ที่ PDGFR Beta ตำแหน่ง Tyr 751 เทียบกับปริมาณ PDGFR-Beta ทั้งหมด ในกลุ่มหนูแรท CIH ที่ไม่ได้รับยา imatinib มีค่าเท่ากับ  $0.193 \pm 0.019$  และกลุ่มหนูแรท CIH ที่ได้รับยา imatinib มีค่าเท่ากับ  $0.152 \pm 0.049$  ซึ่งแปลผลรวมกับ ชิ้นเนื้อตัวอย่างควบคุมบวก (positive control) และชิ้นเนื้อตัวอย่างควบคุมลบ (negative control)

#### ผลการเปรียบเทียบ

ผลการศึกษาเปรียบเทียบในหนูแรททั้ง 4 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มหนูแรท normoxia ที่ไม่ได้รับยา imatinib, กลุ่มหนูแรท normoxia ที่ได้รับยา imatinib, กลุ่มหนูแรท CIH ที่ไม่ได้รับยา imatinib, กลุ่มหนูแรท CIH ที่ได้รับยา imatinib จำแนกตามการศึกษา เป็นดังนี้



ค่าความดันหลอดเลือดแดงปอด (right ventricular systolic pressure) พบว่ากลุ่มหนูแรท normoxia ที่ได้รับยา imatinib และไม่ได้รับยา imatinib มีค่าไม่แตกต่างกันทางสถิติ (ค่า p-value เท่ากับ 0.68) ส่วนกลุ่มหนูแรท CIH ที่ไม่ได้รับยา imatinib มีค่าความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มหนูแรท normoxia ที่ไม่ได้รับยา imatinib (ค่า p-value เท่ากับ 0.001) และกลุ่มหนูแรท CIH ที่ได้รับยา imatinib มีค่าความดันหลอดเลือดแดงปอดต่ำกว่ากลุ่มหนูแรท CIH ที่ไม่ได้รับยา imatinib อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่า p-value เท่ากับ 0.019)

ค่าเปอร์เซ็นต์ความเปลี่ยนแปลงของการหนาตัวของชั้นกล้ามเนื้อในผนังหลอดเลือดแดงปอด พบว่ากลุ่มหนูแรท CIH ที่ไม่ได้รับยา imatinib มีเปอร์เซ็นต์การหนาตัวของชั้นกล้ามเนื้อในผนังหลอดเลือดแดงปอดมากกว่ากลุ่มหนูแรท normoxia ที่ไม่ได้รับยา imatinib และได้รับยา imatinib อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่า p-value เท่ากับ 0.001) และเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มหนูแรท CIH ทั้งสองกลุ่มพบว่า หนูแรทกลุ่มที่ได้รับยา imatinib มีเปอร์เซ็นต์การหนาตัวของชั้นกล้ามเนื้อในผนังหลอดเลือดแดงปอดน้อย

กว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา imatinib อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่า p-value เท่ากับ 0.019) และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มหนูแรท normoxia ทั้งกลุ่มที่ได้รับยา imatinib และไม่ได้รับยา imatinib ไม่พบความแตกต่างทางสถิติ (ค่า p-value เท่ากับ 0.576)

ค่าการเปลี่ยนแปลงของการหนาตัวของผนังห้องหัวใจห้องล่างขวา (right ventricular hypertrophy) จากการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มหนูแรททั้ง 4 กลุ่มโดยใช้วิธี one-way ANOVA พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกันระหว่างกลุ่ม (ค่า p-value เท่ากับ 0.023) แต่หากเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มหนูแรท CIH ที่ไม่ได้รับยา imatinib กับกลุ่ม normoxia ที่ไม่ได้รับยา imatinib ไม่พบความแตกต่างกันทางสถิติ (ค่า p-value เท่ากับ 0.08) และกลุ่มหนูแรท CIH ที่ได้รับยา imatinib ไม่ได้มีความแตกต่างกันทางสถิติของการเปลี่ยนแปลงของการหนาตัวของผนังห้องหัวใจห้องล่างขวา เมื่อเทียบกับกลุ่มหนูแรท CIH ที่ไม่ได้รับยา imatinib (ค่า p-value เท่ากับ 0.847)

ค่าการเปลี่ยนแปลงของการเกิด PDGFR-Beta phosphorylation ของเนื้อเยื่อปอด การศึกษา western blot ของเนื้อเยื่อปอด พบว่า กลุ่มหนูแรท CIH ที่ไม่ได้รับยา imati-

ตารางที่ 4.1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของหนูแรทกลุ่มตัวอย่างอายุ 8 สัปดาห์

การศึกษา	ผลการศึกษา
ค่าเฉลี่ยน้ำหนักตัวของหนูแรท	259 +/- 12.4 กรัม
การศึกษาทางระบบไหลเวียนโลหิต	
Right ventricular systolic pressure	17.6 +/- 1.14 มิลลิเมตรปรอท
Heart rate	398 +/- 14.83 ครั้งต่อนาที
Systemic blood pressure	101 +/- 2.19 มิลลิเมตรปรอท
ความหนาตัวของชั้นกล้ามเนื้อในหลอดเลือดแดงปอด	25.6 +/- 1.51 %
Percentage thickness of medial hypertrophy	
ความหนาตัวของผนังกล้ามเนื้อในห้องหัวใจขวาล่าง	0.19 +/- 0.01
Ratio of RV/LV+S	

nib มีการเกิด phosphorylation เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับ ยา imatinib มีแนวโน้มการเกิด PDGFR-Beta phosphorylation น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา imatinib แต่ไม่พบความแตกต่างทางสถิติ (ค่า p-value เท่ากับ 0.26)

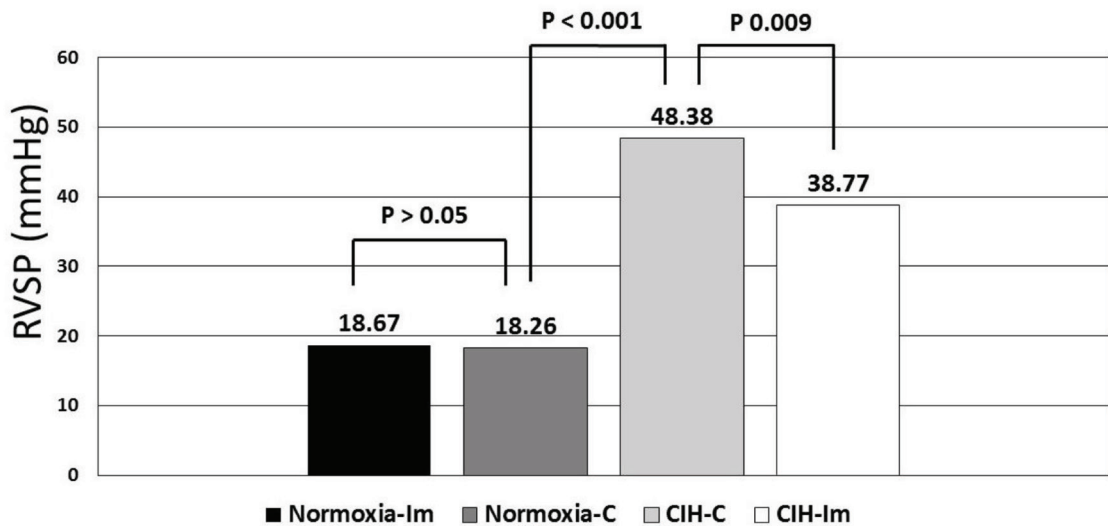
ตารางที่ 1 ตารางแสดงข้อมูลน้ำหนักตัวของหนูแรทจำแนกตามกลุ่ม ณ จุดเวลาต่างๆ

ค่าเฉลี่ยน้ำหนักตัว ณ จุดเวลาต่างๆ (กรัม)	กลุ่ม normoxia ที่ไม่ได้รับยา imatinib	กลุ่ม normoxia ที่ได้รับยา imatinib	กลุ่ม CIH ที่ไม่ได้รับยา imatinib	กลุ่ม CIH ที่ได้รับยา imatinib	P-value
สัปดาห์ที่ 0	349.4 +/- 36.6	318.2 +/- 10.28	316.8 +/- 9.57	331.6 +/- 35.61	0.221
สัปดาห์ที่ 1	400.8 +/- 32.44	351 +/- 13.67	323 +/- 6.16	337 +/- 24.17	0.000
สัปดาห์ที่ 2	435 +/- 41.03	384.6 +/- 25.83	331 +/- 22.56	352 +/- 21.05	0.000
สัปดาห์ที่ 3	459.4 +/- 53.69	409.8 +/- 30.06	347 +/- 41.69	381.2 +/- 29.91	0.003
สัปดาห์ที่ 4	471.8 +/- 49.37	429.4 +/- 31.75	369.8 +/- 40.62	392.8 +/- 26.35	0.003

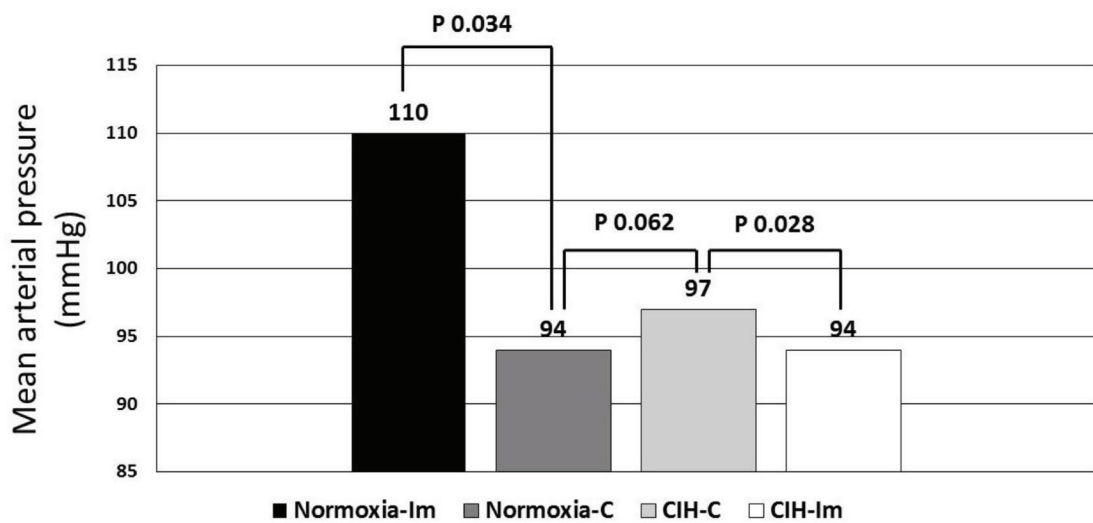
ตารางที่ 2 แสดงผลการศึกษาระบบไหลเวียนโลหิตจำแนกตามกลุ่มหนูแรท (hemodynamic studies)

ข้อมูลการศึกษา (mean +/- 2SD)	กลุ่ม normoxia ที่ไม่ได้รับยา imatinib	กลุ่ม normoxia ที่ได้รับยา imatinib	กลุ่ม CIH ที่ไม่ได้รับยา imatinib	กลุ่ม CIH ที่ได้รับยา imatinib	P value
ค่าเฉลี่ยความดันหลอดเลือดแดง (มิลลิเมตรปรอท)	110.6 +/- 10.8	94.2 +/- 3.9	97 +/- 5.3	94.2 +/- 3.9	0.006
ค่าเฉลี่ยอัตราการเต้นของหัวใจ (ครั้งต่อนาที)	360 +/- 26.2	356 +/- 9.6	427 +/- 27	38 +/- 23	0.000
ค่าเฉลี่ยความดันหลอดเลือดแดงปอด (มิลลิเมตรปรอท)	18.26 +/- 1.97	18.67 +/- 0.91	48.38 +/- 5.84	38.77 +/- 2.17	0.000
ค่าเฉลี่ยความหนาตัวของชั้นกล้ามเนื้อในผนังหลอดเลือดแดงปอด (%)	24.4 +/- 3.36	23 +/- 4.18	32	27.6 +/- 3.36	0.002
ค่าเฉลี่ยอัตราส่วนน้ำหนักของหัวใจห้องขวาล่างต่อน้ำหนักหัวใจห้องซ้ายล่างรวมกับผนังกล้ามเนื้อหัวใจ	0.17 +/- 0.03	0.17 +/- 0.01	0.2 +/- 0.02	0.21 +/- 0.02	0.023

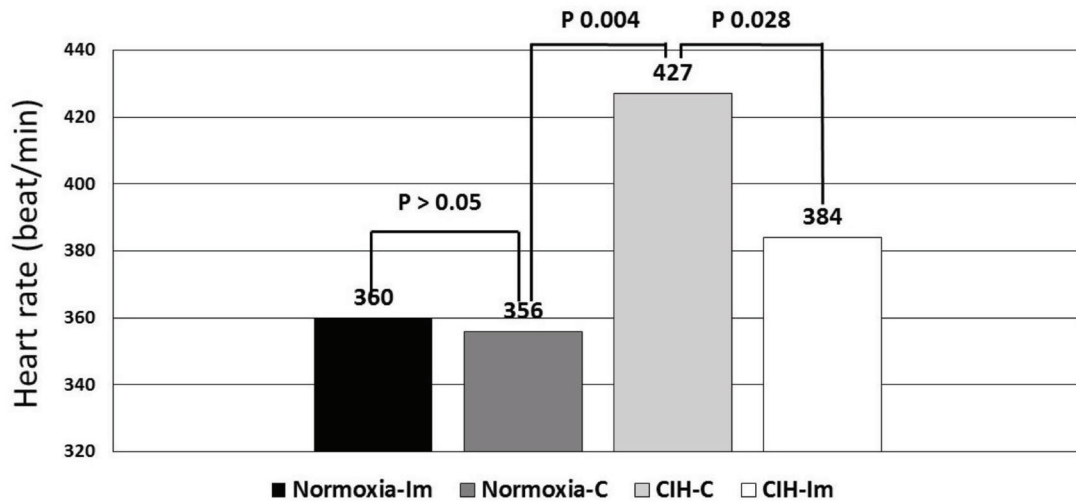
แผนภูมิที่ 1 แสดงผลการศึกษาค่าเฉลี่ยความดันหลอดเลือดแดงปอดวัดโดย right ventricular systolic pressure (RVSP) จากการศึกษาในระบบไหลเวียนโลหิต (hemodynamic studies)



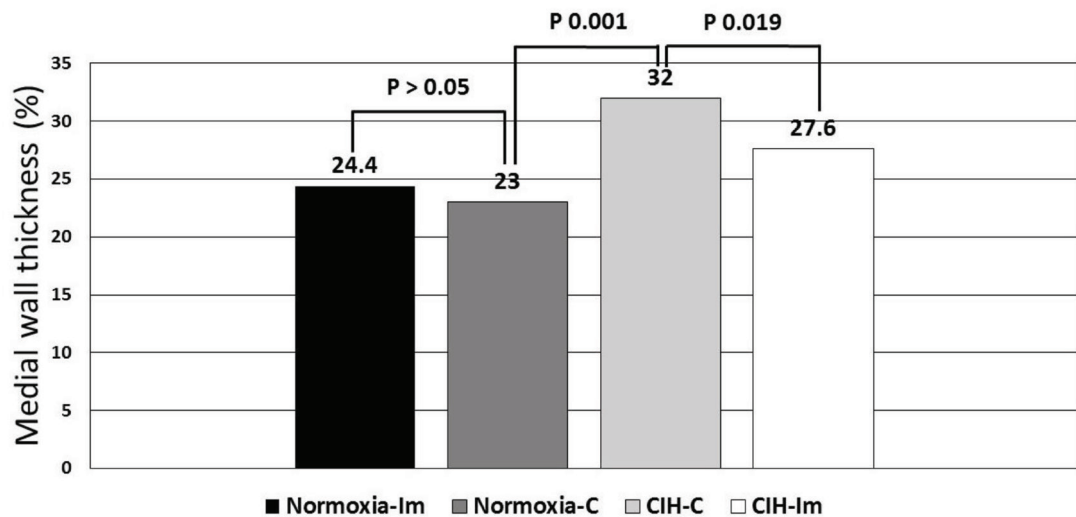
แผนภูมิที่ 2 แสดงผลการศึกษาค่าเฉลี่ยความดันหลอดเลือดแดง (mean arterial pressure) จากการศึกษาในระบบไหลเวียนโลหิต (hemodynamic studies)



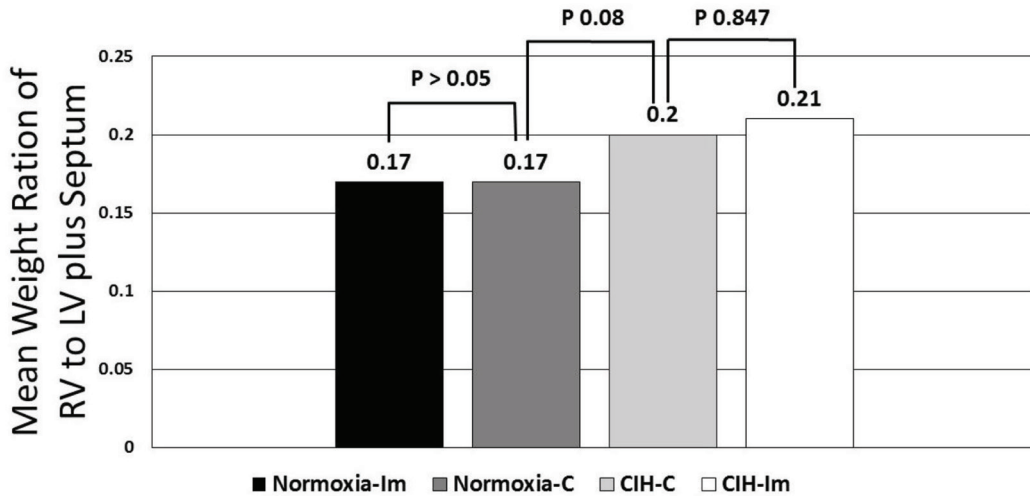
แผนภูมิที่ 3 แสดงผลการศึกษาค่าเฉลี่ยอัตราการเต้นของหัวใจ (heart rate) จากการศึกษาระบบไหลเวียนโลหิต (hemodynamic studies)



แผนภูมิที่ 4 แสดงผลการศึกษาค่าเฉลี่ยความหนาตัวของชั้นกล้ามเนื้อในผนังหลอดเลือดแดงปอด (medial wall thickness of pulmonary artery, diameter 50-100 micron)

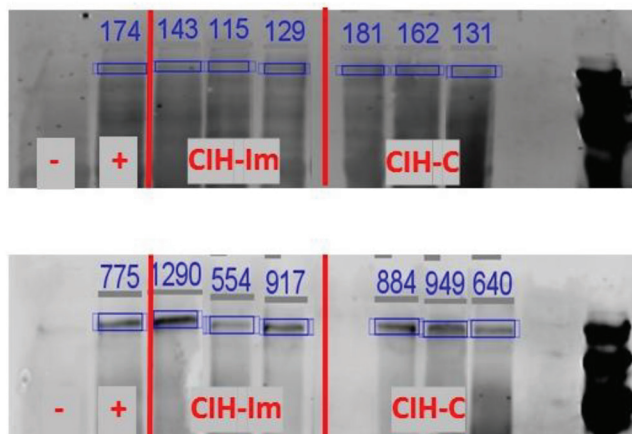


แผนภูมิที่ 5 แสดงผลการศึกษาค่าเฉลี่ยความหนาของผนังกล้ามเนื้อของหัวใจห้องขวาต้ง (ratio of mean weight of right ventricle weight to left ventricle plus septum weight)



ตารางที่ 4 แสดงผลการศึกษากการเกิด phosphorylation ของ PDGFR-Beta เทียบกับจำนวน PDGFR-Beta ทั้งหมด จำแนกตามกลุ่มหนูแรท

การศึกษากการเกิด phosphorylation ของ PDGFR-Beta (mean +/- 2SD)	กลุ่ม normoxia ที่ไม่ได้รับยา imatinib	กลุ่ม CIH ที่ไม่ได้รับยา imatinib	กลุ่ม CIH ที่ได้รับยา imatinib	P value
Phospho-PDGFR-Beta/Total PDGFR-Beta	0.152+/-0.049	0.193 +/- 0.019	27.6+/-3.36	0.26



ภาพที่ 1 แสดงการตรวจทาง western blot เพื่อศึกษากการเกิด phosphorylation ของ PDGFR-Beta

## สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

แบบจำลองสภาวะขาดออกซิเจนเป็นช่วงสลับกับสภาวะปกติอย่างต่อเนื่องเรื้อรัง (chronic intermittent hypoxia model, CIH) สามารถทำให้หนูแรทเกิดภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงได้ จากการเพิ่มขึ้นของความดันหลอดเลือดแดงปอดที่วัดโดย right ventricular systolic pressure อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มหนูแรทที่อยู่ในแบบจำลองที่มีก๊าซออกซิเจนปกติ (normoxia) นอกจากนั้นแล้ว การเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาของหลอดเลือดแดงปอดซึ่งมีการหนาตัวของชั้นกล้ามเนื้อในผนังหลอดเลือดแดงปอดและการหนาตัวของกล้ามเนื้อห้องหัวใจฝั่งขวาล่างก็เป็นลักษณะทางพยาธิวิทยาที่พบในภาวะดังกล่าว

กลุ่มหนูแรทที่อยู่ในแบบจำลอง CIH ที่ได้รับยา imatinib จากการศึกษาพบว่าความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงขึ้นเช่นเดียวกัน แต่มีค่าต่ำกว่ากลุ่มหนูแรทที่อยู่ในแบบจำลอง CIH ที่ไม่ได้รับยา imatinib อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รวมถึงผลทางพยาธิวิทยาที่มีความหนาตัวของชั้นกล้ามเนื้อในผนังหลอดเลือดแดงปอดที่น้อยกว่าเช่นเดียวกัน ซึ่งแสดงว่าการให้ยา imatinib สามารถยับยั้งการเปลี่ยนแปลงของความดันหลอดเลือดแดงปอดและสภาพทางพยาธิวิทยาของหลอดเลือดแดงปอดได้จริง ส่วนผลทางพยาธิวิทยาของห้องหัวใจฝั่งขวามีแนวโน้มที่จะเกิดการหนาตัวของผนังกล้ามเนื้อห้องล่างขวาในกลุ่มหนูแรทที่อยู่ในแบบจำลอง CIH แต่การหนาของผนังกล้ามเนื้อห้องหัวใจดังกล่าวยังไม่พบความแตกต่างทางสถิติจากกลุ่มหนูแรทที่อยู่ในแบบจำลองที่มีก๊าซออกซิเจนปกติ (normoxia) รวมทั้งกลุ่มหนูแรทที่อยู่ในแบบจำลอง CIH การได้รับยา imatinib ก็พบความหนาตัวของผนังกล้ามเนื้อห้องล่างขวาไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม

ผลการเปลี่ยนแปลงของการเกิด phosphorylation ของ PDGFR-Beta พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของการเกิดกระบวนการดังกล่าวในกลุ่มหนูแรทที่อยู่ในแบบจำลอง

CIH เมื่อเปรียบเทียบกับขึ้นเนื้อตัวอย่างควบคุมลบ (negative control) และการให้ยา imatinib การเกิดกระบวนการ phosphorylation น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา แต่ยังไม่พบความแตกต่างทางสถิติ

การศึกษาในอดีต พบความสัมพันธ์ของกลไกการส่งสัญญาณผ่านทาง PDGFR กับพยาธิกำเนิดของ pulmonary arterial hypertension และ chronic hypoxia ในสัตว์ทดลอง<sup>(15,16)</sup> แต่เนื่องจากสมมติฐานที่ว่า พยาธิกำเนิดของภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงในแต่ละกลุ่มโรคอาจมีกลไกการส่งสัญญาณระดับเซลล์ที่แตกต่างกันออกไปตามพยาธิกำเนิด การศึกษานี้จึงถูกออกแบบขึ้นซึ่งเป็นการศึกษาแรกที่พิสูจน์ความสัมพันธ์ระหว่างกลไกของการส่งสัญญาณผ่าน PDGFR กับการเกิดภาวะความดันหลอดเลือดแดงสูงจากสภาวะ chronic intermittent hypoxia โดยใช้ยา imatinib เพื่อออกฤทธิ์ยับยั้งการส่งสัญญาณดังกล่าว และศึกษาว่ายาสามารถยับยั้งการเปลี่ยนแปลงทางระบบไหลเวียนโลหิตและการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาของระบบหัวใจและหลอดเลือดแดงปอดได้หรือไม่ ซึ่งผลการศึกษาพบว่า กลไกการส่งสัญญาณผ่าน PDGFR มีความเกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิดของภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงในสภาวะ chronic intermittent hypoxia ตามผลการศึกษาที่กล่าวข้างต้น

ทั้งนี้ การศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างของการเกิดการเปลี่ยนแปลงของผนังกล้ามเนื้อห้องล่างขวาจะเป็นสาเหตุที่ไม่พบความแตกต่างของผลการศึกษาในกลุ่มหนูแรทที่อยู่ในแบบจำลอง CIH ทั้งที่ได้ยาและไม่ได้ยา imatinib เนื่องจากระยะเวลาของการศึกษาอาจไม่นานเพียงพอที่จะทำให้กล้ามเนื้อห้องล่างขวาเกิดการเปลี่ยนแปลงได้

การศึกษาในแบบจำลองสัตว์ทดลองที่ใช้สาร monocrotaline เพื่อทำให้หนูเกิดภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง (monocrotaline-induced pulmonary arterial

hypertension) ของ Schermuly และคณะ พบว่าการให้ยา imatinib สามารถลดการเกิด phosphorylation ของ PDGFR-Beta ได้ และผลของการศึกษาในแบบจำลอง chronic hypoxia ก็เป็นไปในแนวทางเดียวกัน นอกจากนี้แล้ว ยังมีการศึกษาของ Chen EY และคณะ<sup>(17)</sup> ที่พบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะ hypoxia และการส่งสัญญาณผ่านกลไก PDGFR ดังนั้นการศึกษานี้จึงออกแบบเพื่อตรวจสอบการส่งสัญญาณผ่าน PDGFR ว่าผลของการยับยั้งการเปลี่ยนแปลงของระบบไหลเวียนโลหิตและพยาธิวิทยาของเนื้อเยื่อปอดและหัวใจ เป็นจากกลไกการยับยั้งของยา imatinib หรือไม่ และผลการศึกษานี้พบว่ามี การเกิด phosphorylation ของ PDGFR-Beta ลดลง แต่ยังไม่พบความแตกต่างทางสถิติ คำอธิบายของผลการศึกษานี้ อาจเกิดได้เนื่องจากยา imatinib ที่นำมาศึกษาเป็น Tyrosine kinase inhibitors ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการส่งสัญญาณได้หลากหลายกลไก ได้แก่ BCR-ABL, c-kit และ PDGFR-Beta ดังนั้นแล้ว ผลของการศึกษานี้ อาจมีความเกี่ยวข้องจากการยับยั้งการส่งสัญญาณผ่านกลไกอื่น ซึ่งหมายถึง อาจยังมีกลไกการส่งสัญญาณผ่านกลไกอื่นนอกเหนือจาก PDGFR-Beta ที่มีความเกี่ยวข้องพยาธิกำเนิดของภาวะความดันโลหิตสูงแดงปอดสูงจากสภาวะที่ผู้วิจัยต้องการศึกษาดูด้วย

แบบจำลอง chronic intermittent hypoxia ที่ผู้วิจัยออกแบบนั้น มีการควบคุมก๊าซออกซิเจนให้มีการสลับการจ่ายตามข้อกำหนดเบื้องต้นซึ่งสามารถจำลองสภาวะการขาดออกซิเจนเป็นช่วงของผู้ป่วยโรคหยุดหายใจขณะนอนหลับได้ แต่เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงของระบบไหลเวียนโลหิตโดยเฉพาะหลอดเลือดแดงปอดทั้งทางกายภาพและพยาธิสภาพ อาจเกิดจากสาเหตุอื่นนอกเหนือจากการขาดออกซิเจนเป็นช่วง เช่น การเปลี่ยนแปลงของความดันในช่องอก หรือการเปลี่ยนแปลงทางระบบประสาทอัตโนมัติที่เกิดระหว่างหยุดหายใจตอนนอนหลับ ซึ่งแบบจำลองที่ออกแบบขึ้นมาไม่สามารถจำลองภาวะการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวได้ทั้งหมด

โดยสรุปหลักการส่งสัญญาณผ่านทาง PDGF น่าจะมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะความดันโลหิตสูงแดงปอดสูงอันเนื่องมาจาก chronic intermittent hypoxia ข้อเสนอแนะ

- การให้ยา imatinib ในการศึกษาครั้งนี้คือการให้ยาทางปาก (oral gavage) เนื่องจากยาที่ใช้ในการศึกษาใช้ในรูปแบบเม็ดยา (tablet) และนำมาละลายน้ำ เนื่องจากข้อจำกัดที่ไม่สามารถเตรียมยาที่ให้โดยการฉีดเข้าทางหลอดเลือดหรือช่องท้องได้ ดังนั้นแล้ว ปริมาณยาอาจมีปริมาณที่ไม่คงที่ในแต่ละรอบของการให้ยา และการให้ยาในบางครั้งก็อาจมีพฤติกรรมต่อต้านการระหว่างการให้ยา จึงอาจเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการวัดผลการศึกษาได้ วิธีการแก้ไขคือการเตรียมยาที่เป็นสารบริสุทธิ์ที่สามารถให้ทางหลอดเลือดดำหรือทางช่องท้องและสามารถกำหนดปริมาณยาที่ให้ในแต่ละครั้งได้อย่างถูกต้องและแม่นยำ

- การศึกษานี้ทำการตรวจการเกิด phosphorylation ของ PDGFR-Beta ซึ่งเป็นเพียงหนึ่งในกลไกที่ยา imatinib ออกฤทธิ์ยับยั้งการส่งสัญญาณ ผลของการเปลี่ยนแปลงในกลุ่มหนูแรทที่อยู่ในแบบจำลอง chronic intermittent hypoxia ที่ได้ยา imatinib อาจเกิดจากการยับยั้งผ่านกลไกอื่นนอกเหนือจากการส่งสัญญาณผ่าน PDGFR ดังนั้นแล้ว การตรวจหาระดับโมเลกุลของกลไกอื่นๆ อาจทำให้มีความเข้าใจในพยาธิกำเนิดของโรคมากขึ้น

- การตรวจในระดับโมเลกุล ในตำแหน่งการเกิด phosphorylation ของ PDGFR ในการศึกษาครั้งนี้ ได้มาจากการศึกษาในอดีต ซึ่งใช้ tyrosine residue ตำแหน่งที่ 751 ในการตรวจทางห้องปฏิบัติการ การตรวจการเกิด phosphorylation ตำแหน่งอื่นอาจให้ผลที่แตกต่างกันออกไป

- ผลการศึกษาทางระบบไหลเวียนโลหิต (hemodynamic study) เป็นเพียงการศึกษาที่จุดสุดท้ายของการวิจัย ซึ่งเป็นข้อจำกัดของการออกแบบงานวิจัย ที่ไม่สามารถตรวจการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นระหว่างการศึกษานี้ได้ ดังนั้นแล้วมีปัจจัยหลากหลายที่มีผลต่อการศึกษานี้ โดย

เฉพาะระหว่างการทำการศึกษาระบบไหลเวียนโลหิต ซึ่งระดับสารน้ำในร่างกาย ภาวะการเสียเลือด หรือ การเกิดการขยายตัวของหลอดเลือดจากยานำสลับ อาจมีผลต่อการศึกษาได้ทั้งสิ้น อาจจำเป็นต้องอาศัยการตรวจที่ช่วยประเมินการทำงานของหัวใจชนิดอื่น เช่น การตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูง (echocardiography)

### เอกสารอ้างอิง

- Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Jr., Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine.* 2009 Jun 15;5(3):263-76. PubMed PMID: 19960649. Pubmed Central PMCID: 2699173.
- R. Kessler AC, E. Weitzenblum, M. Oswald, M. Ehrhart, M. Apprill, J. Krieger. Pulmonary hypertension in the obstructive sleep apnoea syndrome: prevalence, causes and therapeutic consequences. *Eur Respir J*, 1996. 1996.
- Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology.* 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D34-41. PubMed PMID: 24355639.
- Adegunsoye A, Ramachandran S. Etiopathogenetic mechanisms of pulmonary hypertension in sleep-related breathing disorders. *Pulmonary medicine.* 2012;2012:273591. PubMed PMID: 22848814. Pubmed Central PMCID: 3401569.
- Ip MS, Lam B, Chan LY, Zheng L, Tsang KW, Fung PC, et al. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2000 Dec;162(6):2166-71. PubMed PMID: 11112132.
- Bady E, Achkar A, Pascal S, Orvoen-Frija E, Laaban JP. Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome. *Thorax.* 2000 Nov;55(11):934-9. PubMed PMID: 11050263. Pubmed Central PMCID: 1745626.
- Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Oswald M, Kessler R. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome. Results in 220 consecutive patients. *Chest.* 1996 Feb;109(2):380-6. PubMed PMID: 8620709.
- Alchanatis M, Tourkohoriti G, Kakouros S, Kosmas E, Podaras S, Jordanoglou JB. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure on pulmonary hemodynamics. *Respiration; international review of thoracic diseases.* 2001;68(6):566-72. PubMed PMID: 11786710.
- Khaldani C, Fares WH, Mohsenin V. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnea: is it clinically significant? A critical analysis of the association and pathophysiology. *Pulmonary circulation.* 2015 Jun;5(2):220-7. PubMed PMID: 26064448. Pubmed Central PMCID: 4449234.
- Nakamura K, Akagi S, Ogawa A, Kusano KF, Matsubara H, Miura D, et al. Pro-apoptotic effects of imatinib on PDGF-stimulated pulmonary artery smooth muscle cells from patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *International journal of cardiology.* 2012 Aug 23;159(2):100-6. PubMed PMID: 21376411.
- Akagi S, Nakamura K, Miura D, Saito Y, Matsubara H, Ogawa A, et al. Delivery of imatinib-incorporated nanoparticles into lungs suppresses the development of monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension. *International heart journal.* 2015 May 13;56(3):354-9. PubMed PMID: 25902888.
- Speich R, Ulrich S, Domenighetti G, Huber LC, Fischler M, Treder U, et al. Efficacy and Safety of Long-Term Imatinib Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *Respiration; international review of thoracic diseases.* 2015;89(6):515-24. PubMed PMID: 26043786.
- Hoepfer MM, Barst RJ, Bourge RC, Feldman J, Frost AE, Galie N, et al. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. *Circulation.* 2013 Mar 12;127(10):1128-38. PubMed PMID: 23403476.
- Olschewski H. Imatinib for Pulmonary Arterial Hypertension - Wonder Drug or Killer Drug? *Respiration; international review of thoracic diseases.* 2015;89(6):513-4. PubMed PMID: 26066387.
- Pankey EA, Thammasiboon S, Lasker GF, Baber S, Lasky JA, Kadowitz PJ. Imatinib attenuates monocrotaline pulmonary hypertension and has potent vasodilator activity in pulmonary and systemic vascular beds in the rat. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology.* 2013 Nov 1;305(9):H1288-96. PubMed PMID: 23997103. Pubmed Central PMCID: 3840242.
- Schermlay RT, Dony E, Ghofrani HA, Pullamsetti S, Savai R, Roth M, et al. Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition. *The Journal of clinical investigation.* 2005 Oct;115(10):2811-21. PubMed PMID: 16200212. Pubmed Central PMCID: 1236676.
- Chen EY, Mazure NM, Cooper JA, Giaccia AJ. Hypoxia activates a platelet-derived growth factor receptor/phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway that results in glycogen synthase kinase-3 inactivation. *Cancer research.* 2001 Mar 15;61(6):2429-33. PubMed PMID: 11289110.



## Topic review

### Effects of High Flow Oxygen Therapy on Oxygen Desaturation Index in Patients with Acute Ischemic Stroke ผลของการบำบัดด้วยออกซิเจนที่มีอัตราการไหลสูงต่อดัชนีบ่งชี้ภาวะที่มีออกซิเจนในเลือดลดลงในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน

ณัฐพงศ์ วิบูลย์ศิริชัย<sup>1</sup>

ณัฏฐิภา กองพลพรหม<sup>1</sup>

ทายาท ดีสุดจิต<sup>2</sup>

ฉันทชาย สิทธิพันธุ์<sup>1</sup>

<sup>1</sup> สาขาวิชาโรคทางการหายใจและภาวะวิกฤตทางการหายใจ  
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

<sup>2</sup> สาขาวิชาประสาทวิทยา  
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

#### บทคัดย่อ

##### Background:

ภาวะพร่องออกซิเจนในเลือด (hypoxemia) เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยเส้นเลือดสมองตีบเฉียบพลันและสัมพันธ์กับการเสื่อมถอยของระบบประสาท (neurological deterioration) และอัตราการตายที่สูงขึ้น อย่างไรก็ตามประโยชน์จากการให้การบำบัดด้วยออกซิเจนยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ ระดับความรุนแรงของเส้นเลือดสมองตีบอาจส่งผลต่อประโยชน์จากการได้รับการบำบัดด้วยออกซิเจน รูปแบบการหายใจที่ผิดปกติสามารถพบได้บ่อยในผู้ป่วยเส้นเลือดสมองตีบและอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพร่องออกซิเจนในเลือด High flow nasal cannula (HFNC) มีข้อดีในหลายด้าน เช่น  $FiO_2$  ที่สามารถควบคุมได้, ลดแรงต้านทานในช่องจมูก, มีแรงดันบวกในช่วงท้ายของการหายใจออก ในการศึกษาี้ เรายุ่งที่จะประเมินผลการรักษาด้วย HFNC ต่อดัชนีบ่งชี้ภาวะที่มีออกซิเจนในเลือดลดลง (oxygen desaturation index หรือ ODI) และการฟื้นตัวของระบบประสาทในผู้ป่วยเส้นเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่มีความรุนแรงระดับปานกลางขึ้นไป เทียบกับการไม่ให้ออกซิเจนและให้ออกซิเจนที่มีอัตราการไหลต่ำ

### ระเบียบวิธีวิจัย:

เราทำการศึกษาแบบ single-center, ไปข้างหน้า, แบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นเส้นเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่เข้ารับการรักษาใน stroke unit ภายใน 72 ชั่วโมงหลังจาก onset โดยเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้าการศึกษา คือ 1) อายุมากกว่า 18 ปี 2) ระดับความรุนแรงปานกลางและรุนแรง กำหนดโดย National of Health Stroke Scale (NIHSS) ที่มีค่าตั้งแต่ 5 ขึ้นไปและมีการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อแขนหรือขา 3) ไม่มีข้อบ่งชี้ต่อการให้การบำบัดด้วยออกซิเจนและ oxygen saturation มากกว่าร้อยละ 92 4) มีความเสี่ยงต่อการที่จะมีภาวะหยุดหายใจขณะนอนหลับ (Obstructive sleep apnea) มาก่อน ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้าศึกษาจะถูกแบ่งโดยการสุ่มเป็น 3 กลุ่ม คือ high flow oxygen, low flow oxygen และไม่ได้รับ oxygen ผลลัพธ์หลักคือ ดัชนีบ่งชี้ภาวะที่มีออกซิเจนในเลือดลดลง ในวันแรกของการรักษา ในขณะที่ผลลัพธ์รองคือ 1) จำนวนของผู้ป่วยที่มีความพร้อมของความอิ่มตัวของออกซิเจน (oxygen desaturation) และ 2) การฟื้นตัวของระบบประสาท (neurological recovery) ประเมินโดยการเปลี่ยนแปลงของค่า NIHSS ที่วันที่ 7 ของการนอนโรงพยาบาล

### ผลการศึกษา:

ผู้ป่วยทั้งหมด 30 คนถูกแบ่งเป็นกลุ่มละ 10 คนทั้งหมด 3 กลุ่ม ค่ามัธยฐานของดัชนีบ่งชี้ภาวะที่มีออกซิเจนในเลือดลดลงคือ 6.2 [2.3,7.7] ในกลุ่ม high flow oxygen, 1.1 [0.6,1.8] ในกลุ่ม low flow oxygen และ 5.0 [2.2,8.4] ในกลุ่มที่ไม่ได้ oxygen ( $p=0.002$  ระหว่าง 3 กลุ่ม,  $p=0.005$  เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ high flow และ low flow oxygen,  $p=0.910$  เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ high flow oxygen และไม่ได้ oxygen และ  $p=0.001$  เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ low flow oxygen และไม่ได้ oxygen) อย่างไรก็ตาม ไม่พบความแตกต่างของจำนวนผู้ป่วยที่มีความพร้อมของความอิ่มตัวของออกซิเจน นอกจากนั้น พบว่าการฟื้นคืนของระบบประสาทแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่าง 3 กลุ่ม การเปลี่ยนแปลงของค่า NIHSS ที่วันที่ 7 ของการนอนโรงพยาบาลคือ 1.5 [0,2], 3 [0,6] และ -0.5 [-2,0] ในกลุ่ม high flow oxygen, low flow oxygen และไม่ได้รับ oxygen ตามลำดับ oxygen ( $p=0.011$  ระหว่าง 3 กลุ่ม,  $p=0.247$  เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ high flow และ low flow oxygen,  $p=0.039$  เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ high flow oxygen และไม่ได้ oxygen และ  $p=0.005$  เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ low flow oxygen และไม่ได้ oxygen) ยิ่งกว่านั้น กลุ่ม low flow oxygen มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีการฟื้นคืนของระบบประสาทที่มีนัยสำคัญทางคลินิก (การเปลี่ยนแปลงของค่า NIHSS ตั้งแต่ 4 ขึ้นไป) สูงที่สุด

### ข้อสรุป:

การบำบัดด้วยออกซิเจนที่มีอัตราการไหลต่ำลด ODI ได้อย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยเส้นเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่มีระดับความรุนแรงปานกลางและรุนแรง เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มอื่น นอกจากนี้การบำบัดด้วยออกซิเจนที่มีอัตราการไหลต่ำและการบำบัดด้วยออกซิเจนที่มีอัตราการไหลสูงทำให้การฟื้นตัวของระบบประสาทดีขึ้น ประโยชน์จากการได้ออกซิเจนในผู้ป่วยเส้นเลือดสมองตีบเฉียบพลันควรมีการศึกษาขั้นต้นในการศึกษาต่อไป

## บทนำ

ภาวะพร่องออกซิเจนในเลือด (hypoxemia) เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยเส้นเลือดสมองตีบเฉียบพลัน และนำไปสู่อัตราการตายที่สูงขึ้น<sup>(1)</sup> และการเสื่อมถอยของระบบประสาท (neurological deterioration)<sup>(2)</sup> มีกลไกหลายอย่างที่มีความเป็นไปได้ที่จะอธิบายสาเหตุของภาวะพร่องออกซิเจนในเลือด ประการแรก ในผู้ป่วยที่มีรอยโรคที่สมองใหญ่บางรายพบว่ามีการเป็นอัมพาตของกระบังลมด้านตรงข้ามกับรอยโรคของสมอง การเคลื่อนไหวที่ลดลงของผนังทรวงอกและกระบังลมทำให้เกิดยุบตัวของปอดส่วนฐาน (basal lung collapse) ประการที่สองการหายใจเป็นช่วงๆ ซึ่งเกิดจากประสาทส่วนกลาง (central periodic breathings หรือ CPB) รวมถึงการหายใจแบบ Cheyne-Stokes พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่มีรอยโรคขนาดใหญ่ของซีกสมอง (cerebral hemisphere)<sup>(3)</sup> เหตุการณ์หยุดหายใจเกิดขึ้นเนื่องจากการเพิ่มขึ้นของ central และ peripheral chemosensitivity ต่อ PaCO<sub>2</sub> ส่งผลให้เกิดภาวะพร่องออกซิเจนในเลือดเป็นระยะ (intermittent hypoxemia) ประการสุดท้าย อุบัติการณ์ของการเกิดการหายใจผิดปกติที่สัมพันธ์กับการนอนหลับ (sleep-related breathing disorder) เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยเส้นเลือดสมองตีบซึ่งส่งผลให้เกิดภาวะพร่องออกซิเจนในเลือดเวลากลางคืน (nocturnal hypoxemia)<sup>(4)</sup> จากการที่ภาวะพร่องออกซิเจนในเลือดส่งผลให้ผู้ป่วยเส้นเลือดสมองตีบมีผลลัพธ์ที่ไม่ดี การให้ออกซิเจนเสริม อาจช่วยให้มีประโยชน์ในการเพิ่ม การฟื้นคืนของระบบประสาท อย่างไรก็ตาม ประโยชน์ทางคลินิกจากการได้รับออกซิเจนยังคงเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ Roffe และคณะ<sup>(5)</sup> ได้ทำการศึกษาเพื่อประเมินผลของการให้การบำบัดด้วยออกซิเจนที่มีอัตราการไหลต่ำต่อค่าความอิ่มตัวของออกซิเจนในเวลากลางคืน (nocturnal oxygen saturation) และดัชนีบ่งชี้ภาวะที่มีออกซิเจนในเลือดลดลง (oxygen desaturation index หรือ ODI) ในผู้ป่วยเส้นเลือดสมองตีบเฉียบพลัน พบว่าการให้การบำบัดด้วยออกซิเจน

ที่มีอัตราการไหลต่ำสามารถเพิ่มค่าเฉลี่ยของความอิ่มตัวของออกซิเจนในเวลากลางคืนและลด ODI ได้อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ ผลการศึกษาของอัครมาของ Roffe และคณะเช่นกัน<sup>(2)</sup> แสดงให้เห็นการฟื้นคืนของระบบประสาทที่มากกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดด้วยออกซิเจนที่มีอัตราการไหลต่ำอย่างไรก็ตาม ผลดีต่อระบบประสาทนั้นยังมีผลการศึกษาที่ไม่ไปในทางเดียวกันอยู่ โดย Ronning และคณะ<sup>(6)</sup> ได้แสดงให้เห็นว่าการฟื้นคืนของระบบประสาทในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดด้วยออกซิเจนที่มีอัตราการไหลต่ำนั้นไม่แตกต่างกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วย oxygen ตามที่มีรายงานพบว่าภาวะพร่องออกซิเจนในเลือดที่มีความสัมพันธ์กับรูปแบบการหายใจที่ผิดปกติและ CPB นั้นเกี่ยวข้องกับการขาดเลือดของสมองที่มีขนาดใหญ่<sup>(3)</sup>

ผลการศึกษาที่ไม่แน่นอนในแง่ของการให้การบำบัดด้วยออกซิเจนจึงอาจอธิบายได้จากการไม่ได้เลือกระดับความรุนแรงของผู้ป่วยในการศึกษาผู้ป่วยเส้นเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่มีระดับความรุนแรงปานกลางและรุนแรงอาจจะมีอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะพร่องออกซิเจนในเลือด, รูปแบบการหายใจที่ผิดปกติ, CPB และการเกิดการหายใจผิดปกติที่สัมพันธ์กับการนอนหลับที่สูงขึ้น High flow nasal cannula (HFNC) เป็นอุปกรณ์การให้ออกซิเจน มีผลในด้านการใช้แรงดันอากาศบวกตลอดช่วงของการหายใจ โดยระดับของแรงดันบวกขึ้นกับอัตราการไหลของออกซิเจน โดยแรงดันบวกในช่วงหายใจออก (positive end expiratory pressure หรือ PEEP) อาจได้สูงถึง 7.4 cmH<sub>2</sub>O เมื่อให้อัตราการไหลที่ 60 LPM<sup>(7)</sup> มีการศึกษาหนึ่งที่แสดงให้เห็นว่าการเพิ่มขึ้นของอัตราการไหลทุก 10 ลิตรต่อนาทีจะเพิ่มระดับของ PEEP ได้ 1 เซนติเมตรน้ำ อย่างไรก็ตาม ผลของแรงดันบวกนั้นจะลดลงถ้าผู้ป่วยอ้าปากหายใจปัจจุบันข้อแนะนำในการให้ออกซิเจนในผู้ป่วยหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันมีความหลากหลายในแต่ละประเทศเนื่องจากยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่ได้

มาจากการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม<sup>(8)</sup> American Stroke Association Guidelines 2013 แนะนำให้ให้ออกซิเจนเพื่อให้ผู้ป่วยมีค่าความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือดมากกว่า 94% ในขณะที่ European Stroke Initiative และ European Stroke Organization Recommendation for Stroke Management 2008 แนะนำให้ให้ออกซิเจนเฉพาะผู้ป่วยที่มีความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือดน้อยกว่า 95% ในแนวทางการรักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันปี 2550 ของไทยแนะนำให้เฝ้าระวังไม่ให้ เกิดภาวะพร่องออกซิเจนในเลือด (ความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือดน้อยกว่า 92%) และรูปแบบการหายใจผิดปกติ แต่ไม่ได้มีข้อแนะนำเรื่องการให้การบำบัดด้วยออกซิเจนในการรักษาผู้ป่วยเส้นเลือดสมองตีบการศึกษาจึงต้องการประเมินผลของการบำบัดด้วยออกซิเจนที่มีอัตราการไหลสูงเทียบกับออกซิเจนที่มีอัตราการไหลต่ำและการไม่ให้ออกซิเจน ต่อดัชนีบ่งชี้ภาวะที่มีออกซิเจนในเลือดลดลง, ค่าพารามิเตอร์อื่นๆ ของความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือด และการฟื้นตัวของระบบประสาทที่วันที่ 7 ของการนอนโรงพยาบาลในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่มีความรุนแรงระดับปานกลางและรุนแรง

## ระเบียบวิธีการวิจัย

### รูปแบบการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบสุ่มโดยมีกลุ่มควบคุมของการให้ออกซิเจนเสริมในผู้ป่วยเส้นเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่ไม่มีภาวะขาดออกซิเจนใน stroke unit โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทยตั้งแต่กรกฎาคม 2559 ถึง มีนาคม 2560 ผู้ป่วยเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
2. ผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิก และผลการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองเข้าได้รับโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน

3. มีอาการมาไม่เกิน 72 ชั่วโมง

4. มีค่า NIHSS  $\geq 5$  เมื่อแรกรับ

5. มีระดับการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อแขนหรือขาตั้งแต่ 4 ลงไป

6. ผู้ป่วยให้ความยินยอมในการเข้าร่วมการศึกษา หรือญาติให้ความยินยอมในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถให้ความยินยอมได้

### เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ต่อการให้ออกซิเจนชัดเจน เช่น oxygen saturation on air <92%, acute left ventricular failure, severe pneumonia, pulmonary emboli และ chronic respiratory failure ที่ได้รับการรักษาด้วย long term oxygen ที่บ้าน

2. ผู้ป่วยที่มีข้อห้ามต่อการให้ออกซิเจน เช่น ผู้ป่วยที่มีภาวะ chronic hypercapnia, ผู้ป่วยที่มีภาวะ type II respiratory failure

3. ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็น obstructive sleep apnea (OSA) เดิม หรือมีข้อสงสัยอย่างมากว่าเป็น OSA คัดกรองโดย STOPBANG score ที่มีค่าตั้งแต่ 5 ขึ้นไป เราเลือกใช้ค่า cut-off ของ STOPBANG score ที่ 5 เดิม แทนที่ 3 เดิม เนื่องจากเหตุผลดังต่อไปนี้ 1) STOPBANG score ยังไม่ถูก validate ในการใช้คัดกรอง OSA ในผู้ป่วยเส้นเลือดสมองตีบเฉียบพลัน และเท่าที่เราทราบ ปัจจุบันยังไม่มีเครื่องมือในการคัดกรองผู้ป่วยในภาวะนี้ 2) score ที่ 3 เดิมอาจจะมีความแม่นยำต่ำในการคัดกรอง OSA เนื่องจากความดันโลหิตสูงเป็นโรคร่วมที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยเส้นเลือดสมองตีบ

### ขั้นตอนการสุ่ม

เราทำการสุ่มโดยใช้ permuted blocks of three ผู้ป่วยที่เข้า เกณฑ์ในการเข้าร่วมวิจัยจะถูกแบ่งแบบสุ่มในอัตราส่วน 1:1:1 โดยใช้คอมพิวเตอร์เป็นตัวกำหนด block เป็น 3 กลุ่มดังต่อไปนี้ คือ กลุ่มควบคุม (ไม่ได้รับออกซิเจน)

กลุ่ม low flow oxygen และกลุ่ม high flow oxygen

### Interventions

หลังจากทำการแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่มแล้ว ผู้ป่วยทั้งหมดจะได้รับการรักษามาตรฐานของการรักษาเส้นเลือดสมองตีบเฉียบพลันซึ่งรวมถึงการให้ antiplatelet และ/หรือยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (intravenous fibrinolysis), ยาลดไขมัน, ยาควบคุมความดันโลหิตและการทำกายภาพบำบัด ผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมจะไม่ได้รับออกซิเจนเสริม ในขณะที่ผู้ป่วยใน 2 กลุ่มที่เหลือจะได้รับการบำบัดด้วยออกซิเจนทั้งหมด 72 ชั่วโมง โดยผู้ป่วยในกลุ่ม low flow oxygen จะได้รับออกซิเจนอัตราการไหล 2 ลิตรต่อนาทีผ่านทาง cannula ในขณะที่ผู้ป่วยในกลุ่ม high flow oxygen จะได้รับออกซิเจนที่ผ่านการให้ความร้อนและความชื้น ผ่านทาง cannula ด้วยเครื่อง Optiflow ที่อุณหภูมิ 34 องศาเซลเซียสและ FiO<sub>2</sub> 0.24 ด้วยอัตราการไหล 20 ลิตรต่อนาที อาจมีการหยุดการให้ออกซิเจนเป็นช่วงเวลาสั้นๆ ได้ ในกรณีที่ผู้ป่วยอาบ้ำน้ำ, เข้าห้องน้ำหรือมีการเคลื่อนย้ายผู้ป่วย ออกนอกหอผู้ป่วยเพื่อไปทำกายภาพบำบัดหรือตรวจเพิ่มเติม ผู้ป่วยจะถูกให้การบำบัดด้วยออกซิเจนนอกเหนือจากแผนการรักษาที่กำหนดไว้ในงานวิจัยเมื่อมีข้อบ่งชี้ดังรายละเอียดในภาคผนวก

### ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกและการติดตามผล

หลังจากขั้นตอนการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมวิจัยแล้วจะมีการทบทวนประวัติและเวชระเบียน และทำการบันทึกข้อมูลของผู้ป่วยรวมถึง อายุ, เพศ, BMI, STOP-BANG score, ผลการตรวจร่างกายทางระบบประสาทและผลการตรวจทางรังสีวิทยา มีการตรวจติดตามรูปแบบการหายใจเป็นเวลา 1 ชั่วโมงก่อนการจัดแบ่งกลุ่มและให้การบำบัดด้วยออกซิเจนด้วย respiratory inductive plethysmography (RIP) แบ่ง subtype ของผู้ป่วยเส้นเลือดสมองตีบเฉียบพลันตามสาเหตุด้วย modified TOAST classification<sup>(9)</sup> ดังรายละเอียดในภาคผนวกความรุนแรงของโรคแบ่งตาม NIHSS score<sup>(10,11)</sup> โดยความรุนแรงน้อย (minor)

คือ 1-4 แต้ม ปานกลาง (moderate) คือ score 5-14 แต้ม และรุนแรง (severe) คือ 15 แต้มขึ้นไป ความสามารถในการประกอบกิจกรรมวัตรประจำวันถูกให้คะแนนตาม Barthel index<sup>(12)</sup> ความพิการทางระบบประสาท (neurological disability) ถูกให้คะแนนตาม Modified Rankin Scale<sup>(13)</sup> เราใช้มาตราส่วนที่ปรับให้ง่ายขึ้น (simplified scale)<sup>(3)</sup> ในการแบ่งพื้นที่ของสมองขนาดเล็กลงเป็นขนาดเล็ก, กลางและใหญ่

ค่าความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือด (oxygen saturation หรือ SpO<sub>2</sub>) และ ODI ในช่วงวันแรกของการรักษาจะถูกตรวจติดตามด้วย WristOx pulse oximeter เราแบ่งการวิเคราะห์ห้ออกเป็น 3 ช่วงเวลา คือ เวลากลางวัน (08:00 ถึง 20:00), เวลากลางคืน (20:00 ถึง 08:00) และทั้งวัน (24 ชั่วโมง) ข้อมูลจะได้รับการดาวน์โหลดบนคอมพิวเตอร์ วิเคราะห์ด้วยซอฟต์แวร์ nVISION version 6.3j (Nonin Medical, Inc.) คำนึงถึงภาวะที่มีออกซิเจนในเลือดลดลง (oxygen desaturation index หรือ ODI) คือ ค่าเฉลี่ย จำนวนครั้งต่อชั่วโมงที่ระดับ oxygen saturation ลดลงต่ำกว่าค่า baseline มากกว่าเท่ากับ 4% ขึ้นไปเป็นเวลาดังแต่ 10 วินาทีขึ้นไป<sup>(14)</sup> ในขณะที่ความพร่องของความอิ่มตัวของออกซิเจน (Oxygen desaturation) คือ oxygen saturation ที่ต่ำกว่า 90% เป็นเวลานาน 3 นาทีขึ้นไป หรือ Oxygen saturation ที่ต่ำกว่า 85%

### ผลการศึกษา

ผลลัพธ์หลัก (primary outcome) คือ ODI ผลลัพธ์รอง (secondary outcome) คือ ค่าเฉลี่ยของ oxygen saturation และค่า oxygen saturation ที่ต่ำที่สุด (lowest oxygen saturation) ระหว่างวันแรกของการรักษา, จำนวนของผู้ป่วยที่มี oxygen desaturation, ร้อยละของเวลาสะสมที่เกิด oxygen desaturation (percentage of cumulative time of oxygen desaturation), การเปลี่ยนแปลงของค่า NIHSS ที่วันที่เจ็ดของการนอนโรงพยาบาลหรือวันที่ออกจากโรงพยาบาล (ขึ้นกับว่าวันใดมาถึงก่อน) และจำนวนผู้ป่วยที่

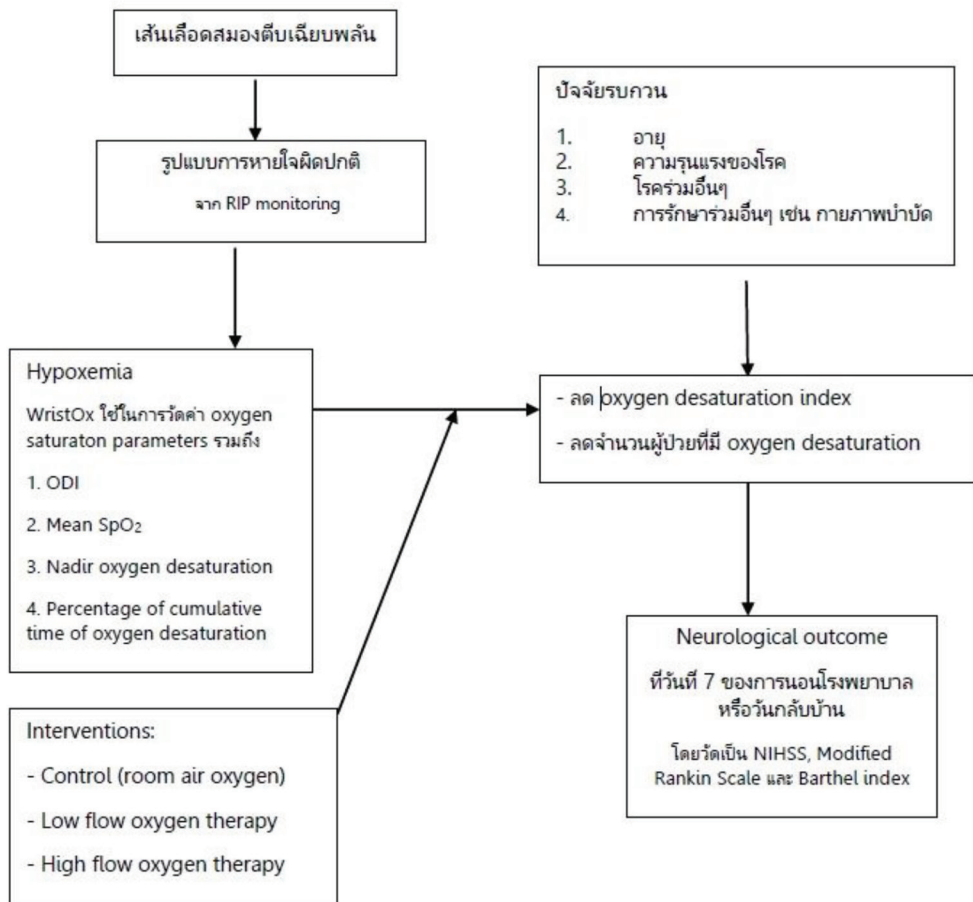
มีค่า NIHSS ดีขึ้น ตั้งแต่ 4 แต้มขึ้นไป (เป็นค่าการฟื้นคืนระบบประสาทที่มีนัยสำคัญทางคลินิก) การศึกษานี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมของคณะแพทยศาสตร์จุฬาฯ (เลขที่ IRB 436/59)

**การวิเคราะห์ทางสถิติ**

เราคำนวณขนาดตัวอย่าง (sample size) ด้วยวิธี Bonferroni adjustment ได้เป็นกลุ่มละ 10 คน โดยมีค่า 80% power ที่จะแยกความแตกต่างระหว่าง 3 กลุ่มด้วย two-sided alpha level ที่ 0.05 โดยการประมาณค่าขนาดตัวอย่างนี้มาจากข้อมูลจากการศึกษาของ Roffe และคณะที่แสดงให้เห็นว่า ค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของ ODI ที่คาดหวัง

คือ 3 และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานภายในกลุ่มคือ 2

ตัวแปรต่อเนื่อง (continuous variable) จะรายงานเป็นค่า mean (SD) หรือ median (25 percentile, 75 percentile) และตัวแปรจัดกลุ่ม (categorical variable) จะรายงานเป็นจำนวน, สัดส่วนหรือร้อยละการเปรียบเทียบตัวแปรต่อเนื่องระหว่าง 3 กลุ่มใช้ one-way ANOVA หรือ Kruskal-Wallis H test การเปรียบเทียบตัวแปรต่อเนื่องระหว่าง 2 กลุ่มใช้ Mann-Whitney U test ค่า p-value ที่น้อยกว่า 0.05 (2-tailed) ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ การวิเคราะห์ทางสถิติใช้โปรแกรม SPSS version 17



รูปที่ 1 กรอบความคิดในการวิจัย

**ผลการศึกษา**

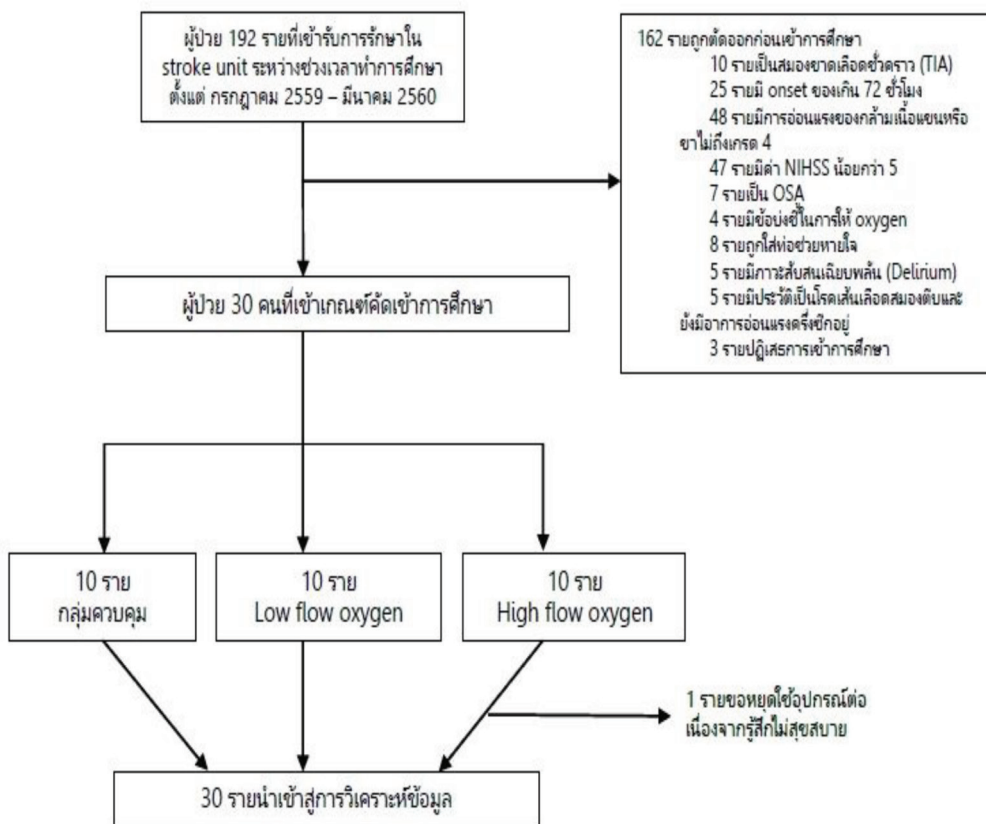
**Recruitment**

มีผู้ป่วยโรคเส้นเลือดสมองตีบเฉียบพลันทั้งหมด 192 คนที่เข้ารับการรักษาใน stroke unit ตั้งแต่เดือนกรกฎาคม 2559 ถึงเดือนมีนาคม 2560 โดยมีผู้ป่วยทั้งหมด 30 คนที่เข้าเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษาถูกแบ่งแบบสุ่มออกเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มควบคุม กลุ่ม low flow oxygen และกลุ่ม high flow oxygen ด้วยอัตราส่วน 1:1:1 ดังภาพที่ 2 ผู้ป่วย 1 คนในกลุ่ม high flow oxygen ขอหยุดการให้การรักษาด้วย oxygen ก่อนกำหนดเนื่องจากรู้สึกไม่สบายขณะใช้เครื่อง มีการเก็บข้อมูลทางระบบประสาทผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลครบหนึ่ง

สัปดาห์ โดยมีอัตราการ dropout 0% ใดๆก็ตาม ข้อมูลของ oxygen saturation ในผู้ป่วยกลุ่ม high flow oxygen 1 คนมีการขาดหายไปบางส่วนจากปัญหาทางเทคนิคของเครื่องมือ

**ข้อมูลพื้นฐานและข้อมูลทางคลินิก**

ข้อมูลพื้นฐานและข้อมูลทางคลินิกดังแสดงในตารางที่ 1 ผู้ป่วยส่วนมากจากทั้ง 3 กลุ่ม เป็นเพศชาย ผู้ป่วยจากกลุ่ม low flow oxygen มีอายุค่อนข้างน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มอื่น STOPBANG score ไม่สามารถประเมินได้ ในผู้ป่วยบางคนเนื่องจากผู้ป่วยรายนั้นๆ ไม่สามารถสื่อสารได้และญาติก็ไม่มีข้อมูลของผู้ป่วยเช่นกัน มีผู้ป่วยที่มีโรคร่วมต่างๆ ดังต่อไปนี้ เบาหวาน 12 ราย (40%)



รูปที่ 2 แผนภาพแสดงขั้นตอนการคัดเลือกผู้ป่วยและแบ่งกลุ่มในการศึกษา

ตารางที่ 1 ลักษณะพื้นฐานและข้อมูลทางคลินิก

Demographic data	Control (n=10)	Low flow oxygen (n=10)	High flow oxygen (n=10)
เพศชาย, n (%)	7(70%)	8(80%)	6(60%)
อายุ (ปี), mean (SD)	66.8 (12.5)	59.3 (11.7)	70.8 (9.7)
ส่วนสูง (cm), mean (SD)	163.6 (9.7)	168.1 (7.8)	158.5 (7.8)
น้ำหนัก (kg), mean (SD)	61.9 (11.9)	73.6 (8.6)	67.1 (11.2)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), mean (SD)	23.7 (2.9)	26.0 (2.4)	26.7 (4.1)
เส้นรอบวงคอ (cm), mean (SD)	35.6 (3.2)	39.0 (4.2)	38.8 (4.3)
Modified Mallampati, n (%)			
1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
2	1 (10%)	0 (0%)	1 (10%)
3	5 (50%)	5 (50%)	3 (30%)
4	3 (30%)	2 (20%)	4 (40%)
ไม่สามารถประเมินได้	1 (10%)	3 (30%)	2 (20%)
STOPBANG, n (%)			
0-2	3 (30%)	1 (10%)	1 (10%)
3-4	6 (60%)	7 (70%)	5 (50%)
ไม่สามารถประเมินได้	1 (10%)	2 (20%)	4 (40%)
โรคร่วม, n (%)			
ไม่มีโรคร่วม	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
เบาหวาน	3 (30%)	3 (30%)	6 (60%)
ความดันโลหิตสูง	9 (90%)	9 (90%)	6 (60%)
ไขมันในเลือดสูง	6 (60%)	2 (20%)	7 (70%)
ไตวายเรื้อรัง	1 (10%)	0 (0%)	1 (10%)
ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว	1 (10%)	2 (20%)	0 (0%)
โรคหัวใจขาดเลือดและคลื่นหัวใจ	2 (20%)	1 (10%)	2 (20%)
เส้นเลือดสมองตีบเดิม	2 (20%)	1 (10%)	2 (20%)
ข้อมูลทางระบบประสาท			
<i>mTOAST classification, n (%)</i>			
Atherothrombotic stroke	2 (20%)	3 (30%)	5 (50%)
Cardioembolic stroke	3 (30%)	2 (20%)	2 (20%)
Lacunar stroke	1 (10%)	2 (20%)	1 (10%)
Unknown	4 (40%)	3 (30%)	2 (20%)
Infarct size, n (%)			
เล็ก (small)	6 (60%)	4 (40%)	4 (40%)
กลาง (medium)	3 (30%)	4 (40%)	4 (40%)
ใหญ่ (large)	1 (10%)	2 (20%)	2 (20%)
ระยะเวลาตั้งแต่ stroke onset จนถึงรพ. (ชั่วโมง), median [P25,P75]	9.8 [4.0,17.0]	4.8 [3.5,15.0]	3.5 [3.0,22.0]
ระยะเวลาตั้งแต่ stroke onset จนถึงการสุ่มเข้าการศึกษา (ชั่วโมง), mean (SD)	50 (16)	38 (22)	45 (18)
NIHSS ณ เวลาที่รับเข้าในรพ. <sup>†</sup> , mean (SD)	10.2 (4.2)	11.4 (6.5)	13.0 (4.6)
NIHSS ณ เวลาที่ทำการสุ่ม, mean (SD)	8.9 (4.7)	11.6 (6.2)	11.4 (4.4)
NIHSS ณ เวลาที่ทำการสุ่ม > 15 แต้ม, n (%)	1 (10%)	2 (20%)	1 (10%)
Modified Rankin Scale <sup>#</sup> , median [P25,P75]	4 [3,4]	4 [4,5]	4 [3,5]
Barthel Index <sup>*</sup> , mean (SD)	46.0 (20.8)	44.5 (24.5)	36.0 (26.5)
<i>รูปแบบการหายใจ, n (%)</i>			
ปกติ	6 (60%)	5 (50%)	5 (50%)
Cheyne-Stokes and Cheyne-Stokes variant	2 (20%)	2 (20%)	3 (30%)
อื่นๆ <sup>‡</sup>	2 (20%)	3 (30%)	2 (20%)

† NIHSS: ความรุนแรงของเส้น เลือดสมองตีบ (น้อย 1-4, ปานกลาง 5-14 และรุนแรง >15)

\* Barthel index: ความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวัน ผู้ป่วยที่สามารถทำกิจวัตรได้ทุกอย่างโดยไม่ต้องพึ่งพาเลยจะได้คะแนน 100 แต้ม

# Modified Rankin Scale: เป็นวิธีการประเมินโดยรวมอย่างง่ายของ function โดย 0 คะแนนบ่งถึงไม่มีอาการ และ 5 คะแนนบ่งถึงมี severe disability

‡ รูปแบบการหายใจอื่นๆ รวมถึง obstructive apnea, central apnea หรือ abdominal paradox

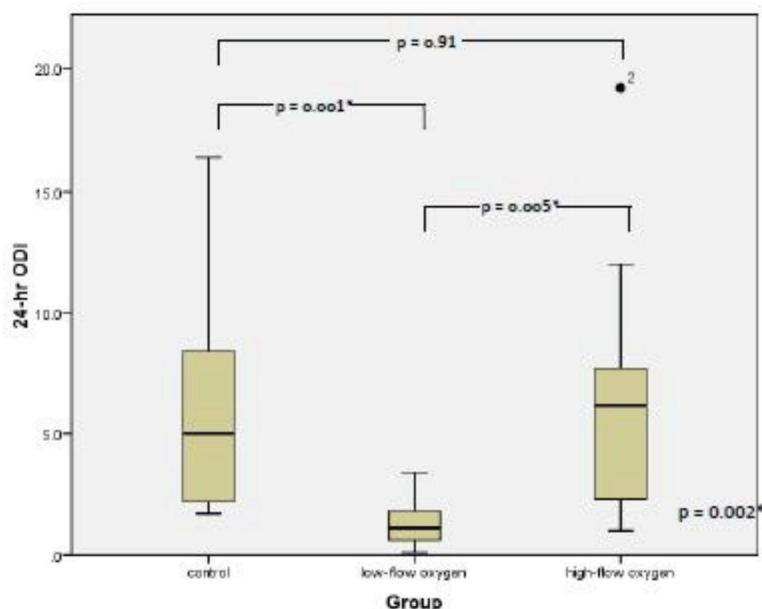


ความดันโลหิตสูง 24 ราย (80%) โรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation) 3 ราย (10%) โรคหัวใจขาดเลือดและโรคหลอดเลือดหัวใจ 5 ราย (16.7%) และเคยเป็นเส้นเลือดสมองตีบเฉียบพลันแต่หายกลับเป็นปกติแล้ว 5 ราย (16.7%) สาเหตุของเส้นเลือดสมองตีบส่วนใหญ่คือ atherothrombosis ผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมมีสัดส่วนของของผู้ป่วยที่มีพื้นที่สมองขาดเลือดขนาดเล็ก (small sized infarction) สูงกว่า และ NIHSS เมื่อตอนเริ่มส้อมผู้ป่วยต่ำกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มอื่น ค่าเฉลี่ยเวลาตั้งแต่ stroke onset จนถึงเริ่มส้อมผู้ป่วยในกลุ่ม low flow oxygen น้อยกว่ากลุ่มอื่น นอกเหนือจากผู้ป่วยในกลุ่ม high flow oxygen มีความสามารถในการประกอบกิจวัตรประจำวันเมื่อให้คะแนนตาม Barthel index น้อยกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่น มีผู้ป่วยเจ็ดคนได้รับยาละลายลิ่มเลือด (thrombolytic agent) ผู้ป่วย 16 ราย (53.3%) มีรูปแบบการหายใจปกติ 7 ราย (23.3%) มีรูปแบบการหายใจแบบ Cheyne-Stokes และ Cheyne-Stokes variant

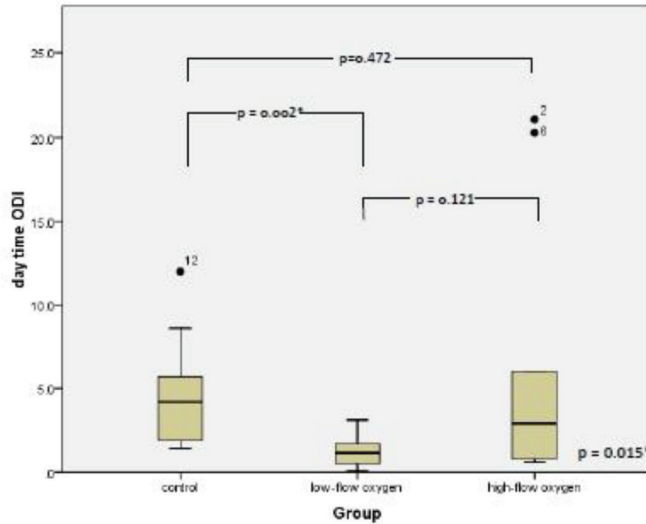
### ผลลัพธ์หลัก

ค่ามัธยฐานของ ODI 24 ชั่วโมงของกลุ่มควบคุมคือ 5.0 [2.2,8.4] ของกลุ่ม low flow oxygen คือ 1.1 [0.6,1.8] และของกลุ่ม high flow oxygen คือ 6.2 [2.3,7.7] ( $p=0.002$ ) ค่ามัธยฐานของ ODI 24 ชั่วโมงในกลุ่ม low flow oxygen แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมและกลุ่ม high flow oxygen ( $p=0.001$  และ  $0.005$  ตามลำดับ) แต่เมื่อเปรียบเทียบ ODI 24 ชั่วโมงระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่ม high flow oxygen พบว่าไม่มีความแตกต่างกัน ( $p=0.91$ ) ค่ามัธยฐานของ ODI เวลากลางวันและเวลากลางคืนมีลักษณะไป แนวทางเดียวกัน ODI 24 ชั่วโมง รายละเอียดอื่นๆ ของผลลัพธ์หลักดังแสดงในรูปที่ 3-5 และตารางที่ 2

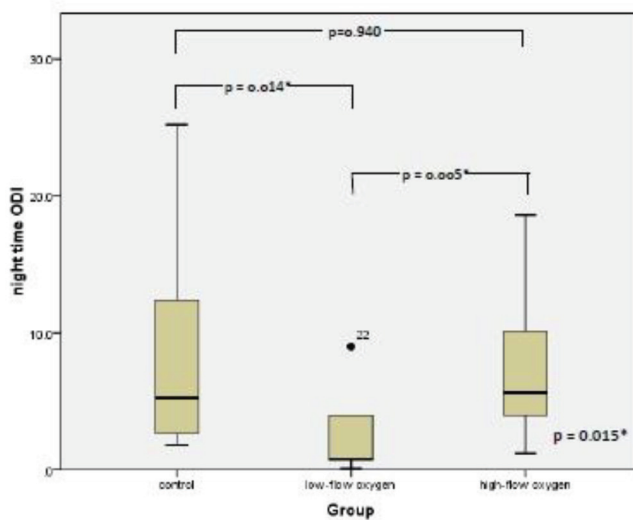
รูปที่ 3 ผลลัพธ์หลัก (ODI 24 ชั่วโมง)



รูปที่ 4 ผลลัพธ์หลัก (ODI กลางวัน)



รูปที่ 5 ผลลัพธ์หลัก (ODI กลางคืน)



ตารางที่ 2 Oxygen desaturation index

ODI	Control (n=10)	Low flow oxygen (n=10)	High flow oxygen (n=10)	p-value
24 ชั่วโมง, median [P25,P75]	5.0 [2.2,8.4]	1.1 [0.6,1.8]	6.2 [2.3,7.7]	0.002*
กลางวัน, median [P25,P75]	4.2 [1.9,5.7]	1.2 [0.5,1.7]	2.9 [0.8,6.0]	0.015*
กลางคืน, median [P25,P75]	5.3 [2.7,12.4]	0.7 [0.4,0.9]	5.7 [4.0,10.1]	0.001*

## ผลลัพธ์รอง

ค่ามัธยฐานของค่าเฉลี่ยของความอิ่มตัวของออกซิเจน ( $SpO_2$ ) ของกลุ่มควบคุม คือ 96.1% [94.4,96.6] ของกลุ่ม low flow oxygen คือ 97.6% [97.2,98.0] และของกลุ่ม high flow oxygen คือ 97.2% [96.1,97.6] ( $p=0.033$  เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง 3 กลุ่ม,  $p=0.204$  เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม high flow oxygen และ low flow oxygen,  $p=0.075$  เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม high flow oxygen และกลุ่มควบคุมและ  $p=0.020$  เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม low flow oxygen และกลุ่มควบคุม) ค่า  $SpO_2$  ต่ำที่สุดในเวลากลางคืนของกลุ่มควบคุมคือ 73.0% [68.0,74.0] ของกลุ่ม low flow oxygen คือ 82.0% [77.0,83.0] และของกลุ่ม high flow oxygen คือ 72.0% [69.0,79.0] ( $p=0.017$  เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง 3 กลุ่ม,  $p=0.06$  เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม high flow oxygen และ low flow oxygen,  $p=0.82$  เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม high flow oxygen และกลุ่มควบคุมและ  $p=0.003$  เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม low flow oxygen และกลุ่มควบคุม) ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของค่า  $SpO_2$  ต่ำที่สุดในเวลากลางวันและตลอด 24 ชั่วโมงระหว่างผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม จำนวนผู้ป่วยที่มี oxygen desaturation มี 9 ราย (90%) ในกลุ่มควบคุม, 6 ราย (60%) ในกลุ่ม low flow oxygen และ 6 ราย (60%) ในกลุ่ม high flow oxygen ซึ่งไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่าง 3 กลุ่ม ( $p=0.315$ ) ค่าร้อยละของเวลาสะสมที่เกิด oxygen desaturation ( $SpO_2 < 90\%$ ) ในช่วงเวลากลางวัน คือ 2.5% [0.4,7.3] ในกลุ่มควบคุม, 0.35% [0.1,0.8] ในกลุ่ม low flow oxygen และ 0.6% [0.2,1.2] ในกลุ่ม high flow oxygen ( $p=0.035$  เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง 3 กลุ่ม,  $p=0.47$  เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม high flow oxygen และ low flow oxygen,  $p=0.034$  เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม high flow oxygen และกลุ่มควบคุมและ  $p=0.026$  เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม low flow oxygen และกลุ่ม

ควบคุม) นอกเหนือจากข้อมูลดังกล่าวข้างต้นไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของค่าพารามิเตอร์อื่นของ  $SpO_2$  ระหว่างผู้ป่วยทั้งสามกลุ่มดังตารางที่ 3

ค่าเฉลี่ยของแต้ม NIHSS ณ เวลาที่ทำการสุ่มผู้ป่วย คือ 8.9 (4.7) ในกลุ่มควบคุม, 11.6 (6.2) ในกลุ่ม low flow oxygen และ 11.4 (4.4) ในกลุ่ม high flow oxygen เมื่อติดตามไปอีกหนึ่งสัปดาห์ พบว่า NIHSS เปลี่ยนแปลงดีขึ้นในกลุ่ม low flow oxygen คือ ลดลง 3 [0,6] แต้ม และกลุ่ม high flow oxygen คือ ลดลง 1.5 บ [0,2] แต้ม เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม คือ -0.5 [-2,0] (เพิ่ม ขึ้น 0.5) แต้ม ( $p=0.011$  เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง 3 กลุ่ม,  $p=0.247$  เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม high flow oxygen และ low flow oxygen,  $p=0.039$  เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม high flow oxygen และกลุ่มควบคุมและ  $p=0.005$  เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม low flow oxygen และกลุ่มควบคุม) ค่า clinically significant improvement ของ NIHSS ที่หนึ่งสัปดาห์ (การลดลงของแต้ม NIHSS ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 4 แต้มเมื่อเทียบกับ baseline) นั้น พบมากกว่ากลุ่มอื่นในผู้ป่วยกลุ่ม low flow oxygen ดังแสดงในรูปที่ 7 อย่างไรก็ตาม ไม่มีความแตกต่างของค่า Modified Rankin Scale และ Barthel index ที่เปลี่ยนแปลงไประหว่างสามกลุ่มรายละเอียดอื่นๆ ในแง่ผลลัพธ์ทางระบบประสาทได้แสดงไว้ในรูปที่ 6 และ 7 รวมถึงตารางที่ 4

## Compliance

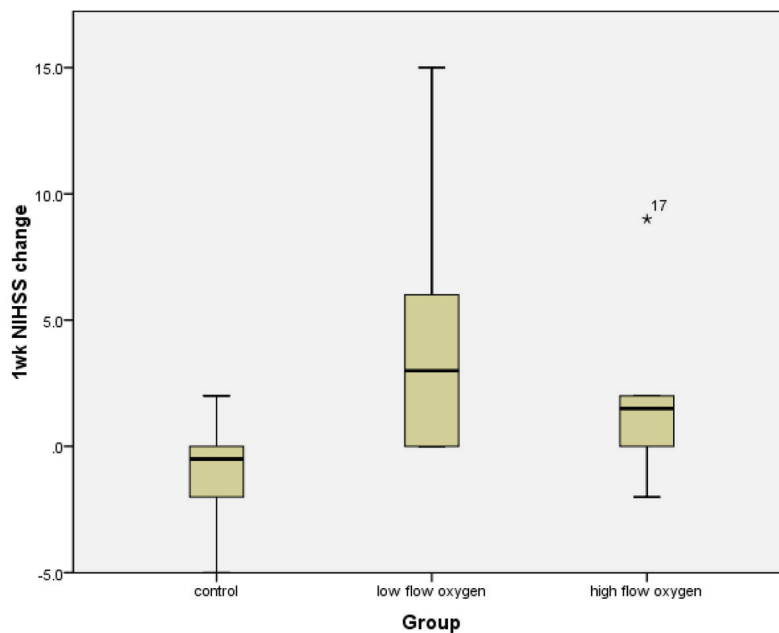
ผู้ป่วยหนึ่งรายในกลุ่ม high flow oxygen ปฏิเสธการใช้อุปกรณ์ต่อที่ 1 ชั่วโมงหลังจากการสุ่มแบ่งกลุ่มแล้ว เนื่องจากรู้สึกกระคายเคืองจมูก ผู้ป่วยที่เหลือทั้งหมดในกลุ่มที่ได้ออกซิเจนได้รับออกซิเจนครบ 72 ชั่วโมงตามโปรโตคอลไม่มีผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับออกซิเจนทั้งสองกลุ่มที่จำเป็นต้องมีการเพิ่มอัตราการไหลของออกซิเจนหรือช่วยการหายใจ และไม่มีผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมที่ได้รับการให้ออกซิเจนในระหว่างการศึกษา

ตารางที่ 3 ผลต่อ oxygen saturation

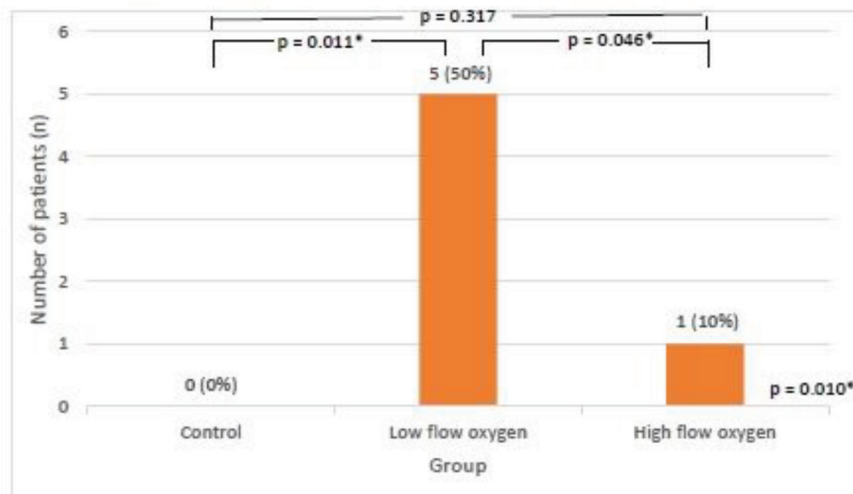
Saturation parameters		Control (n=10)	Low flow oxygen (n=10)	High flow oxygen (n=10)	p-value
ค่าเฉลี่ย SpO <sub>2</sub> (%), median [P25,P75]	24 ชั่วโมง	96.1 [94.4,96.6]	97.6 [97.2,98.0]	97.2 [96.1,97.6]	0.033*
	กลางวัน	96.3 [94.0,97.5]	97.5 [96.7,98.0]	97.6 [96.4,98.3]	0.060
	กลางคืน	95.4 [94.9,96.3]	97.7 [97.4,98.0]	96.3 [95.8,97.0]	0.005*
SpO <sub>2</sub> ต่ำที่สุด (%), median [P25,P75]	24 ชั่วโมง	69.0 [56.0,73.0]	76.0 [61.0,81.0]	71.0 [65.0,79.0]	0.586
	กลางวัน	74.0 [56.0,80.0]	80.0 [61.0,86.0]	80.0 [65.0,83.0]	0.233
	กลางคืน	73.0 [68.0,74.0]	82.0 [77.0,83.0]	72.0 [69.0,79.0]	0.017*
Tc <90%*, นาที, median [P25,P75]	24 ชั่วโมง	21.1 [7.1,62.2]	5.7 [4.7,10.5]	17.1 [3.4,25.0]	0.309
	กลางวัน	9.8 [2.9, 29.3]	2.3 [0.7,4.2]	4.5 [0.8,8.5]	0.042*
	กลางคืน	6.1 [1.7,32.9]	0.7 [0.3,6.7]	9.0 [1.3,25.0]	0.175
Tc <85%#, นาที, median [P25,P75]	24 ชั่วโมง	5.1 [1.5,29.9]	2.2 [0.6,3.5]	6.1 [0.8,8.8]	0.313
	กลางวัน	4.8 [1.0,9.4]	0.3 [0,2.8]	0.9 [0.1,4.5]	0.055
	กลางคืน	2.2 [0.3,20.5]	0.4 [0.2,0.5]	1.9 [0.2,4.2]	0.244
จำนวนผู้ป่วยที่มี oxygen desaturation, n (%)		9 (90%)	6 (60%)	6 (60%)	0.315
ร้อยละของเวลาที่มี SpO <sub>2</sub> <90% (%), median [P25,P75]	24 ชั่วโมง	2.9 [0.3,5.0]	0.6 [0.4,0.9]	1.4 [0.3,2.1]	0.277
	กลางวัน	2.5 [0.4,7.3]	0.35 [0.1,0.8]	0.6 [0.2,1.2]	0.035*
	กลางคืน	1.9 [0.4,5.5]	0.1 [0,1.5]	1.9 [0.3,3.1]	0.123
ร้อยละของเวลาที่มี SpO <sub>2</sub> <85% (%), median [P25,P75]	24 ชั่วโมง	0.95 [0.1,2.5]	0.2 [0,0.3]	0.45 [0.1,0.7]	0.357
	กลางวัน	1.25 [0.1,2.0]	0.05 [0,0.4]	0.15 [0,0.9]	0.084
	กลางคืน	0.25 [0.1,3.7]	0.1 [0,0.1]	0.40 [0,0.9]	0.186

\* Tc <90% = เวลาที่ผู้ป่วยมี SpO<sub>2</sub> ต่ำกว่า 90%# Tc <85% = เวลาที่ผู้ป่วยมี SpO<sub>2</sub> ต่ำกว่า 85%

รูปที่ 6 การเปลี่ยนแปลงของ NIHSS ณ วันที่ 7 ของการนอนโรงพยาบาล



รูปที่ 7 จำนวนผู้ป่วยที่มีค่า NIHSS เปลี่ยนแปลงตั้งแต่ 4 แต้มขึ้นไป



ตารางที่ 4 ผลลัพธ์ทางระบบประสาท

	Control (n=10)	Low flow oxygen (n=10)	High flow oxygen (n=10)	p-value
NIHSS เมื่อแรกจับ	10.2 (4.2)	11.4 (6.5)	13.0 (4.6)	0.488
NIHSS ณ เวลาที่ทำการสูดเข้าการศึกษา	8.9 (4.7)	11.6 (6.2)	11.4 (4.4)	0.438
ความแตกต่างของ NIHSS ระหว่างแรกจับและเวลาที่ทำการสูดเข้าการศึกษา	1 [0,2]	0 [0,1]	1 [0,3]	0.208
NIHSS ที่วันที่ 7 ของการนอนรพ.	9.9 (4.8)	7.5 (5.5)	9.8 (5.6)	0.528
ความแตกต่างของ NIHSS ระหว่างเวลาที่ทำการสูดเข้าการศึกษาและวันที่ 7 ของการนอนรพ.	-0.5 [-2,0]	3 [0,6] #	1.5 [0,2] <sup>δ</sup>	0.011*
จำนวนผู้ป่วยที่มี NIHSS ดีขึ้น ≥ 4 แต้มที่วันที่ 7 ของการนอนรพ.	0	5 (50%) #	1 (10%) <sup>δδ</sup>	0.010*
Modified Rankin Scale เมื่อแรกจับ	4 [3,4]	4 [4,5]	4 [3,5]	0.834
Modified Rankin Scale ณ วันที่ 7 ของการนอนรพ.	4 [4,4]	4 [3,4]	4 [3,5]	0.794
Barthel index เมื่อแรกจับ	46.0 (20.8)	44.5 (24.5)	36.0 (26.5)	0.611
Barthel index ณ วันที่ 7 ของการนอนรพ.	45.6 (23.5)	63.9 (19.5)	38.3 (30.7)	0.103

# p<0.05 เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม low flow และกลุ่ม ควบคุม

δ p<0.05 เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม high flow และกลุ่ม ควบคุม

δδ p<0.05 เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม low flow และกลุ่ม high flow

### อภิปราย

การศึกษาของเราเป็นการศึกษาแรกๆ ที่ทำการเปรียบเทียบผลของการให้ออกซิเจนที่มีอัตราการไหลสูง,

ออกซิเจนที่มีอัตราการไหลต่ำ และการไม่ให้ออกซิเจนในผู้ป่วยเส้นเลือดสมองตีบเฉียบพลันต่อค่า ODI และผลต่อระบบประสาทในระยะสั้น แม้ว่าจากหลักฐานในปัจจุบัน

จะพบว่า การบำบัดด้วยออกซิเจนยังส่งผลที่ไม่แน่นอนต่อการฟื้นคืนของระบบประสาท<sup>(6)</sup> ตามทฤษฎีแล้วการให้ออกซิเจนมีผลดีทางด้านสรีรวิทยา (physiologic benefit) โดยเฉพาะในผู้ป่วยเส้นเลือดสมองตีบที่มีภาวะพร่องออกซิเจนในเลือดเป็นระยะ (periodic hypoxemia) มีปัจจัยหลายอย่างที่ส่งผลให้ เกิดผลลัพธ์ที่แตกต่างกัน ประการแรกการบำบัดด้วยออกซิเจนที่มีอัตราการไหลต่ำอาจทำให้ระยะเวลาหยุดหายใจนานขึ้น (prolong apneic time) ในผู้ป่วยเส้นเลือดสมองตีบที่มีโรคนอนกรนหยุดหายใจ (obstructive sleep apnea หรือ OSA) ส่งผลให้การฟื้นคืนของระบบประสาทแย่ง ประการที่สอง ODI อาจสัมพันธ์กับรูปแบบการหายใจ นอกจากนี้ Rowat และคณะ<sup>(3)</sup> แสดงให้เห็นว่าการที่สมองขาดเลือดเป็นบริเวณกว้างส่งผลต่อการเกิด central periodic breathing เนื่องจากการศึกษาที่ผ่านมาไม่ได้มีการคัดเลือกผู้ป่วยตามขนาดของการขาดเลือดและความรุนแรง จึงอาจทำให้ผู้ป่วยที่มีรูปแบบการหายใจผิดปกติและมี ODI สูงมีส่วนไม่มากพอ จึงไม่เห็นผลดีของการให้ออกซิเจน ยิ่งไปกว่านั้น การให้ออกซิเจนเสริมอาจได้ประโยชน์สูงสุดถ้าสามารถให้ได้ตั้งแต่ช่วงที่เป็นเส้นเลือดสมองตีบมาใหม่ๆ การศึกษามีความหลากหลายของเวลาที่เริ่มให้ oxygen ตั้งแต่ 12 ถึง 50 ชั่วโมงหลังจากร่วมเข้าการศึกษาซึ่งอาจส่งผลต่อผลลัพธ์ทางคลินิกได้ ประการสุดท้ายการปฏิบัติตามโปรโตคอลก็มีความสำคัญต่ออัตราการประสบความสำเร็จในการรักษาอย่างไรก็ตาม การศึกษาหลายๆ การศึกษาไม่ได้แสดงให้เห็นถึงค่าร้อยละของเวลาที่ผู้ป่วยใช้ในการได้รับการบำบัดด้วยออกซิเจนจริงๆ

สำหรับการรักษาของเรานั้น เราตั้งสมมุติฐานว่าการให้การบำบัดด้วยออกซิเจนจะมีผลดีในผู้ป่วยเส้นเลือดสมองตีบที่มีความรุนแรงมาก ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีโอกาสที่จะมี periodic breathing ได้มากกว่าและมี ODI สูง เนื่องจาก physiologic effect ที่เหนือกว่าของออกซิเจนที่มีอัตราการไหลสูงเมื่อเปรียบเทียบกับออกซิเจนที่มีอัตราการไหลต่ำ เราจึงแบ่ง treatment ออกเป็น 3 กลุ่ม คือ high

flow oxygen, low flow oxygen และกลุ่มควบคุมเพื่อประเมินผลที่แตกต่างกันจากการได้รับ oxygen ที่แตกต่างกัน นอกจากนี้เรายังไม่รวมผู้ป่วยที่เป็น OSA หรือมีโอกาสสูงที่จะเป็น OSA เนื่องจากการให้ออกซิเจนที่มีอัตราการไหลต่ำแก่ผู้ป่วยเหล่านี้อาจทำให้ระบบประสาทแย่ง เนื่องจากมีการเพิ่มระยะเวลาของการหยุดหายใจ ยิ่งกว่านั้น Haba-Rubio และคณะ<sup>(15)</sup> แสดงให้เห็นว่าการให้ออกซิเจนที่มีอัตราการไหลสูงสามารถลด apnea-hypopnea index และ ODI ได้ในผู้ป่วยเส้นเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่เป็น OSA ดังนั้น การรวมผู้ป่วยที่เป็น OSA เข้ามาในการศึกษาอาจทำให้เกิดอคติได้นอกจากนั้นเรายังให้การบำบัดด้วยออกซิเจนทันทีหลังจากกลุ่มเข้าในการศึกษาและมีการเฝ้าติดตาม compliance ของผู้ป่วยเพื่อลดปัจจัยรบกวน

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการบำบัดด้วยออกซิเจนอัตราการไหลต่ำมีผลดีกว่าในแง่ ODI และการฟื้นคืนของระบบประสาทแม้ว่าจะมีผลทางด้านสรีรวิทยาน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ การบำบัดด้วยออกซิเจนที่มีอัตราการไหลสูง ผลลัพธ์ที่เกิดขึ้น อาจอธิบายได้จากเหตุผลดังต่อไปนี้ ในแง่ของ ODI ผู้ป่วยในกลุ่ม low flow oxygen ได้รับ expected FiO<sub>2</sub> ที่สูงกว่ากลุ่ม high flow oxygen (อัตราการไหลของออกซิเจน 2 ลิตรต่อนาที จะได้ค่า expected FiO<sub>2</sub> ที่ 0.27 ในกลุ่ม low flow oxygen เมื่อเทียบกับ FiO<sub>2</sub> 0.24 ในกลุ่ม high flow oxygen) ซึ่งบ่งบอกว่าผู้ป่วยอาจได้รับประโยชน์จาก FiO<sub>2</sub> ที่สูงมากกว่าอัตราการไหลที่สูงจากการให้ออกซิเจน ซึ่งโดยหลักทางสรีรวิทยาควรจะสามารถช่วยแก้ไขรูปแบบการหายใจผิดปกติได้ในแง่ของการฟื้นคืนของระบบประสาท ผู้ป่วยในกลุ่ม low flow oxygen มีเวลาตั้งแต่ stroke onset จนถึงการร่วมเข้าการศึกษาสั้นคือ 38 ชั่วโมง เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยในกลุ่ม high flow oxygen คือ 45 ชั่วโมง ซึ่งอาจจะเป็นไปได้ที่การให้การรักษาที่เร็วกว่าทำให้ได้ผลการรักษาที่ดีกว่า ยิ่งกว่านั้น แม้ว่าผู้ป่วยในกลุ่ม high flow oxygen จะได้รับออกซิเจนอัตราการไหลสูงก็ยังพบว่า มี oxygen desaturation ในเวลากลางคืนสูง (ค่ามัธยฐานของ ODI เวลากลาง

วันคือ 2.9 [0.8,6.0] เทียบกับ ODI เวลากลางคืนคือ 5.7 [4.0,10.1] ซึ่งอาจเกิดจากการมีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีการหายใจผิดปกติขณะนอนหลับ (sleep related breathing disorder) ในกลุ่ม high flow oxygen ที่มาก ส่งผลให้ผลลัพธ์ไม่ดีขึ้นจากนี้ อัตราการไหลของออกซิเจนอาจไม่สูงเพียงพอที่จะเอาชนะการหายใจผิดปกติขณะนอนได้

มีข้อจำกัดหลายประการในการศึกษาของเรา ประการแรกเราไม่สามารถติดตามรูปแบบการหายใจด้วย RIP ตลอดเวลาของการรักษาได้ เนื่องจากความไม่สบายของผู้ป่วย ดังนั้น เราจึงไม่สามารถประเมินผลจากการได้ออกซิเจนอัตราการไหลต่ำและสูงต่อรูปแบบการหายใจได้ ประการที่สอง OSA ไม่ถูกตัดออกจากการศึกษาได้หมดทุกรายเนื่องจากเราไม่สามารถประเมิน STOP-BANG score ได้ในผู้ป่วยบางราย และการตรวจ polysomnography ไม่มีพร้อมจะทำได้ที่ข้างเตียง ยิ่งกว่านั้นเราอนุญาตให้มีการหยุดให้ออกซิเจนชั่วคราวได้ในการทำกิจกรรมบางอย่าง ซึ่งส่งผลให้มีความหลากหลายของเวลาที่ผู้ป่วยได้รับออกซิเจน ผลแตกต่างของระยะเวลาที่ได้รับออกซิเจนอาจส่งผลต่อผลการรักษาได้ ประการสุดท้าย การศึกษานี้ไม่ได้แสดงให้เห็นถึงผลของการให้การบำบัดด้วยออกซิเจนต่อผลของระบบประสาทในระยะยาว

โดยสรุป จากการศึกษาของเราพบว่า ผลดีจากการให้ออกซิเจนเสริมในผู้ป่วยเส้นเลือดสมองตีบเฉียบพลันนั้นมีความหวังและควรมีการยืนยันในการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมถัดไปที่มีขนาดใหญ่และมีการจัดการที่ดี

### เอกสารอ้างอิง

- Rowat AM, Dennis MS, Wardlaw JM. Hypoxaemia in acute stroke is frequent and worsens outcome. *Cerebrovasc Dis.* 2006;72-166:(3)21
- Roffe C, Ali K, Warusevitane A, Sills S, Pountain S, Allen M, et al. The SOS pilot study: a RCT of routine oxygen supplementation early after acute stroke--effect on recovery of neurological function at one week. *PLoS One.* 2011;:(5)6e.19113
- Rowat AM, Wardlaw JM, Dennis MS. Abnormal breathing patterns in stroke: relationship with location of acute stroke lesion and prior cerebrovascular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;9-277:(3)78
- Roffe C, Sills S, Halim M, Wilde K, Allen MB, Jones PW, et al. Unexpected nocturnal hypoxia in patients with acute stroke. *Stroke.* 2003;5-2641:(11)34
- Roffe C, Sills S, Pountain SJ, Allen M. A randomized controlled trial of the effect of fixed-dose routine nocturnal oxygen supplementation on oxygen saturation in patients with acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2010;35-29:(1)19
- Ronning OM, Guldvog B. Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? A quasi-randomized controlled trial. *Stroke.* 1999;7-2033:(10)30
- Groves N, Tobin A. High flow nasal oxygen generates positive airway pressure in adult volunteers. *Aust Crit Care.* 2007;31-126:(4)20
- Pountain SJ, Roffe C. Does routine oxygen supplementation in patients with acute stroke improve outcome? *BMJ.* 2012;345e.6976
- Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993;41-35:(1)24
- Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke.* 1989;70-864:(7)20
- Adams HP, Jr., Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology.* 1999;31-126:(1)53
- Shah S, Vanclay F, Cooper B. Improving the sensitivity of the Barthel Index for stroke rehabilitation. *J Clin Epidemiol.* 1989;9-703:(8)42
- Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991;1044:(12)54 .54
- Richard B. Berry RB, Charlene E. Gamaldo, Susan M. Harding, Robin M. Lloyd, Carole L. Marcus, Bradley V. Vaughn. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: American Academy of Sleep Medicine; 2016 Available from: <http://www.aasmnet.org/scoringmanual/>.
- National Institute of Health, National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Stroke Scale. Available from: [http://www.ninds.nih.gov/doctors/NIH\\_Stroke\\_Scale.pdf](http://www.ninds.nih.gov/doctors/NIH_Stroke_Scale.pdf).
- Bonita R, Beaglehole R. Recovery of motor function after stroke. *Stroke.* 1988;500-1497:(12)19
- Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J.* 1965;5-14:61
- Han SW, Kim SH, Lee JY, Chu CK, Yang JH, Shin HY, et al. A new subtype classification of ischemic stroke based on treatment and etiologic mechanism. *Eur Neurol.* 2007;96:(2)57 .102



## ORIGINAL ARTICLE

## The diagnostic value of glycated albumin in gestational diabetes mellitus

Jieping Zhu<sup>1</sup> · Yu Chen<sup>1</sup> · Changbin Li<sup>1</sup> · Minfang Tao<sup>1</sup> · Yincheng Teng<sup>1</sup>Received: 11 January 2016 / Accepted: 27 December 2016 / Published online: 6 June 2017  
© The Author(s) 2017. This article is an open access publication

### Abstract

**Purpose** Our objective was to compare the diagnostic performance of glycated hemoglobin (HbA1c), GA, and fasting plasma glucose (FPG) for the diagnosis of GDM.

**Methods** Women at their late second or early third trimesters seen from October 2011 to April 2012 were studied. GDM was diagnosed based on oral glucose tolerance test results, and GA and HbA1c were measured at the same time. Patients were divided into two groups (with and without GDM), and areas under the receiver-operating characteristic curves (AUCs) were calculated to determine the diagnostic value of FPG, GA, and HbA1c.

**Results** A total of 698 women were included, of which 232 (33.2%) had GDM. Overall, FPG had the highest AUC for the detection of GDM, and was significantly higher than that of GA (0.692 vs. 0.568,  $p < 0.001$ ) and HbA1c (0.692 vs. 0.619,  $p = 0.014$ ). The AUC of FPG was significantly greater than that of GA and HbA1c. At 24–28 weeks' gestation, the AUCs of FPG were significantly greater than those of GA and HbA1c.

**Conclusions** These results do not support the use of GA as a screening tool for GDM.

**Keywords** Fasting plasma glucose · Gestational diabetes mellitus · Glycated albumin · Glycated hemoglobin · Pregnancy

### Introduction

Gestational diabetes mellitus (GDM), characterized by glucose intolerance that is first recognized during pregnancy, is associated with increased risks of macrosomia, shoulder dystocia and birth injuries, Cesarean delivery, premature delivery, and preeclampsia [1]. Furthermore, women with a history of GDM have been shown to have elevated catalase levels which positively correlate with glucose intolerance [2], and a tenfold increased risk of developing diabetes in the 10–20 years following pregnancy [3]. Children of mothers with GDM have an eightfold increased risk of developing type-2 DM during their lifetime [4]. The incidence of GDM has increased with the increasing rates of obesity and diabetes seen worldwide [5, 6], and new diagnostic criteria will result in GDM being diagnosed in approximately 18% of all pregnancies [7]. The diagnosis of GDM, however, is hampered by different criteria used internationally and across different institutions within the same country [8–10]. Furthermore, as pregnancy outcomes are worse for women with overt DM than for those with GDM, the World Health Organization (WHO) divides hyperglycemia in pregnancy as DM either preceding or first discovered during pregnancy, and GDM, i.e., hyperglycemia during pregnancy which resolves after pregnancy [11].

GDM is generally diagnosed with an oral glucose tolerance test, either as a 1- or 2-step procedure [12, 13]. However, testing is costly, requires multiple blood draws, and is susceptible to procedural variations, and borderline results require repeat testing. Glycated hemoglobin (hemoglobin

**Electronic supplementary material** The online version of this article (doi:10.1007/s40618-016-0605-7) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Minfang Tao  
taomf@sjtu.edu.cn

<sup>1</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Shanghai 6th People's Hospital, No 600 Yishan Road, Shanghai 200233, China



วิจารณ์วารสารเรื่อง **The diagnostic value of glycated albumin in gestational diabetes mellitus** ตีพิมพ์ในวารสาร **Journal of Endocrinological Investigation**  
ปี 2018 ฉบับที่ 41 หน้า 121-128

กรณ์ชัย ประสพสันติ\*  
ณณิชา ศิริวงศ์\*  
ชนันต์ เลิศอศวีวัฒน์\*  
พริมพลอย กรวีโรจน์\*  
วสุพล มโนมัยพันธุ์\*  
ธนินทร์ อัสวีเชียรจินดา\*\*

โรคเบาหวานที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกในขณะตั้งครรภ์ ส่วนใหญ่หมายถึงโรคเบาหวานที่เกิดขึ้นขณะตั้งครรภ์โดยรวมถึงโรคเบาหวานหรือความทนต่อกลูโคสผิดปกติ (glucose intolerance) ที่เกิดขึ้นก่อนการตั้งครรภ์ แต่ไม่เคยได้รับการวินิจฉัยมาก่อน<sup>(1)</sup> โดยภาวะคืออินซูลินในผู้ป่วยโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์จะสูงตั้งแต่อายุครรภ์ที่สิบหกสัปดาห์ขึ้นไป เนื่องจากปัจจัยสำคัญคือฮอร์โมนที่สร้างจากรก ดังนั้นผู้ป่วยโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์จึงมีภาวะน้ำตาลในเลือดสูงหลังมื้ออาหารเป็นหลัก<sup>(2)</sup>

ภาวะแทรกซ้อนจากโรคเบาหวานที่เกิดขึ้นขณะตั้งครรภ์ส่งผลทั้งกับมารดาและทารก ตัวอย่างเช่น ในมารดาอาจเพิ่มโอกาสการเกิดภาวะความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์ การคลอดก่อนกำหนด เป็นต้น ส่วนทารก เพิ่มโอกาสการขาดแคลเซียมและคลอดจากการคลอดผิดไหล่ ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำในทารกแรกคลอด เป็นต้น<sup>(3)</sup>

ปัจจุบัน การตรวจคัดกรองและวินิจฉัยโรคเบาหวานที่เกิดขึ้นขณะตั้งครรภ์ อ้างอิงจาก American Diabetes Association 2019 แบ่งเป็นสองวิธี ดังแสดงในตารางที่ 1

ทั้งสองวิธีอ้างอิงจากแนวทางการวินิจฉัยในปัจจุบัน ซึ่งต้องเจาะเลือดหลายขั้นตอนและมีความยุ่งยาก จึงต้องการหาพารามิเตอร์ที่ใช้ได้สะดวกเพื่อนำมาช่วยวินิจฉัยภาวะ gestational diabetes (GDM)

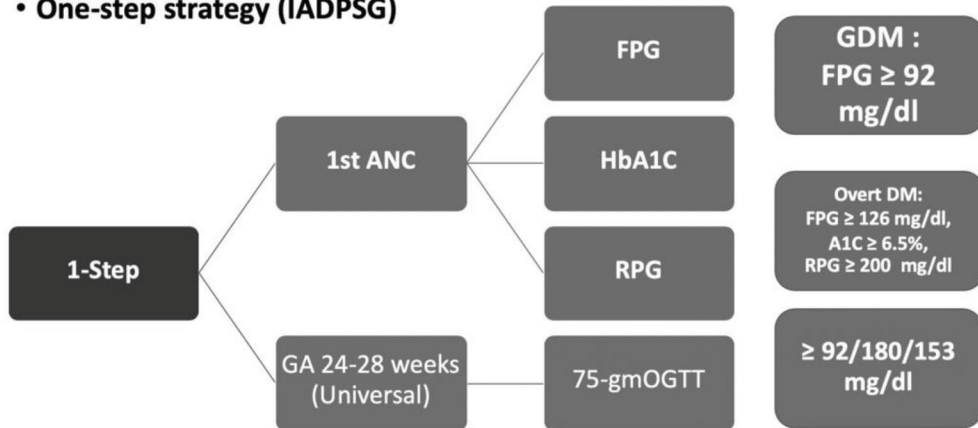
ที่ผ่านมามีการนำ HbA1C มาใช้วินิจฉัยโรคเบาหวานชนิดที่สอง แต่ HbA1C ไม่เหมาะที่จะนำมาใช้ในการวินิจฉัยโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ เนื่องจาก HbA1C แปรผันตามการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาของภาวะตั้งครรภ์ ดังนั้นจึงได้มีการเริ่มวิจัย Glycated albumin ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ Fructosamine มาใช้ในการวินิจฉัยโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ โดยมีข้อได้เปรียบคือ Glycated albumin ไม่เปลี่ยนแปลงตามสรีรวิทยาของการตั้งครรภ์ และมีค่าครึ่งชีวิตสั้นกว่า HbA1C<sup>(5,6)</sup> ผู้วิจัยจึงตั้งจุดประสงค์ของการวิจัย เพื่อประเมิน ความสามารถในการวินิจฉัยโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ของ Glycated albumin และเปรียบเทียบความสามารถในการวินิจฉัยกับ HbA1C และ Fasting plasma glucose

\* ทีมแพทย์ประจำบ้านปี 2 ภาควิชา  
อายุรศาสตร์  
\*\* สาขาวิชาโรคเบาหวานคลินิก  
ภาควิชาอายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์  
มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 1 การตรวจคัดกรองและวินิจฉัยโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์

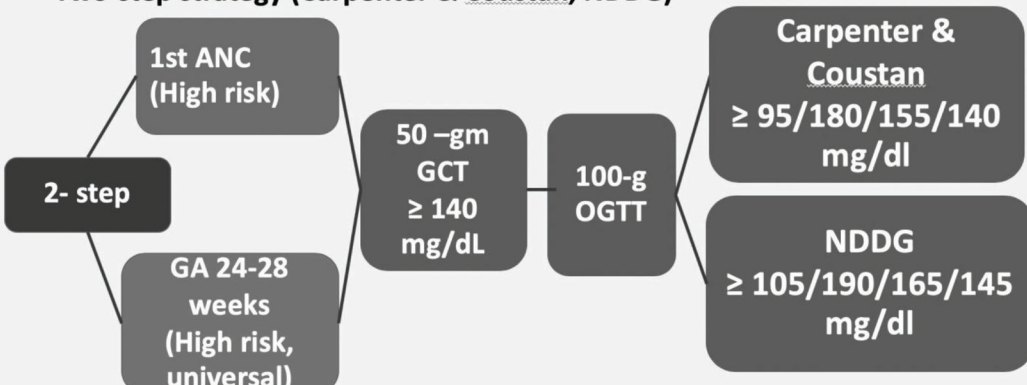
**Screening and diagnosis of GDM**

• **One-step strategy (IADPSG)**



Diabetes Care Volume 42, Supplement 1, January 2019

• **Two-step strategy (Carpenter & Coustan, NDDG)**



Diabetes Care Volume 42, Supplement 1, January 2019

การวิจัยนี้ทำในผู้ป่วย 2 กลุ่มได้แก่ กลุ่มหญิงตั้งครรภ์และกลุ่มหญิงที่ไม่ได้ตั้งครรภ์ สำหรับกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ทำการวิจัยในช่วงไตรมาสที่ 2 ช่วงหลัง และไตรมาสที่ 3 ช่วงแรก (Late second to early third trimester) ที่มารับการรักษาที่แผนกสูตินารีเวชวิทยาของโรงพยาบาล Shanghai 6<sup>th</sup> People's Hospital ระหว่างเดือนตุลาคม ปี ค.ศ. 2011 ถึง เมษายน ปี ค.ศ. 2012 ผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะแทรกซ้อนจากการตั้งครรภ์อื่นๆ นอกเหนือจาก

โรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ จะถูกคัดออกไปก่อนเข้าสู่การนัดหมายรอบแรก สำหรับกลุ่มหญิงที่ไม่ได้ตั้งครรภ์จะใช้วิธี Age-matched control group เพื่อคัดเลือกแล้วจึงเข้าสู่การนัดหมายรอบแรกต่อไป การวิจัยนี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมของ โรงพยาบาล Shanghai 6<sup>th</sup> People's Hospital

การนัดหมายรอบแรก ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจ Glycated albumin (GA), fasting plasma glucose (FPG),

glycated hemoglobin (HbA1C), albumin (Alb), alanine transaminase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), creatinine (Cr), hemoglobin (Hb), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), retinol conjugated protein 4 (RBP4), total bilirubin (TB), total bile acid (TBA), total cholesterol (TC), triglycerides (TG), total protein (TP) และ uric acid (UA) หากผลการตรวจ FPG มากกว่าหรือเท่ากับ 7 mmol/L หรือ HbA1C มากกว่าหรือเท่ากับ 6.5 % จะถูกวินิจฉัยเป็นเบาหวานก่อนตั้งครรภ์และถูกคัดออก

หลังจากการนัดหมายรอบแรกผู้ป่วยที่อายุครรภ์ 24-28 สัปดาห์จะได้รับการตรวจ 50 gram glucose challenge test (GCT) หากผลการตรวจมากกว่าหรือเท่ากับ 7.8 mmol/L และ น้อยกว่าหรือเท่ากับ 11.1 mmol/L หรือ มากกว่าหรือเท่ากับ 11.1 mmol/L และ FPG น้อยกว่า 5.1 mmol/L ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจ 75 gram oral glucose tolerance test (OGTT) ต่อไป ในวันเดียวกันที่ได้รับการตรวจ 75 g OGTT ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจ Glycated albumin และ HbA1C ร่วมด้วย หาก FPG มากกว่าหรือเท่ากับ 5.1 mmol/L ผู้ป่วยจะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ตามเกณฑ์ที่กล่าวไปข้างต้น และได้รับการตรวจ Glycated albumin และ HbA1C ในวันเดียวกัน

สำหรับการตรวจ 75 g OGTT หากผลการตรวจระดับน้ำตาล 3 จุด ประกอบด้วยก่อนดื่มน้ำตาลและหลังดื่มน้ำตาลที่ 1 และ 2 ชั่วโมง มีค่าน้ำตาลในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 5.1, 10, และ 8.5 mmol/L ตั้งแต่ 1 ค่าขึ้นไป ผู้ป่วยจะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ตามเกณฑ์ที่กล่าวไปข้างต้น ส่วนผู้ป่วยที่ผลการตรวจ 75 g OGTT ปกติแต่ยังคงสงสัยว่ามีโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ ผู้ป่วยจะถูกตรวจ 75 g OGTT ซ้ำอีกครั้งช่วงตั้งครรภ์ไตรมาสที่ 3

วิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการของการวิจัยนี้

Glycated hemoglobin (HbA1C) ใช้วิธี International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) colorimetric method (Sysmes XE-2100 device) ซึ่งมีค่าสัมประสิทธิ์ของการแปรผัน (Coefficient of variation) น้อยกว่า 3% ส่วน Glycated albumin (GA) ใช้วิธี Chromatographic method (BioradCobas-e 601 device) ซึ่งมีค่าสัมประสิทธิ์ของการแปรผัน (Coefficient of variation) น้อยกว่า 2% และการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ใช้ Chemical spectrophotometric method (Beckman AU5800 analyzer)

**การประเมินความถูกต้องและการนำไปใช้ในเวชปฏิบัติของบทความที่ตีพิมพ์ในวารสารทางการแพทย์**  
**การประเมินความถูกต้องในเรื่องระเบียบวิธีวิจัย**

#### 1. แบบแผนการวิจัย

- การวิจัยนี้ไม่ควรมียุทธศาสตร์ ซึ่งเป็นกลุ่มหญิงที่ไม่ได้ตั้งครรภ์ เนื่องจากจุดประสงค์หลักของการวิจัยต้องการวิจัยเฉพาะกลุ่มหญิงตั้งครรภ์

#### 2. การเปรียบเทียบการทดสอบการวินิจฉัยโรค (diagnostic test) กับการวินิจฉัยโรครมาตรฐาน (reference standard หรือ gold standard) มีการทำอย่างเป็นอิสระและไม่ทราบผลลัพธ์ของการตรวจแต่ละชนิดหรือไม่ การวิจัยนี้ไม่ได้กล่าวถึง อาจเกิดอคติในการอ่านและแปลผลการทดสอบได้

#### 3. Operational definition สำหรับประชากรที่นำมาวิจัย

การดำเนินการวิจัยควรกำหนดคำจำกัดความอย่างเป็นทางการและนำไปจัดกลุ่มผู้ป่วยหรือวินิจฉัยภาวะต่างๆ ที่มีผลต่อการวิจัยได้ เรียกว่า Operational definition มีผลทำให้สามารถจัดกลุ่มผู้ป่วยทั้งเกณฑ์การเข้าร่วมและคัดออก โดยการวิจัยนี้ผู้วิจัยไม่ได้กำหนดคำจำกัดความไว้ชัดเจน ได้แก่

- การวิจัยนี้ไม่ได้ระบุนิยามของการตั้งครรภ์ไตรมาสที่ 2 ช่วงหลัง และ ไตรมาสที่ 3 ช่วงแรก (Late second to early third trimester) ไว้ชัดเจน ทำให้เกิดความสับสนในเรื่อง

ของสัปดาห์ของการตั้งครรภ์ที่ถูกนำมาวิจัย แม้ว่า โดยทั่วไปจะเข้าใจว่าการตั้งครรภ์ไตรมาสที่ 2 อยู่ในช่วง 13-26 สัปดาห์ และการตั้งครรภ์ไตรมาสที่ 3 ตั้งแต่ 27 สัปดาห์ เป็นต้นไป เนื่องจากงานวิจัยเป็นการค้นหาองค์ความรู้ใหม่ จำเป็นต้องมีระเบียบวิธีวิจัยที่ถูกต้อง ชัดเจนและโปร่งใส เพื่อให้ผลลัพธ์ของการวิจัยถูกต้อง

- การวิจัยนี้ไม่ได้ระบุรายละเอียดของภาวะแทรกซ้อนจากการตั้งครรภ์อื่นๆ นอกเหนือจากภาวะเบาหวานขณะตั้งครรภ์ที่ถูกตัดออกจากการวิจัย

- การวิจัยนี้ ใช้เกณฑ์การวินิจฉัยว่าเป็นเบาหวานก่อนตั้งครรภ์ เพื่อคัดออก เมื่อตรวจ fasting plasma glucose ครั้งแรกได้ค่าอย่างน้อย 7.0 mmol/L หรือ HbA1c อย่างน้อย 6.5% ถูกต้อง

4. ผลลัพธ์การทดสอบการวินิจฉัยโรค (diagnostic test) ไม่มีผลต่อการตัดสินใจส่งตรวจการวินิจฉัยโรคมาตรฐาน (reference standard หรือ gold standard) การวิจัยนี้ถูกต้อง

5. วิธีการทำการทดสอบการวินิจฉัยโรค (diagnostic test) การวิจัยนี้บอกถึง เครื่องมือที่ใช้ มีการทดสอบความแปรปรวนของเครื่องมือ แต่ไม่ได้อธิบายถึงขบวนการทำ อาจเป็นเพราะเป็นการทดสอบที่ทำอยู่เป็นประจำ

6. การวิจัยนี้ ไม่ได้บอกวิธีการคัดเลือกสตรีตั้งครรภ์ ที่มาโรงพยาบาลอย่างไร ตามมาตรฐานต้องใช้วิธีที่เรียกว่า consecutive cases

#### การประเมินความถูกต้องในเรื่องเนื้อหาทางคลินิก

เนื้อหาทางคลินิกได้แก่มาตรฐานการวินิจฉัยโรค หรือเรียกว่า reference standard หรือ gold standard เป็นที่ยอมรับกันในสาขานั้นๆ หรือไม่

- การวิจัยนี้ไม่ได้ระบุเกณฑ์ในการตรวจ 75 g OGTT ซ้ำในผู้ป่วยที่ผลการตรวจ 75 g OGTT ปกติ แต่ยังคงสงสัยว่ามีโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ และไม่ได้ระบุว่าตรวจซ้ำในช่วงใดของการตั้งครรภ์ไตรมาสที่ 3

- การวิจัยนี้เลือกใช้เกณฑ์ในการวินิจฉัยโรคเบาหวานขณะ

ตั้งครรภ์ไม่ถูกต้อง เนื่องจากปัจจุบันมี 2 เกณฑ์ ที่นำมาใช้ในการวินิจฉัยตามที่กล่าวไปข้างต้น ซึ่งไม่ตรงกับเกณฑ์ที่ใช้ในการวิจัยนี้

#### การประเมินความถูกต้องในเรื่องการใช้สถิติ

จากวัตถุประสงค์ของการวิจัยนี้ ประกอบด้วย

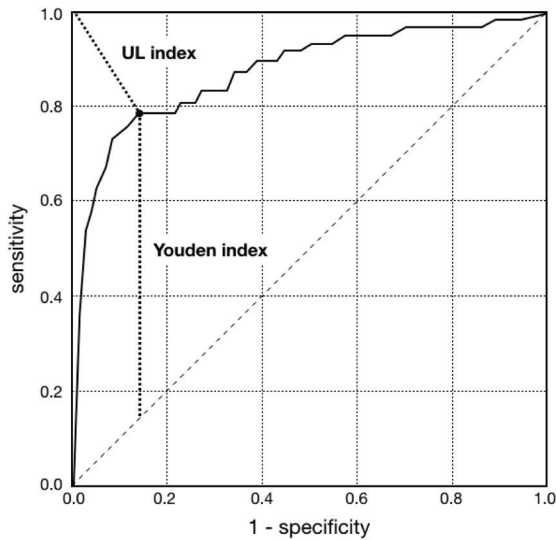
1. เพื่อประเมินความถูกต้องในการวินิจฉัยโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ของ Glycated albumin
2. เพื่อเปรียบเทียบความถูกต้องในการวินิจฉัยโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ระหว่าง Glycated albumin กับ HbA1c และ FPG

สำหรับวัตถุประสงค์ที่หนึ่ง การประเมินประสิทธิภาพของเครื่องมือควรใช้พื้นที่ใต้กราฟของ Receiver operating characteristics curve (ROC)<sup>(7)</sup> ซึ่งสามารถทำได้โดยการประมาณค่า True positive และ False positive สำหรับแต่ละ Cut point ของเครื่องมือและบันทึกลงในกราฟ หรือใช้เครื่องมือเช่น Delong's method โดยพื้นที่ใต้โค้งที่มากขึ้นจะบ่งถึงความถูกต้องของเครื่องมือที่ดีขึ้น

นอกจากนี้จาก ROC สามารถบอกถึง Cut point ของเครื่องมือที่เหมาะสมที่สุดได้อีกด้วย (Optimal cut point) โดยวิธีหาจุด Cut point ของเครื่องมือดังต่อไปนี้ (รูปที่ 1)<sup>(7,8)</sup>

1. Upper-left (UL) index: ใช้วิธีลากเส้นจากตำแหน่งซ้ายบนสุดของกราฟไปยังตำแหน่งใดๆ บนเส้น ROC โดยตำแหน่งใดที่ทำให้เส้นนี้มีความยาวสั้นที่สุดจะเป็นตำแหน่งของ Cut point ที่เหมาะสม
2. Youden index: ใช้วิธีลากเส้นตั้งฉากจากตำแหน่งใดๆ บนเส้น ROC ไปยังเส้นทแยงมุมของกราฟ หรือที่เรียกว่า Chance line (Chance line คือเส้นบน ROC ที่จุดใดๆ บนเส้นนี้มีโอกาส True positive เท่ากับ False positive) โดยตำแหน่งใดที่ทำให้เส้นนี้มีความยาวมากที่สุดจะเป็นตำแหน่งของ Cut point ที่เหมาะสม
3. เลือก Cut point จากการพิจารณาปัจจัยอื่นๆ ที่สำคัญร่วมกัน เช่น ค่าใช้จ่ายของเครื่องมือ และความต้องการ

ความไวหรือความจำเพาะของเครื่องมือ (เครื่องมือสำหรับการวินิจฉัยควรเน้นความจำเพาะ ในขณะที่เครื่องมือสำหรับการคัดกรองควรเน้นความไว)



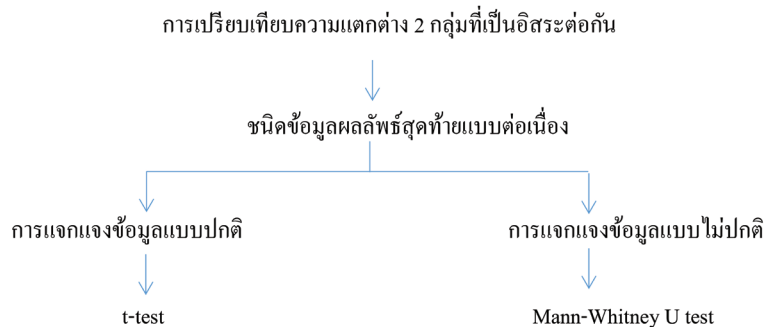
รูปที่ 1 Receiver operating characteristics curve (ROC)

การวิจัยนี้ได้ใช้พื้นที่ใต้กราฟของ ROC เพื่อประเมินประสิทธิภาพของ Glycated albumin ในการวินิจฉัยโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ซึ่งเหมาะสม อย่างไรก็ตามในงานวิจัยไม่ได้กล่าวถึงวิธีที่ใช้ในการสร้าง ROC ไว้

สำหรับวัตถุประสงค์ของการวิจัยที่สองคือการเปรียบเทียบความถูกต้องในการวินิจฉัยโรคเบาหวานขณะ

ตั้งครรภ์ระหว่าง Glycated albumin กับ HbA1c และ FPG นั้น สามารถทำได้โดยการเปรียบเทียบพื้นที่ใต้กราฟของ ROC ในแต่ละเครื่องมือ ซึ่งการเปรียบเทียบนั้นควรใช้เครื่องมือทางสถิติเพื่อบอกความแตกต่างมีนัยสำคัญทางสถิติหรือเป็นเพียงความแตกต่างโดยบังเอิญ ตัวอย่างเช่น หากต้องการเปรียบเทียบเครื่องมือ A ว่ามีความถูกต้องมากกว่าเครื่องมือ B หรือไม่ ควรมีการคำนวณจำนวนครั้งของการทดสอบเครื่องมือที่ต้องทำโดยการใช้ความแตกต่างของความถูกต้องของเครื่องมือทั้งสองชนิดโดยประมาณร่วมกับพลังของการวิจัย (Power) และโอกาสให้ผลบวกเท็จที่ยอมรับได้ (Alpha) จากนั้นจึงนำพื้นที่ใต้กราฟของ ROC ของทั้งสองเครื่องมือเปรียบเทียบกันด้วยเครื่องมือทางสถิติเช่น T-test ซึ่งจะให้ผลลัพธ์ว่าทั้งสองค่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหรือไม่ อย่างไรก็ตามงานวิจัยนี้ไม่ได้มีการคำนวณขนาดตัวอย่าง ทำให้ไม่สามารถทราบได้ว่างานวิจัยนี้มีจำนวนผู้ป่วยเพียงพอต่อการสรุปค่าถ้ามงานวิจัยหรือไม่ นอกจากนี้ยังไม่ได้กล่าวถึงเครื่องมือที่ใช้ในการเปรียบเทียบพื้นที่ใต้กราฟของ ROC ด้วย

การวิจัยนี้ได้กล่าวถึงการใช้ Independent two samples T-test สำหรับข้อมูลที่มีลักษณะต่อเนื่องและแจกแจงอย่างปกติ และใช้ Mann-Whitney U test สำหรับข้อมูลที่มีการแจกแจงอย่างไม่ปกติ ซึ่งถูกต้อง (รูปที่ 2)<sup>(9)</sup>



รูปที่ 2 การใช้สถิติในการเปรียบเทียบ

อย่างไรก็ตามงานวิจัยนี้ไม่ได้กล่าวว่าได้ใช้เครื่องมืออะไรในการแบ่งว่าข้อมูลใดแจกแจงอย่างปกติ ตัวอย่างเครื่องมือที่นิยมใช้กันเช่น Kolmogorov-Smirnov (K-S) test หรือ Shapiro-Wilk test เป็นต้น<sup>(10)</sup>

สุดท้าย การวิจัยนี้ได้ใช้ Logistic regression analysis เพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ ปัจจัยที่พบว่ามีผลต่อผลลัพธ์จะถูกนำไปใช้ใน Multivariable logistic regression model โดยวิธี Forward conditional method ทำให้ลดโอกาสเกิดผลต่อผลลัพธ์โดยบังเอิญ การทำ Multivariable logistic regression analysis ถือเป็นวิธีที่ถูกต้อง อย่างไรก็ตามควรจะพิจารณาถึงความเป็นไปได้ของสาเหตุ-ผลลัพธ์ ว่ามีเหตุผลทางวิทยาศาสตร์รองรับหรือไม่ หรือเป็นเพียงสาเหตุ-ผลลัพธ์จากการคำนวณทางสถิติเท่านั้น

### วิจารณ์การวิจัยในเรื่องผลการวิจัย

จากผลการวิจัยพบว่าค่า AUC (Area under curve) ของ Glycated albumin มีค่า 0.568 ซึ่งแปลว่า การใช้ Glycated albumin เป็นวิธีทดสอบโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ที่ประสิทธิภาพไม่ดี และ จากกราฟ ROC (ROC curve) จะพบว่าไม่มีจุดที่เหมาะสมที่นำมาใช้เป็น Cut off point ในการวินิจฉัยโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ด้วย เนื่องจากความชันของกราฟเกือบจะขนานกับ Chance line จึงไม่มีจุดที่มีระยะทางแนวตั้งจาก ROC curve ที่มากที่สุด (Youden index) และ ไม่มีจุดที่อยู่ด้านซ้ายบนสุดของ ROC curve (Upper-Left index)

นอกจากนี้เมื่อนำมาวิเคราะห์ประสิทธิภาพของ Glycated Albumin ในการวินิจฉัยภาวะเบาหวานขณะตั้งครรภ์ในไตรมาสต่างๆ กัน พบว่ามีความถูกต้องไม่แตกต่างกัน ข้อสังเกตเพิ่มเติมในเรื่องผลสถิติ เนื่องจากวิธีการทดสอบมาตรฐาน (Gold standard) ที่ใช้ในการวิจัยนี้ไม่ใช่วิธีการทดสอบมาตรฐานที่ถูกต้อง ดังนั้นผลสถิติที่ได้ อาจจะไม่มีความผิดพลาดได้มาก

สรุปจากการวิจัยนี้พบว่า การส่งตรวจ Glycated Albumin ไม่สามารถนำมาใช้วินิจฉัยภาวะเบาหวานขณะตั้งครรภ์ได้

### วิจารณ์การวิจัยในเรื่องผลทางคลินิกและการนำไปใช้

เมื่อประเมินความเที่ยงตรงภายในของการวิจัยนี้ในเรื่องความหลากหลายทางคลินิกที่เหมาะสม (Appropriate clinical spectrum) พบว่างานวิจัยเก็บข้อมูลผู้เข้าร่วมการวิจัยได้ในปริมาณค่อนข้างมาก น่าจะสามารถรวบรวมหญิงตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ในระดับต่างๆ กันได้ แต่มีข้อจำกัดเนื่องจากทำการวิจัยที่สถานพยาบาลเดียว

แม้ว่า Glycated albumin จะสามารถส่งตรวจได้ในสถานพยาบาลบางแห่งในราคาที่ถูกลงกว่าการตรวจมาตรฐานเพื่อวินิจฉัยโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ แต่เนื่องจากความเที่ยงตรงในการตรวจต่ำ ยังไม่พบประโยชน์ทั้งในการตรวจคัดกรองและตรวจวินิจฉัยโรคดังกล่าว

### สรุปผลการประเมินความถูกต้องและการนำไปใช้ในเวชปฏิบัติของบทความในเรื่องระเบียบวิธีวิจัยการใช้สถิติในการวิเคราะห์ และผลการวิจัย

สำหรับระเบียบวิธีวิจัยไม่ได้ระบุค่าจำกัดความอย่างเป็นรูปธรรมได้แก่อายุครรภ์ที่นำมาวิจัยและเกณฑ์แยกอาสาสมัครออก รวมถึงวิธีการวินิจฉัยโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ที่ไม่ได้มาตรฐาน ส่งผลให้การแบ่งกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ที่เป็นและไม่เป็นโรคผิดพลาดได้ การเปรียบเทียบการทดสอบการวินิจฉัยโรค (diagnostic test) กับการวินิจฉัยโรคมาตรฐาน (reference standard หรือ gold standard) ไม่ได้ระบุว่ามีการทำอย่างเป็นอิสระและไม่ทราบผลลัพธ์ของการตรวจแต่ละชนิดหรือไม่ อาจเกิดอคติในการอ่านและแปลผลการทดสอบได้ จึงเห็นว่าการระเบียบวิธีวิจัยดังกล่าวยังไม่ถูกต้อง การใช้สถิติในการวิเคราะห์ มีความถูกต้อง

ผลการวิจัยสรุปได้ว่าการใช้ Glycated albumin ยังไม่มีบทบาท  
ทั้งในแง่คัดกรองและวินิจฉัยโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์

### เอกสารอ้างอิง

1. Jonathan B. Brown, Christopher Conner and Gregory A. Nichols. Diabetes Care 2010 Mar; 33 (3): 501-506.
2. Metzger, Boyd. (2016). Diabetes Mellitus and Pregnancy. 10.1016/B978-0-323-18907-1.00045-7.
3. Rodrigo, N., & Glastras, S.J. (2018). The Emerging Role of Biomarkers in the Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus. Journal of clinical medicine.
4. American Diabetes Association Diabetes Care 2019 Jan; 42 (Supplement 1): S165-S172.
5. Hashimoto K, Osugi T, Noguchi S, Morimoto Y, Wasada K, Imai S, Waguri M, Toyoda R, Fujita T, Kasayama S, Koga M. A1c but not serum glycated albumin is elevated because of iron deficiency in late pregnancy in diabetic women. Diabetes Care. 2010;33:509–511.
6. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 98, Issue 11, 1 November 2013, Pages 4227–4249.
7. Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. Caspian J Intern Med. 2013 Spring;4(2):627-35.
8. Defining the optimal cut-off values for liver enzymes in diagnosing blunt liver injury. BMC Res Notes 2016. 9:41.
9. Jean-Baptist du Prel, Bernd Röhrig, Gerhard Hommel, Maria Blettner. Choosing Statistical Tests. Dtsch Arztebl Int. 2010 May; 107(19): 343–348.
10. Asghar Ghasemi, Saleh Zahediasl. Normality Tests for Statistical Analysis: A Guide for Non-Statisticians. Int J Endocrinol Metab. 2012 Spring; 10(2): 486–489.

## Clinicopathological conference

อายุรแพทย์ อ.นพ.เอกราช อริยะชัยพาณิชย์

รังสีแพทย์ อ.พญ.ปาลิตา ธรรมากุล

Diagnostician:

อ.นพ.จิรสิทธิ์ สุรินทร์สากานนท์

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่ อายุ 84 ปี ปัจจุบันไม่ได้ประกอบอาชีพ ภูมิลำเนา จังหวัดกรุงเทพมหานคร ที่อยู่ปัจจุบัน จังหวัดกรุงเทพมหานคร เชื้อชาติไทย สัญชาติไทย ศาสนาพุทธ รับไว้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เป็นครั้งที่ 4 ประวัติได้จากผู้ป่วยญาติผู้ป่วย และเวชระเบียน เชื้อถือได้ปานกลาง

CC: บวมมากขึ้น 1 สัปดาห์ ก่อนมาโรงพยาบาล

PI: **baseline** เดิม NYHA FC III มีอาการบวมเป็นๆ หายๆ นาน 13 เดือน อยู่ที่ศูนย์ 1 week PTA เริ่มสังเกตว่ามีขาบวมเพิ่มมากขึ้นทั้ง 2 ข้าง มีหน้าและหนังตาบวมมากขึ้น ไม่แน่ใจว่ามีอาการเหนื่อยเพิ่มขึ้นหรือไม่ เนื่องจากนอนติดเตียงเกือบตลอด นอนหนุนหมอนสูง 2 ใบเท่าๆ เดิมมานานประมาณ 1 ปีหลังจากกลับจากโรงพยาบาลรอบที่แล้ว ไม่มีแน่นหน้าอกหรือใจสั่น ยังพอนอนหลับได้ไม่ต้องลุกขึ้นมาหอบหายใจในเวลากลางคืน ปริมาณปัสสาวะออกลดลงเล็กน้อย ญาติไม่แน่ใจว่าได้รับยาที่ทานครบหรือไม่ เนื่องจากอยู่ที่ศูนย์

### Past history

1. History of recurrent biventricular heart failure with pleuropericardial effusion with history of physiologic tamponade post pleuropericardial window with sick sinus syndrome (SSS) post PPM DDDR mode

### First admission

10 years PTA มีอาการหน้ามืดเป็นๆ หายๆ เป็นเวลาเปลี่ยนท่าทาง จากท่านอนเป็นท่านั่ง อาการเป็นครั้งละไม่ถึง 1 นาที เป็นวันละ 2-3 ครั้งต่อวัน ไม่มีอาการเจ็บแน่นหน้าอก ไม่มีอาการใจสั่น ยังไม่มีอาการเหนื่อยหอบนอนราบไม่ได้ ไม่มีอาการบวมตามบริเวณต่างๆ ไม่เคยมีอาการหมดสติ อาการเป็นๆ หายๆ เป็นอยู่นานประมาณ 2 สัปดาห์ ไม่ดีขึ้น ปฏิเสธประวัติถ่ายดำ อาเจียนเป็นเลือด หรือถ่ายเหลวผิดปกติ มาตรวจที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ แพทย์ตรวจพบโลหิตจาง CBC Hct 34% รักษาด้วย FBC, cinnarizine และ omeprazole อาการดีขึ้นเล็กน้อย หลังจากนั้น มีอาการหน้ามืดเป็นซ้ำอีกครั้ง ได้รับการ admit ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ EKG 12 leads: junctional rhythm rate 40/min with sinus arrest; CXR: no cardiomegaly, no abnormal infiltration

ในขณะนั้น คิดถึงสาเหตุจาก atenolol 50 mg/d DDx SSS ได้รับการรักษาด้วยการหยุด atenolol และให้ theophylline หลังจากนั้นอัตราการ



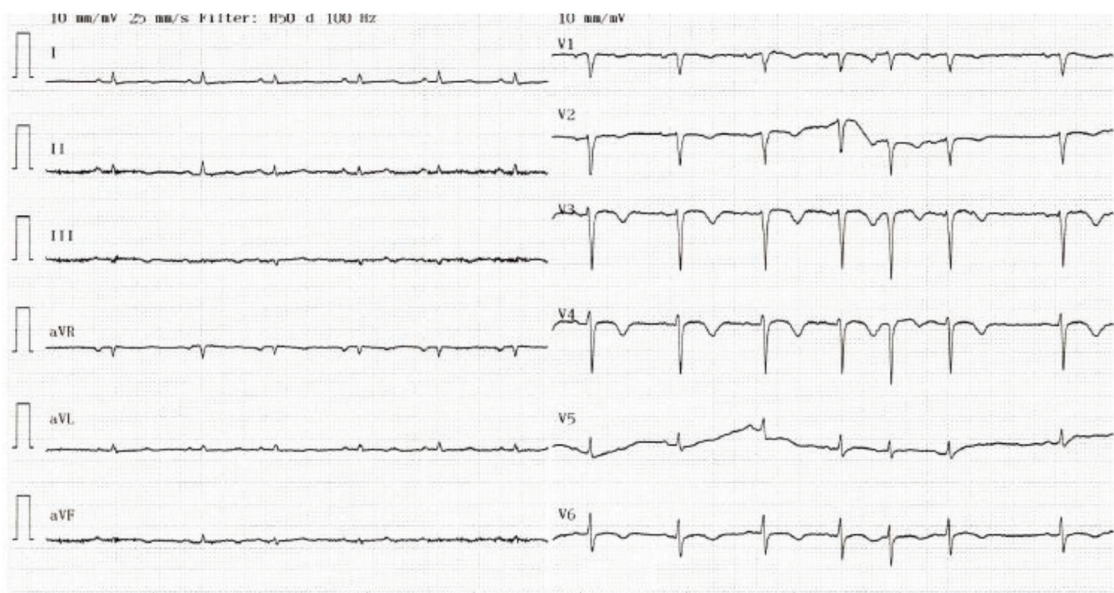
เต้นของหัวใจกลับมาเป็นปกติ 60-70/min

### Second admission

2 years PTA เริ่มมีอาการบวมมากขึ้น โดยมีหน้าบวม และเท้าทั้ง 2 ข้างบวม ไม่มีอาการบวมบริเวณท้องและบริเวณหนังตา หลังจากบวมเริ่มมีอาการเหนื่อยมากขึ้นมากกว่าเดิม จากเดิมที่สามารถเดินได้เองไกลมากกว่า 500 เมตร ก็เหลือระยะทางประมาณไม่เกิน 10 เมตรแล้ว ต้องนั่งพัก โดยที่อาการค่อยๆ เป็นมากขึ้นเรื่อยๆ ในระยะเวลาประมาณ 1 เดือน ไม่สามารถนอนราบได้ ต้องนั่งหลับเป็นพักๆ ไม่มีอาการเจ็บแน่นหน้าอก ไม่มีอาการใจสั่น ปัสสาวะออกเป็นปกติ ไม่มีปัสสาวะออกลดลงหรือปัสสาวะออกเป็นฟอง ตรวจร่างกายพบเป็น BP 201/105 mmHg, JVP 7 cm above sternal angle; irregular HR 90/min, no heave, no thrill, distant heart sound

Echocardiogram: large amount of circumferential pericardial effusion with maximal thickness on posterior RA 3.5 cm with tamponade physiology; normal

### EKG 12 leads



hsTropI: 236.2 ng/L CK-MB : 65 U/L NT proBNP 10,602 pg/mL

LV systolic function (LVEF 79%); normal RV systolic function; mild TR

รักษาด้วยการทำ left pleuropericardial window ผล pleural fluid profile: RBC 16,600 WBC 601 (N38%, M 62%), protein 2.56/5.1 g/dL LDH 311/451 U/L; mononuclear and mesothelial cells on cytology; no organism on Gram and AFB stains; no bacterial growth on bacterial cultures; negative results on mycobacterial PCR

Pericardial tissue pathology: mild chronic nonspecific inflammation; no bacterial nor mycobacterial growth on cultures; negative results on mycobacterial PCR

ANA <80 (cytoplasmic staining)

ESR 39 (0-28), hs-CRP 20.47 (0-5)

FT4 0.91 (0.8-1.8) FT3 1.28 (1.6-4) TSH 9.49 (0.3-4.1)

Dx: subacute idiopathic pericardial effusion และหลังจำหน่ายกลับบ้านได้ colchicine และ levothyroxine

### Third admission

13 months PTA เริ่มมีใบหน้า หน้าตาและขาทั้งสองข้างบวมมากขึ้น อาการเหนื่อยมากขึ้น หลังจากนั้นเริ่มมีอาการเหนื่อยมากขึ้น เดินขึ้นบันไดชั้น 2 แล้วจะเหนื่อย นอนราบไม่ได้ ต้องใช้วิธีนั่งหลับ นอนตะแคงทั้ง 2 ข้างแล้วอาการแย่ลง ไม่มีอาการเจ็บแน่นหน้าอก ไม่มีอาการใจสั่น ไม่มีอาการไอ ไม่มีเสมหะ ไม่มีน้ำมูก ไม่มีไข้ มาตรฐานที่ OPD CVT เพื่อติดตามอาการ แพทย์ CVT พบ left pleural effusion จึงตัดสินใจให้ admit ตรวจร่างกาย พบเป็น BP 138/73 mmHg, JVP 7 cm above sternal angle, irregular HR 90/min, no heave, no thrill, SEM gr II LUPSB, distant heart sound, decreased breath sound LLL, pitting pedal edema; NT proBNP 30,093 pg/mL

ได้รับการใส่ ICD และทำ pleural biopsy ผล pleural fluid profile: WBC 5,482 (N 93%, M7%), RBC 2,800, protein (pericardial/serum) 2.98/3.6 mg/dL, LDH (pericardial/serum) 660/367U/L, no organism on bacte-

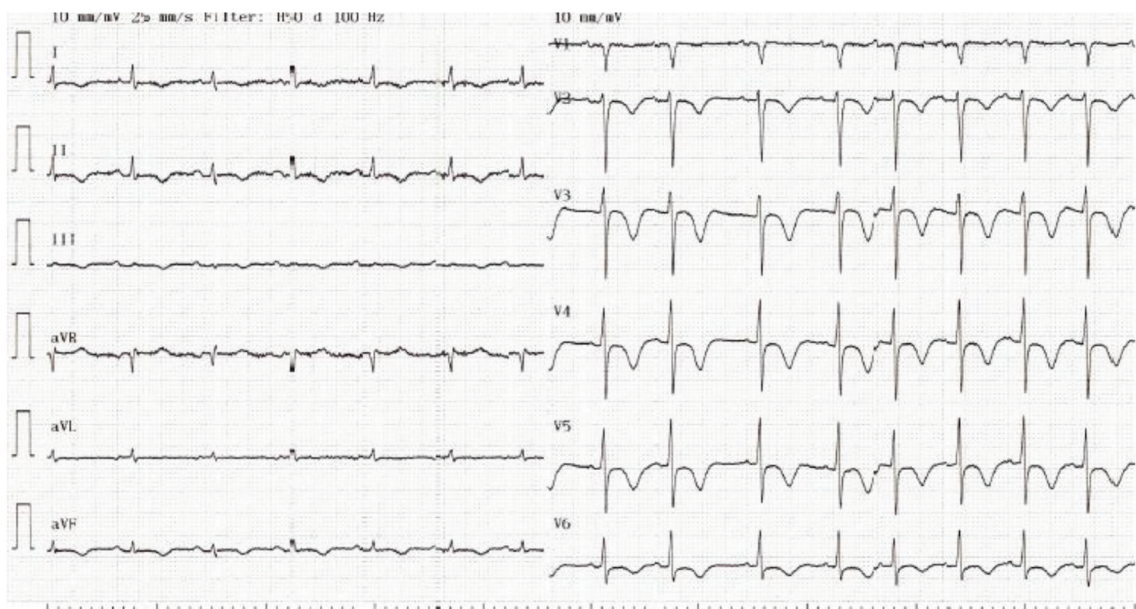
rial cultures, negative result on 16S rDNA; negative result on mycobacterial PCR; no malignant cells on cytology

Pleural tissue pathology: chronic inflammation

CT chest and upper abdomen: cardiomegaly, bilateral pleural effusion, pericardial effusion and diffuse subcutaneous edema, probably due to congestive heart failure; ICD of left chest with compressive atelectasis related with pleural effusion, bilaterally; 2 small calcified granulomas in RML and RLL; multiple mediastinal and bilateral hilar nodes, size up to 1.1 cm., and subcentimeter bilateral supraclavicular nodes and axillary nodes

Echocardiogram (bedside): mild concentric LVH, LVEF 78%, no RWMA; severe diastolic dysfunction, E/A 3.5, E/E' 20.7; thick AV with trace AR, severe TR; and minimal pericardial effusion, marked left pleural effusion

### EKG 12 leads



CXR: left pleural effusion with mild cardiomegaly

Further investigations: normal pelvic examination; right adnexal cyst 40x42 mm in size with no solid part or papillary projection; minimal ascites on transvaginal ultrasonogram; negative results of blood CA 19-9, CEA, Ca-125, HE4; polyclonal gammopathy of SPEP; serum free light chain kappa of 168.31 mg/L (3.3-19.4), lambda 111.90 mg/L (5.71-26.3)

ระหว่างที่นอนโรงพยาบาล มี off and on CHF อีกเป็นระยะๆ EKG 12 leads: sinus arrest with PACs, no new ST-T change คิดถึง SSS with sinus arrest จึงให้การรักษาด้วย permanent pacemaker รุ่น St Jude, bipolar, DDDR mode, stimulation threshold atrial 1.3 V, ventricle 0.8 V, output 3.5 V

หลังกลับบ้าน NYHA FC III-IV ได้รับการย้ายไปดูแลที่ศูนย์ มีญาติไปเยี่ยมเป็นระยะ

#### 2. Essential hypertension and dyslipidemia

Dx 10 year PTA ตามประวัติใน past history, fairly controlled; BP at OPD 140-150/60-90 mmHg

#### 3. Post I-131 hypothyroidism

Dx 5 year PTA ล่าสุด clinical euthyroidism, on levothyroxine

#### Current medications

Enalapril, nifedipine, hydralazine, furosemide, simvastatin, levothyroxine, FBC, folic acid

#### Personal and social history

ปฏิเสธประวัติดื่มสุราและสูบบุหรี่

ปฏิเสธประวัติยาต้ม ยาหม้อ ยาลูกกลอน ยาสมุนไพร

ปฏิเสธประวัติ unsafe sex

ปฏิเสธประวัติ IVDU

#### Physical examination

PE:

GA: an elderly Thai female, good consciousness, well cooperative; BW 45 kg, Ht 150 cm, BMI 20 kg/m<sup>2</sup>

V/S: BP 135/63 mmHg, pulsus paradoxus negative (5 mmHg), PR 86/min full and regular, RR 24/min, BT 37.5°C

Skin: no rash, no petechiae, no abnormal hyperpigmentation, no dry and coarse skin, no palpable purpura

HEENT: mildly pale conjunctivae, anicteric sclerae; A: Vratio of 1: 3 with copper wire appearance of retinal arteries, no papilledema, no exudate, no hemorrhage; no injected pharynx and tonsils, impalpable thyroid gland

Chest and pulmonary system: mild tachypnea, equal breath sound, fine crepitation both lungs

CVS: JVP 6 cm above sternal angle with giant V wave, negative Kussmaul's sign, no hepatojugular reflux, apical impulse at 5<sup>th</sup> ICSMCL, no heave, no thrill, normal S1 S2, no distant heart sound, PSM grade III at LPSB with no radiation but positive Carvallo's sign, no S3 nor S4 gallop

Abdomen: no distention, normoactive bowel sound, soft, not tender, liver and spleen can't be palpated, no sign of chronic liver stigmata

Musculoskeletal: pitting edema 2+ of both legs

Lymph node: no palpable lymphadenopathy

Neurological examination: Consciousness: good consciousness, oriented to time/place/person, normal speech, no dysarthria, no aphasia

CN: grossly intact

Motor: normal muscle volume, normal tone,

power at least of grade IV/V of all extremities; normoreflexia of all extremities except 0 of ankle reflexes, no ankle clonus, negative BBK sign

Sensory: intact

Cerebellar: normal finger to nose test, no dysdiadochokinesia

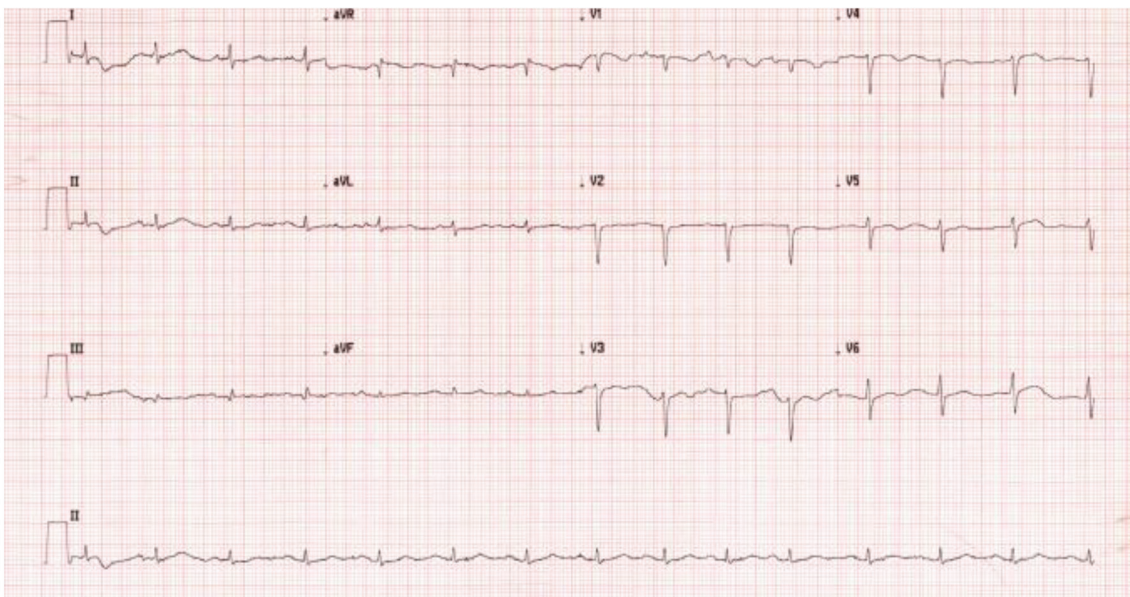
### Laboratory investigations

- Hb 8.4 g/dL, Hct 27.8% WBC 10,230/mm<sup>3</sup> (N72.2%, L 19.3%, M 3.5%, Eo 4.6%, B 0.4%), platelet 320,000/mm<sup>3</sup>; reticulocyte count 2.5% (90,000), ferritin 3,585 ng/mL, serum iron 37 mg/dL, TIBC 106 mg/dL
- Direct Coombs' test: positive 1+ (anti IgG 2+, anti C3d neg), indirect coombs' test: negative
- PT 13.3/11.3 sec, PTT 30.7/27.0 sec, INR 1.19
- BUN 60 mg/dL, Cr 2.28 mg/dL, Na 141 mEq/L, K 4.2 mEq/L, Cl 105 mEq/L, HCO<sub>3</sub> 27 mEq/L
- TB 0.34 mg/dL, DB 0.19 mg/dL, AST 52 U/L, ALT 31 U/L, ALP 49 U/L, Alb 2.2 g/dL
- CPK 1,454 U/L
- UA Sp.gr. 1.010, pH 6.0, Protein 2+, glucose neg, RBC 3+/50-100 cells/HPF, WBC 3+/30-50 cells/HPF
- Urine Na 27 mEq/L, urine urea 717 mg/dL, urine creatinine 79.5 mg/dL; FENa 0.6%, FEUrea 28.3%, FEUric 9.39%, urine NGAL 537 ng/mL; UPCI 178.1/68.5 = 2.6 g, total protein 24 hr 0.95 g
- ABG: pH 7.456 pCO<sub>2</sub> 17.8 pO<sub>2</sub> 129 HCO<sub>3</sub> 12.6 SpO<sub>2</sub> 98.9 Lactate 0.6
- hsTropT 2,838 > 2,753 > 22.75 ng/mL, NT proBNP 10,790 > 16,000 > 22,692 pg/mL

### Serology

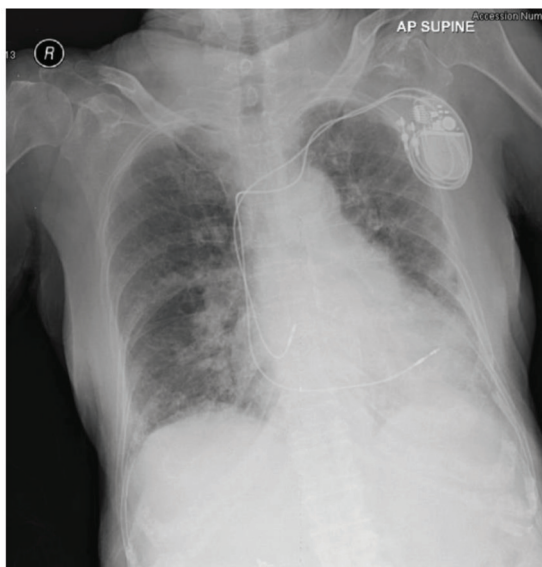
- HBsAg: neg, anti HBs: neg, anti HBc neg, anti HCV: neg, anti HIV: neg
- Serum free light chain kappa: 360.94 mg/dL, serum free light chain lambda: 327.78 mg/dL

### EKG 12 leads

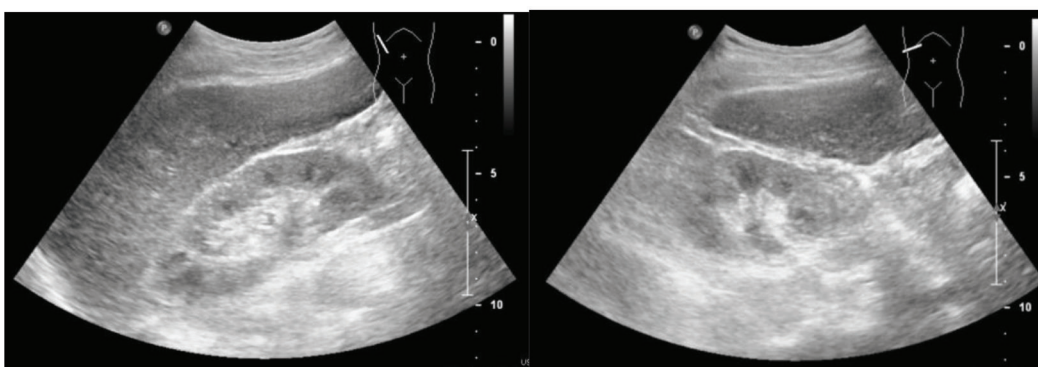


- SPEP: polyclonal gammopathy
- ANA positive 1: 80 cytoplasmic staining
- Complement level: CH50 62.2 (42-95 U/mL), C3 116 (76-171 mg/dL), C4 23.7 (10-40 mg/dL)

### Chest X-ray



U/S KUB: normal size and parenchymal echogenicity of both kidneys with 9.9x3.7 cm and 10.3x4.6 cm of right and left kidneys, respectively; normally distended bladder; unremarkable uterus and both adnexae; and no ascites



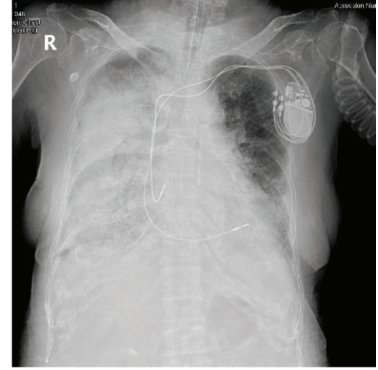
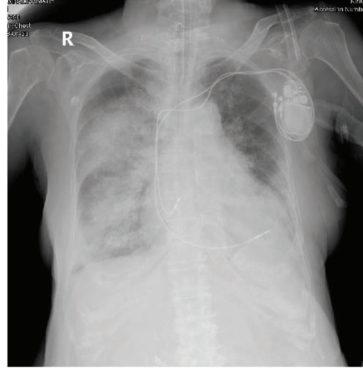
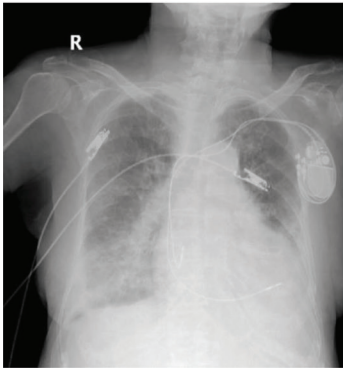
### Echocardiogram:

- Moderate concentric LVH, normal LV systolic function (LVEF 82%), no RWMA, diastolic dysfunction gr II; normal RV size, mild RVH, normal RV systolic function, normal LA and RA size; calcific aortic sclerosis without AS, thickened MV, mild MR, mild PR, mild TR, PAP = 51/14/26 mmHg; slightly thickened pericardium, no pericardial effusion; and GLS showed cherry on top pattern

	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8	Day 9
Intake (mL)	150	700	725	500	2,100	1,750	975	1,148	
Output (mL)	150	800	1,650	950	540	630	1,110	1,220	
Lasix (mg/d)	60	250	80	250	0	0	240	1,000	
BP (mmHg)	164/71	153/64	171/80	149/70	156/70	135/65	156/74	113/45	60/34
BT	37.6	37.6	38.4	38.0	37.6	37.0	37.6	37.4	38.6
PR	84	92	94	90	96	104	108	90	70
BUN (mg/dL)	60	61	63	67	73	74	70	68	75
Cr (mg/dL)	2.28	2.34	2.48	2.77	2.99	3.05	3.03	3.23	3.70

## Baseline BUN/Cr and UA before admission

	5/55	10/56	1/57	12/59	1/60	2/60	5/60	7/60	Admit
BUN	15		12	18	19	27	31	46	50
Cr	0.78	0.80	0.80	0.82	0.96	1.07	0.89	0.92	1.7
Urinary analysis									
Sp. gr.				1.016		1.014			1.011
pH				5.5		5.0			5.5
Protein				Trace		Trace			2+
Blood				Neg		Neg			3+
RBC				3-5		5-10			50-100
WBC				10-20		50-100			30-50



Abdominal fat pad random biopsy for Congo red stain: negative

Progression after admission

ผู้ป่วยค่อยๆ มีอาการเหนื่อยและมีอาการบวมมากขึ้นเรื่อยๆ โดยที่ได้รับยาขับปัสสาวะในการรักษาตลอดทุกวัน

เรื่องไข้ ได้รับ ceftriaxone 3 days แล้วเปลี่ยนเป็น piperacillin/tazobactam และ Meropenem เนื่องจากไข้ไม่ลง และอาการเหนื่อยไม่ดีขึ้น

Follow up CXR ค่อยๆ แย่ลงเรื่อยๆ ระหว่างที่นอนโรงพยาบาลในระยะเวลาประมาณ 8 วัน

ผู้ป่วยค่อยๆ เหนื่อยมากขึ้นเรื่อยๆ มีความดันโลหิตต่ำลงและเสียชีวิตในวันที่ 8 ของการนอนโรงพยาบาลฉุกเฉิน

1. What are the diagnostic investigations leading to diagnosis?

2. What is the most likely diagnosis?

## อภิปราย

### อ.เอกราช

ผู้ป่วยหญิง 84 ปีมาด้วยอาการบวมทั่วๆ ก่อนมาโรงพยาบาล โดยที่มีอาการบวมเป็นๆ หายๆ มาก่อน 13 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล เดิมมี Functional class III แต่เนื่องจากผู้ป่วยมี Status bed ridden อยู่เดิม เรื่องของ Functional class change จึงซักในผู้ป่วยรายนี้ได้ไม่ชัดเจน

การ Approach อาการบวมจึงเริ่มจากการแบ่งกลไกที่เป็น Increase hydrostatic pressure, decrease oncotic pressure หรือ change in capillary permeability โดยใช้การตรวจร่างกายช่วยในการประเมิน Intravascular volume และ extravascular volume

ลักษณะการตรวจร่างกายที่สามารถแยกการบวมจากสาเหตุต่างๆ ออกจากกันที่สำคัญที่สุดคือ ลักษณะของอาการบวมและ Jugular venous pressure ซึ่งในการบวมแบบ loss oncotic pressure จะมีลักษณะเป็น Doughy หรือหยุ่นๆ ต่างกับการบวมของ Increase hydrostatic pressure และ Increase jugular venous pressure เป็นตัวที่ช่วยในการแยก Hepatic cause จาก cardiac cause คือ hepatic cause จะไม่มี Increase jugular venous pressure

Sign ที่ sensitive ที่สุดของ increased LA pressure คือ heptojugular reflux positive ตรวจพบ S3 gallop และ pan systolic murmur ของ MR ส่วน pulmonary edema นั้น มักเป็น sign ที่มาก่อนข้างซ้ายแล้ว ส่วน sign ที่ sensitive ที่สุดของ increased RA pressure คือ jugular venous pressure ส่วน pleural effusion, pericardial effusion, ascites และ hepatomegaly มาทีหลัง จากผู้ป่วยรายนี้ อาจารย์คิดว่า ข้อมูลอาจจะไม่เพียงพอ อาจจะต้องมีประวัติปัจจุบันและข้อมูลการตรวจร่างกายเพิ่มเติมว่าอาการบวมมาจากสาเหตุใด

สำหรับประวัติอดีตของผู้ป่วยรายนี้ สรุปได้คร่าวๆ ว่าคนไข้มี long standing hypertension มานาน

ประมาณ 5 ปีก่อนมาโรงพยาบาล และมีอาการที่เข้าได้กับ Heart failure with preserved EF และ severe TR ที่มีการพิสูจน์ด้วย echocardiogram ต่อมาคนไข้มีเรื่องของ Pleural และ pericardial effusion ที่ 1<sup>st</sup> present with cardiac tamponade คนไข้ได้รับการ extensive work up แล้วยังหาสาเหตุไม่เจอเข้าได้กับ Idiopathic pleuropericardial effusion ที่เป็น exudative profile, ผล pericardial biopsy เป็น chronic inflammation ซึ่งเป็น non diagnostic, CT chest เคยตรวจพบ indetermined pulmonary nodule, มี bradyarrhythmia ที่ได้รับการใส่ pacemaker เป็น DDDR mode และมี elevated ESR, CRP EKG เป็น Sinus rhythm with non specific ST-T change with PACs ซึ่งไม่ได้ให้ข้อมูลเพิ่มเติมพอที่จะช่วยวินิจฉัยแยกโรค

สรุป problem list เป็น worsening edema, history of recurrent pleuropericardial effusion ที่เป็น exudative profile differential diagnosis คิดถึงกลุ่มของ Inflammation >malignancy>Infection>heart failure สำหรับ problem อื่นๆ อันได้แก่ bradyarrhythmia S/P DDDR, severe TR, LVH from echocardiogram, hypertension และ hypothyroid stage นั้นอยู่ในเกณฑ์ stable

เรื่องของ worsening edema คิดถึง acute heart failure (wet-warm type) มากที่สุด โดยดูจาก elevated JVP มี plan ให้ IV diuretic และ IV vasodilator for therapeutical treatment และจะส่ง CXR และ echocardiogram เพื่อวินิจฉัยแยกโรค pericardial effusion และนอกจากนี้จะขอส่ง BUN, Cr, LFT, INR และ UA เพิ่มเติมเพื่อ exclude edema จาก low albumin state (renal, liver, malnutrition)

เรื่องของ Left ventricular hypertrophy คิดถึงสาเหตุที่เป็นไปได้จาก Amyloidosis, sarcoidosis, hypertension และ Plan ทำ echocardiogram เพื่อ work up เพิ่มเติมต่อไปหลังจากมี clinical euvolemia

ในคนไข้ที่มี normal LVEF ที่จะมี clinical ของ volume overload ให้คิดถึง restrictive physiology อันมี

differential diagnosis ได้แก่ Physiologic LVH, Hypertrophic cardiomyopathy, infiltrative disease เช่น amyloidosis, sarcoidosis, Storage disease เช่น Gaucher, Danon, Anderson-Fabry disease, Friedreich's ataxia เป็นต้น เมื่อประกอบ clinical ทั้งหมดเข้าด้วยกัน ที่มี Heart failure ที่มี right side เด่น, LVH, pericardial effusion, bradyarrhythmia, EKG ที่เป็น low voltage, CT chest ตรวจพบ pulmonary nodule ทำให้คิดถึงกลุ่ม infiltrative disease ที่เป็น amyloidosis มากที่สุด แต่อย่างไรก็ตามโรค amyloidosis ก็อาจจะไม่สามารถอธิบายอาการทั้งหมดของคนไข้รายนี้โดยเฉพาะ recurrent cardiac tamponade และ hilar lymphadenopathy ได้

Lab investigation ของครั้งนี้ทำให้เห็นว่า anemia, creatinine ที่ rising ขึ้นเป็น 2.3, Subnephrotic range proteinuria, microscopic hematuria ทำให้อาจจะต้องคิดถึงโรคกลุ่มอื่นๆ เช่น Nephrotic หรือ Nephritic syndrome

CXR พบ cardiomegaly, increase pulmonary vasculature, cardiac pulmonary edema สงสัยจาก congestive heart failure มากที่สุด

EKG และ Echocardiogram มีลักษณะคล้ายๆ เดิม เป็น concentric LVH, cherry on top pattern ที่บ่งบอกว่าการบีบตัวของหัวใจมี apex sparing ซึ่งเป็น pattern ที่เข้าได้กับ cardiac amyloidosis

โดยสรุปอาจารย์คิดถึง problem list ทั้งหมด 3 ข้อ

1) Acute heart failure คิดถึงสาเหตุจาก cardiac amyloidosis มากที่สุด โดยมีข้อสนับสนุนคือ มี serum free light chain positive, left ventricular hypertrophy โดยคิดถึง AL amyloidosis หรือ Tranthyretin cardiac amyloidosis ที่เป็น wild type

2) Acute infection คิดถึงว่าเป็นสาเหตุที่ทำให้คนไข้มีอาการแยกลงในโรงพยาบาล สงสัยเป็น urinary tract หรือ pulmonary infection ที่อาจเกิดจาก aspiration pneumonia



3) Acute kidney injury คิดถึงว่า อาจจะเป็น glomerular disease เนื่องจากมี proteinuria, hematuria และ creatinine rising แต่ยังไม่มีความชัดเจนของ dysmorphic red blood cell ที่ชัดเจนจึงขอ differential diagnosis กับ cardio-renal syndrome

โดยที่เรื่องของ recurrent pericardial และ pleural effusion ที่เคยเกิดขึ้นนั้น ยังไม่ทราบสาเหตุชัดเจน อาจเกี่ยวข้องกับโรคเรื้อรังนี้หรือไม่ก็ได้ คิดถึงสาเหตุที่เป็นไปได้ ได้แก่ rheumatologic disease, malignancy, low virulence infection

Investigation ที่ต้องการส่งเพิ่มเติมได้แก่ cardiac MRI, heart biopsy และอาจจะเพิ่มเติมส่วนของ kidney biopsy และ lymph node biopsy

### อ.ปาลิตา

Chest X-ray เดิมก่อนมาโรงพยาบาล มี baseline heart failure อยู่แล้ว เนื่องจากมี increase cardiothoracic ration และ increase pulmonary vasculature

เมื่อ 2 ปีก่อนมีลักษณะของ globular heart shape หรือ water bottle, widening carinal angle ซึ่งเข้าได้กับประวัติที่เคยมี pericardial effusion หากมี lateral chest X-ray ก็อาจจะเห็น Oreo cookie sign ได้

หลังจากใส่ pacemaker และ AICD แล้ว ลักษณะของ heart failure ก็ยังมี off and on ตลอด โดยเห็นทั้ง interstitial และ alveolar infiltration รวมไปถึง Kerley's B line

Chest X-ray ในครั้งนี้ มีเรื่องของ cardiomegaly, interstitial pulmonary edema > alveolar pulmonary edema, bilateral pleural effusion หลังจากนั้นเมื่อ follow up chest X-ray ไปเรื่อยๆ พบว่า ใน 3-4 วันแรก เรื่องของ pulmonary edema และ pleural effusion ดีขึ้น แต่แค่ลงในวันที่ 5 ของการนอนโรงพยาบาลที่มี right lower lung alveolar infiltration เพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ข้างเดียว จนกระทั่งมี entire alveolar infiltration ในวันสุดท้าย

Differential diagnosis ได้แก่

1) Unilateral pulmonary congestion ในกรณี ที่นอนตะแคงด้านขวา หรือมี severe mitral regurgitation

2) Bacterial pneumonia คิดถึงมากที่สุด เนื่องจากมีไข้ในโรงพยาบาลร่วมด้วย

3) Pulmonary haemorrhage เป็นไปได้ แต่อาจจะต้องถามเรื่องของ hemoptysis เพิ่มเติม

Ultrasound KUB มีเรื่องของ bilateral increase parenchymal echogenicity โดยยังไม่เห็นเรื่องของ decrease size of kidney เข้าได้กับ acute kidney injury มากที่สุด

### อ.นภชาญ

ในคนไข้รายนี้มีประวัติของ recurrent heart failure ที่มีลักษณะของ concentric left ventricular hypertrophy ที่มี apical sparing ซึ่งเข้าได้กับ cardiac amyloidosis

AL amyloidosis เข้าไม่ได้กับผู้ป่วยในรายนี้ เพราะมีการดำเนินโรคที่นานเกินไปถึง 2 ปี คนไข้ควรจะเสียชีวิตไปแล้วภายใน 6 เดือน หากไม่ได้รับการรักษา และในคนไข้รายนี้ไม่มี restriction ของ serum free light chain ทั้ง Kappa และ Lambda

AA amyloidosis ก็เข้าไม่ได้กับผู้ป่วยรายนี้เช่นกัน เนื่องจาก AA amyloidosis มักมี kidney involvement ที่เด่น และมี nephrotic range proteinuria

Tranthyretin amyloidosis เป็นชนิดของ amyloidosis ที่เข้าได้กับผู้ป่วยรายนี้มากที่สุดที่มี cardiac involvement เด่น แต่มีข้อคัดค้านเล็กน้อยที่ไม่มี peripheral neuropathy ร่วมด้วย

### อ.จิรสิทธิ์

Heart: left ventricular hypertrophy, with increase size of nucleus, no amyloidosis from congo red stain

Lungs: pulmonary hemorrhage and pulmonary edema, capillaritis, LLL pneumonia, no amyloidosis from

congo red stain

Liver: preserved lobular architecture, macrovesicular steatosis about 10%, few centrilobular necrosis, no amyloidosis from congo red stain

Kidney: Necrotizing and crescentic glomerulonephritis, absence of mesangial and endocapillary hypercellularity, multiple stages of crescents, no evidence of immune complex from immunoperoxidase, acute tubular necrosis, no amyloidosis from congo red stain

Final diagnosis: Pauci-immune glomerulonephritis

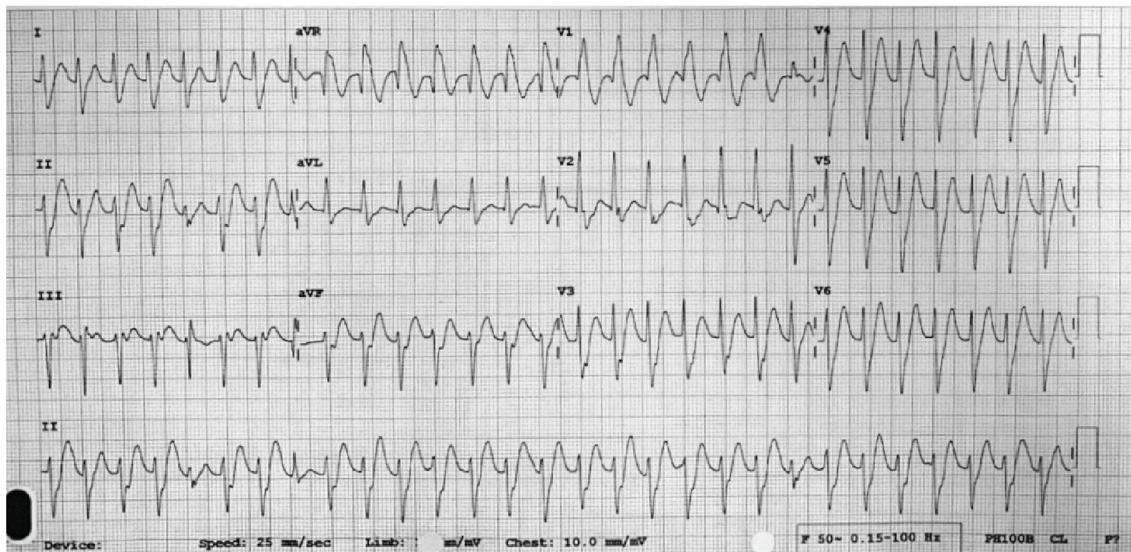
เมื่อนำมาประกอบกับ clinical setting ของคนไข้ จึงสงสัยว่าสาเหตุการเสียชีวิตของคนไข้เป็นจาก pulmonary-renal syndrome ที่เกิดจาก crescentic glomerulonephritis ซึ่งน่าจะเป็นจาก Hydralazine ที่เป็น prototype ของ drug induced ANCA vasculitis มากที่สุด

# EKG quiz

อนุรุธ อัครตระกูล\*

ผู้ป่วยชายอายุ 35 ปี มาห้องฉุกเฉินด้วยอาการใจสั่นขึ้นทันที 3 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล ปฏิเสธอาการอื่นๆ ตรวจร่างกายพบ BP 112/76 mmHg, HR 174 bpm, อื่นๆ อยู่ในเกณฑ์ปกติ

จงแปลผล 12-lead ECG ของผู้ป่วยอย่างเป็นระบบ และบอกแนวทางการรักษา



รูปที่ 1.

## เฉลย

12-lead ECG แผ่นนี้ เครื่องวัดด้วยความเร็วปกติ คือ 25 มม.ต่อวินาที ความสูงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจเป็นไปตามมาตรฐาน คือ 10 มม.ต่อ 1 มิลลิโวลต์

ECG มีลักษณะเป็น regular wide complex tachycardia กล่าวคือ ventricular rate 174 bpm (>100 bpm) และ QRS duration 140 msec (>120 msec) โดยให้วัดจาก lead ใดก็ได้ที่มี QRS duration กว้างที่สุด เมื่อเจอ ECG มีลักษณะเป็น regular wide complex tachycardia เราต้องแยก ventricular tachycardia (VT) ออกจาก supraventricular tachycardia (SVT) with abnormal intraventricular conduction (ตามตารางที่ 1) ซึ่งมีหลักการในแยกดังนี้

### ตารางที่ 1. แสดงสาเหตุของ Regular wide complex tachycardia

I. Ventricular tachycardia (up to 80%)	
II. Supraventricular tachycardia (SVT) with abnormal intraventricular conduction (15-25%)	
1. SVT with aberrant conduction (SVT-A) (15-20%)	
1.1. Pre-existent (fixed) BBB	
1.2. Functional BBB	
2. Preexcited SVT (with anterograde conduction over an accessory pathway)	
2.1. Antidromic AVRT (accessory pathway participating in the reentry circuit, such as a typical AV bypass tract, or atypical e.g. atriofascicular, nodofascicular, nodoventricular bypass tracts)	
2.2. Atrial tachycardia, atrial flutter or AVNRT with bystander accessory pathway	
3. SVT with intramyocardial conduction delay	
3.1. Ventricular hypertrophy and/or dilation	
3.2. Cardiomyopathy	
3.3. Congenital heart disease	
4. SVT with wide QRS complex not due to aberration or preexcitation or intramyocardial conduction delay	
4.1. Drug toxicity (class IA, IC, amiodarone) or electrolyte disorder (hyperkalemia)	
III. Ventricular paced rhythm	

}

(1-5%)

1. AV dissociation: หากพบ AV dissociation ใน ECG เช่นเห็น capture beat, fusion beats หรือ dissociated P waves โดยมี A:V ratio < 1 สามารถบอกได้ทันทีว่าเป็น VT (100% specificity) แต่ในทางกลับกันหากพบ 1:1 AV association จะไม่สามารถบอกได้ว่าเป็น SVT เนื่องจากสามารถพบ 1:1 retrograde VA conduction ได้ 30% ในกรณีที่เป็น VT
2. QRS axis: หาก QRS axis อยู่ใน northwest axis หรือพบ right bundle branch block (RBBB) + left axis deviation หรือ left bundle branch block (LBBB) + right axis deviation บอกได้ว่าจะน่าจะเป็น VT
3. QRS duration: หากเป็น LBBB ที่กว้าง > 160 msec ใน หรือ RBBB ที่กว้าง > 140 msec บอกได้ว่าจะน่าจะเป็น VT
4. Precordial QRS concordance: หากพบ positive หรือ negative QRS concordance ใน lead V1-6 บอกได้ว่าจะน่าจะเป็น VT
5. QRS morphology: หากพบ typical RBBB หรือ LBBB-like morphology บอกได้ว่าจะน่าจะเป็น SVT แต่หากพบเป็น atypical RBBB หรือ LBBB-like morphology บอกได้ว่าจะน่าจะเป็น VT (ตามตารางที่ 2)

ตารางที่ 2. แสดง morphology criteria ที่ใช้ในการแยก VT และ SVT

QRS morphology	
<b>RBBB-like WCT pattern</b>	
Lead V <sub>1</sub>	Lead V <sub>6</sub>
Mono-, or biphasic QRS	R/S<1, QS or QR or monophasic R → VT
(R, qR, Rs, Rr' or broad R (≥40 ms) → VT	Triphasic QRS (qRs), R/S>1 → SVT
Triphasic QRS (rSR', rsR', M shaped) → SVT	
<b>LBBB-like WCT pattern</b>	
Leads V <sub>1-2</sub>	Lead V <sub>6</sub>
Initial r wave ≥40 ms → VT	QR wave (QR, QS) → VT
QRS onset S nadir interval ≥70 ms → VT	absence of Q wave → SVT
or notching on the downstroke of S wave → VT	
QS, rS with initial r wave <40 ms → SVT	
Rapid, smooth S wave downstroke, RS<70 ms → SVT	

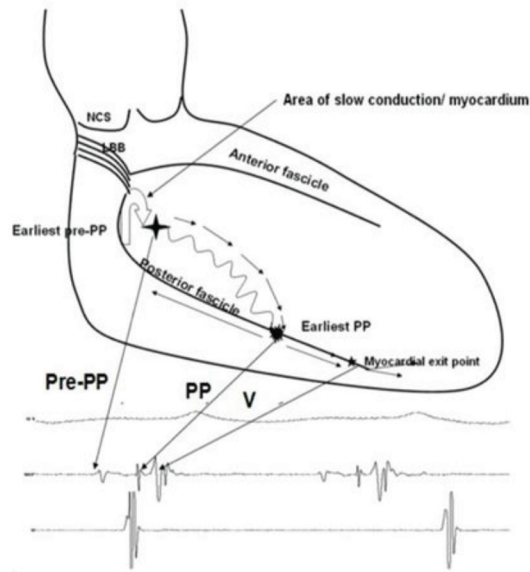
อย่างไรก็ดี เกณฑ์ในข้อ 2.-5. มีข้อจำกัดและข้อยกเว้นในการใช้ค่อนข้างมาก ในการแปลผล ECG อาจต้องดูในภาพรวมและอาจอาศัยการดู ECG เก้าของผู้ป่วยมาเปรียบเทียบ ในปัจจุบันมี algorithm ในการแยก VT กับ SVT ออกมามากมาย (สามารถศึกษาเพิ่มเติมได้จากเอกสารอ้างอิงที่ 1) ซึ่งแต่ละ algorithm ก็มีข้อจำกัดและข้อยกเว้นในการใช้เช่นกัน

ใน 12-lead ECG ของผู้ป่วยรายนี้ เราพบว่า AV dissociation ชัดเจน กล่าวคือเห็น capture beat และ fusion beats (QRS complex ตัวที่ 8 และตัวที่ 5, 22 ตามลำดับ (จากรูปที่ 1)) จึงสามารถบอกได้ทันทีว่าผู้ป่วยมีหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด ventricular tachycardia ส่วน dissociated P waves นั้น หากไม่แน่ใจว่า wave ที่เห็นคือ P wave หลักการคือเราควรที่จะสามารถหา PP interval ที่คงที่ได้ และไล่หา P wave ตัวต่อไปได้ชัดเจน จึงจะบอกได้ว่าเป็น dissociated P waves จาก 12-lead ECG แผ่นนี้ เราอาจเห็น wave ที่น่าสงสัยว่าเป็น P wave ในหลาย lead แต่ไม่สามารถหา PP interval ที่ชัดเจนได้ จึงยังไม่ควรบอกว่าเห็น dissociated P waves

หากมาลองวิเคราะห์เพื่อให้เห็นถึงการใช้งานและข้อจำกัดของ criteria อื่นๆ ที่กล่าวไปแล้ว เช่น QRS duration และ axis ในรายนี้ดูจาก V1 QRS complex เป็น rR' เข้าได้กับ RBBB ซึ่งมี QRS duration 140 msec เป็นค่าที่ก้ำกึ่งระหว่าง VT และ SVT with RBBB จึงอาจนำมาใช้แยกกันไม่ได้ชัดเจน ส่วน QRS axis ในรายนี้เป็น RBBB + left axis deviation/northwest axis ซึ่งบ่งบ่งว่าจะเป็น VT แต่ก็ยังเป็น SVT with RBBB + LAHB (bifascicular block) ได้ ส่วน morphology criteria ในรายนี้ QRS complex ใน V1 เป็น RBBB-like pattern โดยมี rR' ซึ่งยังเป็น typical RBBB ที่บ่งไปในทาง SVT ได้ แต่ V6 มี R/S ratio < 1 ซึ่งบ่งไปในทาง VT จึงมีข้อจำกัดในการนำ morphology criteria มาใช้แยกในรายนี้

โดยสรุปในผู้ป่วยรายนี้มีภาวะ ventricular tachycardia rate 174 bpm ซึ่งแนวทางในการรักษา หากผู้ป่วยอยู่ในภาวะ unstable tachycardia เช่นมี hypotension, chest pain, heart failure เป็นต้น ควรพิจารณาทำ emergency DC cardioversion และดูแลตาม ACLS guideline ซึ่งในรายนี้ไม่พบภาวะ unstable tachycardia ดังกล่าว เราจึงมาพิจารณาต่อว่าจะให้ยาชนิดใด เพื่อรักษาให้หัวใจกลับมาเต้นปกติ

กรณีนี้เห็น QRS morphology เป็น RBBB + left axis deviation, QRS complex ไม่กว้างมาก คืออยู่ระหว่าง 120-140 msec ประกอบกับลักษณะทางคลินิกคือ เป็นผู้ป่วยวัยกลางคน ไม่มีประวัติโรคหัวใจเดิม และการตรวจร่างกาย ไม่พบความผิดปกติทางโครงสร้างหัวใจชัดเจน ทำให้เรานึกถึงภาวะ idiopathic VT ชนิด **left posterior fascicular VT** ซึ่งยาที่แนะนำให้ใช้ในการรักษา คือ intravenous non-dihydropyridine calcium channel blocker (verapamil หรือ diltiazem) โดยก่อนให้ยาต้องประเมินให้แน่ใจว่าผู้ป่วยไม่อยู่ในภาวะ hypotension หรือ heart failure ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้ หลังได้รับยา IV verapamil 5 mg ECG ก็กลับมาเป็น normal sinus rhythm จากนั้นได้รับยา oral verapamil เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ และได้รับการรักษาด้วยการทำ catheter ablation ในเวลาต่อมา



**รูปที่ 2.** แสดงวงจรของ left posterior fascicular VT ซึ่งเกิดจาก re-entry mechanism โดยอาศัย left posterior fascicle เป็น retrograde limb และเนื้อเยื่อของ left ventricle ซึ่งมี slow conduction properties เป็น anterograde limb โดยเนื้อเยื่อของ left ventricle ดังกล่าวจะ sensitive ต่อ verapamil จึงเป็นที่มาของชื่อ verapamil sensitive VT (หรือ interfascicular reentrant VT, Belhassen tachycardia)

### Suggest reading

1. Vereckei A. Current algorithms for the diagnosis of wide QRS complex tachycardias. *Curr Cardiol Rev.* 2014;10(3):262–276.
2. Ramprakash B, Jaishankar S, Rao HB, Narasimhan C. Catheter ablation of fascicular ventricular tachycardia. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2008;8(3):193–202.

## Spot diagnosis

บุษบง จันทร์ชิวะ\*

ภาวิณี ฤกษ์นิมิตร\*

ผู้ป่วยหญิงหญิงไทยโตด อายุ 37 ปี มีผื่นคล้ายรอยแผลเป็นสีน้ำตาลอ่อน ลักษณะเป็นเส้นยาวขึ้นบริเวณกลางหน้าผาก ยาวถึงไรผมข้างซ้าย ผื่นเป็นมานาน 2 ปี ระหว่างนั้นผื่นมีขนาดใหญ่ขึ้นและแข็งขึ้นเล็กน้อย ปฏิเสธประวัติอุบัติเหตุที่ใบหน้าบริเวณนี้ ปฏิเสธโรคประจำตัวอื่น ไม่เคยมีอาการชักเกร็งมาก่อน

PE: normal neurological examination

ตรวจร่างกายระบบอื่นอยู่ในเกณฑ์ปกติ

Antinuclear antibody: titer 1: 320, fine speckled pattern

จงให้การวินิจฉัย



## เฉลยผู้ป่วย

ตรวจร่างกายผู้ป่วย ที่ผิวหนังพบผื่นดังต่อไปนี้

Unilateral ivory-colored, atrophic band linear plaque at left forehead extend to hairline

ผู้ป่วยรายนี้มีผื่นที่เข้าได้กับ linear scleroderma en coup de sabre (LCsc) ซึ่ง LCsc เป็นโรคที่พบไม่บ่อยนัก และถูกจัดอยู่ในกลุ่มโรคของ localized scleroderma (LS) โดยผื่น LCsc จะมีลักษณะพิเศษเฉพาะตัวคือ เป็นผื่น ivory-colored, band-like sclerotic atrophic lesions, with violaceous borders พบบริเวณ paramedian ที่ศีรษะเป็นแนวยาวไปจนถึงไรผม อาจพบผื่นวงบริเวณรอยโรคได้ด้วย โดยรอยโรคจะจำกัดอยู่แค่ซีกใดซีกหนึ่งของใบหน้า และมีกรเปลี่ยนแปลงอย่างช้าๆ<sup>(1,2)</sup>

โรค LCsc นั้น มักพบในเด็กและผู้หญิง อาการของโรคมักเกิดในช่วง 20 ปีแรกของชีวิต โดยค่าเฉลี่ยของการเกิดโรคอยู่ที่อายุ 13 ปี การวินิจฉัยโรค LCsc สามารถทำได้โดยอาศัยเพียงลักษณะทางคลินิก การวินิจฉัยโรค LCsc นั้นมีความสำคัญเนื่องจากพบว่า คนไข้โรค LCsc มักมีความผิดปกติในระบบประสาทด้วย โดยส่วนใหญ่จะเกิดตามหลังจากอาการทางผิวหนัง อาการผิดปกติทางด้านประสาทที่สามารถพบได้ในโรค LCsc ได้แก่ epilepsy, focal neurologic deficits, movement disorder และ migraine โดย epilepsy เป็นความผิดปกติที่พบบ่อยที่สุด สูงถึง 73% ของคนไข้ LCsc ที่มีความผิดปกติทางระบบประสาท โดยผลตรวจ CT scan และ MRI ในคนไข้ LCsc อาจผิดปกติ โดยไม่มีอาการแสดงทางระบบประสาทได้<sup>(3-7)</sup>

ถึงแม้ว่าโรค LCsc จะสามารถวินิจฉัยได้ด้วยลักษณะทางคลินิก แต่การตรวจทางห้องปฏิบัติการก็มีความสำคัญเช่นกัน พบว่า 37%-50% ของคนไข้ LCsc จะมีผลตรวจ anti-single-stranded-DNA antibody และ antinuclear antibody (ANA) เป็นบวกได้ และพบว่าในกลุ่มคนไข้ที่มีผลการตรวจ anti Scl-70, anticentromere, anti Ro/La, หรือ U1RNP antibodies เป็นบวก มีโอกาสในการดำเนินโรคไปเป็น systemic sclerosis เพิ่มมากขึ้น จึงควรได้รับการเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด<sup>(8,9)</sup>

โดยสรุป โรค LCsc นั้นพบบ่อยในเด็กและผู้หญิง มักมาด้วยผื่นคล้ายรอยแผลเป็น เรียงตัวเป็นแนวยาวจากบริเวณหน้าผากไปจนถึงไรผม และมักพบความผิดปกติทางระบบประสาทร่วมด้วย นอกจากนี้หากตรวจเลือดพบความผิดปกติของ anti Scl-70, anticentromere, anti Ro/La, หรือ U1RNP antibodies ควรเฝ้าระวังการดำเนินโรคเป็น systemic sclerosis ในอนาคต

## Reference

- Fett N, Werth VP. Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;64(2):217-28; quiz 29-30.
- Peterson LS, Nelson AM, Su WP, Mason T, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted County 1960-1993. *The Journal of rheumatology*. 1997;24(1):73-80.
- Careta MF, Romiti R. Localized scleroderma: clinical spectrum and therapeutic update. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2015;90(1):62-73.
- Menni S, Marzano AV, Passoni E. Neurologic Abnormalities in Two Patients with Facial Hemiatrophy and Sclerosis Coexisting with Morphea. *Pediatric Dermatology*. 1997;14(2):113-6.
- Kister I, Inglese M, Laxer RM, Herbert J. Neurologic manifestations of localized scleroderma: a case report and literature review. *Neurology*. 2008;71(19):1538-45.



6. Stone J, Franks AJ, Guthrie JA, Johnson MH. Scleroderma "en coup de sabre": pathological evidence of intracerebral inflammation. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2001;70(3):382.
7. Appenzeller S, Montenegro MA, Dertkigil SS, Sampaio-Barros PD, Marques-Neto JF, Samara AM, et al. Neuroimaging findings in scleroderma en coup de sabre. *Neurology*. 2004;62(9):1585-9.
8. Blaszczyk M, Janniger CK, Jablonska S. Childhood scleroderma and its peculiarities. *Cutis*. 1996;58(2):141-4, 8-52.
9. Tuffanelli DL. Localized scleroderma. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. 1998;17(1):27-33.

## Spot diagnosis

รองพงส์ โพลิ่งละ\*

ผู้ป่วยชายไทยอายุ 44 ปี อาการสำคัญ เหนื่อยง่ายขึ้น 14 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล ประวัติปัจจุบัน 14 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล เหนื่อยง่ายขึ้น ขาววมสองข้าง ท้องอืดขึ้น นอนราบได้ ไม่เจ็บหน้าอก ไม่ไอ ไม่มีไข้ รับประทานอาหารได้ปกติ ได้ยาขับปัสสาวะอาการดีขึ้น แพทย์ส่งตัวมารักษาต่อ ประวัติอดีต ปฏิเสธประวัติสัมผัสสัตว์โรค ปฏิเสธโรคประจำตัว ดื่มสุรา 110 กรัมต่อวัน 24 ปี สูบบุหรี่ 12 pack-year ตรวจร่างกายที่สำคัญ **Vital signs:** body temperature 37.8°C, respiratory rate 16/min., blood pressure 102/63 mm.Hg., heart rate 120 bpm, regular rhythm; **Oxygen saturation:** 97% (ambient air); **HEENT:** not pale, mild icteric, multiple subcentrimetric lymph nodes at cervical area; **Respiratory systems:** decrease breath sounds at bilateral basal lungs; **Cardiovascular systems:** engorged jugular vein up to angle of mandible with prominent X and Y descent, positive Kussmaul's sign without pulsus paradoxus, normal S1S2, no murmur, no pericardial friction rub; **Abdomen:** liver span 14 cm., positive splenic dullness, no shifting dullness; **Extremities:** pitting edema 2+. ภาพรังสีปอด ดังรูปที่ 1 จงให้การวินิจฉัย



รูปที่ 1 ภาพรังสีปอดของผู้ป่วย

\* หน่วยโรคติดเชื้อ ฝ่ายอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## เฉลยผู้ป่วย

**Constrictive pericarditis:** ผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงของ right heart failure ร่วมกับ pericardial calcifications (รูปที่ 1 และ 2) ทำให้คิดถึง constrictive pericarditis มากกว่า restrictive cardiomyopathy ซึ่งทำให้เกิดอาการ right heart failure ได้เช่นเดียวกัน โดย pericardial calcifications สามารถพบได้ 1/3 ของผู้ป่วย constrictive pericarditis การพบ pericardial calcification นั้นผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องมี constrictive physiology ก็ได้ สาเหตุอื่นๆ ของ pericardial calcification เช่น uremia, trauma หรือ pericarditis ก่อนหน้านี้, rheumatic heart disease และมะเร็งที่ pericardium เช่นการกระจายของ malignant teratoma เป็นต้น

ส่วนสาเหตุของ constrictive pericarditis ในประเทศกำลังพัฒนาได้แก่ วัณโรค สาเหตุอื่นๆ ได้แก่ การอักเสบเรื้อรังตามหลัง acute pericarditis ไม่ว่าจะเกิดจากไวรัสหรือไม่ทราบสาเหตุ, หลังการผ่าตัดหัวใจ, การฉายรังสีบริเวณทรวงอก, relapse idiopathic pericarditis, connective tissue diseases, อุบัติเหตุที่ทำให้เกิด organized blood clot, มะเร็ง การติดเชื้อรา histoplasmosis และ asbestosis เป็นต้น ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการวินิจฉัยจากการตรวจน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดเป็น tuberculous pericarditis ที่มีลักษณะเป็นแบบ chronic constrictive pericarditis จึงได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด pericardiectomy



รูปที่ 2 ภาพ computed tomography แสดง thickened pericardium ที่มี extensive calcification ร่วมกับ bilateral pleural effusions

### เอกสารอ้างอิง

1. Welch TD. Constrictive pericarditis: diagnosis, management and clinical outcomes. Heart. 2018 May;104(9):725-731.
2. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2015 Nov 7;36(42):2921–64.

## CME credit

การอ่านวารสารจุฬายูโรศาสตร์ สามารถขอ CME credit ได้ฉบับละ 3 เครดิตชั่วโมง เป็นสื่อการศึกษาต่อเนื่อง สำหรับแพทย์กิจกรรมกลุ่มที่ 3 ประเภทที่ 23 (ศึกษาด້วยตนเอง) โดยโครงการการศึกษาต่อเนื่อง คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตามเกณฑ์ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์แพทยสภา โดยตอบคำถามข้างล่างนี้ส่งมายัง

นายแพทย์ณัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม

วารสารจุฬายูโรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กรุงเทพฯ 10330

โดยกรอกชื่อที่อยู่ และเลขที่ไปประกอบวิชาชีวะเวชกรรม ภาควิชาอายุรศาสตร์ จะได้รับที่กเครดิตให้ท่านโดยสามารถตรวจสอบข้อมูลข่าวสารจากศูนย์การศึกษาต่อเนื่อง <http://www.ccme.or.th> หรือ (02) 9386794 ต่อ 13

### คำถาม

1. ข้อใดต่อไปนี้ไม่ได้เป็นสรรพคุณของเพกา
  - ก. ต่อด้านเชื้อแบคทีเรีย
  - ข. บรรเทาอาการปวด
  - ค. ลดความดันโลหิตสูง
  - ง. ลดระดับน้ำตาลในเลือด
  - จ. ลดระดับไขมันในเลือด
2. จากการศึกษา ผลของแคปซูลเพกาต่อระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอลในผู้ป่วยที่มีระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอลในเลือดสูง ข้อใดต่อไปนี้ถูกต้อง
  - ก. แคปซูลเพกาสามารถลดระดับคอเลสเตอรอลได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก
  - ข. แคปซูลเพกาสามารถลดระดับแอลดีแอลคอเลสเตอรอลได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก
  - ค. แคปซูลเพกาสามารถเพิ่มระดับเอชดีแอลคอเลสเตอรอลได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก
  - ง. แคปซูลเพกาช่วยลดน้ำหนักตัวลงได้มากกว่ายาหลอก
  - จ. ผลข้างเคียงที่สำคัญของแคปซูลเพกาคือค่าเอนไซม์ตับที่สูงขึ้นหลังการใช้ยา
3. ข้อใดต่อไปนี้ เป็นสมมติฐานการเกิดโรคเกี่ยวกับภาวะความดันโลหิตสูงแดงปอดสูงที่เกี่ยวข้องกับภาวะความผิดปกติจากการนอนหลับ
  - ก. Sympathetic activation
  - ข. Inflammation induction
  - ค. Hypercoagulability
  - ง. Dysregulated metabolism
  - จ. ถูกทุกข้อ

4. จากการศึกษา ผลของยาอิมาทิโนบิลต่อการเปลี่ยนแปลงความดันหลอดเลือดแดงปอดในหนูแรทที่อยู่ในสภาวะขาดออกซิเจนเป็นช่วงสลับกับสภาวะปกติอย่างต่อเนื่องเรื้อรัง ข้อใดต่อไปนี้ไม่ถูกต้อง
- สภาวะขาดออกซิเจนเป็นช่วงสลับกับสภาวะปกติอย่างต่อเนื่องเรื้อรังสามารถทำให้เกิดภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงได้
  - สภาวะขาดออกซิเจนเป็นช่วงสลับกับสภาวะปกติอย่างต่อเนื่องเรื้อรัง สามารถกระตุ้นให้เกิดการ phosphorylation ของ PDGFR-beta ซึ่งเป็นกลไกหนึ่งของการเกิดความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง
  - ยาอิมาทิโนบิลมีแนวโน้มที่จะสามารถยับยั้งกระบวนการ phosphorylation ของ PDGFR-beta ได้
  - ยาอิมาทิโนบิลสามารถยับยั้งการหนาตัวของกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างขวาในหนูแรทที่อยู่ในสภาวะขาดออกซิเจนเป็นช่วงสลับกับสภาวะปกติอย่างต่อเนื่องเรื้อรังได้
  - ยาอิมาทิโนบิลสามารถลดความดันหลอดเลือดแดงปอดในหนูแรทที่เกิดจากสภาวะขาดออกซิเจนเป็นช่วงสลับกับสภาวะปกติอย่างต่อเนื่องเรื้อรังได้
5. เกี่ยวกับโรคเส้นเลือดสมองตีบเฉียบพลันและภาวะพร่องออกซิเจน ข้อใดกล่าวถูกต้อง
- รอยโรคขนาดใหญ่ ใน cerebral hemisphere สามารถทำให้เกิด central periodic breathing ได้
  - พบอุบัติการณ์ของ sleep-related breathing disorder เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยเส้นเลือดสมองตีบเฉียบพลัน
  - ภาวะพร่องออกซิเจนส่งผลต่อการเสื่อมถอยของระบบประสาทในผู้ป่วยเส้นเลือดสมองตีบเฉียบพลัน
  - พบอัตราการตายที่สูงขึ้นในผู้ป่วยเส้นเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่มีภาวะพร่องออกซิเจน
  - ถูกทุกข้อ
6. จากการศึกษา ผลของการบำบัดด้วยออกซิเจนที่มีอัตราการไหลสูงต่อดัชนีบ่งชี้ภาวะที่มีออกซิเจนในเลือดลดลงในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน ข้อใดผิด
- ค่า oxygen desaturation index กลุ่มการบำบัดด้วยออกซิเจนอัตราการไหลสูงให้ผลการรักษาดีกว่ากลุ่มบำบัดด้วยออกซิเจนอัตราการไหลต่ำ และกลุ่มควบคุม
  - กลุ่มที่ได้รับการบำบัดด้วยออกซิเจนอัตราการไหลต่ำ มีค่ามัธยฐานค่าเฉลี่ยของความอิ่มตัวของออกซิเจนไม่แตกต่างกับกลุ่มที่บำบัดด้วยออกซิเจนอัตราการไหลสูง
  - ค่าออกซิเจนต่ำสุดตอนกลางคืน มีแนวโน้มกลุ่มที่บำบัดด้วยออกซิเจนอัตราการไหลต่ำจะดีกว่าบำบัดด้วยออกซิเจนอัตราการไหลสูง แต่ยังไม่มีความสำคัญทางสถิติ
  - ค่า NIHSS ที่ระยะเวลา 1 สัปดาห์ในกลุ่มที่บำบัดด้วยออกซิเจนอัตราการไหลสูงและต่ำพบว่าลดลงมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
  - กลุ่มที่บำบัดด้วยออกซิเจนอัตราการไหลต่ำพบว่ามีโอกาสที่จะลด NIHSS ได้จนถึงระดับ clinically significant improvement มากกว่ากลุ่มอื่นๆ
7. ข้อใดต่อไปนี้กล่าวผิดเกี่ยวกับความแตกต่างระหว่าง ventricular tachycardia (VT) และ supraventricular tachycardia (SVT) with abnormal intraventricular conduction
- AV dissociation พบเฉพาะใน ventricular tachycardia เท่านั้น
  - QRS axis ในทิศทาง northwest บ่งบอกความเป็น VT มากกว่า SVT
  - LBBB ที่มีความกว้างมากกว่า 160 msec สนับสนุนภาวะ SVT with abnormal intraventricular conduction
  - Positive QRS concordance ใน lead V1-6 สนับสนุนการเป็น VT
  - ลักษณะของ QRS complex ที่เป็น typical RBBB สนับสนุนการเป็น SVT มากกว่า VT

8. ข้อใดต่อไปนี้เป็นยาที่แนะนำในการรักษา idiopathic VT ชนิด left posterior fascicular VT
- Verapamil
  - Flecainide
  - Atenolol
  - Amiodarone
  - Xylocaine
9. ข้อใดต่อไปนี้นักกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับ Linear scleroderma en coup de sabre (LCsc)
- พบได้บ่อยในผู้ชาย
  - มักพบในผู้ป่วยสูงอายุ
  - สัมพันธ์กับการเป็นโรคลมชัก
  - คนไข้ทั้งหมดมักตรวจพบ antinuclear antibody positive
  - ไม่สัมพันธ์กับการเกิด systemic sclerosis
10. ข้อใดต่อไปนี้เป็นสาเหตุของการเกิดภาวะ pericardial calcification
- Uremia
  - History of trauma
  - History of pericarditis
  - Rheumatic heart disease
  - All of above

ตอบคำถามวารสารจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีที่ 32 ฉบับที่ 3 ก.ค.-ก.ย. 2562 (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. |  |
|       | 6.  | ก. | ข. | ค. | ง. | จ. | (เขียนเครื่องหมาย X ในคำตอบที่ถูกต้อง) |
|       | 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

ตำราอายุรศาสตร์ เล่ม 1 และ 2	ราคาปก 1,300 บาท/ชุด	จำนวน.....เล่ม
การสัมมนาประวัติและตรวจร่างกาย	ราคาปก 350 บาท	จำนวน.....เล่ม
ตำราอายุรศาสตร์สำหรับทันตแพทย์	ราคาปก 350 บาท	จำนวน.....เล่ม
Manual of Medical Diagnosis	ราคาปก 150 บาท	จำนวน.....เล่ม
Manual of Medical Therapeutics	ราคาปก 200 บาท	จำนวน.....เล่ม
Manual of Medical Investigations	ราคาปก 300 บาท	จำนวน.....เล่ม
Clinical Practice Guideline 2010	ราคาปก 300 บาท	จำนวน.....เล่ม
Internal Medicine Core Content for Medical Students	ราคาปก 320 บาท	จำนวน.....เล่ม
BEAT THE OSCE	ราคาปก 120 บาท	จำนวน.....เล่ม
Emergency in medicine	ราคาปก 400 บาท	จำนวน.....เล่ม
Personalized Medicine : The Right Treatment for The Right Patients	ราคาปก 450 บาท	จำนวน.....เล่ม
Practical Pearls in Internal Medicine	ราคาปก 500 บาท	จำนวน.....เล่ม
Approach to Common Problems in Medicine	ราคาปก 500 บาท	จำนวน.....เล่ม

ทั้งหมด จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

กรุณาส่งจ่ายเช็คในนาม วารสารจุฬารายรศาสตร์ (เช็คต่างจังหวัด บวกเพิ่มอีก 10 บาท ต่อ 1 เช็ค)

ส่งมาที่                   วารสารจุฬารายรศาสตร์  
                                   ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์  
                                   1873 ถนนพระราม 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330

สถานที่จัดส่ง (กรุณาเขียนตัวบรรจงให้ชัดเจน)

ชื่อ .....

ที่อยู่ .....

.....  
 .....