

จุฬาอายุรศาสตร์

เจ้าของ

ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หัวหน้าภาควิชาอายุรศาสตร์

ศ.นพ.ธนาธิป อินทรกำธรชัย

กองบรรณาธิการที่ปรึกษา

ศ.นพ.จิตร สิทธิอมร
รศ.นพ.วิทยา ศรีดามมา
ศ.นพ.กัมมันต์ พันธุมจินดา

บรรณาธิการ

ศ.นพ.ชัชมา สอนกระด้าย

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

รศ.นพ.วันล้ำ กุลวิจิต
ผศ.นพ.กมล แก้วกิตติณรงค์

กองบรรณาธิการ

ผศ.ดร.นพ.ปิยะวัฒน์ โกมลมิศรี
ศ.นพ.ประวิตร อัสวานนท์
ผศ.ดร.นพ.วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์
ผศ.ดร.นพ.อุดมศักดิ์ บุญวรเศรษฐ์
รศ.นพ.รุ่งโรจน์ พิทยศิริ
อ.นพ.พิศุทธิ์ กตเวทิน
อ.นพ.ยงเกษม วรเศรษฐการกิจ
อ.นพ.ปณิธิ บุญธรรมทรัพย์จรร

ฝ่ายศิลป์

ทศชัย อนุรักษพานทอง

สำนักงาน

ดีกอบรมวิชาการ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330
โทรศัพท์ 0-2251-1571
แฟกซ์ 0-2251-1572
E-mail: chusana.s@chula.ac.th

กำหนดออก

ปีละ 4 ฉบับ

“จุฬาอายุรศาสตร์” เป็นวารสารทางวิชาการของภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บอกรับเป็นสมาชิกวารสารได้ที่
นายแพทย์ชัชมา สอนกระด้าย
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330
โทรศัพท์ 0-2251-1571 โทรสาร 0-2251-1572
Email: chusana.s@chula.ac.th

นโยบาย และการส่งเสริมเรื่องตีพิมพ์ในวารสารจุฬารายการศาสตร์

จุดประสงค์

1. เพื่อเผยแพร่ความรู้ทางวิทยาศาสตร์แก่แพทย์ผู้สนใจ โดยใช้บทความส่วนใหญ่เป็นภาษาไทย โดยเสนอความรู้จากกิจกรรมทางวิชาการของภาควิชา ที่นำมาเสนอโดยแพทย์ประจำบ้าน และอาจารย์ในภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
2. เพื่อให้แพทย์ประจำบ้านที่ฝึกอบรมอยู่ได้ทบทวนความรู้ จากการอ่านบทความในวารสารนี้ อีกทั้งได้มีโอกาสฝึกเขียนบทความทางวิชาการ
3. เพื่อให้ศิษย์เก่าแพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ได้ทบทวนความรู้เปรียบเสมือนว่าได้ร่วมประชุมวิชาการ ฟื้นฟูความรู้ต่อไป เป็นการส่งเสริมการศึกษาต่อเนื่อง
4. เพื่อเป็นสื่อกลางระหว่างภาควิชาอายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยกับศิษย์เก่าแพทย์ประจำบ้าน อายุรศาสตร์ อายุรแพทย์และแพทย์ทั่วไป

สมาชิก

1. อาจารย์ แพทย์ประจำบ้าน และศิษย์เก่าแพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
2. แพทย์ทุกท่านที่สนใจเขียนใบสมัครมา
3. บุคคลากรทางการแพทย์อื่นๆ รวมทั้งนิสิตแพทย์ที่คิดว่าบทความในวารสารนี้จะมีประโยชน์

ตัวอย่างการเขียนเอกสารอ้างอิง

บทความ

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

บทในหนังสือ

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

จดหมายจากบรรณาธิการ

สวัสดีสมาชิกวารสารจุฬาวิทยาศาสตร์

วารสารฉบับนี้เป็นฉบับที่ 2 ของปี พ.ศ. 2554 นี้ สำหรับเนื้อหาที่เช่นเคย topic review 2 เรื่อง journal club, CPC, EKG quiz, spot diagnosis, admission round และ case report หวังว่าท่านสมาชิกและผู้อ่านวารสารฯ คงได้รับประโยชน์บ้างพอสมควร

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

ศ.นพ.ชัชณา สวนกระต่าย
บรรณาธิการ

สารบัญ

จุฬาอายุรศาสตร์ ปีที่ 24 ฉบับที่ 2 เมษายน – มิถุนายน 2554	หน้า
อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation ในผู้ป่วยหลังผ่าตัดหัวใจหลอดเลือดและทรวงอกของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ณัฐพร นรเศรษฐาวิชย์ สรวิศ ธิวโมกษธรรม	66
สาเหตุของอาการปวดศีรษะและลักษณะปวดทางคลินิก ความรุนแรงและความพิการของผู้ป่วยโรคศีรษะที่ไม่พบพยาธิสภาพในโพรงกระโหลกศีรษะที่คลินิกเฉพาะทางโรคปวดศีรษะ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สมหวัง อำนรรณกิตติกุล ธนิษฐ์ อัสวีเชียรจินดา	96
Journal club ธนิษฐ์ อัสวีเชียรจินดา ฉันทชัย สิทธิพันธุ์	109
Clinicopathological correlation สิทธิพงษ์ ดำรงค์พิวัฒน์ สมนพร บุญยะรัตนเวช สองเมือง ณัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม นภชาญ เอื้อประเสริฐ นิทรา ปิยะวิเศษพัฒน์	112
EKG quiz ไพโรจน์ ฉัตรานุกุลชัย	127
Spot diagnosis นภชาญ เอื้อประเสริฐ	131
Admission round ปิยะชัย ออคุณสวัสดิ์ ยศพล เดียวจิตต์เจริญ สรวิศ ธิวโมกษธรรม	136
Case report สุรเมธ อิศรานุกุลชัย สุวิมล กุฬสุวรรณ ธรรมธร อาสนะเสน ชนพ โชคช่วง ชัชฎา สวนกระต่าย ลัดดาวัลย์ วัชรกุลย์	142

Topic review

อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation ในผู้ป่วยหลังผ่าตัดหัวใจ หลอดเลือดและทรวงอก ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

*ณัฐพร นรเศรษฐาณิชย์

**สราวุฒิ ศิวโมกษธรรม

บทคัดย่อ

ที่มาของปัญหาในการวิจัย

ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation (AF) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยหลังการผ่าตัดหัวใจ หลอดเลือดและทรวงอก และทำให้เกิดผลแทรกซ้อนที่รุนแรงต่างๆ ตามมา รวมถึงเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญ ซึ่งปัจจุบันมีการศึกษาถึงอุบัติการณ์ของการเกิด AF ในผู้ป่วยหลังผ่าตัดหัวใจ หลอดเลือดและทรวงอกแต่ในต่างประเทศ โดยยังไม่เคยมีการศึกษาในประเทศไทย ทำให้ไม่ทราบถึงภาพรวมและขนาดของปัญหาในประเทศไทย

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาหาอุบัติการณ์ รวมถึงปัจจัยเสี่ยงในด้านต่างๆ ต่อการเกิด AF ในผู้ป่วยหลังผ่าตัดหัวใจ หลอดเลือดและทรวงอกในประเทศไทย รวมถึงผลลัพธ์ของการเกิด AF ในแง่ของระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล

ประชากรศึกษา

ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปี ที่เข้ารับการผ่าตัดหัวใจ หลอดเลือดและทรวงอกในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ 1 เมษายน ถึง 31 สิงหาคม 2551

รูปแบบการวิจัย

เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังเชิงพรรณนา โดยการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยในของผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดหัวใจ หลอดเลือดและทรวงอก ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ 1 เมษายน ถึง 31 สิงหาคม 2551 โดยศึกษาหาอุบัติการณ์การเกิด AF และวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของปัจจัยด้านต่างๆ ได้แก่ ปัจจัยด้านผู้ป่วย ปัจจัยด้านการผ่าตัด เทคนิคการดมยาต่อการเกิด AF รวมถึงผลลัพธ์ของการเกิด AF ในแง่ของระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล

* แพทย์ประจำบ้าน

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผลการศึกษา

จากจำนวนรายที่เข้ารับการผ่าตัดหัวใจ หลอดเลือดและทรวงอกทั้งหมด 320 ราย พบว่ามีการเกิด AF หลังผ่าตัดทั้งหมด 114 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์ร้อยละ 35.6 ซึ่งประกอบด้วย AF ชนิดที่เกิดขึ้นใหม่ 72 ราย (ร้อยละ 63.2) และ AF ชนิดเรื้อรัง 42 ราย (ร้อยละ 36.8) เมื่อพิจารณาเฉพาะในรายที่เป็น AF ชนิดเกิดขึ้นใหม่ พบว่าส่วนใหญ่เกิดขึ้นภายใน 24-72 ชั่วโมงหลังการผ่าตัด โดยพบมากที่สุดในวันที่ 2 หลังการผ่าตัด นอกจากนี้ multivariate analysis ยังพบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิด AF ได้แก่ อายุที่มากขึ้น ($P < 0.001$; OR, 1.08; 95% CI, 1.04 to 1.12) การมีประวัติเป็น AF ชนิดเรื้อรังมาก่อน ($P < 0.001$; OR, 22.30; 95% CI, 4.44 to 111.88) การมีประวัติโรคหลอดเลือดหัวใจ ($P = 0.002$; OR, 0.18; 95% CI, 0.06 to 0.53) และการใช้ยา ACEI/ARB ก่อนผ่าตัด ($P = 0.021$; OR, 2.51; 95% CI, 1.15 to 5.49) ในขณะที่ไม่พบความแตกต่างของค่าโปแตสเซียมในเลือด และค่าความเข้มข้นเลือดระหว่างกลุ่มที่เกิด AF เทียบกับกลุ่มที่ไม่เกิด AF ($P = 0.57$ และ 0.19 ; OR, 1.16 และ 0.6 ; 95% CI, 0.70 to 1.91 และ 0.28 to 1.28 ตามลำดับ) อย่างไรก็ตามจาก univariate analysis พบว่ากลุ่มที่เกิด AF มีแนวโน้มของการมีระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลที่นานกว่า ($P = 0.013$; OR, 1.01; 95% CI, 1.00 to 1.02)

สรุปผลการศึกษา

อุบัติการณ์การเกิด AF หลังผ่าตัดหัวใจ หลอดเลือดและทรวงอกของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ใกล้เคียงกับการศึกษาส่วนใหญ่ในต่างประเทศ และยังพบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิด AF จากการศึกษาชิ้นนี้ ส่วนใหญ่เป็นปัจจัยที่แก้ไขไม่ได้ อย่างไรก็ตามข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้ น่าจะเป็นประโยชน์ในการนำไปหาแนวทางการประเมินผู้ป่วยก่อนเข้ารับการผ่าตัดหัวใจ หลอดเลือดและทรวงอก และเฝ้าระวังการเกิด AF หลังการผ่าตัด รวมถึงหาวิธีป้องกันหรือลดความเสี่ยงของการเกิด AF หลังการผ่าตัด

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (background & rationale)

ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด Atrial Fibrillation (AF) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยหลังการผ่าตัด โดยเฉพาะการผ่าตัดหัวใจ หลอดเลือดและทรวงอก (cardiovascular thoracic surgery, CVTS) และทำให้เกิดผลแทรกซ้อนต่างๆ ที่รุนแรงตามมา ได้แก่ hemodynamic instability โรคหัวใจล้มเหลว thromboembolic events เพิ่มระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล รวมถึงเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญ

ในกลุ่มประชากรทั่วไป AF มีความชุกประมาณ 0.4-1% โดยในเพศชายและเพศหญิงใกล้เคียงกัน และความชุกจะเพิ่มขึ้นตามอายุ โดยจะเพิ่มขึ้นเป็น 8% ในกลุ่มประชากรที่อายุมากกว่า 80 ปี ในด้านของอุบัติการณ์ จาก prospective studies พบว่า AF ในกลุ่มประชากรที่อายุน้อยกว่า 40 ปี เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 0.1% ต่อปี ส่วนในกลุ่มประชากรที่อายุมากกว่า 80 ปี เพิ่มขึ้น 1.5% ต่อปีในผู้หญิง และ 2% ต่อปีในผู้ชาย¹

ส่วนภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด Atrial Fibrillation หลังการผ่าตัดหัวใจ หลอดเลือดและทรวงอก (post-CVTS AF) นั้น พบว่ามีอุบัติการณ์มากกว่าในกลุ่มประชากรทั่วไป โดยจากการศึกษาในต่างประเทศ พบอุบัติการณ์ประมาณ 20-50% และมักเกิดในวันที่ 2-3 หลังผ่าตัด² อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาวิจัยถึงอุบัติการณ์ของ post-CVTS AF ในประเทศไทย ทำให้ไม่ทราบถึงภาพรวมและขนาดของปัญหาในประเทศไทย

ในแต่ละปีมีผู้ป่วยจำนวนมากที่เข้ามารับการผ่าตัด CVTS ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และมีผู้ป่วยบางส่วนที่เกิด post-CVTS AF ผู้ทำการศึกษาจึงได้ค้นหาและรวบรวมข้อมูลเพื่อศึกษาหาอุบัติการณ์ รวมถึงปัจจัยในด้านต่างๆ ต่อการเกิด post-CVTS AF โดยเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยที่เข้ามารับการผ่าตัด CVTS

ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งคาดว่าข้อมูลที่จะได้รับจากการศึกษานี้จะทำให้ทราบถึงขนาดและภาพรวมของปัญหา ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด post-CVTS AF ในประเทศไทย เพื่อให้สามารถนำข้อมูลที่ได้ไปใช้ประกอบในการหาแนวทางการประเมินก่อนผ่าตัด สำหรับผู้ป่วยที่จะเข้ารับการผ่าตัด CVTS และเฝ้าระวังการเกิด post-CVTS AF ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง รวมถึงหาวิธีป้องกันหรือลดความเสี่ยงของการเกิด post-CVTS AF อันสามารถนำมาซึ่งภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ที่รุนแรงตามมาได้

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อหาอุบัติการณ์ของการเกิด post-CVTS AF รวมถึงปัจจัยเสี่ยงทางด้านผู้ป่วย ด้านยาและด้านการผ่าตัด ต่อการเกิด post-CVTS AF ในประชากรไทย รวมถึงผลลัพธ์ของการเกิด post-CVTS AF ในแง่ของระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล

บททวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (review of related literatures)

ในกลุ่มประชากรทั่วไป AF มีความชุกประมาณ 0.4-1% และเพิ่มขึ้นตามอายุ โดยความชุก

จะเพิ่ม ขึ้นเป็น 8% ในกลุ่มประชากรที่อายุมากกว่า 80 ปี โดยอัตราการเกิด AF ในเพศชายและเพศหญิงใกล้เคียงกัน ในด้านของอุบัติการณ์ จาก prospective studies พบว่า AF ในกลุ่มประชากรที่อายุน้อยกว่า 40 ปี เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 0.1% ต่อปี ส่วนในกลุ่มประชากรที่อายุมากกว่า 80 ปี เพิ่มขึ้น 1.5% ต่อปีในผู้หญิง และ 2% ต่อปีในผู้ชาย¹

AF เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ และพบได้บ่อยหลังการผ่าตัด CVTS โดยมีอุบัติการณ์ประมาณ 20-50% และมักเกิดในวันที่ 2-3 หลังผ่าตัด⁶

AF เกิดจากกลไก focal trigger ทำให้เกิด automaticity หรือ multiple reentrant wavelets ส่งผลให้เกิด การกระตุ้นกระแสไฟฟ้าของหัวใจห้องบนที่ไม่พร้อมกัน (uncoordinated atrial activation) ทำให้การบีบตัวของหัวใจแย่ลง (deterioration of mechanical function) (figure 1)¹

ในทางคลินิกเมื่อตรวจเจอ AF ในผู้ป่วยที่ไม่เคยมีประวัติมาก่อนนั้น ทำให้เราไม่ทราบ onset ชัดเจน จึงไม่สามารถแยกได้ว่าเป็น newly detected AF หรือเป็น chronic AF ส่วนในกรณีที่เคยมีประวัติเป็น AF

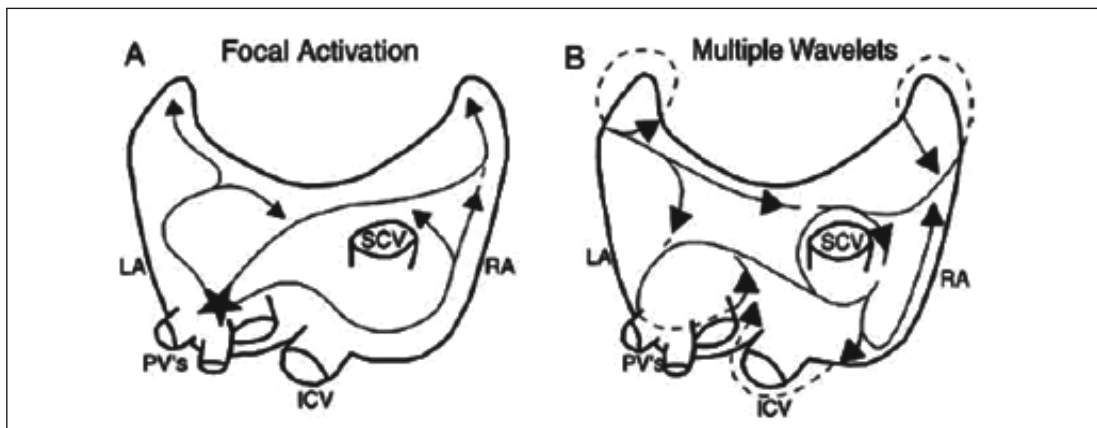


Figure 1. Posterior view of principal electrophysiological mechanisms of atrial fibrillation. A, Focal activation. The initiating focus (indicated by the star) often lies within the region of the pulmonary veins. The resulting wavelets represent fibrillatory conduction, as in multiple-wavelet reentry. B, Multiple-wavelet reentry. Wavelets (indicated by arrows) randomly re-enter tissue previously activated by the same or another wavelet. The routes the wavelets travel vary.

LA: left atrium, PV: pulmonary vein, ICV: inferior vena cava, SCV: superior vena cava, RA: right atrium¹

มาก่อน (recurrent AF) จะแบ่งออกเป็น 3 ประเภท (figure 2) ได้แก่

1. Paroxysmal AF คือ AF ที่เป็นแล้วหายเอง (terminates spontaneously)

2. Persistent AF คือ AF ที่เป็นนานเกิน 7 วัน รวมถึงในรายที่เป็นนานเกิน 1 ปี (long-standing AF)

3. Permanent AF คือ AF ที่ไม่สามารถรักษาให้หายได้ด้วยยา หรือ direct-current cardioversion

Moe¹² ได้อธิบายว่า post-CVTS AF เป็นผลจาก multiple reentry wavelets circulating ภายในหัวใจห้องบน ซึ่งปัจจุบันยังไม่ทราบว่าเหตุใด wavelet จึงเริ่มขึ้นและ propagate ไป แต่มีหลายกลไกที่ได้รับการเสนอขึ้นมา รวมถึง neurohormonal activation, volume overload และ inflammation⁶

1. Neurohormonal activation พบว่า

หลังการผ่าตัด CVTS โดยใช้เครื่อง cardiopulmonary bypass (CPB) ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีระดับความเข้มข้นของ plasma norepinephrine และ epinephrine เพิ่มขึ้น ซึ่งสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของ mean blood pressure จากการศึกษาของ Hogue et al.¹³ พบว่าผู้ป่วยที่เกิด post-CVTS AF จะมี higher หรือ lower RR interval variability อย่างใดอย่างหนึ่ง อันแสดงถึงการมี sympathetic หรือ vagal tone ที่สูงกว่าคนปกติอยู่แล้วก่อนการเกิด AF ซึ่งการเพิ่ม sympathetic และ parasympathetic activation ของ atrial tissues ทำให้ atrial refractoriness ลดลง (eg, a shortening of the atrial effective refractory period) จึงอาจทำให้เกิด AF ขึ้นได้

2. Volume Overload สามารถส่งผลให้เกิด post-CVTS AF ได้ ซึ่งจากการศึกษา substudy ของ the AFIST II (Atrial Fibrillation Suppression Trial II) พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่เกิด post-CVTS AF ได้รับ fluid มากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิด AF

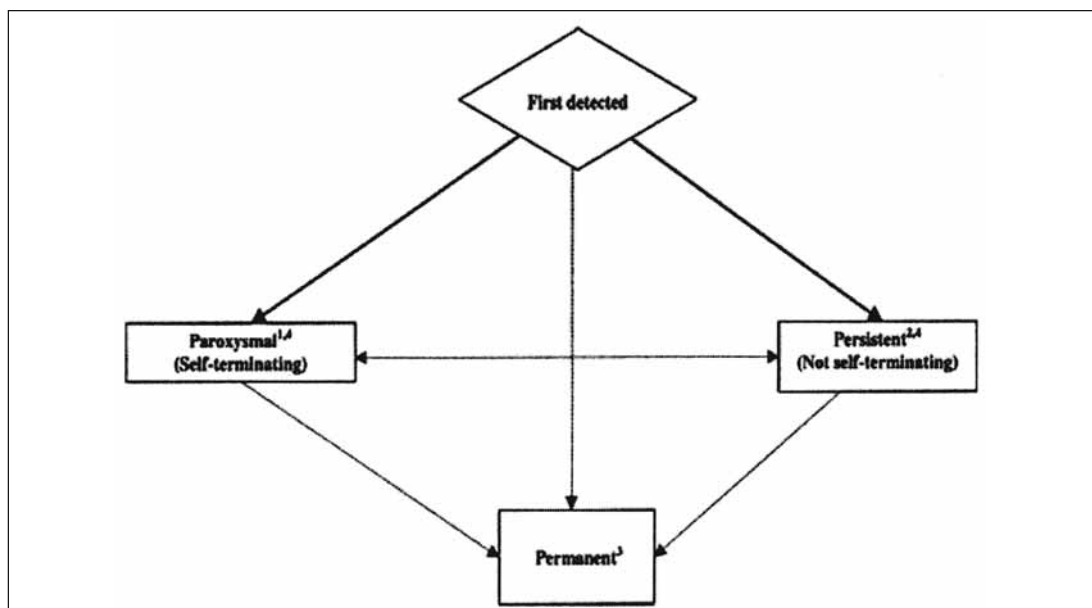


Figure 2. Patterns of atrial fibrillation (AF). 1. Episodes that generally last 7 d or less (most less than 24 h); 2. episodes that usually last more than 7 d; 3. cardioversion failed or not attempted; and 4, both paroxysmal and persistent AF may be recurrent¹

1.3 ลิตรในช่วง 5 วันแรกหลังการผ่าตัด โดย Net fluid balance หลังผ่าตัดวันที่ 2 เป็น independent predictor ของการเกิด post-CVTS AF ในผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้ amiodarone (amiodarone-naïve patients) (OR 6.4; 95% CI 1.4 to 29.1) เนื่องจาก post-CVTS AF มักเกิดหลังผ่าตัดวันที่ 2 นอกจากนี้ excess fluid volume ยังสามารถเพิ่ม intraatrial pressures ได้ จึงส่งผลให้เกิด atrial dilation ซึ่งจากการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่าจะเพิ่ม AF vulnerability^{14,15}

3. Inflammation พบว่าผู้ป่วยหลังการผ่าตัด CVTS มี inflammatory response เกิดขึ้น ซึ่งเริ่มจาก exposure ของเลือดต่อ abnormal bypass circuit surfaces การ contact นี้จะเพิ่ม plasma levels ของ acute phase proteins เช่น C-reactive protein (CRP), interleukin (IL)-1 and 6 และ complement components ซึ่งจากการศึกษาของ Bruins et al.¹⁶ พบว่า biphasic activation ของ complement system (CRP และ complement-CRP complexes) จะมีระดับสูงสุดหลังผ่าตัดวันที่ 2-3 ซึ่งภาวะ post-CVTS AF มักเกิดหลังผ่าตัดวันที่ 2-3 เช่นกัน นอกจากนี้จากการศึกษาของ Abdelhadi RH, et al.¹⁷ พบว่าจำนวนเม็ดเลือดขาวก็เป็น independent predictor ของ post-CVTS AF ซึ่งจะมี peak levels หลังผ่าตัดวันที่ 2 การอักเสบจะเปลี่ยน atrial conduction และ setting the stage for reentry ส่งผลให้ผู้ป่วยเกิด AF ได้ง่ายขึ้น

ในอดีตเชื่อว่า AF ที่เกิดหลังการผ่าตัด เป็น benign และ self-limiting complication surgery แต่ในปัจจุบันมีหลักฐานต่างๆ ที่แสดงให้เห็นว่า AF ที่เกิดหลังการผ่าตัด มักจะสัมพันธ์กับภาวะแทรกซ้อนที่อันตรายตามมา เพิ่มการใช้ hospital resources และเพิ่มระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล รวมถึงอาจกลายเป็น persistent AF หรือ recurrent AF ในผู้ป่วย

รายนั้น ถึงแม้จะเกิดหลัง discharge แล้วก็ตาม นอกจากนี้ยังพบว่า AF ที่เกิดหลังการผ่าตัดสัมพันธ์กับการเกิด perioperative myocardial infarction ภาวะหัวใจล้มเหลว ventricular arrhythmias เพิ่มโอกาสการใส่ permanent pacemaker ไตวาย การติดเชื้อปอดอักเสบ เพิ่มโอกาสการได้รับยา inotrope เพิ่มอัตราการใช้ intraaortic balloon pump เพิ่มอัตราการ reexploration ของทรวงอกเนื่องจาก bleeding หรือ cardiac tamponade เพิ่มระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจ เพิ่มโอกาสการใส่ท่อช่วยหายใจซ้ำ เพิ่มอัตราการ readmission ใน ICU เพิ่มอัตราการทำ tracheostomy และมีความเสี่ยงสูงเกือบ 3 เท่าในการเกิด perioperative stroke³

จากการศึกษาในต่างประเทศพบว่า AF ที่เกิดหลัง noncardiac thoracic surgery พบได้ 12% อย่างไรก็ตามอุบัติการณ์ที่พบนั้นแตกต่างกันขึ้นอยู่กับชนิดของการผ่าตัด โดยพบได้ 3% ใน multiple wedge resection, 17% ใน esophagectomy, 30% ใน pneumonectomy ส่วนอุบัติการณ์ของ AF หลังการผ่าตัดหัวใจพบสูงถึง 16-46% ขึ้นกับ postoperative monitoring used และชนิดการผ่าตัด โดยหลังการผ่าตัด coronary artery bypass surgery (CABG) นั้น พบ AF มากกว่าการผ่าตัดชนิดอื่น โดยพบถึง 16-33% สำหรับการผ่าตัด CABG ร่วมกับการผ่าตัดลิ้นหัวใจ และการผ่าตัดลิ้นหัวใจอย่างเดียว นั้นพบอัตราการเกิด AF หลังผ่าตัดสูงกว่าเมื่อเทียบกับการผ่าตัด CABG อย่างเดียว ส่วนอาการของ AF ที่เกิดหลังการผ่าตัดที่พบบ่อย ได้แก่ ใจสั่น เจ็บหน้าอก อ่อนเพลีย หายใจไม่อิ่ม หรือวิตกกังวล แต่ในบางรายอาจไม่มีอาการ AF ที่เกิดหลังการผ่าตัดหัวใจมักเกิดในช่วง 4 วันแรก แต่ในความเป็นจริงแล้วสามารถเกิดเมื่อไรก็ได้ อย่างไรก็ตามที่ 6 สัปดาห์หลังการผ่าตัด ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดจะกลับมาเป็น sinus rhythm แล้ว โดยไม่ขึ้นกับการรักษา²

จากการศึกษาของ David Amar⁸ พบว่า อุบัติการณ์ของ AF หลัง exploratory thoracotomy, wedge หรือ segmental resection ของปอด พบน้อยกว่า 4% ซึ่งอุบัติการณ์ของ AF หลัง anatomic resection เช่น lobectomy, bilobectomy หรือ pneumonectomy ในกลุ่มอายุเดียวกันนั้นใกล้เคียงกัน คืออยู่ในช่วงระหว่าง 12.5% ถึง 33% ถึงแม้ว่า minimally invasive surgery จะมีผลข้างเคียงน้อยกว่า แต่จากการศึกษาของ Park B, et al.⁹ พบว่า อุบัติการณ์การเกิด AF ไม่แตกต่างกันหลัง lobectomy โดยวิธี open thoracotomy เทียบกับ video-assisted approach ในกลุ่มอายุและเพศเดียวกัน อย่างไรก็ตาม อัตราการเกิด AF ที่มีในรายงานต่างๆ ต้องพิจารณาตามนิยามของ AF, monitoring techniques และกลุ่มอายุเดียวกัน โดยพบว่า มีผู้ป่วยส่วนน้อยที่ยังคงมี persistent AF หลัง discharge จากโรงพยาบาล ซึ่ง 98% จะหายจาก AF ภายใน 2 เดือนหลังการผ่าตัด¹⁰ ถึงแม้ว่าส่วนใหญ่จะมีพยากรณ์โรคที่ดี แต่ผู้ป่วยที่มี AF หลังการผ่าตัดจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันโดยเฉพาะ persistent AF

จากการศึกษาของ Jongnarangsinsin K, Oral H⁷ พบว่า ความชุกของหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะหลังการผ่าตัดหัวใจ มีรายงานตั้งแต่ 10-65% ขึ้นกับชนิดและเทคนิคของการผ่าตัด วิธีของ arrhythmia surveillance และนิยามของภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่กำหนดขึ้นในแต่ละการศึกษา โดยพบภาวะ postoperative AF 40% ในผู้ป่วยหลังการผ่าตัด CABG, 35-40% หลังการผ่าตัดลิ้นหัวใจ 60% หลังการผ่าตัด CABG ร่วมกับการผ่าตัดลิ้นหัวใจ และพบ 11-24% หลังการผ่าตัดเปลี่ยนหัวใจ (cardiac transplantation) โดยพบว่ามีหลายปัจจัยทางคลินิกที่สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์การเกิด AF หลังการผ่าตัดหัวใจ ได้แก่ อายุ เพศ โรคความดันโลหิตสูง การมีประวัติ chronic AF มาก่อน, obesity, COPD, left atrial

size และ left ventricular ejection fraction

จากการศึกษาของ Hogue CW และคณะ³ พบว่าอุบัติการณ์ของ postoperative AF (and flutter) แตกต่างกันขึ้นกับหลายปัจจัย ได้แก่ ชนิดการผ่าตัด patient demographics, criteria ที่ใช้ในการวินิจฉัย และวิธีของ ECG monitoring ที่ใช้ โดยมีรายงาน AF 11% ถ้าเฝ้าระวังด้วย 12-lead ECGs ในขณะที่มีรายงาน AF 40% ถ้าเฝ้าระวังด้วย Holter monitoring และมีรายงาน AF 16-30% ถ้าวินิจฉัยจากอาการ นอกจากนี้ในหลายการศึกษามีรายงานอุบัติการณ์ AF 30% ในผู้ป่วยหลังผ่าตัด CABG และเกือบ 60% ในผู้ป่วยหลังผ่าตัด CABG ร่วมกับ mitral valve surgery โดยพบ AF เกิดภายใน 4 วันแรกหลังการผ่าตัดถึง 70% อย่างไรก็ตาม postoperative AF อาจเกิดขึ้นเมื่อใดก็ได้หลังผ่าตัด และอาจเกิดขึ้นหลังจาก discharge แล้วก็ได้ ซึ่ง AF เป็นสาเหตุสำคัญของการกลับเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลซ้ำ หลังจากกลับจากโรงพยาบาลในผู้ป่วยที่เข้ามารับการผ่าตัดหัวใจ

จากการศึกษาของ Podgoreanu MV และ Mathew JP¹¹ พบว่า AF เป็นภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัดหัวใจที่พบบ่อยที่สุด ซึ่งจากรายงานต่างๆ มีอุบัติการณ์การเกิด 27-40% โดยมีการเปลี่ยนแปลงเล็กน้อยในช่วง 2 ทศวรรษที่ผ่านมา และสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท ไต รวมถึงภาวะติดเชื้อต่างๆ ตามมา นอกจากนี้ยังพบว่ามี preoperative predictors ของ AF หลังผ่าตัดมากมาย รวมถึงอายุที่มากขึ้น เคยมีประวัติ AF มาก่อน COPD และ valve replacement/repair surgery โดยอายุที่มากขึ้นเป็น predictors ที่พบบ่อยที่สุด ซึ่งอายุที่เพิ่มขึ้นทุก 10 ปี จะสัมพันธ์การเพิ่มขึ้น 75% ของ odds ratio ในการเกิด AF ในขณะที่ถ้าพิจารณาแต่ในเรื่องอายุอย่างเดียว พบว่าผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 70 ปี จะมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด AF

ดังที่ได้กล่าวแล้วว่า AF ที่เกิดหลังการผ่าตัด

ตัดสินพันธุกับการเกิด serious morbidity และเพิ่ม mortality จึงได้มีการศึกษาต่างๆ มากมาย เพื่อหา predictors ของการเกิด AF หลังการผ่าตัด โดยพบว่า potential predictors ของ AF ที่เกิดหลังการผ่าตัด ได้แก่ อายุที่มากขึ้น เพศชาย เคยมีประวัติ AF มาก่อน COPD, valve surgery โรคความดันโลหิตสูง ECG พบ left ventricular hypertrophy, preoperative digoxin use ประวัติโรคหัวใจล้มเหลว elevated left ventricular diastolic pressures, right coronary artery stenosis, hypokalemia, hypomagnesemia, hypothyroidism, postoperative withdrawal of a β -blocker or ACEI ในทางตรงกันข้ามจากการศึกษาต่างๆ พบว่าการรักษาที่สามารถป้องกันการเกิด AF ที่เกิดหลังการผ่าตัด ได้แก่ การให้ β -blocker, ACEI, calcium channel blockers, amiodarone, sotalol, potassium supplementation, intravenous magnesium, NSAIDs และ atrial pacing ส่วนยาบางชนิดที่มีการศึกษาในประชากรจำนวนไม่มาก ว่าอาจช่วยลดการเกิด AF หลังการผ่าตัด เช่น digoxin, procainamide, propafenone, verapamil, diltiazem, naproxen และ corticosteroids^{3,4,5}

Baker WL และ White CM⁶ ได้ review literature ต่างๆ จาก MEDLINE (1966-March 2007) พบว่ามีปัจจัยเสี่ยงต่างๆ มากมายของการเกิด post-CVTS AF ถึงแม้ว่าบางการศึกษาอาจมีผลที่ขัดแย้งกัน (Table 1) ปัจจัยเสี่ยงต่างๆ เหล่านี้ ได้แก่ อายุที่มากขึ้น เคยมีประวัติ AF เพศชาย decreased left-ventricular ejection fraction การผ่าตัดลิ้นหัวใจ COPD โรคไตวายเรื้อรัง โรคเบาหวาน และ rheumatic heart disease ซึ่งจาก multivariate logistic regression modeling พบว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด post-CVTS AF นอกจากนี้อายุที่มากขึ้นทุก 5 ปี จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด post-CVTS

AF ถึง 24-48% และจะเพิ่มขึ้นช้าลงหลังอายุ 75-80 ปี ส่วนปัจจัยในห้วงผ่าตัดที่เพิ่มความเสี่ยงของการเกิด post-CVTS AF ได้แก่ การเพิ่มระยะเวลาของ aortic cross-clamp และ cardiopulmonary bypass time ในขณะที่ชนิดของ cardioplegia ไม่เพิ่มความเสี่ยง ส่วนการ withdrawal ของยา β -blocker ช่วงหลังผ่าตัดจะเพิ่มความเสี่ยงการเกิด post-CVTS AF อย่างไรก็ตามมี clinical trial มากมายที่แสดงถึงผลของ β -blockers ชนิดต่างๆ ต่ออุบัติการณ์ของ post-CVTS AF (Table 2) และพบว่าเมื่อ continued β -blocker หรือเริ่มหลังผ่าตัด จะสามารถลดการเกิด post-CVTS AF ได้อย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นการให้ β -blocker ก่อนการผ่าตัดอย่างต่อเนื่อง เป็นวิธีป้องกันที่สำคัญในผู้ป่วยที่จะผ่าตัด CVTS ในทางตรงกันข้ามพบว่าการให้ digoxin ก่อนการผ่าตัด สัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด post-CVTS AF

จาก PAPABEAR study¹⁸ (Prophylactic Amiodarone for the Prevention of Arrhythmias that Begin Early After Revascularization, Valve Replacement, or Repair) ของ Mitchell LB และคณะ ซึ่งเป็น randomized, placebo-controlled trial ของยา amiodarone ชนิดรับประทาน ทำการศึกษาในผู้ป่วย 601 รายที่ผ่าตัด CABG, valve replacement/repair surgery หรือผ่าตัดทั้ง 2 อย่าง โดยให้ amiodarone กินขนาด 10 mg/kg/day หรือยาหลอก ตั้งแต่ 6 วันก่อนผ่าตัดจนถึง 6 วันหลังผ่าตัด (13 วัน) พบว่าอุบัติการณ์ของ atrial tachyarrhythmias เท่ากับ 29.5% ใน placebo group และเท่ากับ 16.1% ในกลุ่มที่ได้ amiodarone โดยเมื่อทำการศึกษา subgroup ในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปที่เข้ามารับการผ่าตัด valve replacement/repair surgery combined with CABG และไม่ได้รับ preoperative β -

blocker พบว่าอุบัติการณ์ของ atrial tachyarrhythmias ลดลงชัดเจนในกลุ่มที่ได้รับ amiodarone เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับ นอกจากนี้ยังพบว่าเมื่อเกิด atrial tachyarrhythmias ขึ้นแล้ว amiodarone สามารถลด ventricular rate รวมถึงลดอุบัติการณ์ของ fatal และ nonfatal postoperative-sustained ventricular rate ได้ อย่างไรก็ตาม มีแนวโน้มของการขาดยามากกว่าในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ amiodarone เนื่องจากเกิด bradycardia ที่จำเป็นต้องใช้ pace และ QTc interval prolong มากกว่า 650 milliseconds ส่วนข้อจำกัดที่สำคัญของการศึกษานี้คือ ไม่ได้กล่าวถึง interaction ระหว่าง amiodarone therapy และ postoperative β -blocker therapy

นอกจากนี้ยังมีหลักฐานสนับสนุนการใช้ amiodarone, sotalol และ magnesium ในการลดการเกิด post-CVTS AF (Table 3) เนื่องจากยาเหล่านี้ ช่วยลด neurohormonal activation และ adverse events (รวมถึง hypotension และ bradycardia) การเพิ่มยาที่มีคุณสมบัติ antiinflammatory ได้แก่ HMG-CoA reductase inhibitors หรือ corticosteroids อาจเกิดประโยชน์ (Table 4) ซึ่งต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป⁶

คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก (primary research question)

อุบัติการณ์ของการเกิด AF ของผู้ป่วยหลังผ่าตัดหัวใจ หลอดเลือดและทรวงอกในโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์

คำถามรอง (secondary research question)

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิด AF ของผู้ป่วยหลังผ่าตัดหัวใจ หลอดเลือดและทรวงอกในโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์

วิธีการดำเนินการศึกษา

รูปแบบการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังเชิงพรรณนา (retrospective descriptive study) เกี่ยวกับอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิด AF ในผู้ป่วยหลังผ่าตัดหัวใจ หลอดเลือดและทรวงอก

วิธีการศึกษา

การทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยในของผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปี ที่เข้ารับการผ่าตัดหัวใจ หลอดเลือดและทรวงอกที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ แล้วเก็บข้อมูลจำแนกตามรายละเอียดในด้านต่างๆ ได้แก่ ข้อมูลด้านผู้ป่วย โรคประจำตัว ยาที่ใช้ก่อนผ่าตัด ข้อมูลด้านการผ่าตัด ข้อมูลหลังการผ่าตัด ระยะเวลาที่นอนโรงพยาบาล ในแบบบันทึกข้อมูลด้วยตนเอง โดยแยกเป็น 2 กลุ่ม คือ

1. กลุ่มที่เกิด AF ภายใน 7 วันในหลังการผ่าตัดหัวใจ หลอดเลือดและทรวงอก
2. กลุ่มที่ไม่เกิด AF หลังการผ่าตัดหัวใจ หลอดเลือดและทรวงอก

การให้คำนิยามตัวแปรที่ใช้ในการศึกษา

1. ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AF ที่เกิดหลังการผ่าตัดหัวใจ หลอดเลือดและทรวงอก (post-CVTS AF) หมายถึง ผู้ป่วยที่เกิด AF ระหว่างที่อยู่ใน ward ภายใน 7 วันหลังการผ่าตัดหัวใจ หลอดเลือดและทรวงอก
2. ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AF ที่เกิดหลังการผ่าตัดหลอดเลือดหัวใจและทรวงอกที่ใช้ในการศึกษานี้ ถือเอาเกณฑ์การวินิจฉัยจาก 12-lead ECGs, Holter monitoring บันทึกความถี่ของหัวใจ หรือบันทึกการพยาบาล
3. chronic AF หมายถึง ผู้ป่วยที่มีประวัติ paroxysmal, persistent หรือ permanent AF

ประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปี ที่เข้ารับการผ่าตัด

Characteristic	Univariate Analysis	Multivariate Analysis
Increased age	X	X
Prior atrial fibrillation	X	X
Male	X	X
Decreased LVEF	X	X
Valvular surgery	X	X
COPD	X	X
Chronic renal insufficiency	X	X
Diabetes mellitus	X	X
Rheumatic heart disease	X	X
Preoperative digoxin use	X	X
Increased aortic cross-clamp time	X	X
Increased SAPD	X	X
White	X	
MI	X	
Chronic heart failure	X	
Unstable angina	X	
No preoperative β -blockers	X	
Previous cardiac operations	X	
Peripheral vascular disease	X	
Hypertension	X	
Neurologic disease	X	
Previous stroke	X	
Smoking history	X	
Increased LVEDP	X	
Increased CPB time	X	
Withdrawal of β -blockers		X
Withdrawal of ACE inhibitors		X
Postoperative NSAID use		X

ACE = angiotensin converting enzyme; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; CPB = cardiopulmonary bypass; CTS = cardiothoracic surgery; LVEDP = left-ventricular end-diastolic pressure; LVEF = left-ventricular ejection fraction; MI = myocardial infarction; NSAID = nonsteroidal antiinflammatory drug; SAPB = signal-averaged P-wave duration.

หัวใจ หลอดเลือดและทรวงอกที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และได้รับการวินิจฉัยว่ามี AF ที่เกิดหลังการผ่าตัดภายใน 7 วัน

เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา (inclusion criteria)

ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปี ที่ได้รับการผ่าตัดหัวใจ หลอดเลือดและทรวงอกที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ 1 เมษายน ถึง 31 สิงหาคม 2551

เกณฑ์ในการตัดออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดหัวใจ หลอดเลือดและทรวงอกที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มากกว่า 1 ครั้ง ขึ้นไปภายในวันเดียวกัน โดยจะตัดข้อมูลการผ่าตัดตั้งแต่ครั้งที่ 2 ขึ้นไปที่อยู่ภายในวันเดียวกันออกจากการศึกษา

การคำนวณขนาดตัวอย่าง (sample size determination)

เป็นการศึกษาเพื่อหาอุบัติการณ์ของ AF ที่เกิดหลังการผ่าตัดหัวใจ หลอดเลือดและทรวงอก ซึ่งนับตามจำนวนรายที่เข้ารับการผ่าตัด โดยคำนวณหาขนาด

Reference	Design	Pts.	Regimen	Results	Comments
Salazar (1979) ⁴⁷	R, DB, PC	N = 42 CABG	propranolol 1 mg iv q4h immediately postop, then 10 mg po q6h control	post-CTS AF β -blocker 5/20 (25%) control 11/22 (50%) ($p < 0.05$)	pts. continued preop β -blocker until 10 h preop
Stephenson (1980) ⁴⁸	R, DB, PC, CABG	N = 223	propranolol 10 mg po q8h, started on arrival to ICU control	post-CTS AF β -blocker 9/87 (10%) control 31/136 (23%) ($p < 0.05$)	72% treatment group and 63% control group on β -blockers preop; pts. who developed AF within 18 h postop were excluded
Ali (1997) ⁴⁹	R, DB, PC	N = 210 CABG	preop β -blocker (metoprolol, atenolol, sotalol, propranolol) placebo	post-CTS AF β -blocker 40/105 (38%) placebo 18/105 (17%) ($p < 0.02$)	all pts. on preop β -blocker; duration of AF shorter in β -blocker pts.
Gun (1998) ⁵⁰	R, DB, PC	N = 500 CABG	propranolol 20 mg po q8h started postop placebo	post-CTS AF β -blocker 33/250 (13.2%) placebo 58/250 (23.2%) ($p = 0.003$)	pts. underwent isolated aorta-coronary bypass grafting
Wanke (1999) ⁵¹	R, DB, PC	N = 200 CABG	metoprolol 1 mg/kg, beginning on day 1 after surgery placebo	SVT β -blocker 4/100 (4%) placebo 37/100 (37%) ($p < 0.0001$)	measured SVT as primary endpoint; β -blocker decreased hospital LOS by average 1.4 days ($p < 0.01$)
Lucio (2004) ⁵²	R, OL, PC	N = 200 CABG	metoprolol 100–300 mg (divided 2–3 doses/day) from 12th h to 7th postop day placebo	SVT β -blocker 11/100 (11%) placebo 24/100 (24%) ($p = 0.02$)	measured both AF and SVT as primary endpoint
Connolly (2003) ⁵³	R, DB, PC	N = 1000 OHS	metoprolol 50 mg bid (increased to tid after enrollment of 411 pts.) placebo	post-CTS AF β -blocker 156/500 (31%) placebo 195/500 (39%) ($p = 0.01$)	no significant difference in hospital or ICU LOS; nonstudy β -blocker given to 40% placebo vs 29% β -blocker pts; metoprolol increased ventilator time vs placebo

AF = atrial fibrillation; CABG = coronary artery bypass graft; CTS = cardiothoracic surgery; DB = double-blind; ICU = intensive care unit; LOS = length of stay; OHS = open heart surgery; OL = open label; PC = placebo-controlled; postop = postoperatively; preop = preoperatively; R = randomized; SVT = supraventricular tachycardia.

Table 3. Selected Amiodarone Clinical Trials

Reference	Design	Pts.	Regimen	Results	Comments
Hohnloser (1991) ⁸⁸	R, PC	N = 77 CABG	amiodarone 300 mg iv postop, then 1200 mg/day iv for 2 days, then 900 mg/day iv for 2 days placebo	post-CTS SVT amiodarone 2/39 (5%) placebo 8/38 (21%) ($p < 0.05$)	amiodarone decreased ventricular arrhythmias vs placebo ($p < 0.05$)
Daoud (1997) ⁸⁹	R, DB, PC	N = 124 CABG ± valve	amiodarone 200 mg po tid for 7 days, then 200 mg/day until discharge placebo	post-CTS AF amiodarone 16/64 (25%) placebo 32/60 (53%) ($p = 0.003$)	amiodarone reduced hospital LOS by 1.4 days vs placebo ($p = 0.04$), as well as total hospital cost ($p = 0.03$)
ARCH (1999) ⁹¹	R, DB, PC	N = 300 CABG ± valve	amiodarone 1 g/day iv for 2 days starting within 3 h from arrival in ICU placebo	post-CTS AF amiodarone 58/158 (35.4%) placebo 67/142 (47.2%) ($p = 0.01$)	no significant difference in hospital LOS between groups ($p = 0.34$)
AFIST (2001) ⁹²	R, DB, PC	N = 220 CABG ± valve	amiodarone (slow) 200 mg po tid for 5 days preop, then 400 mg bid days 1–4; (rapid) 400 mg po qid for 1 day preop, then 600 mg bid day 0, then 400 mg bid days 1–4 placebo	post-CTS AF amiodarone 28/120 (23.3%) placebo 38/100 (38%) ($p = 0.01$)	amiodarone slow load ($n = 120$) >5 days preop, rapid load ($n = 100$) 1–5 days preop; 89% of pts. received postop β -blocker; no significant difference in hospital LOS between groups ($p = 0.88$)
Yazigi (2002) ⁹³	R, DB, PC	N = 200 CABG	amiodarone 15 mg/kg po for 4 h postop, then 7 mg/kg po until discharge placebo	post-CTS AF amiodarone 12/100 (12%) placebo 25/100 (25%) ($p = 0.016$)	postop β -blockers not used; no significant difference in hospital LOS between groups ($p = 0.38$)
AFIST II (2003) ⁴⁰	R, DB, PC, 2 × 2 factorial design	N = 160 CABG ± valve	amiodarone 1050 mg iv over 24 h, then 400 mg po tid days 1–4 ± atrial pacing placebo ± atrial pacing	post-CTS AF amiodarone 17/77 (22.1%) placebo 32/83 (38.6%) ($p = 0.037$)	treatment started within 6 h postop; 80–83% pts. on postop β -blockers; pacing + amiodarone better than pacing alone ($p = 0.040$)
PAPABEAR (2005) ⁹⁴	R, DB, PC	601 CABG ± valve	amiodarone 10 mg/kg/day bid starting 6 days preop, continuing 6 days postop placebo	post-CTS AF amiodarone 48/299 (16.1%) placebo 89/302 (29.5%) ($p < 0.001$)	atrial tachyarrhythmias (93.4% of AF); no significant difference in hospital LOS between groups ($p = 0.11$)

AF = atrial fibrillation; AFIST = Atrial Fibrillation Suppression Trial; CABG = coronary artery bypass graft; CTS = cardiothoracic surgery; DB = double-blind; ICU = intensive care unit; LOS = length of stay; PAPABEAR = Prophylactic Amiodarone for the Prevention of Arrhythmias that Begin Early After Revascularization, Valvular Repair, or Replacement; PC = placebo-controlled; R = randomized; SVT = supraventricular tachycardia.

Table 4. Selected Novel Therapy Clinical Trials

Reference	Design	Pts.	Regimen	Results	Comments
Marin (2006) ⁹⁰	P, O	N = 234 CABG	statin pretreatment (medium 31 days) control	multivariate analysis showed 48% RRR with preop statin use (OR 0.52; 95% CI 0.29 to 0.96)	specific statins/doses not specified; no difference between development of AF and statin used
ARMYDA-3 (2006) ⁹¹	R, DB, PC	N = 200 CABG	atorvastatin 40 mg daily, starting 7 days preop placebo	post-CTS AF atorvastatin 35/101 (35%) placebo 56/99 (57%) ($p = 0.003$)	OL atorvastatin continued in all pts. after hospital discharge
Calo (2005) ⁹⁷	R, OL	N = 160 CABG	n-3 PUFA 2 capsules daily, starting immediately postop until 5 days postop control	post-CTS AF PUFA 12/79 (15.2%) control 27/81 (33.3%) ($p = 0.013$)	PUFA = 850–882 mg eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid as ethyl esters, average ratio 1:2
Cheruku (2004) ⁹⁸	R, OL	N = 100 CABG	ketorolac 30 mg iv q6h, then ibuprofen 600 mg tid for 7 days or until discharge control	post-CTS AF NSAID 5/51 (9.8%) control 14/49 (28.6%) ($p = 0.017$)	treatment started on pts.' arrival to ICU; NSAIDs significantly reduced hospital LOS vs control ($p = 0.009$)
Prasongsukam (2005) ¹⁰⁰	R, DB, PC	N = 88 CABG	methylprednisolone 1 g iv preop, then dexamethasone 4 mg iv q6h for 1 day placebo	post-CTS AF steroid 9/43 (20.9%) placebo 22/43 (51.2%) ($p = 0.003$)	β -blockade an inclusion criterion; 2 pts. excluded after having off-pump CABG

AF = atrial fibrillation; CABG = coronary artery bypass graft; CTS = cardiothoracic surgery; DB = double-blind; ICU = intensive care unit; LOS = length of stay; NSAID = nonsteroidal antiinflammatory drug; O = observational; OL = open label; P = prospective; PC = placebo-controlled; PUFA = polyunsaturated fatty acids; R = randomized; RRR = relative risk reduction.

ตัวอย่างตามสูตร

$$n = Z_{\alpha/2}^2 PQ/d^2$$

$$Z_{\alpha/2} = 1.96 \text{ (two tail)}$$

$$P = \text{อุบัติการณ์การเกิด post-CVTS AF} \\ = 0.25$$

$$Q = 1 - P = 0.75$$

$$d = \text{acceptable error} = 0.05$$

ในการศึกษานี้คำนวณขนาดตัวอย่างได้ เท่ากับ

288 รายของการผ่าตัด

ประชากรที่จะทำการเก็บตัวอย่าง (population to be sampled)

ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปี ที่เข้ารับการผ่าตัดหัวใจ หลอดเลือดและทรวงอกที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ 1 เมษายน ถึง 31 สิงหาคม 2551 รวมระยะเวลา 5 เดือนโดยนับตามจำนวนรายที่เข้ารับการผ่าตัด

อุปกรณ์ที่ใช้ในการศึกษา

- เวชระเบียนผู้ป่วยในของผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปี ที่เข้ารับการผ่าตัดหัวใจ หลอดเลือดและทรวงอกที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ 1 เมษายน ถึง 31 สิงหาคม 2551

- แบบฟอร์มบันทึกข้อมูล (ภาคผนวก)

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ด้วยสถิติเชิงพรรณนา โดยใช้โปรแกรม SPSS version 16.0

การสรุปข้อมูล (summarization of data)

- หากเป็นข้อมูลเชิงลักษณะ (categorical data) จะทำการสรุปข้อมูลในรูปของ proportion หรือ percent

- หากเป็นข้อมูลต่อเนื่อง (continuous data) จะทำการสรุปข้อมูลในรูปของ mean และ standard deviation

การนำเสนอข้อมูล (data presentation)

- ตาราง และกราฟ

การทดสอบสมมติฐาน (hypothesis testing)

- Test of difference in two groups: independent-samples T Test หรือ Mann-Whitney test

- Test of association/correlation: Pearson Chi-square Tests หรือ Fisher's Exact Test

- Multivariate analysis: multiple logistic regression

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปี ที่เข้ารับการผ่าตัด CVTS ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ 1 เมษายน ถึง 31 สิงหาคม 2551 รวมระยะเวลา 5 เดือน พบว่าส่วนใหญ่เป็นเพศชาย คิดเป็นร้อยละ 61.6 โดยมีอายุน้อยที่สุดคือ 16 ปี และอายุมากที่สุดคือ 90 ปี ซึ่งอายุที่ศึกษาส่วนใหญ่อยู่ในช่วงระหว่าง 40-80 ปี โดยอยู่ในช่วงอายุ 61-70 ปีมากที่สุด (ร้อยละ 25.3)

ผลการวิจัย แบ่งการวิเคราะห์ออกเป็น 3 ส่วน ดังนี้

1. ข้อมูลทั่วไปของประชากร

2. ข้อมูลแสดงอุบัติการณ์การเกิด AF ภายใน 7 วันหลังผ่าตัด CVTS

3. ข้อมูลแสดงความสัมพันธ์การเกิด AF หลังผ่าตัด CVTS กับปัจจัยต่างๆ คือ

3.1 ปัจจัยทางด้านผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ BMI ประวัติของ chronic AF ประวัติโรค coronary artery disease ประวัติ coronary angiography โรคประจำตัวของผู้ป่วยก่อนเข้ารับการผ่าตัด ค่าโปแตสเซียมในเลือดก่อนผ่าตัด ค่าความเข้มข้นเลือด (hematocrit) ก่อนผ่าตัด

3.2 ยาที่ผู้ป่วยใช้ก่อนผ่าตัด ได้แก่ β -

blocker, ACEI/ARB, nondihydropyridine CCB, diuretics, digoxin, amiodarone, HMG-CoA reductase inhibitors (statin)

3.3 ปัจจัยด้านการผ่าตัด ได้แก่ ความเร่งด่วนของการผ่าตัด ชนิดการผ่าตัด anesthetic type, operative time, cardiopulmonary bypass, intraoperative arrhythmia

3.4 ปัจจัยหลังการผ่าตัด ได้แก่ การใช้ inotrope ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของประชากร

แสดงข้อมูลทั่วไปของประชากรทุกรายที่ศึกษา ในแง่ปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อการเกิด post-CVTS AF ของจำนวนการผ่าตัดทั้งหมด 320 ราย จำแนกตาม ปัจจัยทางด้านผู้ป่วย ยาที่ผู้ป่วยใช้ก่อนผ่าตัด ปัจจัยด้านการผ่าตัด ปัจจัยหลังการผ่าตัด โดยแสดงข้อมูลเป็นจำนวนและร้อยละ ถ้าเป็นข้อมูลเชิงลักษณะ (ตารางที่ 5) และแสดงข้อมูลเป็น mean, SD, median, min, max ถ้าเป็นข้อมูลต่อเนื่อง (ตารางที่ 6) พบว่า

- ปัจจัยทางด้านผู้ป่วย ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 61.6) และอยู่ในช่วงอายุ 61-70 ปี ร้อยละ 25.3 (อายุเฉลี่ย = 57 ปี) ค่า BMI เฉลี่ย คือ 23.07 kg/m² มีประวัติ chronic AF มาก่อน ร้อยละ 15.9 มีประวัติโรคหลอดเลือดหัวใจ ร้อยละ 43.8 โดยโรคประจำตัวที่พบมากที่สุด ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง ร้อยละ 61.6 รองลงมา คือ โรคไขมันในโลหิตสูง ร้อยละ 45.6

- ยาที่ผู้ป่วยใช้ก่อนผ่าตัด ที่พบมากที่สุด ได้แก่ statin ร้อยละ 41.9 รองลงมา คือ ยากลุ่ม diuretics (furosemide, HCTZ) ร้อยละ 38.1

- ปัจจัยด้านการผ่าตัด ชนิดการผ่าตัดที่มากที่สุด เป็นการผ่าตัดหัวใจ ร้อยละ 55.9 (ส่วนใหญ่เป็น CABG ร้อยละ 37.4, vulvular surgery ร้อยละ 34.6) ความเร่งด่วนในการผ่าตัดส่วนใหญ่เป็นชนิด

elective ร้อยละ 88.8 และใช้วิธีรับความรู้สึกโดยการดมยาสลบ ร้อยละ 95.6 ระยะเวลาเฉลี่ยที่ใช้ในการผ่าตัด คือ 190 นาที มีการใช้เครื่อง cardiopulmonary bypass ระหว่างผ่าตัด ร้อยละ 51.6 โดยระยะเวลาเฉลี่ยที่ใช้เครื่อง คือ 122 นาที

- ปัจจัยหลังการผ่าตัด มีการใช้ยา inotrope ในช่วงหลังผ่าตัด ร้อยละ 35.6 ระยะเวลาเฉลี่ยที่นอนโรงพยาบาล คือ 23 วัน

เมื่อแสดงข้อมูลทั่วไปของประชากรที่ศึกษา โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่เกิด post-CVTS AF เทียบกับกลุ่มที่ไม่เกิด post-CVTS AF ในแง่ปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อการเกิด post-CVTS AF โดยจำแนกเป็นปัจจัยทางด้านผู้ป่วย ยาที่ผู้ป่วยใช้ก่อนผ่าตัด ปัจจัยด้านการผ่าตัด ปัจจัยหลังการผ่าตัด โดยแสดงข้อมูลเป็นจำนวนและร้อยละถ้าเป็นข้อมูลเชิงลักษณะ (ตารางที่ 7) และแสดงข้อมูลเป็น mean, SD, median, min, max ถ้าเป็นข้อมูลต่อเนื่อง (ตารางที่ 8)

พบว่าในกลุ่มที่เกิด post-CVTS AF ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า ซึ่งพบมากที่สุดในช่วงอายุ 61-70 ปี รองลงมาคือ ช่วงอายุ 71-80 ปี (แผนภูมิที่ 1) มีจำนวนผู้ป่วยที่มีประวัติ chronic AF และประวัติโรคหลอดเลือดหัวใจมากกว่า มีจำนวนผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวและการใช้ยาก่อนผ่าตัดมากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิด post-CVTS AF นอกจากนี้ในกลุ่มที่เกิด post-CVTS AF ยังมีจำนวนผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดหัวใจมากกว่า (แผนภูมิที่ 2) ใช้ระยะเวลาในการผ่าตัดนานกว่า มีจำนวนผู้ป่วยที่ใช้เครื่อง cardiopulmonary bypass มากกว่าและใช้เครื่องในระยะเวลาที่นานกว่า และมีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา inotrope ในช่วงหลังผ่าตัดมากกว่า รวมถึงมีระยะเวลาการอยู่โรงพยาบาลนานกว่า เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่เกิด post-CVTS AF

ส่วนที่ 2 ข้อมูลแสดงอุบัติการณ์การเกิด AF หลังผ่าตัดหัวใจ หลอดเลือดและทรวงอก

ตารางที่ 5. แสดงจำนวนและร้อยละของปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด post-CVTS AF ในกลุ่มประชากรที่ศึกษา (ข้อมูลเชิงลักษณะ)

ลักษณะของประชากร	จำนวนรายที่เข้ารับการผ่าตัด	ร้อยละ
เพศ		
– ชาย	197	61.6
– หญิง	123	38.4
อายุ		
< 40 ปี	51	15.9
40–50 ปี	56	17.5
51–60 ปี	53	16.6
61–70 ปี	81	25.3
71–80 ปี	60	18.8
> 80 ปี	19	5.9
History of chronic AF	51	15.9
Hx of Coronary artery disease	140	43.8
Underlying disease		
– Renal insufficiency (Cr \geq 2 mg/dl)	19	5.9
– DM	89	27.8
– Hypertension	197	61.6
– Dyslipidemia	146	45.6
– History of stroke and/or TIA	16	5
– Valvular heart disease, ASD, VSD	102	31.9
– History of heart failure	55	17.2
Pre-operative medication		
– β -blocker	88	27.5
– ACEI/ARB	95	29.7
– verapamil or diltiazem	13	4.1
– Diuretics (furosemide, HCTZ)	122	38.1
– Digoxin	32	10
– Amiodarone	15	4.7
– Statin	134	41.9
Type of operation		
– Cardiac Sx	179	55.9
– Thoracic surgery	90	28.1
– Vascular surgery	43	13.4
– Miscellaneous	15	4.7
ความเร่งด่วนของการผ่าตัด		
– Elective	284	88.8
– Emergency	36	11.2
Cardiopulmonary bypass use	165	51.6
Anesthetic type		
– General anesthesia	306	95.6
– Local anesthesia	14	4.4
Postoperative inotrope	114	35.6

ตารางที่ 6. แสดงค่า mean, SD, median, min, max ของปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด post-CVTS AF ในกลุ่มประชากรที่ศึกษา (ข้อมูลต่อเนื่อง)

ลักษณะของประชากร	Mean (SD)	Median	Min	Max
อายุ (ปี)	57 (18)	61	16	90
BMI (kg/m ²)	23.07 (4.55)	22.71	13.30	42.18
Operative time (นาที)	190 (153)	170	5	1600
Cardiopulmonary bypass time (นาที)	122 (62)	105	34	363
Length of stay (วัน)	23 (29)	12	1	239

ตารางที่ 7. แสดงจำนวนและร้อยละของปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด post-CVTS AF (ข้อมูลเชิงลักษณะ) ในกลุ่มที่ไม่เกิด AF เทียบกับกลุ่มที่เกิด AF

ลักษณะของประชากร	Post-CVTS AF (n=114) จำนวน case (ร้อยละ)	No post-CVTS AF (n=206) จำนวน case (ร้อยละ)
เพศ		
- ชาย	68 (59.6)	129 (62.6)
- หญิง	46 (40.4)	77 (37.4)
อายุ		
< 40 ปี	4 (3.5%)	47 (22.8%)
40-50 ปี	19 (16.7%)	37 (18%)
51-60 ปี	17 (14.9%)	36 (17.5%)
61-70 ปี	36 (31.6%)	45 (21.8%)
71-80 ปี	26 (22.8%)	34 (16.5%)
> 80 ปี	12 (10.5%)	7 (3.4%)
History of chronic AF	43 (37.7)	8 (3.9)
History of coronary artery disease	63 (55.3)	77 (37.4)
History of last coronary angiography	70	86
- SVD	4 (3.5%)	7 (3.4%)
- DVD	8 (7%)	12 (5.8%)
- TVD	33 (28.9%)	40 (19.4%)
- insignificant coronary artery disease	18 (15.8%)	18 (8.7%)
- S/P CABG, PCI or PTCA	7 (6.1%)	9 (4.4%)
Underlying disease		
- Renal Insufficiency (Cr ≥ 2 mg/dl)	14 (12.3)	5 (2.4)
- DM	41 (36)	48 (23.3)
- Hypertension	89 (78.1)	108 (52.4)
- Dyslipidemia	63 (55.3)	83 (40.3)
- History of stroke and/or TIA	8 (7)	8 (3.9)
- Valvular heart disease, ASD, VSD	49 (43)	53 (25.7)
- History of heart failure	33 (29)	22 (10.7)

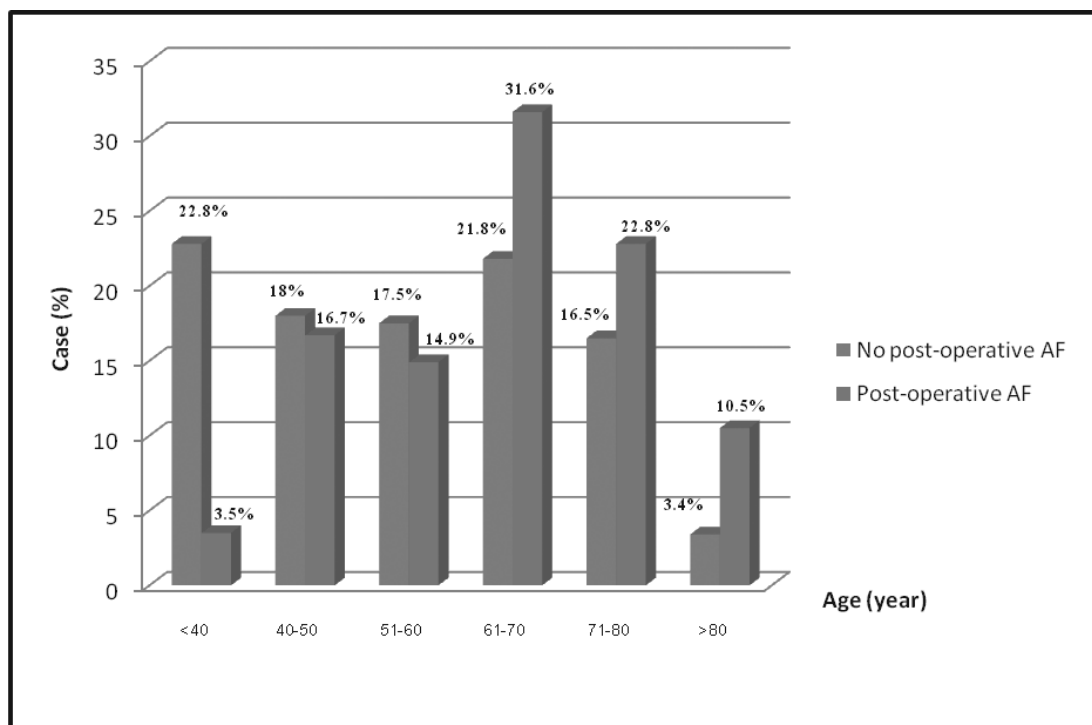
ตารางที่ 7. แสดงจำนวนและร้อยละของปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด post-CVTS AF (ข้อมูลเชิงลักษณะ) ในกลุ่มที่ไม่เกิด AF เทียบกับกลุ่มที่เกิด AF (ต่อ)

ลักษณะของประชากร	Post-CVTS AF (n=114) จำนวน case (ร้อยละ)	No post-CVTS AF (n=206) จำนวน case (ร้อยละ)
Pre-operative medication		
- β -blocker	36 (31.6)	52 (25.2)
- ACEI/ARB	47 (41.2)	48 (23.3)
- Verapamil, diltiazem	6 (5.3)	7 (3.4)
- Diuretics (furosemide, HCTZ)	61 (53.5)	61 (29.6)
- Digoxin	21 (18.4)	11 (5.3)
- Amiodarone	11 (9.6)	4 (1.9)
- Statin	55 (48.2)	79 (38.3)
Type of operation		
- Cardiac Sx	80 (67.8)	99 (47.4)
- Thoracic surgery	15 (12.7)	75 (35.9)
- Vascular surgery	19 (16.1)	24 (11.5)
- Miscellaneous	4 (3.4)	11 (5.3)
Urgency of surgery		
- Elective	95 (83.3)	189 (91.7)
- Emergency	19 (16.7)	17 (8.3)
Anesthetic type		
- General anesthesia	112 (98.2)	194 (94.2)
- Local anesthesia	2 (1.8)	12 (5.8)
Cardiopulmonary bypass use	78 (68.4)	87 (42.4)
Postoperative inotrope	65 (57)	49 (23.8)

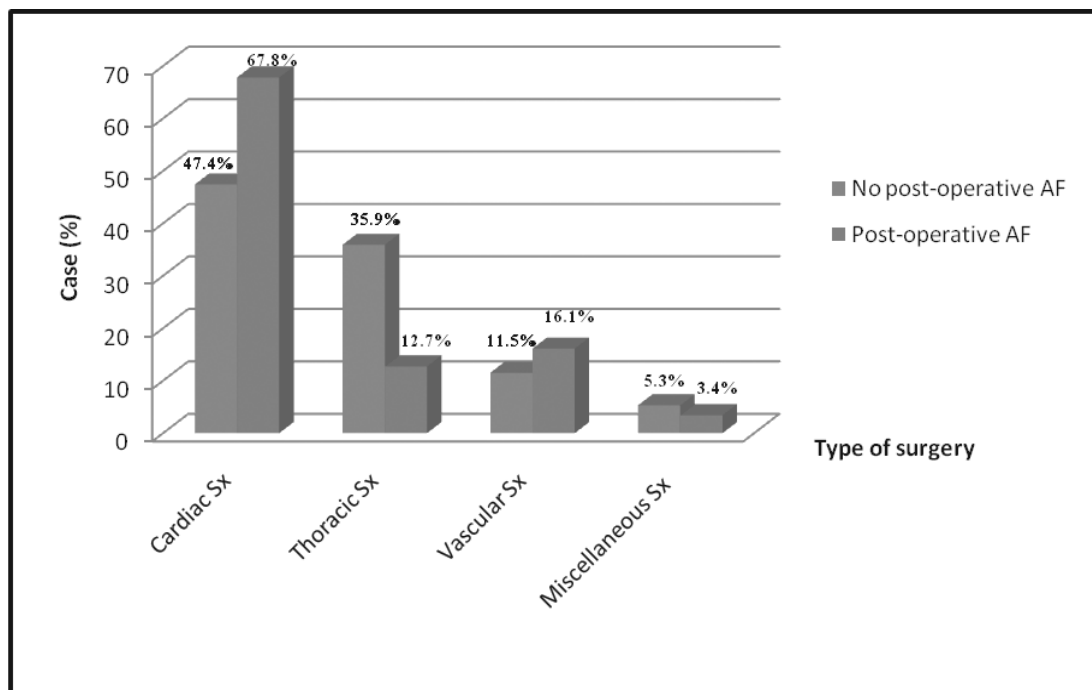
ตารางที่ 8. แสดงค่า mean, SD, median, min, max ของปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด post-CVTS AF ในกลุ่มที่ไม่เกิด AF เทียบกับกลุ่มที่เกิด AF (ข้อมูลต่อเนื่อง)

ลักษณะของประชากร	Post-CVTS AF (n =114)		No post-CVTS AF (n =206)	
	Mean (SD)	Median	Mean (SD)	Median
อายุ (ปี)	63 (14)	66	53 (19)	55
BMI (kg/m^2)	23.90 (5.40)	23.05	22.61 (3.94)	22.44
Operative time (นาที)	233 (158)	217	165 (145)	149
Cardiopulmonary bypass time (นาที)	136 (69)	119	108 (52)	96
Length of stay (วัน)	29 (26)	20	20 (30)	10

แผนภูมิที่ 1. แสดงร้อยละของผู้ป่วยที่เกิด post-CVTS AF เทียบกับรายที่ไม่เกิด post-CVTS AF จำแนกตามอายุ



แผนภูมิที่ 2. แสดงร้อยละของผู้ป่วยที่เกิด post-CVTS AF เทียบกับรายที่ไม่เกิด post-CVTS AF จำแนกตามประเภทการผ่าตัด



ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปี ที่เข้ารับการผ่าตัด CVTS ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ 1 เมษายน ถึง 31 สิงหาคม 2551 รวมระยะเวลา 5 เดือน มีจำนวนทั้งหมด 320 รายของการผ่าตัด พบว่ามีการเกิด AF ภายใน 7 วันหลังผ่าตัด CVTS จำนวนทั้งหมด 114 รายของการผ่าตัด คิดเป็นอุบัติการณ์การเกิด AF หลังผ่าตัดหัวใจ หลอดเลือดและทรวงอกของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เท่ากับ ร้อยละ 35.63 (แผนภูมิที่ 3)

จากจำนวนผู้ป่วยที่เกิด post-CVTS AF ทั้งหมด 114 รายของการผ่าตัด แบ่งเป็น

1. Newly detected AF (AF ชนิดที่เกิดขึ้นใหม่) = 72 รายของการผ่าตัด (ร้อยละ 63.2)

2. Chronic AF (AF ชนิดเรื้อรัง) = 42 รายของการผ่าตัด (ร้อยละ 36.8)

ในรายที่เกิด post-CVTS AF ชนิด newly detected AF พบว่าส่วนใหญ่เกิดขึ้นในวันที่ 1-3 หลังการผ่าตัด โดยพบมากที่สุดในวันที่ 2 ซึ่งพบถึง 18 ราย คิดเป็นร้อยละ 24.3 (แผนภูมิที่ 4)

ค่าโปแตสเซียมในเลือดในวันที่เกิด newly detected AF หลังผ่าตัด CVTS มีค่า Mean (SD) = 3.96 (0.55) และค่า Median = 4 (min = 2.40, max = 5.38) (แผนภูมิที่ 5) และส่วนใหญ่มีค่าโปแตสเซียมในเลือดไม่ต่ำกว่า 4 mEq/L (ร้อยละ 54.1) (แผนภูมิที่ 6)

ค่า Hematocrit ในวันที่เกิด newly detected AF หลังผ่าตัด CVTS มีค่า Mean (SD) = 34.2 (4.3) และค่า Median = 34.8 (min = 20.7, max = 43) (แผนภูมิที่ 7) และส่วนใหญ่มีค่า Hematocrit ไม่น้อยกว่า 30% (ร้อยละ 86.5) (แผนภูมิที่ 8)

ส่วนที่ 3 ข้อมูลแสดงความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆ กับการเกิด AF หลังผ่าตัดหัวใจ หลอดเลือดและทรวงอก

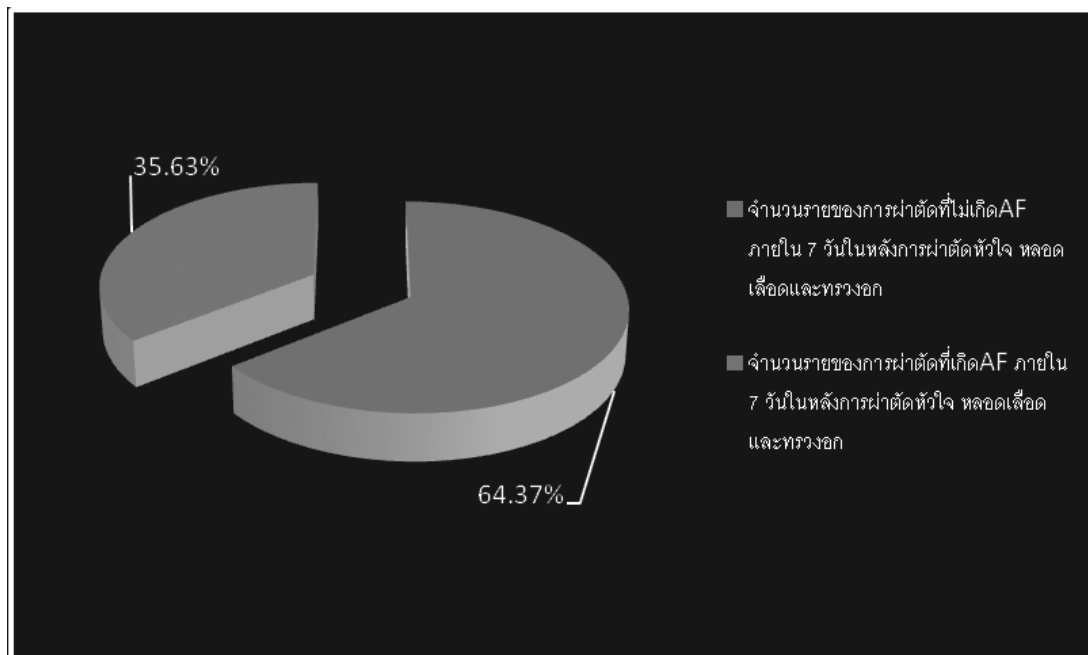
แสดงผลการวิเคราะห์ข้อมูลเป็นจำนวนและร้อยละของจำนวนรายผ่าตัดที่เกิด post-CVTS AF เทียบกับรายที่ไม่เกิด post-CVTS AF ซึ่งสัมพันธ์กับปัจจัยต่างๆ ที่ใช้ในการศึกษา โดยใช้ univariate analysis ดังรายละเอียดต่อไปนี้

1. ปัจจัยทางด้านผู้ป่วย

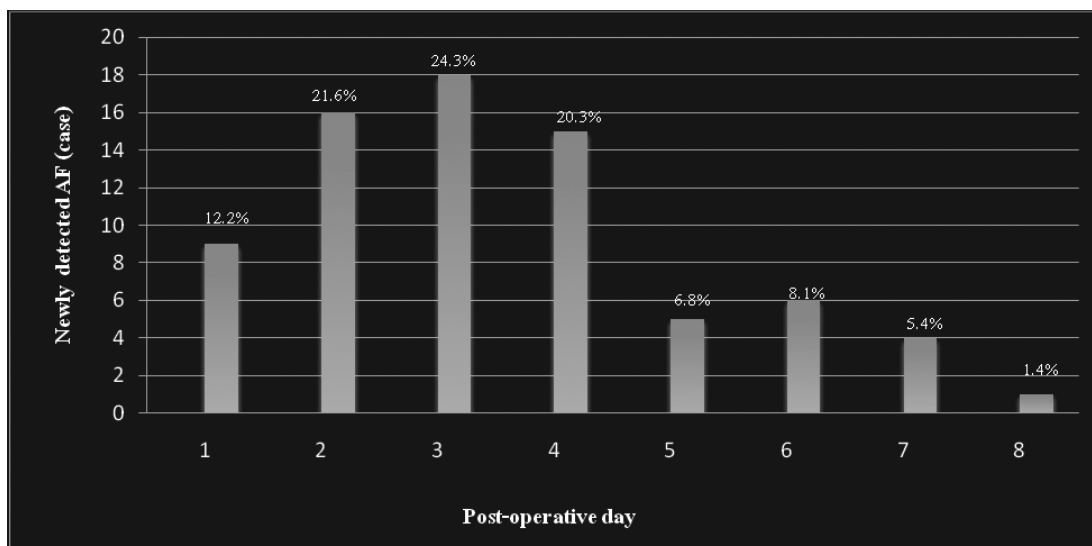
จากการวิเคราะห์ข้อมูล พบว่าปัจจัยทางด้านผู้ป่วยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด post-CVTS AF อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ได้แก่

- อายุ ($P < 0.001$; OR, 1.04; 95% CI, 1.02 to 1.05)
- BMI ($P = 0.017$; OR, 1.06; 95% CI, 1.01 to 1.12)
- การมีประวัติ chronic AF มาก่อน (37.7% vs. 3.9%; $P < 0.001$; OR, 14.99; 95% CI, 6.72 to 33.42)
- การมีประวัติโรคหลอดเลือดหัวใจ (55.3% vs. 37.4%; $P = 0.002$; OR, 2.07; 95% CI, 1.30 to 3.29)
- โรคไตวายที่มี Cr > 2 mg/dl (12.3% vs. 2.4%; $P < 0.001$; OR, 5.63; 95% CI, 1.97 to 16.07)
- โรคเบาหวาน (36% vs. 23.3%; $P = 0.015$; OR, 1.85; 95% CI, 1.12 to 3.05)
- โรคความดันโลหิตสูง (78.1% vs. 52.4%; $P < 0.001$; OR, 3.23; 95% CI, 1.91 to 5.44)
- โรคไขมันในโลหิตสูง (55.3% vs. 40.3%; $P = 0.010$; OR, 1.81; 95% CI, 1.15 to 2.91)
- valvular heart disease, ASD, VSD (43% vs. 25.7%; $P = 0.002$; OR, 2.18; 95% CI, 1.34 to 3.53)
- การมีประวัติโรคหัวใจวาย (28.9 % vs. 10.7%; $P < 0.001$; OR, 3.41; 95% CI, 1.87 to 6.21)

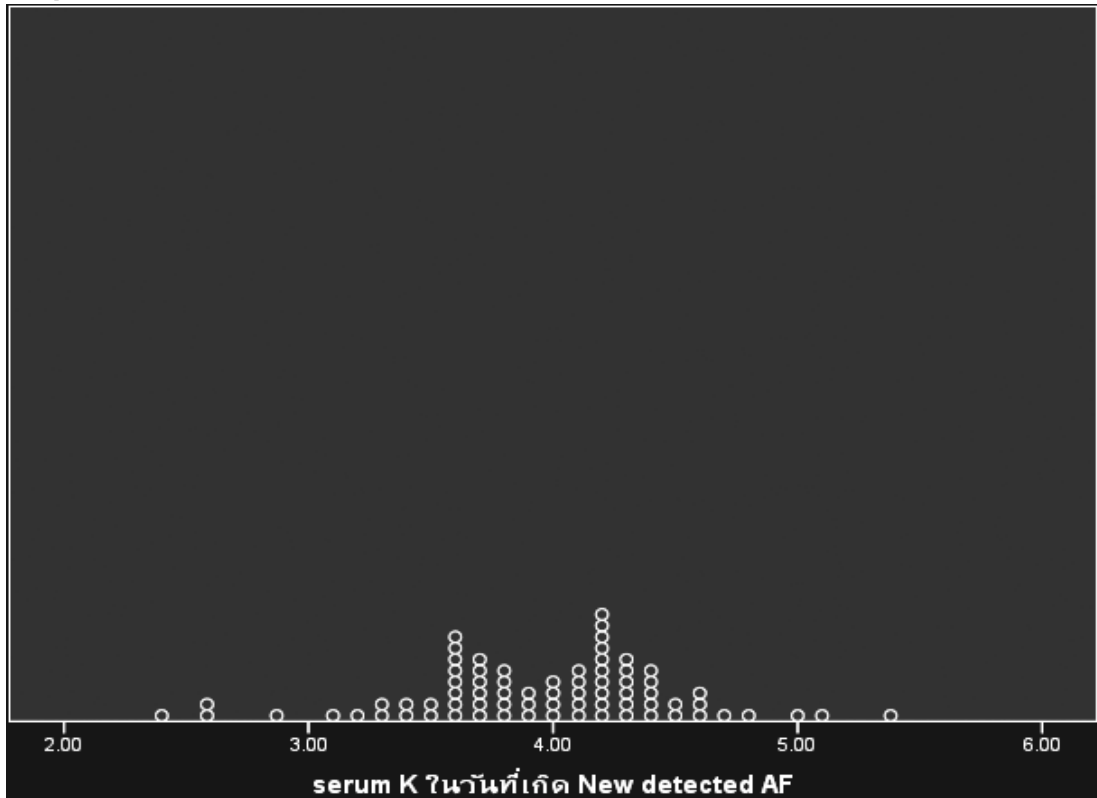
แผนภูมิที่ 3. แสดงอุบัติการณ์การเกิด post-CVTS AF ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์



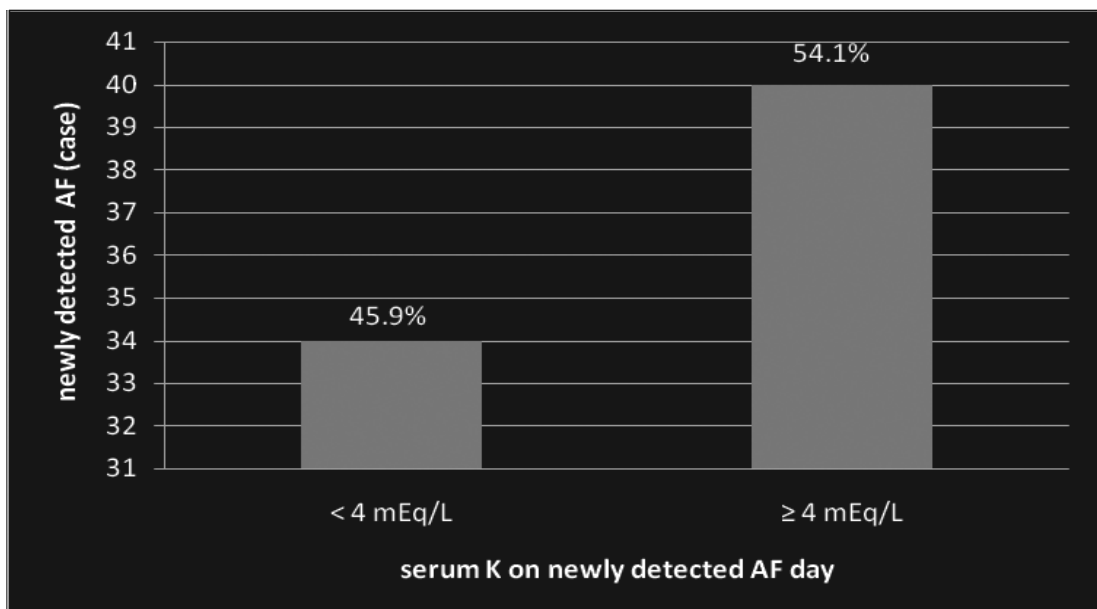
แผนภูมิที่ 4 แสดงจำนวนผู้ป่วยตามวันหลังผ่าตัด CVTS ที่เกิด newly detected AF



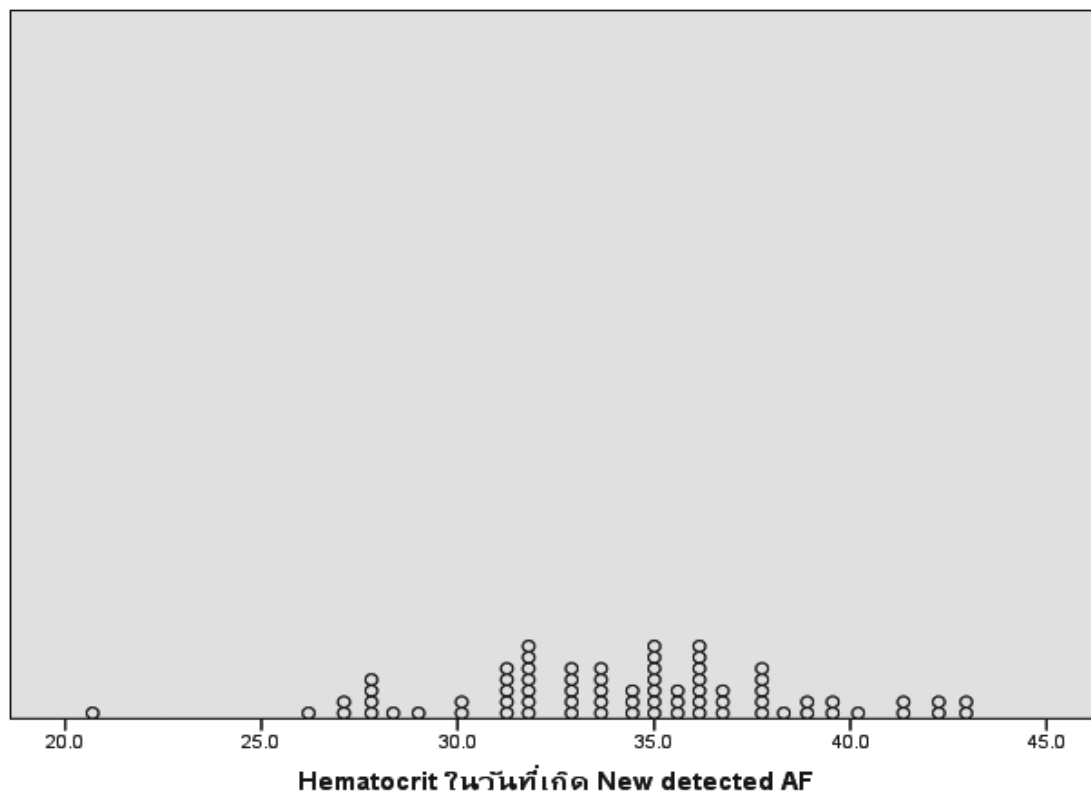
แผนภูมิที่ 5. แสดงค่าโปแตสเซียมในเลือด ในวันที่เกิด newly detected AF หลังผ่าตัด CVTS



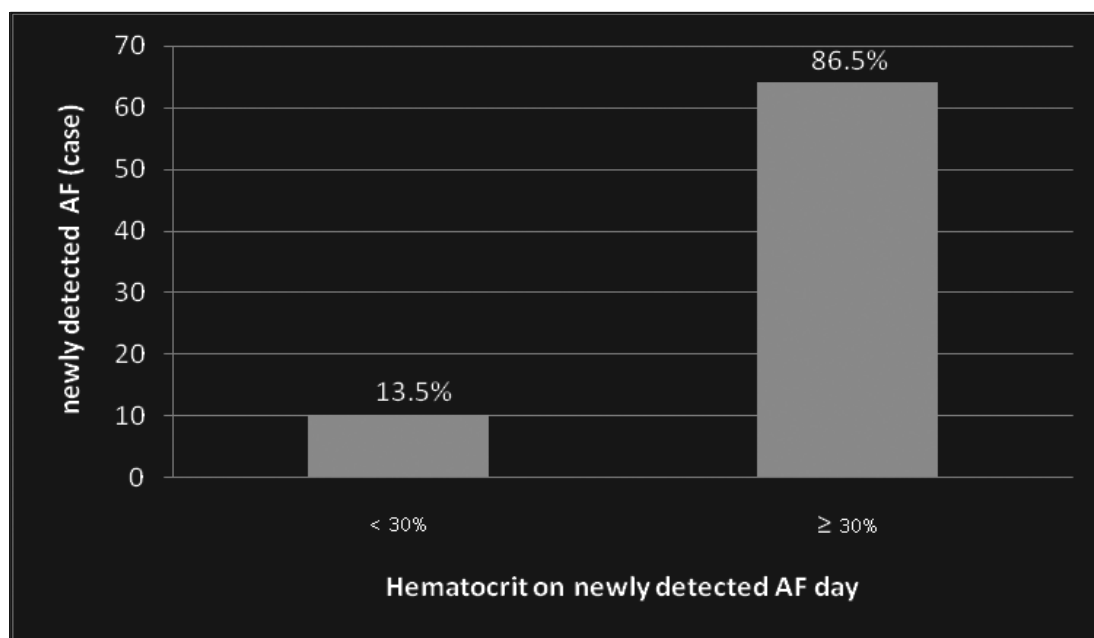
แผนภูมิที่ 6. แสดงจำนวนผู้ป่วยเทียบกับ ระหว่างกลุ่มที่มีค่าโปแตสเซียมในเลือดน้อยกว่า 4 mEq/L เทียบกับกลุ่มที่มีค่าโปแตสเซียมมากกว่า 4 mEq/L ขึ้นไป ในวันที่เกิด newly detected AF หลังผ่าตัด CVTS



แผนภูมิที่ 7. แสดงค่า Hematocrit ในวันที่เกิด newly detected AF หลังผ่าตัด CVTS



แผนภูมิที่ 8. แสดงจำนวนผู้ป่วยเทียบกับระหว่างกลุ่มที่มีค่า Hematocrit น้อยกว่า 30% เทียบกับกลุ่มที่มีค่า Hematocrit ตั้งแต่ 30% ขึ้นไป ในวันที่เกิด newly detected AF หลังผ่าตัด CVTS



- ความเข้มข้นของเลือดก่อนผ่าตัด (hematocrit) ($P = 0.001$; OR, 0.93; 95% CI, 0.89 to 0.97)

ในทางตรงข้าม เมื่อนำเพศของผู้ป่วย BMI ตำแหน่งหลอดเลือดหัวใจที่ตีบ (left anterior descending artery stenosis, left circumflex artery stenosis, right coronary artery stenosis) ประวัติของโรคหลอดเลือดสมองหรือ TIA ค่าโปแตสเซียมในเลือดก่อนผ่าตัด จำแนกตามการเกิด post-CVTS AF พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 9 และตารางที่ 10)

2. ยาที่ผู้ป่วยใช้ก่อนผ่าตัด

จากการวิเคราะห์ข้อมูล พบว่ายาที่ผู้ป่วยใช้ก่อนผ่าตัดที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด post-CVTS AF อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ได้แก่

- ACEI or ARB (41.2% vs. 23.3%; $P = 0.001$; OR, 2.31; 95% CI, 1.41 to 3.78)

- Diuretic (furosemide, HCTZ) (53.5% vs. 29.6%; OR, 2.74; 95% CI, 1.70 to 4.40)

- Digoxin (18.4% vs. 5.3%; $P < 0.001$; OR, 4.00; 95% CI, 1.85 to 8.65)

- Amiodarone (9.6% vs. 1.9%; $P = 0.002$; OR, 5.39; 95% CI, 1.68 to 17.36)

ในทางตรงข้าม พบว่ายา beta-blocker, nondihydropyridine calcium channel blocker (verapamil หรือ diltiazem), statin ที่ผู้ป่วยใช้ก่อนผ่าตัด จำแนกตามการเกิด post-CVTS AF พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 11)

3. ปัจจัยด้านการผ่าตัด

จากการวิเคราะห์ข้อมูล พบว่าปัจจัยด้านการผ่าตัดที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด post-CVTS AF อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ได้แก่

- ความเร่งด่วนของการผ่าตัด ($P = 0.023$; OR, 2.22; 95% CI, 1.10 to 4.47)

- การเกิด AF ในระหว่างผ่าตัด (36% vs. 1.9%; $P < 0.001$; OR, 28.36; 95% CI, 9.82 to 81.95)

- การใช้เครื่อง cardiopulmonary bypass (68.4% vs. 42.2%; $P < 0.001$; OR, 2.96; 95% CI, 1.83 to 4.80)

- ระยะเวลาที่ใช้เครื่อง cardiopulmonary bypass (นาที) ($P = 0.006$; OR, 1.01; 95% CI, 1.00 to 1.01)

- ระยะเวลาการผ่าตัด (นาที) ($P < 0.001$; OR, 1.00; 95% CI, 1.00 to 1.01)

ในทางตรงข้าม พบว่า anesthetic type (general anesthesia และ local anesthesia) จำแนกตามการเกิด post-CVTS AF พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 12 และ 13)

4. ปัจจัยหลังการผ่าตัด

จากการวิเคราะห์ข้อมูล พบว่าปัจจัยหลังการผ่าตัดที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด post-CVTS AF อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) (ตารางที่ 14 และ 15) ได้แก่

- Postoperative inotrope (dopamine, dobutamine, adrenaline) (57% vs. 23.8%; $P < 0.001$; OR, 4.25; 95% CI, 2.60 to 6.94)

- ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล ($P = 0.013$; OR, 1.01; 95% CI, 1.00 to 1.02)

เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยทางด้านผู้ป่วย ยาที่ใช้ก่อนผ่าตัด ปัจจัยด้านการผ่าตัด และปัจจัยหลังการผ่าตัด กับการเกิด post-CVTS AF โดยใช้ multivariate logistic regression modeling (ตารางที่ 16) พบว่า ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ซึ่งเป็น independent predictor ต่อการเกิด post-CVTS AF ได้แก่ อายุ การมี

ตารางที่ 9. แสดงความสัมพันธ์ของปัจจัยทางด้านผู้ป่วยกับการเกิด post-CVTS AF (ข้อมูลเชิงลักษณะ)

Patient factor	Post-CVTS AF	No post-CVTS AF	OR (95%CI)	P value
Gender				
- female	46 (40.4%)	77 (37.4%)	1	
- male	68 (59.6%)	129 (62.6%)	1.13 (0.71-1.81)	0.601
History of chronic AF	43 (37.7%)	8 (3.9%)	14.99 (6.72-33.42)	<0.001
History of coronary artery disease	63 (55.3%)	77 (37.4%)	2.07 (1.30-3.29)	0.002
History of last coronary angiography				
- LAD stenosis (97)	43 (95.6%)	54 (91.5%)	2.00 (0.37-10.77)	0.695
- LCX stenosis (87)	40 (88.9%)	47 (79.7%)	2.04 (0.66-6.29)	0.207
- RCA stenosis (86)	36 (80%)	50 (84.7%)	0.72 (0.26-2.00)	0.526
Underlying disease				
- Renal insufficiency (Cr >2 mg/dl)	14 (12.3%)	5 (2.4%)	5.63 (1.97-16.07)	<0.001
- DM	41 (36%)	48 (23.3%)	1.85 (1.12-3.05)	0.015
- HT	89 (78.1%)	108 (52.4%)	3.23 (1.91-5.44)	<0.001
- DLP	63 (55.3%)	83 (40.3%)	1.81 (1.15-2.91)	0.010
- Stroke or TIA	8 (7%)	8 (3.0%)	1.87 (0.68-5.12)	0.218
- Vulvular heart disease, ASD, VSD	49 (43%)	53 (25.7%)	2.18 (1.34-3.53)	0.002
- History of heart failure	33 (28.9%)	22 (10.7%)	3.41 (1.87-6.21)	<0.001
Pre-operative serum K				
< 4 mEq/L	33 (28.9%)	66 (32%)		
≥ 4 mEq/L	81 (71.1%)	140 (68%)	1.16 (0.70-1.91)	0.567
Pre-operative hematocrit				
< 30%	14 (12.3%)	16 (7.8%)		
≥ 30%	100 (87.7%)	190 (92.2%)	0.60 (0.28-1.28)	0.185

ตารางที่ 10. แสดงความสัมพันธ์ของปัจจัยทางด้านผู้ป่วยกับการเกิด post-CVTS AF (ข้อมูลต่อเนื่อง)

Patient factor	Post-CVTS AF Mean (SD) Median (range)	No post-CVTS AF Mean (SD) Median (range)	Crude OR (95% CI)	P value
Age	63.49 (13.79) 66 (18-88)	53.34 (18.51) 55 (16-90)	1.04 (1.02-1.05)	<0.001
BMI	23.90 (5.40) 23.05 (15.42-42.18)	22.61 (3.94) 22.44 (13.30-35.09)	1.06 (1.01-1.12)	0.017
Pre-operative serum K	4.16 (0.49) 4.10 (2.80-5.40)	4.17 (0.50) 4.20 (2.90-6.90)	0.95 (0.60-1.52)	0.84
Pre-operative Hct	35.79 (5.53) 35.75 (15-49)	38.14 (36.79) 38.05 (24.4-61)	0.93 (0.89-0.97)	0.001

ตารางที่ 11. แสดงความสัมพันธ์ของยาที่ผู้ป่วยใช้ก่อนผ่าตัดกับการเกิด post-CVTS AF (ข้อมูลเชิงลักษณะ)

Pre-operative medication	Post-CVTS AF	No post-CVTS AF	OR (95%CI)	P value
Beta-blocker	36 (31.6%)	52 (25.2%)	1.37 (0.83–2.26)	0.224
ACEI or ARB	47 (41.2%)	48 (23.3%)	2.31 (1.41–3.78)	0.001
Verapamil or diltiazem	6 (5.3%)	7 (3.4%)	1.58 (0.52–4.82)	0.42
Diuretics (furosemide, HCTZ)	61 (53.5%)	61 (29.6%)	2.74 (1.70–4.40)	< 0.001
Digoxin	21 (18.4%)	11 (5.3%)	4.00 (1.85–8.65)	< 0.001
Amiodarone	11 (9.6%)	4 (1.9%)	5.39 (1.68–17.36)	0.002
Statin	55 (48.2%)	79 (38.3%)	1.50 (0.94–2.38)	0.086

ตารางที่ 12. แสดงความสัมพันธ์ของปัจจัยด้านการผ่าตัด กับการเกิด post-CVTS AF (ข้อมูลเชิงลักษณะ)

Operative factor	Post-CVTS AF	No post-CVTS AF	OR (95%CI)	P value
ความเร่งด่วนของการผ่าตัด				
–Elective	95 (83.3%)	189 (91.7%)	1	
–Emergency	19 (16.7%)	17 (8.3%)	2.22 (1.10–4.47)	0.023
Anesthetic type				
–GA (306)	112 (98.2%)	194 (94.2%)	1	
–LA (14)	2 (1.8%)	12 (5.8%)	0.29 (0.06–1.31)	0.088
Intraoperative AF	41 (36%)	4 (1.9%)	28.36 (9.82–81.95)	< 0.001
Use CPB	78 (68.4%)	87 (42.2%)	2.96 (1.83–4.80)	< 0.001

ตารางที่ 13. แสดงความสัมพันธ์ของปัจจัยด้านการผ่าตัด กับการเกิด post-CVTS AF (ข้อมูลต่อเนื่อง)

Operative factor	Post-CVTS AF Mean (SD) Median (range)	No post-CVTS AF Mean (SD) Median (range)	Crude OR (95% CI)	P value
Operative time (นาที)	233.38 (157.90) 216.50 (15–1090)	165.45 (145.46) 149 (5–1600)	1.00 (1.00–1.01)	< 0.001
CPB time (นาที)	136.24 (69.07) 118.50 (40–363)	108.39 (52.11) 96 (34–316)	1.01 (1.00–1.01)	0.006

ตารางที่ 14. แสดงความสัมพันธ์ของปัจจัยหลังการผ่าตัด กับการเกิด post-CVTS AF (ข้อมูลเชิงลักษณะ)

Post-operative factor	Post-CVTS AF	No post-CVTS AF	OR (95%CI)	P value
Postoperative inotrope (dopamine, dobutamine, adrenaline)	65 (57%)	49 (23.8%)	4.25 (2.60–6.94)	< 0.001

ตารางที่ 15. แสดงความสัมพันธ์ของปัจจัยหลังการผ่าตัด กับ การเกิด post-CVTS AF (ข้อมูลต่อเนื่อง)

Post-operative factor	Post-CVTS AF Mean (SD) Median (range)	No post-CVTS AF Mean (SD) Median (range)	Crude OR (95% CI)	P value
Length of stay	28.59 (26.10) 20 (3-117)	19.75 (29.35) 10 (1-239)	1.01 (1.00-1.02)	0.013

ตารางที่ 16. แสดงความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆ กับ การเกิด post-CVTS AF โดยใช้ multivariate logistic regression modeling

Variable	Adjusted OR (95% CI)	P value
Age	1.08 (1.04-1.12)	< 0.001
History of chronic AF	22.30 (4.44-111.88)	< 0.001
History of coronary artery disease	0.18 (0.06-0.53)	0.002
Renal insufficiency	4.76 (0.79-28.54)	0.088
Pre-operative ACEI /ARB	2.51 (1.15-5.49)	0.021
Operative time	1.004 (1.000-1.008)	0.057

ประวัติ chronic AF มาก่อน การมีประวัติโรคหลอดเลือดหัวใจ การใช้ยา ACEI/ARB ก่อนผ่าตัด ส่วน operative time มีแนวโน้มที่จะเป็นปัจจัยส่งเสริมการเกิด post-CVTS AF

อภิปรายผลการวิจัย

จากการศึกษาอัตราการเกิด post-CVTS AF ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบว่ามีการเกิด AF ภายใน 7 วันหลังผ่าตัด CVTS จำนวน 114 รายจากจำนวนทั้งหมด 320 รายของการผ่าตัด (แบ่งเป็น newly detected AF 72 ราย ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 63.2 และเป็น chronic AF 42 ราย ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 36.8) คิดเป็นอุบัติการณ์การเกิด post-CVTS AF ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์โดยรวม เท่ากับร้อยละ 35.6 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาส่วนใหญ่ในต่างประเทศที่พบอุบัติการณ์การเกิด post-CVTS AF ตั้งแต่ร้อยละ 10-65 ทั้งนี้ขึ้นกับหลายปัจจัย ได้แก่ ชนิดการผ่าตัด patient demographics, criteria ที่ใช้ในการวินิจฉัย และวิธีของ ECG monitoring ที่ใช้^{2,3,7,8,11} อย่างไรก็ตาม แสดงว่าปัจจัยด้านเชื้อชาติไม่น่ามีผลต่อการเกิด post-

CVTS AF

อย่างไรก็ตาม อุบัติการณ์ของ post-CVTS AF ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์อาจสูงกว่านี้ แต่เนื่องจากการศึกษานี้มีข้อจำกัดที่เป็นการศึกษาวิจัยแบบย้อนหลัง โดยทำการศึกษาจากเวชระเบียนผู้ป่วยใน ซึ่งอาจมีการบันทึกข้อมูลบางส่วนไม่ครบถ้วน ทำให้ข้อมูลบางส่วนขาดหาย รวมถึงผู้ป่วยบางรายอาจเกิด post-CVTS AF หลังจากการ monitor สิ้นสุดลงโดยไม่มีอาการใจสั่น ทำให้อุบัติการณ์ของ post-CVTS AF ที่ได้จากการศึกษานี้อาจต่ำกว่าความเป็นจริงได้

จากการศึกษายังพบว่า เมื่อพิจารณาเฉพาะผู้ป่วยที่เกิด newly detected AF หลังผ่าตัด CVTS ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ส่วนใหญ่เกิด AF ขึ้นในวันที่ 1-3 หลังการผ่าตัด CVTS โดยพบมากที่สุดในวันที่ 2 หลังการผ่าตัด (ร้อยละ 24.3) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในต่างประเทศที่มักเกิด AF ในวันที่ 2-3 หลังผ่าตัด⁶ โดยอาจอธิบายได้จากการศึกษาของ Bruins et al.¹⁶ ที่พบว่า biphasic activation ของ complement system (CRP และ complement-

CRP complexes) จะมีระดับสูงสุดหลังผ่าตัดวันที่ 2-3 และจากการศึกษาของ Abdelhadi RH, et al.¹⁷ พบว่าจำนวนเม็ดเลือดขาวก็เป็น independent predictor ของ post-CVTS AF ซึ่งจะมี peak levels หลังผ่าตัดวันที่ 2 การอักเสบจะเปลี่ยน atrial conduction และ setting the stage for reentry ส่งผลให้ผู้ป่วยเกิด AF ได้ง่ายขึ้น ซึ่งการศึกษาของเราเป็นการศึกษาย้อนหลังจึงไม่ได้วัด inflammatory marker ดังกล่าว แต่ได้ศึกษาถึงปัจจัยกระตุ้นที่เป็น non-inflammatory ที่พบได้บ่อยในช่วงหลังผ่าตัด ได้แก่ ค่าโปแตสเซียมในเลือด และค่าความเข้มข้นของเลือด โดยพบว่าในวันที่เกิด newly detected AF ในช่วงหลังผ่าตัด CVTS ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีค่าโปแตสเซียมในเลือดไม่ต่ำกว่า 4 mEq/L (ร้อยละ 54.1) และค่าความเข้มข้นของเลือดไม่ต่ำกว่า 30% (ร้อยละ 86.5) ซึ่งบ่งว่าปัจจัยนี้ไม่สำคัญเท่า inflammatory mechanism

เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่างๆ กับการเกิด post-CVTS AF ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ด้วย multivariate logistic regression modeling พบว่า independent predictor ($P < 0.05$) ต่อการเกิด post-CVTS AF ได้แก่ อายุ การมีประวัติ chronic AF มาก่อน การมีประวัติโรคหลอดเลือดหัวใจ การใช้ยา ACEI/ARB ก่อนผ่าตัด

จากการศึกษานี้พบว่า ในกลุ่มที่เกิด post-CVTS AF มีอายุเฉลี่ยสูงกว่ากลุ่มที่ไม่เกิด post-CVTS AF และอัตราการเกิด post-CVTS AF สัมพันธ์กับอายุที่มากขึ้น โดยอุบัติการณ์การเกิด post-CVTS AF พบน้อยที่สุดใน ช่วงอายุน้อยกว่า 40 ปี (ร้อยละ 3.5) และเพิ่มสูงขึ้นหลังอายุ 40 ปีขึ้นไป โดยพบมากที่สุดในช่วงอายุ 61-70 ปี (ร้อยละ 31.6) รองลงมาคือ ช่วงอายุ 71-80 ปี (ร้อยละ 22.8) ซึ่งเหมือนกับการศึกษาในต่างประเทศ^{1,3,6,11} อย่างไรก็ตามอุบัติการณ์การเกิด AF ในกลุ่มประชากรทั่วไปก็พบ

มากขึ้นตามอายุเช่นกัน ที่เป็นเช่นนี้อาจอธิบายได้จากการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างของหัวใจห้องบนเมื่ออายุมากขึ้น เช่น การเปลี่ยนแปลงของ atrial connective tissue, dilation และ nonuniform anisotropic conduction ซึ่งสามารถเป็น substrate ต่อการเกิด AF ได้^{3,4}

การมีประวัติ chronic AF มาก่อนก็มีความสัมพันธ์กับการเกิด post-CVTS AF ที่มากขึ้นในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาส่วนใหญ่ในต่างประเทศที่ว่า chronic AF เป็นหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงของการเกิด post-CVTS AF^{3,4,5,6,7,11} แสดงว่าในผู้ป่วยที่เป็น chronic AF น่าจะมีความผิดปกติทางโครงสร้างของหัวใจห้องบนอยู่แล้ว ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ atrial substrate รวมถึงการรักษาหลักส่วนใหญ่ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ก็มุ่งเน้นในด้านการควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจ (heart rate) มากกว่า

การมีประวัติโรคหลอดเลือดหัวใจสัมพันธ์กับการเกิด post-CVTS AF ที่มากขึ้นในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในต่างประเทศทั้งนี้อาจอธิบายจากภาวะขาดเลือดของหัวใจห้องบนที่มีอยู่เดิมแล้ว ซึ่งอาจส่งผลให้มีการเปลี่ยนแปลงของ atrial architecture และ structure ร่วมกับผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจ มักมีปัจจัยเสี่ยงอื่นที่ทำให้เกิด aortic atherosclerosis และ left ventricular hypertrophy ร่วมด้วย จึงทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด AF มากขึ้น^{2,3,4,10} นอกจากนี้บางการศึกษาในต่างประเทศพบว่า right coronary artery (RCA) stenosis เป็นหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิด post-CVTS AF^{3,4,5} แต่จากการศึกษานี้พบว่า จำนวนผู้ป่วยที่มี RCA stenosis ระหว่างกลุ่มที่เกิด post-CVTS AF เทียบกับกลุ่มที่ไม่เกิด post-CVTS AF ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P=0.53$) แสดงว่าการเกิด post-CVTS AF อาจไม่อธิบายด้วย RCA stenosis อย่างเดียว แต่อาจมีภาวะ diffuse atherosclerosis ร่วม

ด้วย อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้มีประชากรเพียงร้อยละ 49 ที่ได้ทำ coronary angiography เพื่อดูตำแหน่งหลอดเลือดหัวใจที่ตีบ ดังนั้นจึงยังไม่อาจแสดงให้เห็นความสัมพันธ์ระหว่าง RCA stenosis กับการเกิด post-CVTS AF ได้ชัดเจน

ในทางตรงกันข้ามจากการศึกษานี้พบว่า การทานยา ACEI / ARB ก่อนผ่าตัดมีความสัมพันธ์กับการเกิด post-CVTS AF ที่มากขึ้น ซึ่งต่างจากข้อมูลที่ได้จากการศึกษาในต่างประเทศที่พบว่า การได้รับยา ACEI/ARB ก่อนผ่าตัดสามารถลดการเกิด post-CVTS AF ได้^{3,4,5} ทั้งนี้อาจอธิบายได้จาก ในการศึกษาประชากรกลุ่มที่เกิด post-CVTS AF มีอายุมากกว่า มีประวัติ chronic AF ประวัติโรคหลอดเลือดหัวใจ ประวัติโรคหัวใจล้มเหลว และโรคประจำตัวต่างๆ มากกว่า เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่เกิด post-CVTS AF จึงจำเป็นต้องได้รับยา ACEI/ARB ก่อนหน้าที่จะผ่าตัด ซึ่งสิ่งต่างๆ เหล่านี้เป็นปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิด post-CVTS AF อยู่แล้ว นอกจากนี้ชนิดและขนาดของยา ACEI/ARB ที่ใช้ในการศึกษานี้อาจแตกต่างกับการศึกษาในต่างประเทศ อย่างไรก็ตามเนื่องจากการศึกษานี้มีข้อจำกัดคือ เป็นการศึกษาย้อนหลังที่มุ่งเน้นหาอุบัติการณ์ของการเกิด post-CVTS AF เป็นหลัก จึงทำให้ลักษณะพื้นฐานของประชากร (baseline characteristic) ในกลุ่มที่เกิด post-CVTS AF แตกต่างกับกลุ่มที่ไม่เกิด post-CVTS AF ซึ่งอาจส่งผลต่อการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆ กับการเกิด post-CVTS AF ได้

สรุปผลการศึกษา

จากการศึกษาผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปี ที่ได้รับการผ่าตัด CVTS ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ 1 เมษายน ถึง 31 สิงหาคม 2551 รวมระยะเวลา 5 เดือน พบว่าอุบัติการณ์การเกิด post-CVTS AF ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เท่ากับร้อยละ 35.6 ซึ่งใกล้เคียงกับอุบัติการณ์ในต่างประเทศ โดยในผู้ป่วย

กลุ่มที่เกิด post-CVTS AF ส่วนใหญ่เป็น newly detected AF (ร้อยละ 63.2) ซึ่งเมื่อพิจารณาเฉพาะผู้ป่วยในกลุ่มที่เกิด newly detected AF พบว่าส่วนใหญ่ AF เกิดขึ้นในวันที่ 1-3 หลังการผ่าตัด CVTS โดยพบมากที่สุดในวันที่ 2 หลังการผ่าตัด และผู้ป่วยส่วนใหญ่มีค่าโพแทสเซียมในเลือดไม่ต่ำกว่า 4 mEq/L และค่าความเข้มข้นของเลือดไม่ต่ำกว่า 30% ในวันที่ AF

ส่วน independent predictor ที่สัมพันธ์กับการเกิด post-CVTS AF ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ได้แก่ อายุที่มากขึ้น การมีประวัติ chronic AF การมีประวัติโรคหลอดเลือดหัวใจ การใช้ยา ACEI/ARB ก่อนผ่าตัด อย่างไรก็ตาม เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลังที่มุ่งเน้นหาอุบัติการณ์ของ post-CVTS AF เป็นหลัก จึงทำให้ลักษณะพื้นฐานของประชากร (baseline characteristic) ทั้ง 2 กลุ่มแตกต่างกัน ซึ่งอาจส่งผลต่อการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆ กับการเกิด post-CVTS AF ได้

จากข้อมูลการศึกษาในต่างประเทศ^{3,4,5} พบว่าการรักษาที่สามารถป้องกันการเกิด post-CVTS AF ได้แก่ การให้ β -blocker, ACEI, calcium channel blockers, amiodarone, sotalol, potassium supplementation, intravenous magnesium, NSAIDs และ atrial pacing ก่อนผ่าตัด ซึ่งในอนาคตควรมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมในประเทศไทย เพื่อหาแนวทางในการป้องกันหรือลดความเสี่ยงของการเกิด post-CVTS AF โดยเฉพาะในผู้ป่วยกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง เพื่อให้ได้ข้อมูลการศึกษาที่ครบถ้วนขึ้น เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการป้องกันอันส่งผลให้สามารถลดภาวะแทรกซ้อนที่จะเกิดตามมาได้

จากการศึกษานี้ยังพบว่า ในกลุ่มที่เกิด post-CVTS AF มีแนวโน้มของการมีระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลที่นานกว่ากลุ่มที่ไม่เกิด post-CVTS AF ข้อเสนอแนะด้านงานวิจัย

ควรมีการศึกษาเชิงวิเคราะห์เพิ่มเติมจากการศึกษา นี้ ได้แก่

1. การศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้า (prospective study) ในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิด post-CVTS AF เพื่อดู natural history เช่น การกลับมาเป็น normal sinus หรือกลายเป็น permanent AF และหาอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะแทรกซ้อนทั้งในระยะสั้นและระยะยาวที่ตามมา เช่น การเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน โรคหัวใจล้มเหลว และการเสียชีวิต เป็นต้น
2. การศึกษาถึงวิธีป้องกันการเกิด post-CVTS AF โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มเสี่ยงสูงทั้งโดยวิธีที่ใส่ยาและวิธีที่ไม่ใส่ยา

เอกสารอ้างอิง

1. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). JACC 2006;48:854-906.
2. Mayson SE, Greenspon AJ, et al. The Changing Face of Postoperative Atrial Fibrillation Prevention: A Review of Current Medical Therapy. Cardiology in Review 2007;15: 231-241.
3. Hogue CW, Creswell LL, et al. Epidemiology, Mechanisms, and Risks: American College of Chest Physicians Guidelines for the Prevention and Management of Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. CHEST 2005;128:9S-16S.
4. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, et al. A Multicenter Risk Index for Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. JAMA 2004;291:1720-1729.
5. Shrivastava R, et al. Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: Does Prophylactic Therapy Decrease Adverse Outcomes Associated With Atrial Fibrillation. Journal of Intensive Care Medicine 2008;000:1-8.
6. Baker WL, White CM. Post-Cardiothoracic Surgery Atrial Fibrillation: A Review of Preventive Strategies. Ann Pharmacother 2007;41:587-98.
7. Jongnarangsin K, Oral H. Postoperative Atrial Fibrillation. Med Clin N Am 2008;92:87-99.
8. Amar D. Prevention and Management of Perioperative Arrhythmias in the Thoracic Surgical Population. Anesthesiology Clin 2008;26:325-335.
9. Park B, Zhang H, Rusch VW, et al. Video-assisted thoracic surgery does not reduce the incidence of postoperative atrial fibrillation following pulmonary lobectomy. J Thorac Cardiovasc Surg 2007;133:775-9.
10. Amar D. Perioperative atrial tachyarrhythmias. Anesthesiology 2002;97:1618-23.
11. Podgoreanu MV, Mathew JP. Prophylaxis Against Postoperative Atrial Fibrillation: Current Progress and Future Directions. JAMA 2005;294(24):3140-3142.
12. Moe GK. A conceptual model of atrial fibrillation. J Electrocardiol 1968;1:145-6.
13. Hogue CW, et al. RR interval dynamics before atrial fibrillation in patients after coronary artery bypass graft surgery. Circulation 1998;98:429-34.
14. Ravelli F, Allesie M. Effects of atrial dilatation on refractory period and vulnerability to atrial fibrillation in the isolated Langendorff-perfused rabbit heart. Circulation 1997;96:1686-95.
15. Deroubaix E, Folliquet T, Rucker-Martin C, et al. Moderate and chronic hemodynamic overload of sheep atria induces reversible cellular electrophysiologic abnormalities and atrial vulnerability. J Am Coll Cardiol 2004;44:1918-26.
16. Bruins P, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. Circulation 1997;96:3542-8.
17. Abdelhadi RH, et al. Relation of an exaggerated rise in white blood cells after coronary bypass or cardiac valve surgery to development of atrial fibrillation postoperatively. Am J Cardiol 2004;93:1176-8.
18. Mitchell LB, Exner DV, Wyse DG, et al. Prophylactic oral amiodarone for the prevention of arrhythmias that begin early after revascularization, valve replacement, or repair: PAPABEAR: a randomized controlled trial. JAMA. 2005;294:3093-3100.
19. Ducceschi V, D'Andrea A, et al. Perioperative clinical predictors of atria fibrillation occurrence following coronary artery surgery. European Journal of Cardio-thoracic Surgery 1999;16:435-39.

ภาคผนวก

แบบฟอร์มบันทึกข้อมูล

Incidence and Risk Factors of Postoperative Atrial fibrillation in Post Cardiovascular Thoracic Surgery at King Chulalongkorn Memorial Hospital

I. PATIENT DATA

1. AN.....
2. HN.....
3. Gender
 - 1 = male
 - 2 = female
4. Age =yr
5. BMI.....kg/m²
6. History of chronic AF (paroxysmal, persistent, permanent)
 - 1 = No
 - 2 = Yes
7. History of coronary artery disease
 - 1 = No
 - 2 = Yes
8. History of CAG (last result)
 - 1 = never
 - 2 = SVD
 - 3 = DVD
 - 4 = TVD
 - 5 = Insignificant CAD
 - 6 = S/P CABG, PCI, stent
9. Culprit vessel
 - 1 = LAD
 - 2 = LCX
 - 3 = RCA

Associated conditions: Patient has a history of the following (1 = No 2 = yes)

10. COPD
11. Renal Insufficiency (Preop creatinines ≥ 2)
12. DM
13. Hypertension
14. Dyslipidemia
16. History of stroke and/or TIA
17. Valvular heart disease/ ASD/ VSD/ PDA
18. History of Heart Failure
19. Other, please specify.....
20. Serum K⁺ (pre-operative).....
21. Hematocrit (pre-operative).....

II PRE-OPERATIVE MEDICATION (1 =No 2 =yes)

22. Preoperative β -blocker
23. ACEI/ARB
24. Nondihydropyridine CCB (verapamil, diltiazem)
25. Diuretics (furosemide, HCTZ, aldactone)
26. Digoxin
27. Amiodarone
28. HMG- CoA reductase inhibitors (Statin)

III. SURGICAL DATA

29. Urgency of surgery
 - 1 =Elective
 - 2 =Emergency

Type of operation

30. cardiac Sx
 - 1 = None
 - 2 = CABG
 - 3 = Valvuloplasty: AV/ MV Repair, TV annuloplasty (devega TVA), repair ASD/VSD, infundibulectomy
 - 4 = Replacement of heart valve: AVR/ MVR
 - 5 = Revision of vulvular replacement/repair
 - 6 = Total correction of TOF
 - 7 = Operation on pericardium (Pericardiectomy, Pericardial window operation)
 - 8 = Endomyocardial Biopsy (EMB)
 - 9 = Pacemaker Implantation
 - 10 = Other operation of cardiac surgery
 - 11 = Combine CABG + heart valve Sx (valvuloplasty/ replace ofheart valve/ revision of valve)
31. Thoracic surgery
 - 1 = None
 - 2 = Bronchoscope, Insertion of tracheobronchial stent, tracheostomy
 - 3 = Excision of lung and bronchus (thoracotomy)
 - 4 = Excision of lung and bronchus (VATS)
 - 5 = Decortication

- 6 = Thymectomy
- 7 = Other thoracic operation

32. Vascular surgery

- 1 = None
- 2 = Aneurysmectomy, graft replacement
- 3 = Embolectomy
- 4 = Carotid endarterectomy
- 5 = Other operations on vessel

33. Miscellaneous

- 1 = None
- 2 = Debridement
- 3 = Resternotomy with stop bleeding
- 4 = Port A Cath insertion
- 5 = Thyroidectomy
- 6 = Other operation (not specify)

34. Anesthetic type

- 1 = General anesthesia
- 2 = local anesthesia

35. Operative time =.....min

36. Blood loss =.....min

37. Cardiopulmonary bypass (CPB).....min

38. Intraoperative arrhythmia please specify.....(0 = no arrhythmia)

IV. POSTOPERATIVE DATA

39. Postoperative AF

- 1 = No
- 2 = Yes, Newly detected AF
- 3 = Yes, Chronic AF (paroxysmal, persistent, permanent)

40. Postoperative inotrope (Dopamine, Dobutamine, Adrenaline)

- 1 = No
- 2 = yes

41. LOS =.....days

42. In case of newly detected AF: on post-operative day.....

43. In case of newly detected AF: Hct =.....on the day that AF happened

44. In case of newly detected AF: serum K =.....on the day that AF happened

Topic review

สาเหตุของอาการปวดศีรษะและลักษณะปวดทางคลินิก ความรุนแรงและความพิการของผู้ป่วยโรคศีรษะที่ไม่พบพยาธิสภาพในโพรงกะโหลกศีรษะที่คลินิกเฉพาะทางโรคปวดศีรษะ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

*สมหวัง อำนวยกิตติกุล

**ธนินทร์ อัสววิเชียรจินดา

บทคัดย่อ

ความสำคัญและที่มา

ปวดศีรษะเป็นอาการนำที่สำคัญและพบได้บ่อยที่แผนกผู้ป่วยนอก ส่วนใหญ่อาการปวดศีรษะเกิดจากไม่มีพยาธิสภาพในโพรงกะโหลกศีรษะ (primary headache) และได้รับการรักษาโดยแพทย์สาขาต่างๆ เช่น แพทย์เวชศาสตร์ทั่วไป อายุรแพทย์ทั่วไป จิตแพทย์ และแพทย์เฉพาะทางระบบประสาท ผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยไม่ตอบสนองต่อการรักษา ทำให้ความถี่อาการปวดศีรษะบ่อยขึ้นและรุนแรงขึ้น สาเหตุสำคัญหนึ่งที่ทำให้ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ได้แก่ การวินิจฉัยและ/หรือการรักษาที่ไม่เหมาะสม ทำให้มีการจัดตั้งคลินิกเฉพาะทางโรคปวดศีรษะขึ้น ในประเทศไทยปัจจุบันมีคลินิกเฉพาะทางโรคปวดศีรษะอยู่ 2 แห่ง ได้แก่ ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ สำหรับข้อมูลเรื่องโรคปวดศีรษะในประเทศไทยปัจจุบันมีเพียง 2 การศึกษาเท่านั้นที่ได้ตีพิมพ์ลงในวารสารทางการแพทย์ระดับนานาชาติ เรื่องแรกเป็นการศึกษาลักษณะทางคลินิกของโรคปวดศีรษะชนิดต่างๆที่แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และเรื่องความชุกและลักษณะทางคลินิกของโรคปวดศีรษะเรื้อรัง (chronic daily headache) ที่คลินิกเฉพาะทางโรคปวดศีรษะ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

วัตถุประสงค์

เพื่อหาสาเหตุของอาการปวดศีรษะและลักษณะอาการทางคลินิก ความรุนแรง และความพิการของโรคปวดศีรษะที่ไม่พบพยาธิสภาพในโพรงกะโหลกศีรษะ (primary headache) ที่คลินิกเฉพาะทางโรคปวดศีรษะ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

* แพทย์ประจำบ้าน

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ระเบียบวิธีการวิจัย

คลินิกโรคปวดศีรษะ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตั้งขึ้นเมื่อปี พ.ศ. 2538 และมีการขึ้นทะเบียนและบันทึกข้อมูลของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาทั้งหมดตั้งแต่ปี พ.ศ. 2549 โดยมีการบันทึกข้อมูลพื้นฐาน ประวัติการปวดศีรษะ การรักษาที่เคยได้รับ ผลการตรวจร่างกาย การให้การวินิจฉัยเบื้องต้น การส่งตรวจพิเศษ การวินิจฉัยขั้นสุดท้าย รวมทั้งการบันทึกการรักษาและการติดตามการรักษาทุกครั้งของผู้ป่วยมารับบริการ การวินิจฉัยโรคเป็นไปตามหลักเกณฑ์ของ International Classification of Headache Disorders ที่ตีพิมพ์ใน Cephalalgia ค.ศ. 2004 การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) โดยค้นจากทะเบียนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่คลินิกโรคปวดศีรษะ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2551 ข้อมูลที่เก็บ ได้แก่ อายุ เพศ อาชีพ การศึกษา โรคประจำตัว การวินิจฉัยและการรักษาที่เคยได้รับ ความถี่ความรุนแรง ตำแหน่งลักษณะของอาการปวดศีรษะ อาการร่วมและอาการนำ ผลกระทบของอาการปวดศีรษะต่อการดำรงชีวิต และสาเหตุของอาการปวดศีรษะที่ได้รับการวินิจฉัย

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยอาการปวดศีรษะทั้งหมด 60 ราย เป็นเพศหญิงต่อเพศชายเท่ากับ 3.3: 1 อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยเท่ากับ 42.2 (SD 14.8 ปี) ร้อยละ 81.7 (49 ใน 60 ราย) ถูกวินิจฉัยว่าเป็นโรคปวดศีรษะที่ไม่พบพยาธิสภาพในโพรงกะโหลกศีรษะ (primary headache) ร้อยละ 10.0 (6 ใน 60 ราย) เป็นโรคปวดศีรษะที่มีพยาธิสภาพในโพรงกะโหลกศีรษะ (secondary headache) และร้อยละ 8.3 (5 ใน 60 ราย) ไม่สามารถวินิจฉัยได้เนื่องจากยังอยู่ในขั้นตอนของการตรวจวินิจฉัยโรคเพิ่มเติมแต่ผู้ป่วยขาดการติดตามการรักษา (loss to follow-up) สำหรับโรคปวดศีรษะที่มีพยาธิสภาพในโพรงกะโหลกศีรษะได้แก่ venous sinus

thrombosis (ร้อยละ 3.3) medication overuse headache (ร้อยละ 3.3) primary low cerebrospinal fluid pressure headache (ร้อยละ 1.7) และ sphenoid sinusitis (ร้อยละ 1.7) สำหรับโรคปวดศีรษะที่ไม่พบพยาธิสภาพในโพรงกะโหลกศีรษะ (primary headache) จำนวน 49 ราย ได้แก่ โรคปวดศีรษะไมเกรน (ร้อยละ 48.3) โรคปวดศีรษะไมเกรนและ myofascial pain syndrome (ร้อยละ 15) myofascial pain syndrome (ร้อยละ 10.0) โรคปวดศีรษะแบบ tension-type (ร้อยละ 10.0) และ neuralgic pain (ร้อยละ 5.0) โดยผู้ป่วยร้อยละ 57.4 มีอาการปวดศีรษะเรื้อรัง สำหรับโรคปวดศีรษะที่ไม่พบพยาธิสภาพในโพรงกะโหลกศีรษะ (primary headache) ช่วงอายุของผู้ป่วยที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ 35-44 ปี (ร้อยละ 28.5) ร้อยละ 51.0 ของผู้ป่วยมีโรคประจำตัวร่วมโดยเฉพาะโรคความดันโลหิตสูงและโรคภูมิแพ้มากที่สุด ร้อยละ 10.4 สมาชิกในครอบครัวมีประวัติปวดศีรษะลักษณะเดียวกันร้อยละ 91.8 เคยได้รับการรักษามาก่อน และร้อยละ 79.6 เคยได้รับการวินิจฉัยเพิ่มเติม และร้อยละ 26.5 เคยได้รับการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม แต่ส่วนใหญ่อาการไม่ดีขึ้น (ร้อยละ 37.5) ผู้ป่วยร้อยละ 57.4 มีอาการปวดศีรษะเรื้อรัง ความรุนแรงอาการปวดศีรษะเฉลี่ยวัดเป็น numerical rating scale เท่ากับ 6.1 จากคะแนนเต็ม 10 ร้อยละ 55.2 ของผู้ป่วยมีอาการปวดศีรษะทำให้ต้องหยุดทำงานและขาดงาน ร้อยละ 35.1 ของผู้ป่วยมีความพิการซึ่งวัดด้วย migraine disability assessment score (MIDAS)

สรุปผลการศึกษา

ผู้ป่วยปวดศีรษะที่ได้รับการรักษาที่คลินิกโรคปวดศีรษะ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ส่วนใหญ่เป็นโรคปวดศีรษะที่ไม่พบพยาธิสภาพในโพรงกะโหลกศีรษะซึ่งไม่แตกต่างจากคลินิกผู้ป่วยนอกทั่วไป โรคปวดศีรษะไมเกรนยังคงเป็นสาเหตุที่สำคัญและพบบ่อยที่สุด มีผู้ป่วยส่วนน้อยที่ปวดศีรษะจากการใช้ยาแก้ปวดอย่างไม่เหมาะสม (medication overuse headache)

บทนำ

อาการปวดศีรษะเป็นอาการสำคัญที่นำผู้ป่วยมาโรงพยาบาล ส่วนใหญ่ไม่พบพยาธิสภาพในโพรงกะโหลกศีรษะ แต่มีส่วเล็กน้อยที่รักษาแล้วอาการปวดศีรษะไม่ดีขึ้น ทำให้ผู้ป่วยเหล่านี้เกิดความทุกข์ทรมานกับอาการปวดศีรษะ จนต้องมาพบแพทย์เฉพาะทางเพื่อการรักษาต่อไป

อาการปวดศีรษะที่รุนแรงและไม่ตอบสนองต่อการรักษา อาจเกิดจากสาเหตุของอาการปวดศีรษะเอง เช่น มีพยาธิสภาพในโพรงกะโหลกศีรษะ ได้แก่ เนื้องอกในโพรงกะโหลกศีรษะ หลอดเลือดดำสมองอุดตัน หรือเยื่อหุ้มสมองอักเสบเรื้อรัง นอกจากนี้อาการปวดศีรษะยังอาจเกิดจากการรับประทานยาแก้ปวดที่ไม่ถูกต้อง แต่เนื่องจากข้อมูลเหล่านี้ในประเทศไทย ยังมีรายงานไม่มาก ดังนั้นจึงเป็นที่มาของการศึกษาลักษณะทางระบาดวิทยาและคลินิกของอาการปวดศีรษะและสาเหตุของอาการปวดศีรษะ ของผู้ป่วยที่มารับการรักษาที่คลินิกเฉพาะทางโรคปวดศีรษะ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

บททวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ระบาดวิทยา

ทั่วโลก

ความชุก

ความชุกของโรคปวดศีรษะทั่วโลกปัจจุบันคิดเป็นร้อยละ 47 เป็นโรคปวดศีรษะชนิด tension-type ร้อยละ 38 ปวดศีรษะชนิดไมเกรน ร้อยละ 10 ปวดศีรษะเรื้อรัง (chronic headache คือ ปวดมากกว่า 14 วัน/เดือน) ร้อยละ 3 และโรคปวดศีรษะชนิด cluster ร้อยละ 0.06-0.3 ในขณะที่ความชุกตลอดชีพของโรคปวดศีรษะทั้งหมดสูงถึงร้อยละ 66 ปวดศีรษะชนิด tension-type ร้อยละ 46 ปวดศีรษะชนิดไมเกรน ร้อยละ 14 และปวดศีรษะเรื้อรังร้อยละ 3.4 หากพิจารณาตามภูมิภาคของโลก จะพบว่าโรคปวดศีรษะ

ไมเกรนมีความชุกในยุโรปและอเมริกามากกว่าในแอฟริกาและเอเชีย² โรคปวดศีรษะชนิด tension-type มีความชุกในยุโรปมากกว่าอเมริกาและเอเชีย² โรคปวดศีรษะชนิดเรื้อรังมีความชุกสูงที่สุดในอเมริกากลางและใต้ น้อยที่สุดในทวีปแอฟริกา²

เพศและอายุ

อัตราส่วนโรคปวดศีรษะไมเกรน ชาย: หญิง เท่ากับ 1:2 ถึง 1:3 และพบว่าผู้หญิงเป็นโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่ไม่มีอาการนำมากกว่าชนิดที่มีอาการนำ^{3,4}

อายุที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่เริ่มป่วยเป็นโรคปวดศีรษะไมเกรนอยู่ในช่วง 20-30 ปี ความชุกของผู้ป่วยจะเพิ่มขึ้นตามอายุ จนมากที่สุดในช่วงอายุ 40-50 ปี จากนั้นจึงลดลง โดยลดลงเด่นชัดในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย^{1,3,4,5}

โรคปวดศีรษะชนิด tension-type พบในชายหญิงใกล้เคียงกัน คือ ชาย: หญิงเท่ากับ 4: 5 อายุที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่เริ่มป่วยจะสูงกว่าโรคปวดศีรษะไมเกรนเล็กน้อยคือ อยู่ในช่วงอายุ 25-30 ปี ความชุกของผู้ป่วยจะสูงที่สุดในช่วงอายุ 30-39 ปี จากนั้นจึงลดลงตามอายุที่เพิ่มขึ้น^{4,5}

อุบัติการณ์

อุบัติการณ์ของโรคปวดศีรษะ tension-type เท่ากับ 14.2/1000 ประชากร/ปี โรคไมเกรนเท่ากับ 8.1/1,000 ประชากร/ปี โดยอุบัติการณ์ของโรคปวดศีรษะทั้งสองจะลดลงตามอายุ โรคปวดศีรษะแบบ cluster มีอุบัติการณ์เท่ากับ 2.5-9.8/100,000 ประชากร/ปี⁶

ปัจจัยเสี่ยง

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคปวดศีรษะไมเกรน ได้แก่ พันธุกรรม ระดับการศึกษาต่ำ ภาระงานมาก ความถี่ของการปวดศีรษะชนิด tension-Type⁷

ค่าใช้จ่าย

ในประเทศสหรัฐอเมริกา จากข้อมูลตั้งแต่ปี ค.ศ. 1994 พบว่าภาระทางเศรษฐกิจของผู้ป่วยโรคปวด

ศีรษะไมเกรนที่มีอายุระหว่าง 20-65 ปี เป็นจำนวน 22 ล้านราย (คิดจากความชุกเท่ากับ 14) คิดเป็นมูลค่า 14.4 พันล้านเหรียญสหรัฐอเมริกา โดยเป็นภาระโดยตรง อันได้แก่ ค่ารักษาพยาบาลทั้งหมด คิดเป็นมูลค่าเพียง 1 ล้านเหรียญสหรัฐอเมริกา ส่วนที่เหลือเกิดจากภาระทางอ้อม ได้แก่ การขาดงาน การลดลงของประสิทธิภาพในการทำงาน⁸ เช่นเดียวกับในสหภาพยุโรปพบว่า ร้อยละ 90 ของภาระทางเศรษฐกิจเกิดจากภาระทางอ้อม^{9,10}

สำหรับภาระทางเศรษฐกิจของโรคปวดศีรษะชนิดอื่นๆ นั้นมีข้อมูลไม่มาก พบว่าโรคปวดศีรษะชนิด tension-type มีภาระทางเศรษฐกิจสูงกว่าไมเกรนถึงร้อยละ 54 เนื่องจากความชุกของโรคสูงกว่า โรคปวดศีรษะชนิด cluster พบว่าภาระเศรษฐกิจทางอ้อมเนื่องจากการขาดงานคิดเป็นร้อยละ 29.6 เมื่อเทียบกับประชากรทั่วไปที่ขาดงานเนื่องจากอาการปวดศีรษะเท่ากับร้อยละ 12.3

ความพิการ

ในสหรัฐอเมริกาพบว่าโรคปวดศีรษะไมเกรนเป็นสาเหตุของการป่วยคิดเป็นวันลาเท่ากับ 112 ล้านวัน/ปี⁸ จากการศึกษาของ Oleson และ Leonardi พบว่า disability-adjusted life years (the sum of the years of life lost and the years lived with disability)¹⁶ ของโรคปวดศีรษะไมเกรน เป็นลำดับที่ 19 ในผู้ป่วยหญิงอายุระหว่าง 15-44 ปี¹¹ ในสหรัฐอเมริกา¹² และอังกฤษ¹³ สัดส่วนของผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนที่มี migraine disability assessment scale (MIDAS) score เท่ากับ 3 หรือ 4 มากกว่าร้อยละ 50 จากการศึกษาของ Rasmussen และคณะพบว่า migraine burden มีค่าใกล้เคียงกันในภูมิภาคต่างๆ ของโลก¹ นอกจากนี้แล้วจากการศึกษาของ Linde และ Dahlof พบว่าโรคปวดศีรษะไมเกรนมีผลกระทบต่อวิถีชีวิตของผู้ป่วยในหลายด้าน¹⁴ ยิ่งไปกว่านั้นยังส่งผลกระทบต่อครอบครัวและสังคมรอบข้างของผู้ป่วยด้วย^{12,13}

Medication overuse headache (MOH)

MOH เป็นสาเหตุหนึ่งที่สำคัญที่เป็นสาเหตุของโรคปวดศีรษะเรื้อรัง อุบัติการณ์ในประชากรทั่วไปร้อยละ 1.5 โดยพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย (3.5:1)²² อุบัติการณ์ในคลินิกโรคปวดศีรษะของทวีปยุโรปและเอเชีย เช่น จีน อินเดีย²³ คล้ายคลึงกัน คือร้อยละ 3-10 แต่พบสูงกว่ามากในสหรัฐอเมริกาซึ่งพบร้อยละ 50-80 ซึ่งยาที่สำคัญ ได้แก่ ยาแก้ปวดทั่วไป opioids และยากลุ่ม ergots

ประเทศไทย

จากการศึกษาของ Phanthumchinda และ Sithi-Amorn ในปี ค.ศ. 1988 ซึ่งทำการศึกษาในชุมชนแออัด พบว่าความชุกของโรคปวดศีรษะไมเกรนในกรุงเทพมหานคร เท่ากับร้อยละ 29.1 แยกเป็นร้อยละ 35.3 ในผู้หญิง และร้อยละ 10.4 ในผู้ชาย โดยพบว่าความชุกจะลดลงตามอายุที่เพิ่มขึ้นในผู้หญิง¹⁵

ในปี ค.ศ. 1991 จากการศึกษาของ Srikiatkachorn ในคลินิกโรคปวดศีรษะ¹⁷ พบว่าจากจำนวนผู้ป่วย 120 ราย เป็นชาย:หญิง เท่ากับ 1: 4.7 อายุเฉลี่ย 29.74 ± 1.04 ปี (15-72 ปี) โดยพบโรคปวดศีรษะไมเกรนมากเป็นอันดับหนึ่ง คือ ร้อยละ 30 รองมาเป็นโรคปวดศีรษะชนิด tension-type คือ ร้อยละ 28.3 และพบผู้ป่วยที่มีอาการปวดศีรษะทั้งสองชนิดร่วมกันร้อยละ 19.2 พบ secondary headache ร้อยละ 7.5

จากการศึกษาดังกล่าวพบว่า โรคปวดศีรษะไมเกรนมีลักษณะปวดที่รุนแรงกว่า มักจะปวดข้างเดียว ปวดรอบกระบอกตา ปวดตุบๆ (throbbing) และปวดไม่เกิน 72 ชั่วโมง ในขณะที่โรคปวดศีรษะแบบ tension-type มักจะปวดสองข้างหรือปวดรอบศีรษะ ปวดแบบตื้อๆ (dull aching) ระยะเวลาปวดจะแตกต่างกันได้มาก บางครั้งอาจนานเป็นสัปดาห์หรือเดือน

โรคปวดศีรษะแบบ tension-type พบอาการ photophobia และ phonophobia ได้แต่น้อยกว่าโรคปวดศีรษะไมเกรน และพบอาการชาหน้าซีกเดียว

ได้ซึ่งไม่พบในโรคปวดศีรษะไมเกรน ปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้ผู้ป่วยโรคศีรษะที่พบบ่อยที่สุด คือ ภาวะเครียดทางจิตใจ

ปัญหาการนอนหลับเป็นปัญหาที่พบร่วมกับโรคปวดศีรษะได้บ่อยที่สุด สำหรับอาการปวดโดยเฉพาะการปวดตื้อตื้อและหลังมักพบร่วมกับโรคปวดศีรษะแบบ tension-type

ในปี ค.ศ. 1997 Srikiatkachorn รายงานการศึกษาผู้ป่วยโรคปวดศีรษะเรื้อรัง (chronic daily headache)¹⁸ ในคลินิกโรคปวดศีรษะ ผู้ป่วยรวม 220 ราย ได้รับวินิจฉัยว่าเป็นโรคปวดศีรษะเรื้อรังร้อยละ 27.3 เป็นชาย: หญิงเท่ากับ 1: 5.7 อายุเฉลี่ย 32.7 ± 9.6 ปี โดยในผู้ป่วยจำนวนดังกล่าวได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคปวดศีรษะแบบ tension-type ร้อยละ 36.7 ไมเกรน ร้อยละ 30 ส่วนที่เหลือ ได้แก่ ปวดศีรษะผสมระหว่างไมเกรนและ tension-type และอาการปวดศีรษะที่ไม่สามารถจัดกลุ่มได้

จากการศึกษาพบว่าการใช้ยาแก้ปวดอย่างไม่เหมาะสมเป็นปัญหาที่พบร่วมกับโรคปวดศีรษะเรื้อรัง โดยพบว่าร้อยละ 58.3 ของผู้ป่วยใช้ยาแก้ปวดทุกวัน ระเบียบวิธีการศึกษา

คลินิกโรคปวดศีรษะ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตั้งขึ้นเมื่อปี พ.ศ. 2538 และมีการขึ้นทะเบียนและบันทึกข้อมูลของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาทั้งหมดตั้งแต่ปี พ.ศ. 2549 โดยมีการบันทึกข้อมูลพื้นฐาน ประวัติอาการปวดศีรษะ การรักษาที่เคยมียา ผลการตรวจร่างกาย การให้การวินิจฉัยเบื้องต้น การส่งตรวจพิเศษ การวินิจฉัยขั้นสุดท้าย รวมทั้งการบันทึกการรักษาและการติดตามการรักษาทุกครั้งที่มีผู้ป่วยมารับ

บริการ การวินิจฉัยโรคเป็นไปตามหลักเกณฑ์ของ International Classification of Headache Disorders ที่ตีพิมพ์ใน Cephalalgia ค.ศ. 2004

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง ข้อมูลได้จากทะเบียนผู้ป่วยที่คลินิกเฉพาะทางโรคปวดศีรษะ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่มารับการรักษาระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2551 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2551 และจากเวชระเบียนผู้ป่วย

ข้อมูลที่รวบรวมประกอบด้วย ข้อมูลทั่วไปของประชากร ได้แก่ เพศ อายุ การศึกษา อาชีพ ถ้าทำงานทำงานเป็นกะหรือไม่ โรคประจำตัว ยาที่ใช้ประจำ การวินิจฉัยและรักษาโรคปวดศีรษะในอดีต ได้แก่ เคยปวดศีรษะลักษณะนี้มาก่อนหรือไม่ เคยปวดบ่อยเท่าไร เคยได้รับการวินิจฉัยมาก่อนหรือไม่ เคยได้รับการตรวจเพิ่มเติมหรือไม่ เคยได้รับการรักษาหรือไม่ รักษาแล้วอาการปวดศีรษะดีขึ้นหรือไม่ อาการปวดศีรษะของผู้ป่วย ได้แก่ ลักษณะ ตำแหน่ง ความรุนแรง ความถี่ อาการร่วม ปัจจัยกระตุ้น ผลกระทบจากอาการปวดศีรษะ ได้แก่ การขาดงานหรือขาดเรียน ความพิการโดยวัดด้วย migraine disability assessment Score (MIDAS)²⁰ ซึ่งเป็นการวัดจำนวนวันรวมที่ผู้ป่วยไม่สามารถทำงานและ/หรือทำงานบ้านได้มากกว่าครึ่งวันขึ้นไปเนื่องจากอาการปวดศีรษะในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา

ข้อมูลที่รวบรวมจะถูกวิเคราะห์ด้วย SPSS version 15 for Microsoft window และการศึกษานี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมของคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยแล้ว

ผลการวิจัย

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่คลินิกโรคปวดศีรษะ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ข้อมูลทั่วไป	รวม จำนวน (ร้อยละ)	ชาย จำนวน (ร้อยละ)	หญิง จำนวน (ร้อยละ)
เพศ	60 (100)	14 (23.3)	46 (76.7)
อายุ (ค่าเฉลี่ย \pm standard deviation)	42.2 ± 14.8	39.0 ± 9.9	43.2 ± 16.0

ผู้ป่วยทั้งหมด 60 ราย แบ่งเป็น เพศหญิง 46 ราย (ร้อยละ 76.7) เพศชาย 14 ราย (ร้อยละ 23.3) คิดเป็นอัตราส่วนเพศหญิง: เพศชาย เท่ากับ 3.3: 1 อายุเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 42.2 ± 14.8 ปี เพศหญิงมีอายุเฉลี่ยสูงกว่าเพศชายคือ 43.2 ± 16.0 , 39.0 ± 9.9 ตามลำดับ

โรคปวดศีรษะที่ได้รับการวินิจฉัย (ตารางที่ 2)

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น โรคปวดศีรษะที่ไม่พบพยาธิสภาพ ในโพรงกะโหลกศีรษะ (primary headache) ร้อยละ 81.7 โรคปวดศีรษะที่พบพยาธิสภาพในโพรงกะโหลกศีรษะ (secondary headache) ร้อยละ 10.0 และไม่สามารถวินิจฉัยได้ ร้อยละ 8.3 เนื่องจากผู้ป่วยไม่มาตรวจตามนัดร้อยละ 6.6 และมาตรวจเพียงหนึ่งครั้งร้อยละ 1.7

สำหรับโรคปวดศีรษะที่ตรวจไม่พบพยาธิสภาพในโพรงกะโหลกศีรษะ (primary headache) ได้แก่ โรคปวดศีรษะไมเกรน (migraine) มากที่สุด

(ร้อยละ 63.3) รองลงมา ได้แก่ myofascial pain syndrome (MPS), tension-type headache (TTH) และ neuralgic pain ตามลำดับ (ร้อยละ 25.0, 10.0 และ 5.0) ผู้ชายพบว่าเป็น tension-type headache (ร้อยละ 35.7) มากกว่า myofascial pain syndrome (ร้อยละ 21.4) และไม่พบ neuralgic pain แต่ผู้หญิงพบ myofascial pain syndrome (ร้อยละ 26.1) มากกว่า tension-type headache (ร้อยละ 2.2)

ผู้ป่วยร้อยละ 20 ซึ่งได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคปวดศีรษะที่ไม่พบพยาธิสภาพในโพรงกะโหลกศีรษะ (primary headache) มีอาการปวดศีรษะที่เข้าได้กับโรคปวดศีรษะมากกว่าหนึ่งโรค ได้แก่ migraine และ myofascial pain syndrome (ร้อยละ 15.0) tension-type headache และ myofascial pain syndrome (ร้อยละ 3.3) neuralgic pain และ myofascial pain syndrome (ร้อยละ 1.7)

สำหรับโรคปวดศีรษะที่พบพยาธิสภาพในโพรง

ตารางที่ 2. โรคปวดศีรษะของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่คลินิกโรคปวดศีรษะ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

การวินิจฉัยโรค	รวม จำนวน=60 (ร้อยละ)	ชาย จำนวน=14 (ร้อยละ)	หญิง จำนวน=46 (ร้อยละ)
Primary headache			
- Migraine	49 (81.7)	10 (71.4)	39 (84.8)
- Episodic	38 (63.3)	6 (42.9)	32 (69.6)
- Chronic	27 (45.0)	6 (42.9)	21 (45.7)
- Tension-type (TTH)	11 (18.3)	0	11 (23.9)
- Myofascial pain syndrome (MPS)	6 (10.0)	5 (35.7)	1 (2.2)
- Neuralgic pain	15 (25.0)	3 (21.4)	12 (26.1)
- Migraine + MPS	3 (5.0)	0	3 (6.5)
- TTH + MPS	9 (15.0)	1 (7.1)	8 (17.4)
- Neuralgia pain + MPS	2 (3.3)	2 (14.2)	0
	1 (1.7)	0	1 (2.2)
Secondary headache			
- Venous sinus thrombosis	6 (10.0)	3 (21.4)	3 (6.6)
- Medication overuse headache	2 (3.3)	1 (7.1)	1 (2.2)
- Sinusitis	2 (3.3)	0	2 (4.4)
- Primary low cerebrospinal fluid pressure	1 (1.7)	1 (7.1)	0
	1 (1.7)	1 (7.1)	0
Unclassified			
- Loss to follow up	5 (8.3)	1 (7.1)	4 (8.8)
- Single visit	4 (6.6)	1 (7.1)	3 (6.5)
	1 (1.7)	0	1 (2.2)

กะโหลกศีรษะ (secondary headache) ได้แก่ venous sinus thrombosis (ร้อยละ 3.3) medication overuse headache (ร้อยละ 3.3) sphenoid sinusitis (ร้อยละ 1.7) และ primary low cerebrospinal fluid pressure headache (ร้อยละ 1.7)

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยโรคปวดศีรษะที่ไม่พบพยาธิสภาพในโพรงกะโหลกศีรษะ (primary headache) (ตารางที่ 3)

ผู้ป่วยทั้งหมด 49 ราย แบ่งเป็น เพศหญิง 38 ราย (ร้อยละ 77.6) เพศชาย 11 ราย (ร้อยละ 22.4) คิดเป็นอัตราส่วนเพศหญิง: เพศชาย เท่ากับ 3.5: 1 อายุเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 42.9 ± 14.6 ปี เพศหญิงมีอายุเฉลี่ยสูงกว่าเพศชายคือ 43.2 ± 16.0 , 40.4 ± 9.8 ตามลำดับ ช่วงอายุที่มีผู้ป่วยมากที่สุด คือ 35-44 ปี (ร้อยละ 28.5) รองลงมาคือ 45-54 ปี (ร้อยละ 24.5) และ 15-24 ปี (ร้อยละ 16.3) ตามลำดับ เพศหญิงช่วงอายุที่มีผู้ป่วยมากที่สุดคือ 35-44 และ 45-54 ปี (ร้อยละ 21.0) สำหรับเพศชาย คือ ช่วงอายุ 35-44 ปี (ร้อยละ 54.6) ในส่วนของผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 55 ปี ขึ้นไปมีจำนวน 10 ราย (ร้อยละ 20.5) ซึ่งทั้งหมดเป็นผู้ป่วยหญิงทั้งสิ้น คิดเป็นเกือบหนึ่งในสี่ของผู้ป่วยหญิง

ผู้ป่วยหญิงมากถึงหนึ่งในสามไม่ได้ประกอบอาชีพ โดยร้อยละ 13.2 เป็นแม่บ้าน ร้อยละ 10.5 เป็นนักเรียน/นักศึกษา ผู้ป่วยชายมีเพียงรายเดียวที่ไม่ได้ประกอบอาชีพ (ร้อยละ 9.1) เพราะเป็นนักศึกษา สำหรับอาชีพของผู้ป่วยเป็นข้าราชการมากที่สุด (ร้อยละ 26.5) รองลงมาเป็นอาชีพรับจ้าง (ร้อยละ 18.4) และประกอบธุรกิจส่วนตัว (ร้อยละ 14.3) มีผู้ป่วยเพียง 2 ราย (ร้อยละ 4.3) ทำงานเป็นกะ

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการศึกษา โดยเป็นระดับปริญญาตรีมากที่สุด (ร้อยละ 32.7) รองมา คือ มัธยมศึกษา (ร้อยละ 26.5) ไม่ได้ได้รับการศึกษาเพียง 2 ราย (ร้อยละ 4.1)

ประมาณหนึ่งในสองของผู้ป่วยมีโรคประจำตัว อื่นนอกจากโรคปวดศีรษะ เพศชายพบโรคภูมิแพ้มากที่สุด (ร้อยละ 18.2) ถ้าใส่แปรงฟัน ความดันโลหิตสูง หอบหืด หลอดเลือดสมองตีบ/แตก พบในอัตราเท่ากัน (ร้อยละ 9.1) เพศหญิงพบเป็นโรคความดันโลหิตสูงและเวียนศีรษะมากที่สุด (ร้อยละ 13.2) ภูมิแพ้ (ร้อยละ 10.5) หลอดเลือดสมองตีบ ถ้าใส่แปรงฟัน ลมชัก วิตกกังวล พบในอัตราเท่ากัน (ร้อยละ 2.6)

ผู้ป่วย 5 ราย (ร้อยละ 10.4) มีประวัติปวดศีรษะลักษณะเดียวกันในครอบครัว การวินิจฉัยและรักษาที่เคยได้รับของผู้ป่วยที่ไม่พบพยาธิสภาพในโพรงกะโหลกศีรษะ (primary headache) (ตารางที่ 4)

ผู้ป่วยมีอาการปวดศีรษะนานโดยเฉลี่ย 45.0 ± 57.2 เดือน ส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัย (ร้อยละ 79.6) และรักษามาก่อน (ร้อยละ 91.8) ในจำนวนนี้ได้รับการตรวจเพิ่มเติมเพียงร้อยละ 26.5 ขณะที่มากถึงร้อยละ 37.5 ที่ได้รับการรักษาแล้วอาการไม่ดีขึ้น มีผู้ป่วยเพียงหนึ่งในสาม (ร้อยละ 35.4) ที่มีอาการต่อเนื่องหลายวัน

ลักษณะอาการทางคลินิกของโรคปวดศีรษะที่ไม่พบพยาธิสภาพในโพรงกะโหลกศีรษะ (primary headache) (ตารางที่ 5)

ผู้ป่วยร้อยละ 57.4 มีอาการปวดศีรษะเรื้อรัง (ปวดมากกว่า 15 วัน/เดือน) ร้อยละ 31.9 ปวดน้อยกว่า 10 วันต่อเดือน และร้อยละ 10.6 ที่ปวดศีรษะ 10-15 วัน/เดือน ซึ่งจำเป็นต้องได้รับการรักษาแบบป้องกัน ความรุนแรงของอาการปวดศีรษะวัดเป็น numerical rating scale (NRS) เฉลี่ย เท่ากับ 6.1 ± 1.6

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีกบฏที่ขมับ ท้ายทอย และต้นคอ (ร้อยละ 77.6) อื่นๆ ได้แก่ ด้านหลังศีรษะ (ร้อยละ 63.3) กระบอกตา (ร้อยละ 59.2) กระหม่อม และทั่วศีรษะ (ร้อยละ 42.9)

ตารางที่ 3. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ไม่พบพยาธิสภาพในโพรงกะโหลกศีรษะ (primary headache)

ข้อมูลทั่วไป	รวม จำนวน (ร้อยละ)	ชาย จำนวน (ร้อยละ)	หญิง จำนวน (ร้อยละ)
เพศ	49 (100)	11 (22.4)	38 (77.6)
อายุ (ค่าเฉลี่ย±standard deviation)	42.9±14.6	40.4±9.8	43.2±16.0
ช่วงอายุ (ปี)			
15-24	8 (16.3)	1 (9.0)	7 (18.4)
25-34	5 (10.2)	0	5 (13.2)
35-44	14 (28.5)	6 (54.6)	8 (21.0)
45-54	12 (24.5)	4 (36.4)	8 (21.0)
55-64	6 (12.2)	0	6 (15.9)
≥65	4 (8.3)	0	4 (10.5)
อาชีพ			
ไม่ได้ประกอบอาชีพ	13 (26.5)	1 (9.1)	12 (31.6)
- แม่บ้าน	5 (10.2)	0	5 (13.2)
- นักเรียน/นักศึกษา	5 (10.2)	1 (9.1)	4 (10.5)
- อื่นๆ	3 (6.1)	0	3 (7.9)
ประกอบอาชีพ	36 (73.5)	10 (90.9)	26 (68.4)
- ข้าราชการ	13 (26.5)	5 (45.5)	8 (21.1)
- รับจ้าง	9 (18.4)	1 (9.1)	8 (21.1)
- ธุรกิจส่วนตัว	7 (14.3)	1 (9.1)	6 (15.8)
- พนักงานบริษัท	4 (8.2)	2 (18.2)	2 (5.2)
- วิชาชีพ	2 (4.1)	1 (9.1)	1 (2.6)
- รัฐวิสาหกิจ	1 (2.0)	0	1 (2.6)
ระดับการศึกษาขั้นสูงสุด/กำลังศึกษาอยู่			
- ไม่ได้รับการศึกษา	2 (4.1)	0	2 (5.2)
- ประถมศึกษา	12 (24.5)	1 (9.1)	11 (29.0)
- มัธยมศึกษา	13 (26.5)	4 (36.4)	9 (23.7)
- ปวช./ปวส.	4 (8.2)	1 (9.1)	3 (7.8)
-ปริญญาตรี	16 (32.7)	4 (36.4)	12 (31.7)
- สูงกว่าปริญญาตรี	2 (4.1)	1 (9.1)	1 (2.6)
โรคประจำตัว	25 (51.0)	4 (36.4)	21 (55.3)
- ความดันโลหิตสูง	6 (12.2)	1 (9.1)	5 (13.2)
- ภูมิแพ้	6 (12.2)	2 (18.2)	4 (10.5)
- เวียนศีรษะ	5 (10.2)	0	5 (13.2)
- หลอดเลือดสมองตีบ/แตก	2 (4.1)	1 (9.1)	1 (2.6)
- ลำไส้แปรปรวน	2 (4.1)	1 (9.1)	1 (2.6)
- หอบหืด	1 (2.0)	1 (9.1)	0
- สมชัก	1 (2.0)	0	1 (2.6)
- Raynaud's phenomenon	1 (2.0)	0	1 (2.6)
ประวัติปวดศีรษะลักษณะนี้ในครอบครัว	5 (10.4)	2 (15.4)	4 (10.5)

ปวช.: ประกาศนียบัตรวิชาชีพ ปวส.: ประกาศนียบัตรวิชาชีพชั้นสูง

ตารางที่ 4. การวินิจฉัยและรักษาอาการปวดศีรษะก่อนรักษาที่คลินิกโรคปวดศีรษะ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

	รวม จำนวน=60 (ร้อยละ)
ระยะเวลาที่มีอาการปวดศีรษะ (เดือน) (ค่าเฉลี่ย±standard deviation)	45.0±57.2
เคยได้รับการวินิจฉัยมาก่อน	39 (79.6)
เคยได้รับการตรวจเพิ่มเติม	13 (26.5)
เคยได้รับการรักษามาก่อน ผลของการรักษาที่เคยได้รับ	45 (91.8)
- แย่ลง	0
- เหมือนเดิม	18 (37.5)
- ดีเฉพาะเมื่อทานยา	7 (14.6)
- ดีต่อเนื่องเป็นวัน	6 (12.5)
- ดีต่อเนื่องหลายวัน	17 (35.4)

ร้อยละ 63.3 ปวดศีรษะแบบตื้อๆ ร้อยละ 51.0 ปวดแบบตุ๊บๆ ร้อยละ 42.9 ปวดแบบจี๊ดๆ ร้อยละ 32.7 ปวดแบบบีบๆ โดยที่ผู้ป่วยแต่ละรายมีลักษณะอาการปวดได้มากกว่าหนึ่งแบบ

ผู้ป่วยร้อยละ 64.6 ปวดศีรษะทั้งสองข้าง ปวดสลับข้างพบได้ร้อยละ 46.9 และปวดข้างใดข้างหนึ่งร้อยละ 12.5

อาการที่พบร่วมกับอาการปวดศีรษะ ได้แก่ อาการทนเสียงไม่ได้ กลืนไม่ได้ ทนแสงไม่ได้ และอาเจียน ตามลำดับ (ร้อยละ 46.9, 42.9 และ 28.6) อาการนำที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ การมองเห็นผิดปกติและการเวียนศีรษะที่บริเวณแขนและหน้า (ร้อยละ 10.2) พบเหน็บชาได้ร้อยละ 8.2 และการปวดผิดปกติร้อยละ 2.0 ผลกระทบของโรคปวดศีรษะที่ไม่พบพยาธิสภาพในโพรงกะโหลกศีรษะ (primary headache) (ตารางที่ 6)

อาการปวดศีรษะทำให้ผู้ป่วยต้องลางานร้อยละ 12.1 ต้องหยุดพักร้อยละ 12.1 สำหรับผู้ป่วยไมเกรนพบ migraine disability assessment (MIDAS) score grade IV (severely limiting disability) ร้อยละ 10.8 โดยที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็น grade I (little หรือ no disability) ร้อยละ 64.9

อภิปรายผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ด้วยอาการปวดศีรษะ ในคลินิกเฉพาะทางโรคปวดศีรษะส่วนใหญ่ยังคงเป็นโรคปวดศีรษะที่ไม่พบพยาธิสภาพในโพรงกะโหลกศีรษะ (primary headache) เช่นเดียวกับที่พบในการศึกษาเมื่อปี พ.ศ. 2534¹⁷ ซึ่งพบโรคปวดศีรษะที่มีพยาธิสภาพในโพรงกะโหลกศีรษะร้อยละ 7.5 และร้อยละ 10.0 ในการศึกษาครั้งนี้ โดยพบเพศหญิงมากกว่าเพศชายเช่นเดียวกับรายงานก่อน¹⁷

จากการศึกษาที่พบโรคปวดศีรษะไมเกรนมากที่สุด รองมาได้แก่ไมเกรนและ myofascial pain syndrome และ tension-type headache ตามลำดับ ซึ่งแตกต่างจากรายงานก่อน¹⁷ ซึ่งพบ โรคปวดศีรษะไมเกรนมากที่สุดเช่นกัน แต่พบ tension-type headache, combined migraine and tension-type headache และ myofascial pain syndrome ตามลำดับ โดยพบ myofascial pain syndrome เพียงร้อยละ 7.5 ในขณะที่การศึกษานี้พบร้อยละ 10 และ ไม่พบ combined migraine and tension-type headache เลย เนื่องจากอาการปวดศีรษะแบบ tension-type มักมีอาการปวดศีรษะไม่รุนแรง รับประทานยาแก้ปวดก็หาย ยกเว้นในรายที่เกิดภาวะแทรกซ้อนได้แก่ เกิดภาวะ medication overuse headache

ตารางที่ 5. ลักษณะทางคลินิกของโรคปวดศีรษะที่ไม่พบพยาธิสภาพในโพรงกะโหลกศีรษะ (primary headache)

Clinical manifestations	Primary headache จำนวน=49 (ร้อยละ)
ความถี่ของอาการปวดศีรษะ <ul style="list-style-type: none"> - < 10 วัน/เดือน - 10-15 วัน/เดือน - > 15 วัน/เดือน 	15 (31.9) 5 (10.6) 27 (57.4)
ความรุนแรงของอาการปวดศีรษะวัดเป็น numerical rating scale (ค่าเฉลี่ย±SD)	6.1±1.6
ตำแหน่งที่ปวดศีรษะ <ul style="list-style-type: none"> - ขมับ - ท้ายทอย - ต้นคอ - ด้านหลังศีรษะ - กระบอกตา - หน้าผาก - กระหม่อม - ทั่วศีรษะ 	38 (77.6) 38 (77.6) 38 (77.6) 31 (63.3) 29 (59.2) 23 (46.9) 21 (42.9) 21 (42.9)
ลักษณะที่ปวด <ul style="list-style-type: none"> - ตื้อๆ - ตีบๆ - จี๊ดๆ - บีบ 	31 (63.3) 25 (51.0) 21 (42.9) 16 (32.7)
ด้านที่ปวด <ul style="list-style-type: none"> - ซ้ายข้างเดียว - ขวาข้างเดียว - ทั้งสองข้าง - สลับข้าง 	6 (12.5) 6 (12.5) 31 (64.6) 23 (47.9)
อาการร่วม <ul style="list-style-type: none"> - คลื่นไส้ - อาเจียน - ทนแสงไม่ได้ - ทนเสียงไม่ได้ 	21 (42.9) 14 (28.6) 14 (28.6) 23 (46.9)
อาการนำ <ul style="list-style-type: none"> - มองเห็นผิดปกติ - ยิบๆ บริเวณแขนหรือหน้า - เหน็บชา - พุดผิดปกติ 	5 (10.2) 5 (10.2) 4 (8.2) 1 (2.0)

SD: standard deviation

ตารางที่ 6. ผลกระทบจากอาการปวดศีรษะ

Disability	Primary headache จำนวน=49 (ร้อยละ)
อาการปวดศีรษะมีผลต่อหน้าที่	
- ไม่มี	26 (44.8)
- ต้องหยุดพัก	25 (43.1)
- ต้องลางาน	7 (12.1)
	Migraine จำนวน=38 (ร้อยละ)
MIDAS	
- I (0-5): little or no disability	24 (64.9)
- II (6-10): mildly limiting disability	8 (21.6)
- III (11-20): moderately limiting disability	1 (2.7)
- IV (>20): severely limiting disability	4 (10.8)

MIDAS: migraine disability assessment score

หรือความถี่อาการปวดศีรษะมากกว่า 10 วันต่อเดือน
ที่เรียกว่า chronic daily headache ซึ่งในการศึกษานี้
พบถึง ร้อยละ 57.4 ที่มีอาการปวดศีรษะเรื้อรัง

ผู้ป่วยโรคปวดศีรษะส่วนใหญ่ยังคงได้รับการ
รักษาที่ไม่เหมาะสมเนื่องจากพบว่า ผู้ป่วยมากถึงร้อยละ 36.2 อาการไม่ดีขึ้น แม้ว่าจะได้รับการรักษามาก่อน
ด้วยสาเหตุต่างๆ ซึ่งไม่ได้ทำการรักษาในรายงานนี้ แต่
พบว่า การใช้ยาแก้ปวดอย่างไม่เหมาะสมจนเป็นเหตุของ
อาการปวดศีรษะเรื้อรัง (medication overuse head-
ache)²⁴ พบเพียงร้อยละ 3.3 ซึ่งใกล้เคียงกับรายงาน
ในคลินิกโรคปวดศีรษะของประเทศในทวีปยุโรปซึ่ง
พบประมาณร้อยละ 4-10²² และอินเดียซึ่งพบร้อยละ
3.1²³ ต่ำกว่าคลินิกในสหรัฐอเมริกาที่พบร้อยละ 50-
80²² แต่สูงกว่าในประชากรทั่วไปที่พบเพียงร้อยละ 1.5²¹
สาเหตุหนึ่งที่พบบ่อยในสหรัฐอเมริกาเนื่องจากผู้ป่วย
สามารถที่จะซื้อยาแก้ปวดเองได้ตามร้านขายยาทั่วไป
และยาส่วนใหญ่จะเป็นยาแก้ปวดที่หาหนึ่งเม็ดมีส่วน
ของยาแก้ปวดหลายชนิด (combination analgesics)
ซึ่งสาเหตุที่ทำให้การรักษาโดยแพทย์ที่ไม่ใช่แพทย์
เฉพาะทางด้านระบบประสาท มีความจำเป็นที่จะต้อง
ได้รับการศึกษาเพิ่มเติมเนื่องจากโรคปวดศีรษะเป็นโรค
ที่พบได้บ่อย และผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่สามารถมารักษา

กับแพทย์เฉพาะทางได้

การศึกษานี้เป็นการศึกษาผู้ป่วยโรคปวดศีรษะ
ในคลินิกเฉพาะทาง ดังนั้นข้อมูลที่ได้อาจไม่สามารถ
แสดงถึงข้อมูลของประชากรทั่วไปได้ เนื่องจากผู้ป่วย
ที่มารักษาที่คลินิกเฉพาะทางมักเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการ
รักษาแล้วไม่ดีขึ้น ซึ่งอาจเกิดจากโรคมีความรุนแรงหรือ
เรื้อรังมากกว่าประชากรทั่วไป

เอกสารอ้างอิง

1. Stovner L, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007; 27: 193-210.
2. Stovner L, Hagen K, Jensen R. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurology* 2008; 7: 354-361.
3. Zwart JA, Dyb G, Holmen TL, et al. The prevalence of migraine and tension-type headaches among adolescents in Norway: The Nord-Trøndelag Health Study (Head-Hunt). *Cephalalgia* 2004; 24: 373-79.
4. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia* 2001; 21: 774-77.
5. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population—a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 1147-57.

6. Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K, Terwindt G, Pascual J. Epidemiology of headache in Europe. *Eur J Neurol* 2006; 13: 333-45.
7. Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jørgensen T, et al. Prognosis of migraine and tension-type headache. *Neurology* 2005; 65: 580-85.
8. Hu XH, Markson LE, Lipton RB, Stewart WF, Berger ML. Burden of migraine in the United States: disability and economic costs. *Arch Intern Med* 1999; 159: 813-18.
9. Berg J, Stovner LJ. Cost of migraine and other headaches in Europe. *Eur J Neurol* 2005; 12 (suppl 1): 59-62.
10. Berg J. Economic evidence in migraine and other headaches: a review. *Eur J Health Econom* 2004; 5: S43-S54.
11. Olesen J, Leonardi M. The burden of brain diseases in Europe. *Eur J Neurol* 2003; 10: 471-77.
12. Hamelsky SW, Lipton RB, Stewart WF. An assessment of the burden of migraine using the willingness to pay model. *Cephalalgia* 2005; 25: 87-100.
13. Lipton RB, Liberman JN, Kolodner KB, Bigal ME, Dowson A, Stewart WF. Migraine headache disability and health-related quality-of-life: a population-based case-control study from England. *Cephalalgia* 2003; 23: 441-50.
14. Linde M, Dahlöf C. Attitudes and burden of disease among self-considered migraineurs—a nation-wide population-based survey in Sweden. *Cephalalgia* 2004; 24: 455-65.
15. Phanthumchinda K และ Sithi-Amorn C. Prevalence and clinical features of migraine : a community survey in Bangkok, Thailand. *Headache* 1989; 29(9): 594-7.
16. Leonardi M, Steiner TJ, Scher AT, Lipton RB. The global burden of migraine: measuring disability in headache disorders with WHO's classification of functioning, disability and health (ICF). *J Headache Pain* 2005; 6: 429-40.
17. Anan Srikiatkhachorn, Kammant Phanthurachinda. Headache in an out-patient department. *Chula Med* 1992; 36(9): 701-713.
18. Anan Srikiatkhachorn, Kammant Phanthurachinda. Prevalence and Clinical Features of Chronic Daily Headache in a Headache Clinic. *Headache* 1997; 37: 277-280.
19. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24 (suppl 1): 9-160.
20. R.B. Lipton, W.F. Stewart, MPH; J. Sawyer , MB, ChB; J.G. Edmeads. Clinical Utility of an Instrument Assessing Migraine Disability: The Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire. *Headache* 2001;41:854-861.
21. PascualJ, ColasR, CastilloJ. Epidemiology of chronic daily headache. *Curr Pain Headache Rep.* 200; 5: 529-536.
22. DavidDodick, Frederick Freitag. Evidence-Based Understanding of Medication-Overuse Headache:ClinicalImplications. *Headache* 2006; 46 [Suppl4]: S202-S211.
23. KRavishankar. Medication overuse headache in India. *Cephalalgia*, 2008, 28, 1223-1226.
24. Headache Classsification Committee. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia*, 2006, 26, 742-746.

ภาคผนวก

ภาคผนวกที่ 1. แสดง MIDAS (Migraine Disability Assessment) questionnaire 20

INSTRUCTIONS: Please answer the following questions about ALL your headaches you have had over the last 3 months. Write your answer in the box next to each question. Write zero if you did not do the activity in the last 3 months.

1. On how many days in the last 3 months did you miss work or school because of your headache? days
 2. How many days in the last 3 months was your productivity at work or school reduced by half or more because of your headaches? (*Do not include days you counted in question 1 where you missed work or school*) days
 3. On how many days in the last 3 months did you **not** do household work because of your headache? days
 4. How many days in the last 3 months was your productivity in household work reduced by half or more because of your headaches? (*Do not include days you counted in question 3 where you did not do household work*) days
 5. On how many days in the last 3 months did you miss family, social, or leisure activities because of your headaches? days
-
- A. On how many days in the last 3 months did you have a headache? (*If a headache lasted more than 1 day, count each day*) days
 - B. On a scale of 0–10, on average how painful were these headaches? (*Where 0 = no pain at all, and 10 = pain as bad as it can be*)

Journal club

Tiotropium versus Salmeterol for the Prevention of Exacerbations of COPD

Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Mölken MP, Beeh KM, Rabe KF, Fabbri LM; POET-COPD Investigators.

Abstract

BACKGROUND

Treatment guidelines recommend the use of inhaled long-acting bronchodilators to alleviate symptoms and reduce the risk of exacerbations in patients with moderate-to-very-severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) but do not specify whether a long-acting anticholinergic drug or a $\beta(2)$ -agonist is the preferred agent. We investigated whether the anticholinergic drug tiotropium is superior to the $\beta(2)$ -agonist salmeterol in preventing exacerbations of COPD.

METHODS

In a 1-year, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group trial, we compared the effect of treatment with 18 μg of tiotropium once daily with that of 50 μg of salmeterol twice daily on the incidence of moderate or severe exacerbations in patients with moderate-to-very-severe COPD and a history of exacerbations in the preceding year.

RESULTS

A total of 7376 patients were randomly assigned to and treated with tiotropium (3707 patients) or salmeterol (3669 patients). Tiotropium, as compared with salmeterol, increased the time to the first exacerbation (187 days vs. 145 days), with a 17% reduction in risk (hazard ratio, 0.83; 95% confidence interval [CI], 0.77 to 0.90; $P < 0.001$). Tiotropium also increased the time to the first severe exacerbation (hazard ratio, 0.72; 95% CI, 0.61 to 0.85; $P < 0.001$), reduced the annual number of moderate or severe exacerbations (0.64 vs. 0.72; rate ratio, 0.89; 95% CI, 0.83 to 0.96; $P = 0.002$), and reduced the annual number of severe exacerbations (0.09 vs. 0.13; rate ratio, 0.73; 95% CI, 0.66 to 0.82; $P < 0.001$). Overall, the incidence of serious adverse events and of adverse events leading to the discontinuation of treatment was similar in the two study groups. There were 64 deaths (1.7%) in the tiotropium group and 78 (2.1%) in the salmeterol group.

CONCLUSIONS

These results show that, in patients with moderate-to-very-severe COPD, tiotropium is more effective than salmeterol in preventing exacerbations. (Funded by Boehringer Ingelheim and Pfizer; ClinicalTrials.gov number, NCT00563381.)

วิจารณ์ระเบียบวิธีวิจัย โดย นพ.ธนินทร์ อัครวิเชียรจินดา
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ superiority โดยมีแบบแผนการวิจัยเป็น randomized double-blind, double dummy, parallel group เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง tiotropium ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม anticholinergics ขนาด 18 ไมโครกรัม วันละครั้งกับ salmeterol ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม β_2 agonists ขนาดยา 50 ไมโครกรัมวันละ 2 ครั้งในเรื่องการป้องกันอาการกำเริบ (exacerbation) ที่รุนแรงปานกลางหรือรุนแรงมากของ chronic obstructive pulmonary disease (COPD) ในผู้ป่วย 7,376 ราย ใน 725 ศูนย์ ใน 25 ประเทศที่มี moderate-to-very-severe COPD และมีประวัติอาการกำเริบอย่างน้อย 1 ครั้งต่อปี ระยะเวลาศึกษา 1 ปี โดย primary end point วัดเป็นเวลาที่เกิดอาการกำเริบครั้งแรกและ secondary end points และความปลอดภัยของยาวัดเป็นเวลาที่เกิดอาการกำเริบ จำนวนอาการกำเริบ อาการอื่นไม่พึงประสงค์ และการเสียชีวิต

การศึกษานี้มี scientific steering committee ซึ่งประกอบด้วย academic investigators 2 ท่านและ clinical researcher 1 ท่าน มีลูกจ้างของบริษัท Boehringer Ingelheim 3 ท่าน ร่วมกันพัฒนาแบบแผนการวิจัย แนวคิดการศึกษา ตรวจสอบและรับรองแผนการวิเคราะห์สถิติ และการแปลผล คณะกรรมการชุดนี้สามารถเข้าถึงข้อมูลของผู้ป่วยได้เต็มที่ และมี research organization ได้แก่ บริษัท PAREXEL ซึ่งเป็นบริษัทเอกชนอิสระทำหน้าที่ onsite monitoring และ site management ซึ่งเป็นไปตามมาตรฐานการศึกษาวินิจฉัยแบบ multicenter ยกเว้นการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติดำเนินการโดยลูกจ้างของผู้ให้การสนับสนุนการวิจัย ซึ่งน่าจะเป็นองค์อิสระเพื่อป้องกันอคติในการวิเคราะห์ข้อมูล

สำหรับ primary end point มีการให้คำจำกัดความไว้ว่า หมายถึง อาการที่เพิ่มขึ้นหรือเป็นอาการใหม่

อย่างน้อยสองอาการต่อไปนี้ ไอ มีเสมหะ เหนื่อย แน่นหน้าอก และมีเสียง wheezing และอย่างน้อย 1 อาการเป็นนานตั้งแต่ 3 วันหรือมากกว่าจนทำให้ต้องไปพบแพทย์เพื่อรับการรักษาด้วย systemic glucocorticoids หรือยาปฏิชีวนะ หรือต้องนอนโรงพยาบาล แต่ไม่ได้ระบุว่าต้องแยกสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิดอาการเหล่านี้ออกไปซึ่งไม่น่าจะเป็น exacerbation จากโรค COPD เองและไม่ได้ระบุข้อบ่งชี้ของการนอนโรงพยาบาลซึ่งอาจจะแตกต่างกันในแต่ละศูนย์ที่ทำการวิจัย

สำหรับผู้ป่วยที่เป็น moderate-to-very-severe COPD มีการให้คำจำกัดความไว้ชัดเจน และในส่วนของผลการศึกษาได้แสดงสัดส่วนของ moderate, severe และ very severe ในแต่ละกลุ่มการรักษาซึ่งใกล้เคียงกัน แต่ความถี่ของการเกิดอาการกำเริบก่อนเข้ารับการศึกษาใน 1 ปีที่ผ่านมาไม่ได้แสดงให้เห็นว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่ในแต่ละกลุ่ม ถ้าแตกต่างกันในสองกลุ่มอาจส่งผลต่อการศึกษาได้

สำหรับการใช้ยาของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม การศึกษานี้ระบุว่ามีการประเมินการใช้ว่าผู้ป่วยได้ใช้ยาตามที่ระบุไว้ตามการศึกษาหรือไม่ แต่ระบุว่าไม่ได้ประเมินอย่างเป็นระบบ ซึ่งถ้าผู้ป่วยไม่ได้ใช้ยาตามที่ได้ระบุไว้ใน protocol อาจส่งผลต่อผลลัพธ์ที่ต้องการวัดได้

โดยสรุป การศึกษานี้จำเป็นต้องพิจารณาให้ดูว่า ผลการศึกษาที่แตกต่างกันอาจจะไม่ได้มาจากผลของยาที่ใช้แต่อาจเนื่องจากความถี่อาการกำเริบที่แตกต่างกันของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มหรืออาจเกิดจากการไม่ได้ใช้ยาตามที่กำหนด

เอกสารอ้างอิง

1. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. Multicenter trial. In Fundamentals of clinical trials, 4th ed. New York: Springer, 2010 pp 427-40.

วิจารณ์ระเบียบวิธีวิจัย โดย นพ.ฉันทชัย สิทธิพันธุ์
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

จุดประสงค์ที่สำคัญในการรักษาผู้ป่วย chronic obstructive pulmonary disease (COPD) ในปัจจุบัน ได้แก่ เพิ่มคุณภาพชีวิต เพื่อให้ผู้ป่วยมีอาการน้อยที่สุด สามารถประกอบกิจกรรมต่างๆ ได้โดยไม่มีอาการเหนื่อย และป้องกันปัญหาของผู้ป่วยที่จะเกิดขึ้นในอนาคต ได้แก่ การเกิด acute exacerbation การเสื่อมของสมรรถภาพปอดหรือการเสียชีวิต การรักษาหลักในผู้ป่วย COPD ประกอบด้วย การเลิกสูบบุหรี่ การใช้ยาขยายหลอดลม และ pulmonary rehabilitation ปัจจุบันพบว่า การใช้ยาขยายหลอดลมที่ออกฤทธิ์ยาว (long-acting bronchodilator) สามารถทำให้ผลการรักษาของผู้ป่วย COPD ดีขึ้น โดยมียาหลักอยู่สองกลุ่ม ได้แก่ long-acting anticholinergics เช่น (tiotropium) และ long-acting beta-2 agonists เช่น (salmeterol และ formoterol) โดยปัจจุบันแนวทางเวชปฏิบัติในการรักษาผู้ป่วย COPD จะแนะนำให้ใช้ long-acting bronchodilator ในผู้ป่วย COPD ที่มีอาการรุนแรงตั้งแต่ระดับ moderate ขึ้นไป ที่ยังมียาอาการเหนื่อยหรือมี exacerbation อยู่หลังจากได้รับการรักษาด้วย short-acting bronchodilator แต่ไม่ได้มีคำแนะนำว่าควรใช้ยาใดเป็นชนิดแรกระหว่าง long-acting anticholinergic หรือ long-acting beta-2 agonist ในการศึกษาครั้งนี้จึงมีการเปรียบเทียบกันระหว่างการใช้ยาทั้งสองกลุ่มในผู้ป่วย COPD ระดับ moderate-to-very-severe โดยวัด outcome ที่การเกิด acute exacerbation โดยจากผลการศึกษาพบว่าเวลาจนถึงการเกิด acute exacerbation และอัตราการเกิด acute exacerbation จะต่ำกว่าในกลุ่มที่ได้รับ tiotropium (ทั้ง moderate และ

severe exacerbation) แต่อย่างไรก็ตามมีประเด็นที่ควรต้องพิจารณา ดังนี้

1. การศึกษานี้เปรียบเทียบระหว่าง tiotropium ชนิด dry powder inhaler (DPI) กับ salmeterol ชนิด metered dose inhaler (MDI) ซึ่งอาจมีผลต่อการรักษาได้ เนื่องจากความยากง่ายในการสูดและ drug delivery อาจแตกต่างกันระหว่างยา DPI และ MDI

2. ในการรักษามาตรฐานในผู้ป่วย COPD ผู้ป่วยมักได้รับ short-acting bronchodilators ที่เป็นยา combine ทั้ง anticholinergics และ beta-2 agonists เนื่องจากเป็นที่ทราบกันดีว่าการเพิ่มของ cholinergic tone เป็นกลไกหนึ่งของการเกิด airway obstruction ในผู้ป่วย COPD แต่ในการศึกษานี้ ผู้ป่วยทุกรายต้องหยุดใช้ short-acting anticholinergic และใช้ short-acting beta-2 agonist เป็น reliever เท่านั้น ทำให้กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ salmeterol จะไม่ได้รับ anticholinergic เลย แต่ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ tiotropium จะได้รับ short-acting beta-2 agonist ได้ ทั้งที่ก่อนเข้ารับการศึกษามีผู้ป่วยประมาณร้อยละ 50 ที่เคยได้รับ short- หรือ long-acting anticholinergics อยู่ก่อน ดังนั้นการหยุด anticholinergic (short- หรือ long-acting) อาจมีผลต่อการศึกษานี้ได้

อย่างไรก็ตามผลจากการศึกษานี้ช่วยให้เข้าใจถึงประสิทธิภาพของ tiotropium ในการลดการเกิด acute exacerbation ในผู้ป่วย COPD แต่ก็ควรพิจารณาประกอบกับข้อจำกัดดังกล่าวเพื่อใช้ประกอบในการตัดสินใจเลือกการรักษาที่เหมาะสมให้กับผู้ป่วยต่อไป

Clinicopathological correlation

*สิทธิพงษ์ ดำรงค์พัฒน์
**สมนพร บุญยรัตนเวช สองเมือง
ณัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม
นภชาญ เอื้อประเสริฐ
***นิทรา ปิยะวิเศษพัฒน์

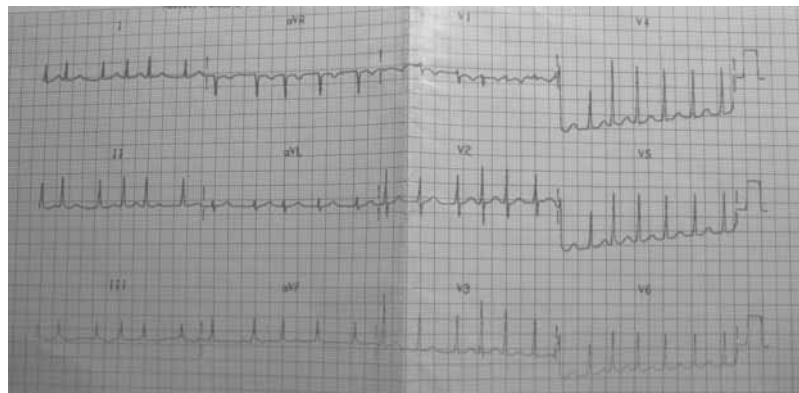
ผู้ป่วยหญิงไทยม่าย อายุ 63 ปี แม่บ้าน ภูมิลำเนาเดิมอุบลราชธานี ปัจจุบัน กรุงเทพมหานคร นับถือศาสนาพุทธ ประวัติได้จากผู้ป่วยและเวชระเบียน

CC: เหนื่อยมากขึ้น 1 วันก่อนมาโรงพยาบาล

PI: 20 ปีก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีอาการมืออาการเหนื่อยเวลาออกแรงทำงาน FC I-II เป็นนาน 3 เดือน นอนราบไม่ได้ต้องหนุนหมอน 2 ใบ ต้องลุกขึ้นมา หอบเหนื่อยเวลาอนหลับ ไม่มีแน่นหน้าอก ขาบวม 2 ข้างมา 3-4 สัปดาห์ ผู้ป่วยมาตรวจที่ห้องฉุกเฉิน PE: BP 90/70 mmHg, HR 120/min, totally irregular; JVP: not engorged; heart: tachycardia, no murmur; liver just palpable; pitting edema 1+; EKG ดังรูปที่ 1 chest X-ray (CXR): evidence of most likely rheumatic mitral and aortic valvular heart enlargement. ได้รับการรักษาด้วย digoxin 0.25 มก. ทางหลอดเลือดดำ อาการเหนื่อยดีขึ้น ได้ยากลับบ้านเป็น digoxin (0.25 มก.) 0.5 เม็ด/วัน propranolol (10 มก.) 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง moduretic 0.5 เม็ด/วัน

หลังจากนั้น ผู้ป่วยมาตรวจตามนัด ได้ทำ echocardiogram ไม่พบสิ่งผิดปกติ (รูปที่ 2) อาการเหนื่อยลดลงมาก ปรับยาเป็น aspirin (gr V) 1 เม็ด/วัน digoxin (0.25 มก.) 1 เม็ด/วัน furosemide (40 มก.) 1 เม็ด/วัน หลังจากนั้นผู้ป่วยไม่ได้มาติดตามการรักษาต่อที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เนื่องจากอาการคงที่ และเวลามาตรวจต้องเจาะเลือด ซ้อยาเดิมรับประทานเองที่ไอศกรีม FC I-II อาการบวมที่ขาเป็นๆ หายๆ ถ้ามีอาการก็จะรับประทานยา

2 ปีก่อนมาโรงพยาบาล เริ่มมีอาการเหนื่อยเวลาออกแรง นิ่งพักแล้วดีขึ้นกลับไปทำงานต่อได้ เดินขึ้นชั้น 2 ไม่ได้ เวลานอนต้องนอนหนุนหมอน 2 ใบ



รูปที่ 1. แสดง EKG เมื่อ 20 ปีก่อนมาโรงพยาบาล

* แพทย์ประจำบ้าน
ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
** ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
*** ภาควิชารังสีวิทยา
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

MV	normal	RV	2.3	cm (<2.4)	IVS	0.7	cm (0.7-1.2)		
AV	normal	LV (es)	2.8	cm (2.6-3.4)	PW	0.8	cm (0.7-1.1)		
TV	normal	LV (ed)	4.3	cm (3.8-5.3)	RA		cm		
PV	not clearly seen	SV	58	ml	DOPPLER STUDY				
MPA	not clearly seen	cm HR	68	b/m	MS	neg	MR	neg	
MVA		sq.cm CO	3.9	L/m	TS	neg	TR	neg	
LA	3.3	cm (2.0-4.0)	EF	0.73	(.62-.85)	PS	neg	PR	neg
AORTA	2.2	cm (2.0-3.8)	%FS	35%	(34-44)	AS	neg	AR	neg
Aortic separation 1.7 cm									
IMPRESSION All valvular structures appeared intact. No evidence of chamber enlargement. Left ventricular contraction was satisfactory. Doppler interrogation could not demonstrate significant valvular regurgitation or stenosis.									
CONCLUSION: No abnormality found.									

รูปที่ 2. แสดงผล echcardiogram เมื่อ 20 ปีก่อนมาโรงพยาบาล

ไม่มีลูกขึ้นมาหอบเหนื่อย ไม่มีแน่นหน้าอก ไม่มีใจสั่น สังเกตว่ามีเท้าบวม 2 ข้าง ไม่มีหนังตาบวม เป็นๆ หายๆ อาการเหนื่อยค่อยๆ เป็นมากขึ้น FC II ยังคงซื้อยารับประทานเองที่โอสถศาลา ไม่ได้ปรับขนาดยาเองแต่ไม่ได้รับประทานทุกวัน

6 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยยังคงมีอาการเหนื่อยเวลาออกแรง FC II-III ยังคงพอทำงานบ้านไหว แต่ขึ้นบันไดชั้น 2 ไม่ได้ เริ่มมีลูกขึ้นมาหอบเหนื่อยตอนกลางดึกบางคืน

3 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล มาตรวจโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตรวจร่างกายพบ mildly pale conjunctivae, mild icteric sclerae; jugular vein: giant V wave; heart: right ventricular (RV) heave, palpable P2; pitting edema 2+ ได้ furosemide (40 มก.) 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง warfarin (3 มก.) 1 เม็ด/วัน atenolol (100 มก.) 1 เม็ด/วัน

2 วันก่อนมาโรงพยาบาล อาการเหนื่อยเป็นมากขึ้น FC III-IV ทำงานบ้านได้น้อยลง นอนหนุนหมอน 2 ใบ ต้องลุกขึ้นมาหอบเหนื่อยตอนกลางดึกทุกคืน ขาบวม 2 ข้างไม่ยุบลง อาการไม่ดีขึ้น จึงมาโรง

พยาบาล

ในช่วง 6 เดือนที่ผ่านมา น้ำหนักเพิ่มขึ้นจาก 55 เป็น 58 กก.

Past history:

No other known underlying disease, no history of blood transfusion,

No drug allergy, no history of surgery

Personal history: ไม่สูบบุหรี่ ไม่ดื่มสุรา

Family history: น้องสาวเป็นโรคหัวใจโต

Physical examination:

General appearance: an elderly Thai female

Vital signs: BT 37 °C, RR 18/min, HR 85/min, totally irregular, BP 96/60 mmHg, weight 55 kg, height 160 cm, body mass index (BMI) 21.48 kg/m²

HEENT: moderately pale conjunctivae, no icteric sclerae; pharynx and tonsils: not enlarged; thyroid gland: not enlarged, no bruit no thrill; no parotid enlargement, no spider

nevi; jugular vein: engorged 4 cm above sternal angle with giant V wave

Lymph node: no cervical lymphadenopathy

CVS: apical beat at left sixth intercostal space, 2 cm lateral to mid-clavicular line; RV heave, palpable P2, normal S1, increased S2, pansystolic murmurs grade III at left lower parasternal border with positive Carvallo's sign

Lungs: trachea in midline, normal breath sound, no adventitious sound

Abdomen: no distension; normoactive bowel sound, liver: 5 cm below right costal margin, smooth surface, firm consistency, blunt edge, liver span 15 cm, spleen: splenic tip at 6 cm below left costal margin; no shifting dullness, no caput medusae

Ext: pitting edema 1+ up to midtibiae, no clubbing fingers, no palmar erythema

NE: grossly intact

Investigations:

CBC: Hb 8 g/dL, Hct 25.5% (MCV 84 fL, RDW 20.2%), WBC 5,500/mm³ (N 45%, L 43%) platelet 222,000/mm³

Peripheral blood smear: normochromic, microcytic RBC, anisocytosis 1+, poikilocytosis 3+, few polychromasia, no schistocyte or microspherocyte, normal platelets

BUN 15 mg/dL, creatinine 0.84 mg/dL

PT 17.4/11.3 seconds, INR 1.6, PTT 37.1/28.9 seconds

Sodium 137, potassium 4.4, chloride 98, HCO₃ 28 mmol/L

Calcium 7.8 mg/dL (8.1–10.4), PO₄ 2.6 mg/dL (2.7–4.5)

LFT: TB 2.61 mg/dL, DB 0.55 mg/dL, AST 36 U/L, ALT 27 U/L, ALP 46 IU/L, albumin 3.7 g/dL, total protein g/dL

UA: yellow, specific gravity 1.010, pH 6.0, protein negative, glucose negative, RBC 0–1/high-power field (HPF), WBC 0–1/HPF, squamous epithelium 3–5/HPF

Arterial blood gas (room air): pH 7.471, pO₂ 59.2, pCO₂ 37.4, HCO₃ 27.5, O₂ saturation 91.9%

AntiHIV: negative

HBsAg: negative, antiHCV: negative

CXR: ดังรูปที่ 3

EKG: ดังรูปที่ 4

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ 4 ครั้ง ก่อนและหลังรับไว้ในโรงพยาบาล แสดงในตารางที่ 1

Echocardiography report:

– M mode echocardiogram

LA 47 mm (20–40), LV (end diastole, ED) 40 mm (38–53), LV (end systole, ES) 29 mm (26–34), aorta (Ao) 21 mm (20–38), Ao separation 14 mm, LV ejection fraction (EF) 55%, LV fractional shortening (FS) 27.5%, interventricular septum (IVS) 10 mm, LV posterior wall (PW) 10 mm, LV mass 127.09 g, LV mass index 83.07 g/m²

– 2-D mode echocardiogram

MV restricted, AV thickened, TV thickened, PV normal, main PA 25 mm, RV 29 mm (<24), mitral valvular area (MVA) 3.3 cm² (4–6), LV outflow tract (OT) diameter 17 mm, Ao sinus 27 mm, sinu-tubular junction 23 mm



รูปที่ 3. แสดง chest X-ray ขณะรับไว้ในโรงพยาบาล



รูปที่ 4. แสดงผล echcardiogram เมื่อ 20 ปีก่อนมาโรงพยาบาล

ตารางที่ 1. แสดงผลทางห้องปฏิบัติการ 4 ครั้ง ก่อนและหลังรับไว้ในโรงพยาบาล

Investigations	20 years PTA	10 years PTA	6 years PTA	This visit
WBC (/mm ³)		9,100	6,1630	5,510
N (%)		50	45.7	45.3
L (%)		38	41.9	43.6
M (%)		9.4	4.5	6.9
E (%)		1.7	4.5	3.3
Hb (g/dL)		9.3	9.5	8.0
Hct (%)		29.3	31.0	25.5
MCV (fL)		80	84	84
RDW (%)		17.9	21.0	20.2
Platelets (/mm ³)		387,000	218,000	222,000
Prothrombin time		12.2		16.5
International normalized ratio		1.2		1.5
Blood urea nitrogen (mg/dL)		9	10	18
Creatinine (mg/dL)		0.8	0.7	0.71
Total bilirubin (mg/dL)				1.91
Direct bilirubin (mg/dL)				0.67
Aspartate transaminase (U/L)				37
Alanine transaminase (U/L)				26
Alkaline phosphatase (U/L)				59
Albumin (g/dL)				3.8
Globulin (g/dL)				4.3
O ₂ saturation (%)	No record	No record	No record	91.9
Echocardiogram:				
LV				
ES (26–34 mm)	28			292
ED (38–53 mm)	43			40
LA diameter (20–40 mm)	33			47
RV (<24 mm)	23			29
RA (mm)	–			–
PA pressure (mmHg)	–			62/27

PTA: prior to admission, WBC: white blood cell, N: neutrophil, L: lymphocyte, Mo: monocyte, E: eosinophil, Hb: hemoglobin, Hct: hematocrit, MCV: mean corpuscular volume (fL), RDW: red cell distribution width, LV: left ventricle, LA: left atrium, RV: right ventricle, RA: right atrium, PA: pulmonary artery, ES: end systole, ED: end diastole

- Doppler echocardiogram

Mild AR, no AS

Mild MR [MR peak velocity 4.53 m/sec, flow rate 15.31 mL/sec, regurgitation volume 5.34 mL, proximal isovelocity surface area (PISA) radius 2.5 mm], no MS

No TS

Severe TR (peak TR velocity 3.27 m/sec, peak instantaneous gradient 42.77 mmHg, estimated RA pressure 20 mmHg, calculated RV systolic pressure 62.77 mmHg)

No PS

Mild PR (end-diastolic velocity 1.37 m/sec, PA end-diastolic pressure 27.51 mmHg)

Impression

1. Thickened AV with mild AR regurgitant jet fraction (RJF = 21%)

2. Restricted posterior mitral leaflet (PML) with mitral annulus calcification (MAC). Mild MR [posteriorly directed jet, effective regurgitant orifice (ERO) = 0.03]. No MS.

3. Thickened TV with severe TR (venacontracta = 8.5 mm, holosystolic reversal flow in hepatic vein) Normal PV. Estimated PAP = 62/27 mmHg

4. Dilated LA [left atrial volume index (LAVI) = 68 mL/m²]. Good LV systolic function (LVEF = 55% by Teicholtz's method) with diastolic and systolic LV D-shaped. No regional wall motion abnormality (RWMA). Mildly increased LV filling pressure (E/E' = 12)

5. Dilated RA and RV. Good RV systolic function [tricuspid annular systolic plane excursion (TAPSE) = 18 mm, tissue doppler

imaging (TDI) of lat TV annulus = 10 cm/sec, myocardial performance index (MPI) = 0.1]

6. Neither intracardiac thrombus nor pericardial effusion was detected

7. Agitated saline: positive contrast in LA and LV chamber

Computed tomogram pulmonary angiogram (CTPA) ดังรูปที่ 5

Impression:

Enlarged pulmonary trunk, enlarged right-sided heart chambers, dilated inferior vena cava (IVC) and refluxing contrast medium into hepatic veins and small pericardial effusion, representing pulmonary arterial hypertension (PAH).

Mosaic attenuation scattering in both lungs would result from PAH.

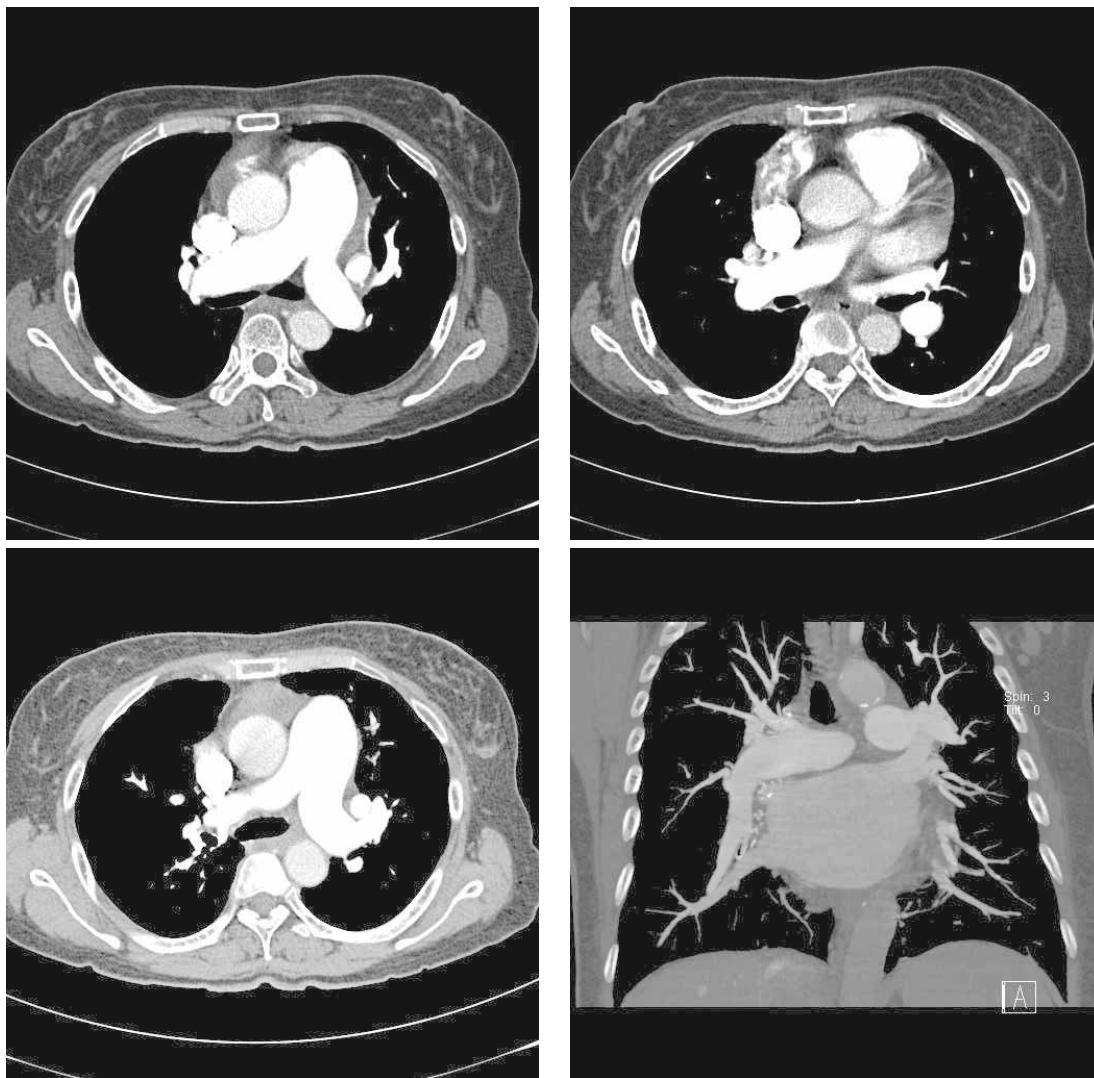
No evidence of pulmonary in anterior segment of left upper lobe, and small ground glass opacity (GGO) in right upper lobe, left lingual and left lower lobe, probably representing infection or inflammatory process.

Few enlarged mediastinal nodes, possibly reactive nodes.

Ultrasonogram:

The liver shows enlarged size with normal parenchymal echogenicity without demonstrable space-taking lesion. There is no intrahepatic bile duct dilatation. Common bile duct caliber is about 6 mm, not dilated. Gallbladder is normally distended without stone.

Splenomegaly is observed, measured about 13.4 cm in craniocaudal axis. There is no space-taking lesion.



รูปที่ 5. แสดง computed tomogram angiogram ของ pulmonary artery

Pancreas appears normal.

Both kidneys are of normal size, shape and echotexture. The sizes of right and left kidneys are about 10.5x4.4 cm and 11.1x5.0 cm, respectively. There is no mass, stone or hydronephrosis, bilaterally.

คำถาม:

1. What is/are the diagnostic investi-

gations leading to final diagnosis?

2. What is the most likely diagnosis?

การอภิปราย:

อ.สมนพร:

สรุปเป็นผู้ป่วยหญิงอายุมากมาด้วยอาการ orthopnea, paroxysmal nocturnal dyspnea (PND) แต่ตรวจร่างกายไม่พบ crepitation นอกจากนี้ตรวจร่างกายมี sign of pulmonary hypertension (PHT)

มี palpable P2, increased P2 intensity เมื่อฟังจาก หูฟัง มี tricuspid regurgitation (TR) ซึ่งดูลักษณะ เป็น high pressure TR เพราะเป็น pansystolic murmurs ผู้ป่วยมีลักษณะของ hepatomegaly แต่ไม่ได้ บอกว่ามี pulsatile liver หรือเปล่า เพราะจากตรวจ ร่างกายผู้ป่วยมี elevated jugular venous pressure (JVP) และ prominent V wave ซึ่งบ่งบอกว่ามี severe TR ที่ควรมองหาอีกมี pulsatile liver หรือ ไม่ และผู้ป่วยมีบวม

จากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ให้มา ผู้ป่วยมี prolonged INR แต่ผู้ป่วยรับประทาน warfarin อยู่ CBC มี chronic anemia มาตั้งแต่ 10 ปีที่แล้ว แต่ครั้งนี้มี hemoglobin ลดลง MCV อยู่ใน ช่วง normocytic (MCV >80 fL) โดยที่ RDW กว้าง (>12%) การตรวจอื่นที่ผิดปกติ ผู้ป่วยมี hyperbilirubinemia โดยการที่จะบอกว่าผู้ป่วยเป็น direct hyperbilirubinemia ต้องมีระดับ direct bilirubin >15% ซึ่งเข้าได้กับผู้ป่วยนี้โดยไม่มี abnormal liver function test ตัวอื่นๆ

ผู้ป่วยมี hypoxemia ที่ room air (O₂ saturation 91%) แต่ไม่มีข้อมูลที่บอกว่าผู้ป่วยสามารถ correct ได้ด้วย oxygen หรือเปล่า เพราะถ้ามี intracardiac shunt ก็จะไม่สามารถ correct ได้

EKG 12 leads เป็น atrial fibrillation (AF) with moderate ventricular response มีการเปลี่ยนแปลงของ EKG ของเดิมเล็กน้อย คือ QRS axis จากของเดิมประมาณ 60° มี rightward shift ของ QRS axis แต่ไม่มีลักษณะที่บ่งว่าว่ามี chamber enlargement สำหรับ CXR ขอเรียนเชิญ อ.นิทราอ่าน

อ.นิทรา:

CXR ของเดือนตุลาคมปีที่แล้ว ไม่มีความ แตกต่างกันมากระหว่าง film เดือนมิถุนายน พ.ศ. 2553 จะขออ่านแค่ film เดียว ใน CXR มีลักษณะ cardi-

omegaly โดยมี cardio-thoracic ratio ที่เพิ่มขึ้น มี apex ที่ค่อนข้างยก น่าจะมี right ventricle (RV) โตร่วมกับมีส่วนของ right heart ที่โตขึ้น บ่งว่ามี right atrial enlargement ร่วมด้วย นอกจากนี้บริเวณตรงกลาง carina angle กว้างและมีลักษณะคล้ายๆ double contour ผู้ป่วยน่าจะมี left atrial enlargement ด้วย ใน ส่วนของ pulmonary vessels ผู้ป่วยถ่ายในท่า up-right film มีลักษณะ cephalization โดยสังเกตจาก pulmonary vessels บริเวณส่วน upper lobes ทั้ง 2 ข้างค่อนข้างมากหรือใกล้เคียงกับ lower lobe โดยเห็น ชัดที่ด้านซ้าย ผู้ป่วยน่าจะมี pulmonary venous hypertension (PVH) ร่วมด้วย แต่อย่างไรก็ตามในส่วน ของ pulmonary trunk ก่อนข้างโต rapid tapering ไม่ชัดเจนแต่มี prominent pulmonary trunk ซึ่งผู้ ป่วยรายนี้จะน่ามีทั้ง pulmonary arterial และ venous hypertension ร่วมด้วย ในปอดส่วนอื่นๆ ปกติ สรุป ในผู้ป่วยรายนี้มีทั้ง pulmonary arterial hyperten- sion (PAH) และ PVH ร่วมกันมี cardiomegaly

อ.สมนพร:

จาก pulmonary flow ที่ไปที่ปอดสามารถ บอกได้ไหมว่าผู้ป่วยมี left-to-right shunt

อ.นิทรา:

จากฟิล์มไม่เห็นลักษณะ high flow ที่ชัดเจน ที่เห็นตอนนี้คือเรื่องของ PVH และเนื่องจากมี left atrium (LA) ที่โตอาจคิดถึงกลุ่ม mitral valve dis- ease ด้วย

อ.สมนพร:

จาก transthoracic echocardiogram (TTE) เมื่อ 20 ปีที่แล้ว ถึงแม้ว่าจาก CXR จะอ่านว่ามี mi- tral และ aortic valve disease แต่จาก TTE valvular structure ปกติ ไม่มี chamber enlargement วัด LA diameter 33 มม. normal LV systolic func- tion และไม่มี ความผิดปกติของ valves สาเหตุที่ผู้ป่วย มี heart failure และ cardiomegaly ไม่น่าจะมาจาก

VHD ในผล TTE เมื่อ 20 ปีที่แล้วกับครั้งนี้มีอะไรที่แตกต่างกันบ้าง เมื่อดูโดยรวม LA diameter โตขึ้น ครั้งนี้ left ventricle (LV) โตขึ้นด้วย และครั้งนี้วัด pulmonary pressure ได้ค่อนข้างสูงกว่าปกติ ซึ่งเมื่อ 20 ปีก่อนวัดไม่ได้เนื่องจากตอนนั้นเครื่องอาจจะยังไม่ดี Doppler ultrasound sensitivity ยังไม่ดี และตอนนั้นที่รายงาน คือ ไม่มี TR ดังนั้นการที่ไม่มี TR การวัด PAP ก็จะค่อนข้างยาก ตอนนั้นคงวัดไม่ได้

จาก VDO TTE ภาพ parasternal long axis จะพบว่า LA โตค่อนข้างมาก แต่ดูลักษณะ valve ปกติ มี dilates mitral annulus และ RV มีขนาดใหญ่กว่าปกติ เมื่อซูมใกล้ๆ เนื่องจากมีการ dilates mitral annulus ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของ mitral valve apparatus การปิดของ MV ไม่ดี ซึ่งบ่งได้ว่าผู้ป่วยน่าจะจะมี mitral regurgitation (MR) บ้าง เมื่อใส่ color flow จะเห็นว่าผู้ป่วยมีแค่ mild MR ไม่น่าจะอธิบาย LA ที่โตขนาดนี้ได้ ต่อไปดูที่ aortic valve พบว่าหนากว่าปกติเล็กน้อย ซึ่งบอกได้ว่าน่าจะเป็นจาก degenerative change มี color flow กลับเข้ามาใน ventricular outflow tract ในช่วง diastolic ซึ่งเข้าได้กับ aortic regurgitation (AR) จาก color Doppler เป็น mild AR

ใน parasternal short axis เป็นรูป cross section ของ LV พบว่า LV systolic function ปกติ แต่มี flattening ของ interventricular septum ซึ่งเป็น sign ของ right ventricular pressure overload ไม่เห็น mass or clot มี pulmonary artery (PA) ใหญ่กว่า aorta บอกว่ามี enlargement ของ pulmonary trunk ซึ่งเข้าได้กับ CXR เมื่อใส่ color flow เห็นว่ามี turbulent flow เข้าได้กับ PR ซึ่งวัด PR velocity = 7.6 mmHg ซึ่งนำไปคำนวณ PA diastolic pressure ได้

ใน apical four-chamber view จะเห็นคือมี marked biatrial enlargement เห็น RV dilata-

tion ซึ่งโดยปกติเราจะเห็น RV ควรเล็กกว่า LV แต่ในผู้ป่วยรายนี้มี chamber ขนาดพอๆ กัน

อภิปราย:

จาก CTPA บริเวณ aortic arch มี prevascular and right paratracheal node เล็กๆ มี pulmonary trunk ที่โต Superior vena cava (SVC) ที่ค่อนข้าง dilate ใน cut ของ pulmonary trunk เมื่อเทียบกับ aorta ค่อนข้างโตชัดเจน ซึ่งบอกได้ว่าผู้ป่วยมี PAH ไม่เห็น intravascular filling defect หรือ embolism เห็น pulmonary trunk และ right and left PA โต LA dilate, SVC dilate; LA, RA, RV ใหญ่ RV และ LV size ใกล้เคียงกัน RA dilate ค่อนข้างมาก IVC dilate ร่วมกับมี contrast reflux เข้ามาใน intrahepatic IVC และ hepatic vein ซึ่งบ่งว่าผู้ป่วยมี PAH with right-sided HF ใน cut upper abdomen มี spleen โต บางส่วนมี splenic calcification

Lung window มี areas ที่ขาวและดำสลับกัน vessels ใน area ที่ขาวจะใหญ่กว่า area ที่ดำเมื่อเทียบในระดับเดียวกัน area ที่ผิดปกติน่าจะเป็น area ที่จาง ซึ่งเรียกว่า mosaic attenuation มี area ของ ground glass opacity ที่ LUL ในส่วนของ right middle lobe ก็มี mosaic attenuation ซึ่งลักษณะดังกล่าวเนื่องจากเป็น CTPA ไม่ได้ทำทั้ง inspiration และ expiration phases ดังนั้น mosaic attenuation อาจเกิดจากเรื่องของ vascular disease ได้โดยผู้ป่วยอาจมี pulmonary embolism หรือ pulmonary arterial hypertension ได้ ในบางครั้งในกลุ่ม small airway disease ในกลุ่ม obliterative bronchiolitis หรือ bronchiectasis ก็ให้ลักษณะดังกล่าวได้ แต่เนื่องจากในผู้ป่วยรายนี้มี sign บ่งชี้ว่าเป็น PAH ชัดเจน เราจึงควรมองเป็นเรื่องเดียวกัน ดังนั้น mosaic attenuation ในผู้ป่วยรายนี้จึงน่าจะเป็นจาก PAH ไม่เห็น pulmonary embolism

อ.สมนพร:

จาก CTPA เราสามารถบอกได้ว่าผู้ป่วยมี PVH ร่วมด้วยหรือเปล่า

อ.นิทรา:

PVH ดูได้จาก CT เนื่องจากไม่มีตัววัดชัดเจน ถึงแม้ลักษณะ cephalization ก็บอกยาก เนื่องจากเราทำ CT ในท่านอน และเมื่อดูจากผู้ป่วยมี LA โตร่วมด้วย ก็อาจสงสัยได้ว่าอาจจะมี PVH ร่วมด้วย แต่ไม่มีหลักฐานยืนยันที่ชัดเจน

อ.สมเกียรติ:

ผู้ป่วยมี ASD, VSD intracardiac shunt อื่นๆ หรือ pulmonary vein thrombosis ด้วยหรือเปล่า

อ.นิทรา:

เนื่องจากเวลาทำ CTPA เราไม่ได้ทำ cardiac imaging บางครั้งถ้า intracardiac shunt ขนาดใหญ่ก็อาจเห็นได้ แต่ถ้าขนาดเล็กๆ จะมองไม่เห็นเนื่องจาก cardiac motion artifact สำหรับ pulmonary vein thrombosis เนื่องจากเวลาเราทำ CTPA เราจะ focus ที่ pulmonary artery ดังนั้น pulmonary vein อาจจะไม่ well opacify

อ.สมนพร:

กลับมาที่ apical four-chamber มี dilatation ของ tricuspid annulus ทำให้การปิดของ tricuspid valve ไม่ดี ซึ่งจะเห็นได้ว่ามี color flow regurgitation เข้ามาในช่วง systolic เข้ามาใน RA ซึ่งดูปริมาณของ color Doppler โดยดูจาก area เทียบกับ RA area เข้าได้กับ severe TR เมื่อวัด continuous wave Doppler ได้ peak pressure gradient 45 mmHg ซึ่งมากขึ้น ซึ่งถ้าเราเอา peak pressure gradient ของ TR ไปบวกกับ left atrial pressure ก็จะสามารถ estimate right ventricular systolic pressure แต่ในกรณีนี้เมื่อไม่มี pulmonic valve หรือ right ventricular outflow tract obstruction

มันก็คือ pulmonary arterial systolic pressure

ในแง่ของ echocardiogram สามารถวัด RA pressure จาก IVC โดยในผู้ป่วยรายนี้จาก CT เห็น IVC โต ซึ่งเหมือนกับใน echocardiogram และ collapse น้อยมาก RA pressure ประมาณ 15-20 mmHg

ใน hepatic vein Doppler ยืนยันว่ามี severe TR เนื่องจากใน cardiac 1 cycle มีเรื่องของ systolic reversal คือ มี RA pressure ที่สูงขึ้น และมี systolic reversal flow ที่เด่นในช่วงหายใจเข้า ดังนั้นจึงไม่มี constrictive physiology เพราะถ้าเราเจอผู้ป่วยที่มาด้วยเรื่องของ right-sided HF สิ่งหนึ่งที่ต้องนึกถึงคือผู้ป่วยมี pericardial disease ด้วยหรือเปล่า

ในการ agitated saline ปกติเอาน้ำเกลือ 9 มล. ผสมกับ air 1 มล. ฉีดผ่าน vein โดยที่มี three-way stopcock อาจมีเลือดผู้ป่วยปนเล็กน้อย ลักษณะเป็น micro bubble ซึ่งจะไม่เกิด air embolism และเนื่องจากว่าเป็น bubble ที่ใหญ่กว่า pulmonary artery จึงไม่สามารถ cross ผ่านเข้ามาใน left heart ได้ ถ้าพบว่ามี contrast ขึ้นมาใน LA และ LV แปลได้ 2 อย่าง คือ มี intracardiac shunt หรือมี pulmonary AV fistula ได้ ซึ่งระยะเวลาที่ปรากฏก็จะช่วยบอกได้ คือถ้าอยู่ใน 3-5 cycles จะบอกได้ว่ามี intracardiac shunt แต่ถ้ามากกว่า 5-7 cycles จะเป็นเรื่องของ pulmonary AV fistula ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้เห็นว่ามี contrast fill เข้ามาทางด้ายซ้าย

ในผู้ป่วยรายนี้มี PAP ที่สูงขึ้น เราต้องแยกว่าเป็น idiopathic PAH หรือเป็น PAH ที่เป็นจากสาเหตุอื่นๆ ที่ไม่ใช่จาก arterial resistance ในปอดที่สูงขึ้น การคำนวณ pulmonary vascular resistance (PVR) โดย echocardiogram จากรายงานของ Abbas และคณะ เมื่อปี ค.ศ. 2003 โดยดู correlation ของ PVR จาก cardiac catheterization และจาก echocardiogram พบว่า correlation ค่อนข้างดี โดยมีสูตรว่า $PVR = 0.1618 + 10.006 (TRV/TVI$

RVOT) ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้ได้ค่า PVR = 1.42 woods unit ซึ่งจะถือว่า PAH ได้ต้องมีค่า >2 woods unit ดังนั้นในผู้ป่วยมี PAP ที่สูงขึ้น ไม่น่าจะเป็นจาก PAH อย่างเดียว สรุปผู้ป่วยมี PAP ที่สูงขึ้นซึ่งมีสาเหตุอื่นๆ ได้ที่ไม่ใช่จาก intrinsic pulmonary vascular resistance ที่เพิ่มขึ้นและมี PAH

จาก TTE สิ่งที่สำคัญ คือ เราพบว่า มี positive contrast ใน LA และ LV chamber นั้น shunt นั้นเกิดขึ้นได้ที่ไหนและเป็นอะไร ในผู้ป่วยรายนี้ควรทำ TEE เพื่อดู interatrial septum

Problem list ในผู้ป่วยรายนี้มี chronic anemia คงต้องรบกวน อ. นกขานุอภิปรายต่อไป ในผู้ป่วยรายนี้จากผล automated CBC พบว่า normocytic แต่จาก blood smear พบว่าเป็น microcytic, anisocytosis 1+, poikilocytosis 3+, increased RDW เป็น direct hyperbilirubinemia มี hepatosplenomegaly และมี PHT และมีผลทำให้เกิด RV dilatation with severe TR, right sided HF และ right-to-left shunt from agitated saline injection ตามมา

ในผู้ป่วยรายนี้ เรื่องของ PHT ถ้าดูตาม clinical classification of pulmonary hypertension (Dana Point 2008) พบว่า PAH ในผู้ป่วยรายนี้ บอกไม่ได้ว่าเป็นจาก PAH ได้เลย อาจจะมีได้บ้างแต่ไม่ได้เป็น component เดียว เนื่องจากในผู้ป่วยรายนี้ 1. ได้วัด PVR โดย echocardiogram แล้วไม่สูง 2. LA โต ต้องแยกสาเหตุจาก left-heart disease ก่อน คือ เรื่องของ PHT ที่เกิดจาก left-heart disease เพราะเนื่องจากผู้ป่วยรายนี้อาจมีเรื่องของ diastolic dysfunction ซึ่งผู้ป่วยรายนี้ถามว่าประเมินได้จาก echocardiogram ได้หรือไม่ จากผลตรวจบอกไว้ว่า มี mildly elevated LV filling pressure ซึ่งในความเห็นส่วนตัวแล้ว เวลาที่เป็น AF การดู diastolic filling pressure หรือ diastolic function ได้ค่อนข้างลำบาก ซึ่ง

ควรทำ Rt sided catheterization ต่อ แล้ววัด pulmonary capillary wedge pressure (PCWP), PAP และคำนวณ resistance สรุปในผู้ป่วยรายนี้น่าจะเป็น PHT จาก left-heart disease ซึ่งอาจมีร่วมกับ PAH หรืออยู่ในกลุ่ม unclear multifactorial mechanism คือ hematologic disorder ซึ่งจากลักษณะทาง echocardiogram และ CT ไม่เหมือน sarcoidosis และ chronic thromboembolic PHT ก็คงไม่ใช่ เป็นจากโรคปอดก็คงไม่ใช่ เพราะไม่มีหลักฐานว่าเป็นโรคปอดอีก การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ต้องเจาะ คือ thyroid function test ซึ่งไม่ได้เจาะ ต่อไปรบกวน อ. นกขานุให้ความเห็นเรื่อง anemia

อ.นกขานุ:

จากประวัติผู้ป่วยมี chronic anemia ร่วมกับ มี hepatosplenomegaly with intermittent jaundice จากการตรวจร่างกายพบเหลืองเป็นบางครั้ง และมี evidence คือ hyperbilirubinemia และคิดว่ารายนี้สูงทั้ง direct และ indirect bilirubin ถ้าดูอาการโดยรวม ผู้ป่วยเป็น chronic extravascular hemolysis ที่พบบ่อยในประเทศไทย ได้แก่ thalassemia ถ้ารวมกับผู้ป่วยมี PHT ก็จะเข้าได้กับ thalassemia intermedia ที่เป็น typical case ในบ้านเราก็คือ beta thal/HbE หรือ HbH disease ซึ่งจะเป็น HbH ธรรมดา หรือเป็น HbH disease plus อื่นๆ เช่น plus HbCS หรือ HbE ก็ได้ แต่พอมาดู CBC คือ ปกติ thalassemia intermedia MCV จะเล็กชัดเจนแต่ผู้ป่วยมี MCV ปกติ แต่ RDW กว้างมาก สาเหตุที่ทำให้ MCV ปกติ แต่ RDW กว้างมากคือผู้ป่วยมี hemolysis มากๆ มี polychromasia หรือ nucleated red blood cell (NRBCs) ออกมา ทำให้ MCV ปกติได้ หรือมีสาเหตุอื่นที่ contribute ได้ เช่น chronic liver disease หรืออะไรที่ทำให้ membrane ผิดปกติและทำให้ MCV สูงขึ้นมา แต่ดูจาก blood smear มี microcytic RBC, anisopoikilocytosis ที่ค่อนข้างชัดเจน ถ้าให้เลือกจาก

ลักษณะคลินิกร่วมด้วยเป็น alpha มากกว่า beta เพราะพวก beta thal/HbE ไม่มี intermittent jaundice ถ้ามีเหลืองก็จะเหลืองคงที่ และ blood smear ควรจะมี target cells หรือ abnormal RBCs เต็มไปหมด ถ้าดูโดยรวมแล้ว ผู้ป่วยรายนี้เป็น กลุ่ม alpha thalassemia syndrome ในกลุ่ม HbH มากกว่า ข้อที่สงสัย คือ MCV ปกติตลอด อีกกลุ่มที่อาจเป็นไปได้ คือ กลุ่มที่มี mild-to-moderate hemolysis และ MCV ปกติ คือ homozygous HbCS ซึ่งเป็น thalassemia minor แต่มี variety ของ presentations ได้เยอะ โดยบางกลุ่มจะมี mild-to-moderate hemolysis ได้และมี case report ว่า homozygous HbCS รุนแรงจนกระทั่งเป็น hydrop fetalis ได้ เพราะฉะนั้น ดูจากข้อมูลทั้งหมดแล้ว น่าจะเป็น alpha thalassemia intermedia แล้วก็ most common ในกลุ่ม HbH disease และอีกกลุ่มที่นึกถึงได้ คือ homozygous HbCS ก็เป็นไปได้

อ.ธัญญพงษ์:

อย่างที่ อ.นภชาญบอก คนนี้เป็น chronic hemolytic anemia เวลาเรา approach chronic hemolytic anemia เราคงไม่ได้บอกว่าเป็น thalassemia หรือ hemoglobinopathy เสมอไป จริงๆ clinical ก็คงไม่ต่าง ในคนนี้เป็น thalassemia intermedia หรือกลุ่ม chronic hemolytic anemia ที่ไม่ใช่ thalassemia เช่น กลุ่มที่เป็น membrane defect เช่น hereditary spherocytosis, hereditary elliptocytosis พวกนี้ MCV จะปกติ หรือ MCV เล็กนิด ๆ ประมาณ 80 fL ได้ซึ่งดูจาก blood smear ก็จะบอกได้ ซึ่งเราก็จะเห็นลักษณะชัดเจนที่ไม่ใช่ thalassemia ไม่เป็น microcytic ไม่เป็น hypochromic RBC เพราะ RBC มีรูปร่างแตกต่างกันไป เผลอมี blood smear ที่เขียนอยู่ถ้าผลถูกต้องก็น่าจะเป็น thalassemia มากกว่า RBC membrane defect ยกเว้นแต่โรคเดียวที่มีลักษณะแบบนี้ได้คือ pyropoikilocytosis หรือ severe form

ของ elliptocytosis คือ มี poikilocytosis เยอะแต่ majority จะเป็น normochromic RBC และ poikilocyte ที่หน้าตาเหมือนใน thalassemia พวกนั้น ก็จะเป็น membrane defect อย่างหนึ่งแบบ severe และถ้าเป็นแบบ congenital ก็จะมีอาการแบบ chronic hemolytic anemia แบบนี้ได้ และ chronic hemolytic anemia ที่ associate กับ pulmonary hypertension ก็เหมือนที่ อ.นภชาญบอกไป แต่ก็ยังแยกกลุ่ม membrane defect ออกไปไม่ได้ และอีกอย่างหนึ่งที่น่าสนใจ คือ ถ้าเป็น thalassemia จริงในกลุ่ม HbH หรือ HbCS หรือในกลุ่ม HbCS plus อื่น ๆ อีกที่ทำให้ MCV ไม่ต่ำมาก ตอนหลังผู้ป่วยมี MCV ที่ใหญ่ขึ้นก็ต้องดูว่า MCV ใหญ่จากสาเหตุอื่นได้ไหม เช่น ผู้ป่วยมี liver ที่แย่งหรือเปลา ถ้า liver แย่ง RBCs ก็จะตัวโตขึ้น อาจทำให้ MCV โตขึ้นได้ และดูจากผู้ป่วยรายนี้มีตับโตมากมี prolonged PT และจาก CT อาจจะมีย liver คูเล็กลง ลักษณะเป็น nodular surface

อ.ธัญญพงษ์:

ก็เลยคิดว่าอาจมี liver dysfunction จึงอธิบายว่า MCV ไม่ใหญ่มาก ซึ่งที่คิดก็คือทำไม LA ถึงโต ถ้าทั้งหมดอธิบายจาก thalassemia หรือ chronic hemolytic anemia ทั้งหลายแล้ว LA โตได้อย่างไร

อ.สมนพร:

อย่างแรกเลยที่พยายามอธิบาย คือ LA โตจาก 1. การมี chronic high flow จาก chronic anemia แต่ผู้ป่วยรายนี้ LA โตค่อนข้างมาก 2. จากการที่มี AF ทำให้ LA โตได้ คือ มี atrial remodeling แต่ในผู้ป่วยรายนี้คือการที่เราจะบอกว่าผู้ป่วยมี PHT แน่ๆ เราคงแยก left-sided heart disease ออกก่อน ผู้ป่วยอาจมี mild form ของ restrictive cardiomyopathy ได้ เพราะฉะนั้นอันที่จะบอกได้ชัดเจนก็คงต้องทำ right sided catheterization

อ.อุดมศักดิ์:

คนนี้ key อยู่ที่ blood smear ว่าตกลงเป็น

อะไรโดยดูว่า poikilocytosis 2+ ที่เป็นเป็น cell อะไร เห็นด้วยกับ อ.นภชาญว่าในบ้านเรา thalassemia ก็พบบ่อย thalassemia ที่ไม่ต้องให้เลือด เป็นมานานๆ มี hemolysis เป็นบางครั้งบางคราว ก็คงเป็น HbH มีคนไทยรายงานในวารสาร Blood เมื่อ 4-5 ปีนี้ว่า thalassemia intermediate พวก HbH ไม่ใช่โรคที่ benign อย่างที่เราคิด เพราะมีบางคนมี complications เหมือนกับที่เป็นใน thalassemia major คือ มี thrombosis หรือ PHT ได้เหมือนกัน ส่วนเรื่อง MCV ก็มีอาจารย์หลายท่านบอกว่า hemolysis มาก polychromasia มาก MCV เข้าใกล้ normal ได้ ซึ่งถ้าจะอธิบายในผู้ป่วยรายนี้ว่าทำไม MCV ไม่ต่ำ blood smear จะบอกได้ว่ามี polychromasia ที่เยอะมากจนทำให้เวลาเราหา MCV จึงไม่ต่ำ สำหรับ myeloproliferative disorder ที่มีอยู่ใน differential diagnosis นั้น ผมขอตัดออกไป เพราะว่าต้องมี WBCs สูง platelets สูง สำหรับพวกโรค rare เช่น Gaucher disease มีตับม้ามโต มี anemia ได้ แต่พวกนี้ blood smear จะปกติ ถ้าพิจารณาจากโรคที่ common ก็เป็น thalassemia ในกลุ่ม thalassemia intermedia ในกลุ่ม HbH ที่พบบ่อยในบ้านเรา หรือ HbCS ก็เป็นไปได้ สำหรับพวก RBC membrane defect เจอน้อยกว่าจึงขอตัดออกไป

อ.ชัชฌา:

Severe HbH with E พวกนี้มี แล้วมี thrombosis ได้ไหม

อ.ธัญญพงษ์:

ในผู้ป่วยที่เป็น chronic hemolytic anemia ด้วยสาเหตุอะไรก็ตาม จะ associate กับ thrombosis ได้ทั้งนั้น ในต่างประเทศในกลุ่ม RBC membrane defect เช่น hereditary spherocytosis ก็เจอได้ โดยเฉพาะในกลุ่ม sickle cell เป็น prototype ที่สำคัญที่เกิด thrombosis ซึ่งพบได้บ่อย แต่ในบ้านเราอาจพบในกลุ่ม thalassemia เป็นส่วนมาก เพราะฉะนั้นในบ้านเราก็มักจะเจอ thrombosis associate กับ

thalassemia

อ.นภชาญ:

ใน thalassemia จะมีความแตกต่างกันของ complication ระหว่าง thalassemia major กับ thalassemia intermedia โดย thalassemia intermedia จะพบ thrombosis ได้มากกว่า thalassemia major และส่วนใหญ่เป็น venous แต่ thalassemia major ส่วนใหญ่ thrombosis มักเป็น arterial site ในขณะที่ cardiac complication ก็จะต่างกันโดยในกลุ่ม thalassemia intermedia มักจะเป็น right sided ส่วน thalassemia major มักจะเป็น left sided

อ.ชัชฌา:

LA ที่โตเป็น secondary จาก RA ที่มี foramen ovale ที่เปิดมาที่หลังได้ไหม

อ.ณัฐพงษ์:

คือผมเชื่อว่า 1. ผู้ป่วยคงมี PAH จาก clinical syndrome แต่ที่ติดใจคือผู้ป่วยมี LA ทำไมโต เพราะถ้า LA โตที่อธิบายได้ คือ chronic AF

อ.สมนพร:

คงต้องแยกสาเหตุอื่นๆ ออกไปก่อน โดยเฉพาะการที่มี elevated LA pressure คือ เราต้องแยก 2 ภาวะนี้ออกจากกัน เพราะถ้า LA pressure สูง ต้องหาสาเหตุและพยายามให้ยาที่ลด LA pressure ได้ แต่ถ้า LA pressure ไม่สูง เราก็คงรักษาเรื่องของ PAH ได้ ในคนไข้รายนี้ที่ยังไม่บอกว่าเป็น PAH ก็เพราะเนื่องด้วย LA โตมาก อาจเป็นจาก chronic AF ได้ แต่ควร investigation ให้ชัดเจน

อ.สมเกียรติ:

LV function ในส่วน diastolic function ลักษณะเป็น restrictive เหมือน RV ไหมครับ

อ.สมนพร:

เนื่องจากผู้ป่วยมี AF มี variation ของ heart beat และใน AF deceleration time ก็จะสั้นลงคือ

feature จะใกล้เคียงกับ restrictive แต่ว่าในผู้ป่วยรายนี้ วัด $E/E' = 12$ ซึ่งเป็น grey zone

อ.สมเกียรติ:

คือในผู้ป่วยรายนี้ที่พอจะอธิบายได้ คือ hemochromatosis จาก thalassemia เพราะถ้ามี hemochromatosis ของ LV แล้วทำให้มี LV diastolic dysfunction โดยไม่มี LV systolic dysfunction ก็จะอธิบาย LA ที่โต โดย LV ไม่โตได้ เนื่องจาก LV systolic function ยังมี คือ criteria ที่เราดู ต้องแยกเมื่อไรก็ตามที่ LA โตโดยที่ LV systolic function ยังดี ให้สงสัย restrictive cardiomyopathy ถ้ามี hemochromatosis ของ LV ก็พออธิบายได้

อ.สมนพร:

ผู้ป่วยเป็น restrictive cardiomyopathy ที่พอจะอธิบายจากโรคทาง hematology ได้หรือเปล่า ค้น literature ก็พบว่า ใน cardiac hemochromatosis ส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะมาด้วย features ของ dilated cardiomyopathy คือ มี LV dilatation และมี LV systolic dysfunction ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้ ไม่มีลักษณะแบบนั้น เพราะฉะนั้น hemochromatosis ไม่เข้าลักษณะที่ typical ของ iron deposition ใน myocardium ไม่สามารถบอกอะไรได้ว่าเป็นอะไรกันแน่

อ.สมเกียรติ:

ถาม อ.นิทราว่าเรามี scan อันหนึ่งที่สามารถ detect hemochromatosis ได้ใน ventricle หรือทำ MRI

อ.นิทรา:

จริง ๆ เราใช้หลักการเหมือน iron density ที่เพิ่มขึ้น ซึ่งใน CT บางครั้งก็ทำได้ โดยอาจเป็น dual energy โดยดูว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่ หรือว่าทำ MRI ก็ถ้ามี iron deposit เราก็จะเห็น dark ลง แต่ว่าบางทีอาจจะได้แค่ว่าเป็น hemosiderinosis มากกว่าที่จะบอกว่าเป็น hemochromatosis ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้ก็มี splenic calcification ก็อาจจะบอก

ได้ว่ามี hemosiderosis

อ.สมนพร:

ดังนั้นในคำถามด้านหลัง protocol ถามว่า what are the diagnostic investigations ที่อยากส่ง คือ Hb typing และ iron study และ most likely diagnosis ในผู้ป่วยรายนี้น่าจะเป็น thalassemia แต่ typing บอกไม่ได้ น่าจะเป็น thalassemia intermedia และมี association กับ PAH แต่ในขณะเดียวกัน ในผู้ป่วยรายนี้คือ 1. ผู้ป่วยมี left-sided heart disease หรือเปล่า และ 2. เรื่องของ shunt ที่เห็นจาก agitated saline ซึ่งควรทำ transesophageal echocardiogram (TEE) ต่อเพื่อดูว่ามี ASD หรือ patent foramen ovale (PFO) ด้วยหรือเปล่า ซึ่งคิดถึง PFO มากกว่า เนื่องจากถ้าเป็น ASD น่าจะเห็นได้จาก echocardiogram นอกจากนี้ผู้ป่วยมี flim ที่มี cephalization ก็ควรระวังเรื่องของ left-sided failure ด้วย และผู้ป่วยมีเรื่องของ desaturation ร่วมด้วยทำให้ผู้ป่วยเหนื่อยมากขึ้น อาจเป็นจาก RA pressure ที่สูงขึ้น จึงทำให้มี shunt มากขึ้น ซึ่งให้ oxygen ก็จะบอกได้ว่ามี shunt มากน้อยแค่ไหน คิดว่าที่มี shunt มากขึ้น เพราะมี shunt ผ่านทาง PFO

พ. สิทธิพงษ์:

ลำดับต่อไปขอเชิญ อ.นภชาญเฉลย CPC ครับ

อ.นภชาญ

ในผล Hb typing เป็น A 63.2%, E 25.9%, F 6.9%, Bart 1%, CS 3% ซึ่งออกมาเป็น Hb AE Bart with HbCS แต่ถึงจะรู้ผล Hb typing ก็อาจจะอธิบายสาเหตุทั้งหมดของ PAH ไม่ได้ โดยเฉพาะ LA ที่โต แต่ถ้าคิดว่าเป็นเรื่องเดียวกันก็น่าจะเป็น thalassemia intermedia และเป็น hemolysis associated with PAH และที่ LA โต อาจเป็นจาก chronic AF หรือจาก PFO และโหลด LA ทำให้ LA โต

อ.นภชาญ:

เรื่อง Hb typing เป็น Hb AE Bart with HbCS หรือ HbH CS with Hb E trait แต่ว่าปัจจุบัน HbCS ก็แยกไม่ได้กับ Hb Pakse case report ของโรงพยาบาลศิริราชพบว่า ผู้ป่วยที่เคยวินิจฉัยว่าเป็น HbCS 25% เป็น HbH Pakse ซึ่งถ้าต้องการ definite จริงๆ ก็ต้องไปทำ genotyping ต่อไป ปกติแล้ว PHT ใน thalassemia intermedia ใน alpha gene ก็จะเป็น HbH แต่ใน beta gene โดยส่วนใหญ่ในบ้านเราก็คือจะเป็น beta thal/Hb E แต่เนื่องจากผู้ป่วยไม่ได้เป็น transfusion dependent เพราะฉะนั้นผู้ป่วยจึงไม่ได้รับ transfusion ผู้ป่วยก็จะเกิด PHT ได้จากหลายกลไก ซึ่งมีการศึกษาทาง epidemiologic ขนาดใหญ่ พบว่า protective factors ของ PHT ใน thalassemia ได้แก่ regular blood transfusion ร่วมกับ iron chelation จะทำให้ อุบัติการณ์ของการเกิด PHT ลดลงแต่ก็ไม่สามารถป้องกันได้ทั้งหมด ดังนั้นในตอนนี้นี้ ผู้ป่วย thalassemia intermedia ถึงแม้ว่าจะไม่ต้องการ transfusion dependent ก็เริ่มมีการแนะนำให้ transfusion และให้ iron chelation ตั้งแต่เริ่มต้นเพื่อป้องกัน complications ซึ่งสิ่งที่ให้ผล protective คือ regular transfusion

อ.ธัญญพงษ์:

เรื่อง hemochromatosis คงบอกไม่ได้ ถ้าต้องการทำ cardiac MRI เพื่อดู iron deposits และเห็นด้วยกับ อ.สมนพรที่ว่า ถ้ามี hemochromatosis ออกมาเป็น dilated มากกว่าที่จะเป็น restrictive cardiomyopathy ส่วนเรื่อง LA ที่ไต่ยังคงหา

คำอธิบายที่ดีไม่ได้ ยกเว้นจากอ.สมนพรบอกพอจะอธิบายได้ว่าเป็นจาก chronic AF และอีกเรื่องที่มีทำให้ LA โตที่พอจะอธิบายได้ ที่อ.นภชาญพูดว่าบ้านเราแต่เดิมคิดว่า HbH ที่มี CS โดยปกติจะ severe กว่า HbH ธรรมดา แต่เดิมเราเชื่อว่ามันเป็น CS แต่ใน report จากโรงพยาบาลศิริราชเมื่อ 4-5 ปีก่อน พบว่าเป็น Hb Pakse ที่เป็น Hb อีกตัวที่เป็น non-deletional type of alpha thalassemia ซึ่งมีลักษณะทางคลินิกจะรุนแรงกว่า ที่ชื่อ Pakse ซึ่งเป็นชื่อเมืองในประเทศไทยส่วนได้ และมีลักษณะทางคลินิกที่รุนแรงกว่า คือ ถึงแม้ว่าจะเป็น thalassemia intermedia ถ้าไม่ได้ transfusion dependent ก็จะมีโอกาสเกิด PHT ได้มากกว่า สำหรับนิสิตแพทย์และแพทย์ประจำบ้าน ในผู้ป่วยที่เป็น thalassemia intermedia ที่ไม่เคยมีประวัติได้รับเลือดมาก่อน หรือมี intermittent hemolysis มาเราลดไป 20-30 ปีด้วยเรื่องเหนื่อยมากขึ้น สิ่งที่จะต้อง differential diagnosis คือ 1. ผู้ป่วยมี acute hemolysis on top หรือเปล่า 2. มี PHT หรือยัง 3. ผู้ป่วยมี hypersplenism เพราะบางคนผู้ป่วยไม่ได้รับ transfusion บางครั้งตรวจร่างกายก็จะพบม้ามโต แต่ในผู้ป่วยรายนี้นี่น่าจะเกิดคืออายุ 60 ปีซึ่งค่อนข้างมากไปสำหรับ PHT ที่เกิดจาก thalassemia Pakse

อ.สมนพร:

Features ที่ทำให้เรานึกถึง PHT จาก left heart disease ที่สำคัญคือ 1. สูงอายุ 2. atrial fibrillation และ 3. left atrial enlargement ซึ่งพบในผู้ป่วยรายนี้ทั้งหมด

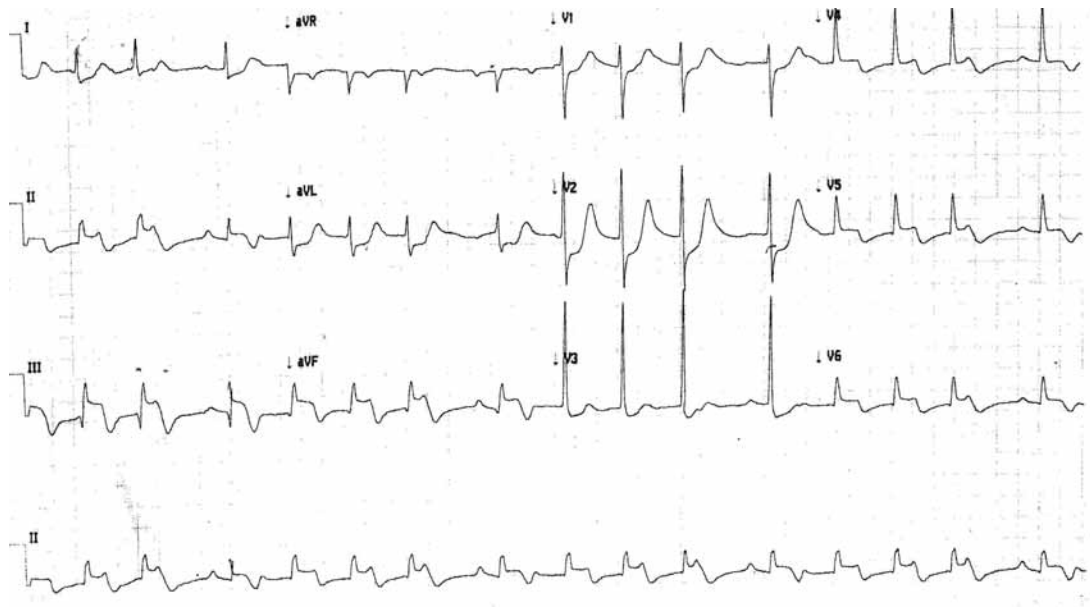
EKG quiz

*ไพโรจน์ ฉัตรานุกุลชัย

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่ อายุ 65 ปี (โรคประจำตัวเบาหวาน ประมาณ 20 ปี) มาห้องฉุกเฉินด้วยอาการจุกแน่นลิ้นปี่ ถ่ายเหลวเล็กน้อย 1 ครั้ง ประมาณ 6 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล

ตรวจร่างกายแรกพบ BP 110/50 mmHg, HR 92/min, no clinical signs of congestive heart failure, soft abdomen with normoactive bowel sound

EKG แกรับดังภาพ (speed 25 mm/sec, voltage 10 mm/mv)



คำถาม

1. จงบอกความผิดปกติของ EKG นี้โดยละเอียด
2. จงให้การสังเกตเพิ่มเติมที่จำเป็นในเบื้องต้น

เฉลย

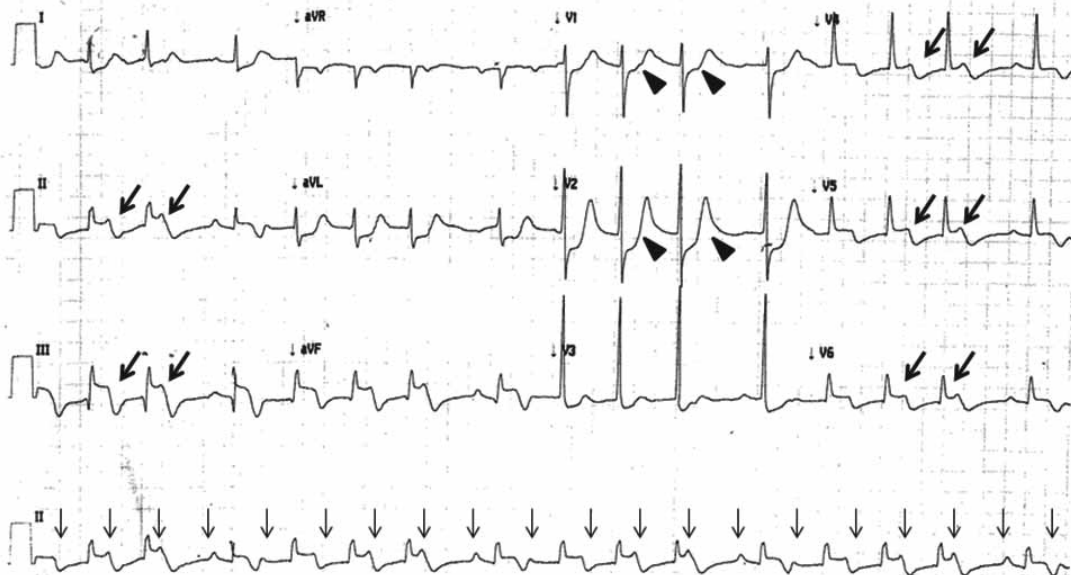
EKG แสดง basic rhythm คือ sinus tachycardia (rate ก่อนข้างคงที่ประมาณ 105/min, ดูกรใน long strip lead II) โดยมี rate ของ QRS complex ที่ไม่สม่ำเสมอ ประมาณ 94/min ถ้าสังเกตให้ดีพบว่า PR interval ค่อยๆ prolong ขึ้นเรื่อยๆ จนกระทั่งมี P wave โดยไม่มี QRS complex ตามหลังซึ่งเข้าได้กับ second AV block Mobitz type I นอกจากนี้ยังพบ convex-type ST segment elevation ที่ leads II, III, aVF และ V4-6 (ดูกร) เข้าได้กับ infero-lateral wall ST elevation myocardial infarction (STEMI) โดยมี reciprocal ST depression ที่ lead I และ aVL ดังรูปที่ 1

ถ้าสังเกตที่ chest leads V1 และ V2 จะพบว่า horizontal ST depression (หัวลูกศร) ร่วมกับ upright T wave ทำให้นึกถึงว่ามี posterior wall infarction ร่วมด้วย ซึ่งถ้าสรุปข้อมูลที่ได้ทั้งหมดจาก EKG นี้จะเข้าได้กับ infero-postero-lateral wall

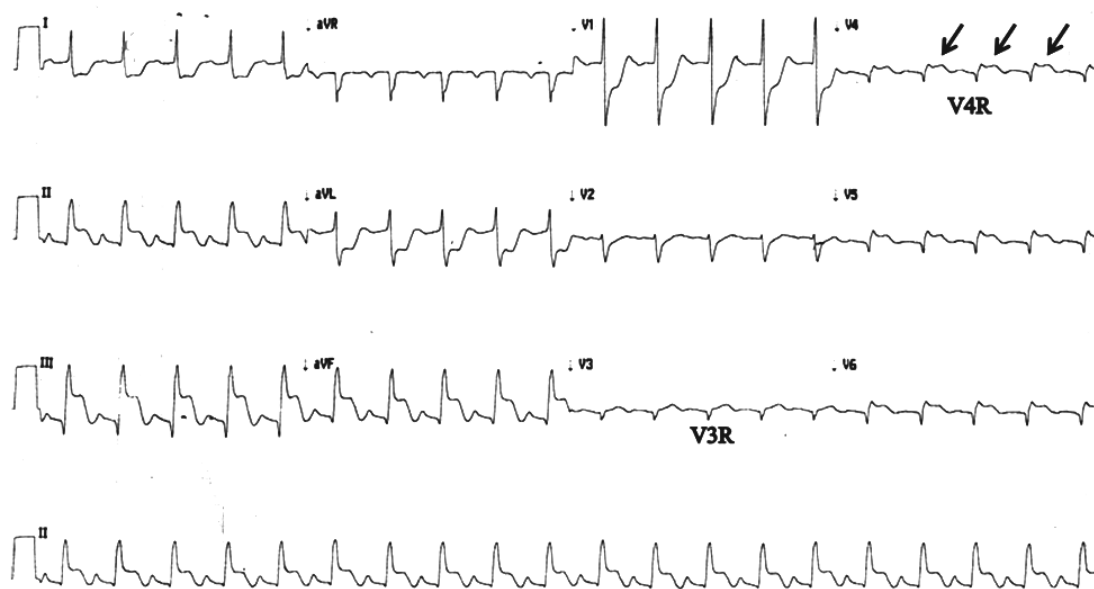
STEMI with second degree AV block Mobitz type I ดังนั้นการส่งตรวจเพิ่มเติมที่ควรจะทำนอกจากการส่ง cardiac enzymes แล้ว ได้แก่ right chest leads EKG (V3R, V4R) เพื่อดูว่ามี right ventricular (RV) infarction ร่วมด้วยหรือไม่

จากรูปที่ 2 ซึ่งเป็นการติด V3R และ V4R จะพบว่า basic rhythm กลับมาเป็น sinus tachycardia with first degree AV block ซึ่งบ่งถึงภาวะ transient AV node dysfunction (อาจเกิดจาก transient AV node ischemia หรือจากการเพิ่มขึ้นชั่วคราวของ adenosine ที่ AV node ก็ได้) จะเห็นได้ชัดเจนว่ามี ST segment elevation > 0.1 mv ที่ V4R (ดูกร) ช่วยในการวินิจฉัยภาวะ RV infarction (ความไวร้อยละ 82 และความจำเพาะร้อยละ 88)

นอกจากนี้ surface EKG ในผู้ป่วย inferior wall STEMI รายนี้ ยังสามารถบอกลถึงตำแหน่งของ culprit coronary artery lesion ได้อีกด้วย กล่าวคือ



รูปที่ 1. แสดงลักษณะ EKG ของ infero-postero-lateral wall myocardial infarction with second degree AV block Mobitz type I



รูปที่ 2. แสดง EKG ได้จากการติด leads V3R และ V4R (เวลาห่างจาก EKG ในแรก 30 นาที)

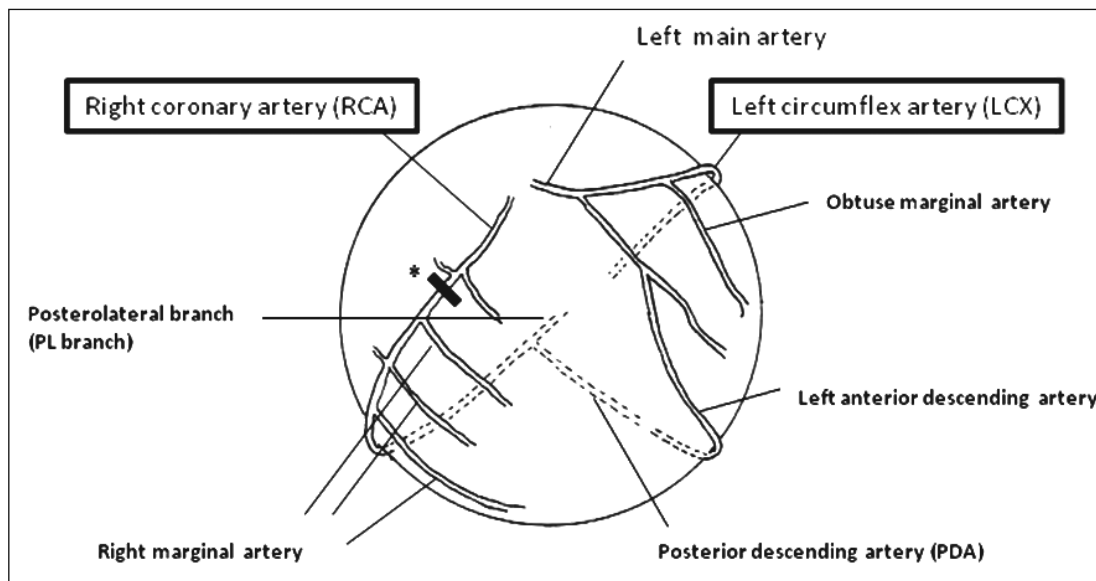
โดยทั่วไป infero-posterior wall ของคนส่วนใหญ่จะเลี้ยงโดย right coronary artery (RCA) (ร้อยละ 86) แต่ก็มีบางคนที่ถูกเลี้ยงโดย left circumflex artery (LCX) (ร้อยละ 7) หรือถูกเลี้ยงเท่าๆ กันจากทั้ง 2 หลอด (co-dominant ร้อยละ 7) ดังเช่น รูปที่ 3 เรามีวิธีการดูว่าเส้นเลือดใดที่อุดตันและเป็นสาเหตุของ inferior wall STEMI ได้คร่าวๆ กล่าวคือเมื่อมี ST segment elevation ใน leads II, III และ aVF ร่วมกับ EKG finding ที่ทำให้เกิดถึง RCA occlusion ได้แก่

- ST segment elevation in lead III > II (ความไวร้อยละ 88 และความจำเพาะร้อยละ 94)
- ST segment depression in lead aVL > I (ความไวร้อยละ 80 และความจำเพาะร้อยละ 94)
- ST segment elevation in V_1 (RV infarction, เนื่องจาก V_1 อยู่ตรงกับตำแหน่งของ RV มากที่สุด) อาจพบร่วมกับ ST segment depression in lead $V_{5,6}$ (reciprocal change ของ V_1)

สำหรับ EKG finding ที่ทำให้เกิดถึง LCX occlusion ได้แก่

- ST segment elevation in lead II > III (ความไวร้อยละ 88 และความจำเพาะร้อยละ 94)
- ST segment depression ≥ 0.1 mV in aVR (ความไวร้อยละ 64 และความจำเพาะร้อยละ 90 อาจพบได้ใน large posterolateral wall infarction จาก RCA occlusion)
- ST segment depression ≥ 0.1 mV in V4R (ความไวร้อยละ 63 และความจำเพาะร้อยละ 89)

ดังนั้นในผู้ป่วยรายนี้ มี ST elevation ใน lead III > II ร่วมกับ ST segment depression ใน lead aVL > I และมี ST segment elevation ใน V4R ทั้งหมดนี้ทำให้นึกถึง RCA occlusion โดยเกิดที่ตำแหน่งส่วนต้น (proximal part) เนื่องจากมี RV infarction ร่วมด้วย นอกเหนือไปจาก infero-posterolateral wall infarction (ดังตำแหน่ง* ใน รูปที่ 3)



รูปที่ 3. แสดงภาพร่างของ coronary artery tree จะเห็นได้ว่า right coronary artery เลี้ยงส่วนของ right ventricle (โดย right marginal artery) เลี้ยงส่วนของ infero-posterior wall (โดย posterior descending artery) และในบางคนอาจมี posterolateral branch ที่ยาวออกไปเลี้ยงส่วนของ posterolateral wall อีกด้วย

เอกสารอ้างอิง

- Almansi M, Armstrong P, Fu Y, Kaul P. Electrocardiographic identification of the culprit coronary artery in inferior wall ST elevation myocardial infarction. *Can J Cardiol.* 2010 Jun-Jul;26(6):293-6.
- Wong CK, Gao W, Stewart RA. Prognostic value of lead V1 ST elevation during acute inferior myocardial infarction. *Circulation.* 2010 Aug 3;122(5):463-9.
- Kanei Y, Sharma J, Diwan R. ST-segment depression in aVR as a predictor of culprit artery and infarct size in acute inferior wall ST-segment elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol.* 2010 Mar-Apr;43(2):132-5.
- Fiol M, Cygankiewicz I, Carrillo A. Value of electrocardiographic algorithm based on "ups and downs" of ST in assessment of a culprit artery in evolving inferior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2004 Sep 15;94(6):709-14.
- Styliadis I, Ziakas A, Karvounis H, Giannakoulas G. The utility of the standard 12-lead electrocardiogram in the prediction of proximal right coronary artery occlusion in acute inferior myocardial infarction. *J Emerg Med.* 2008 Jul;35(1):67-72.

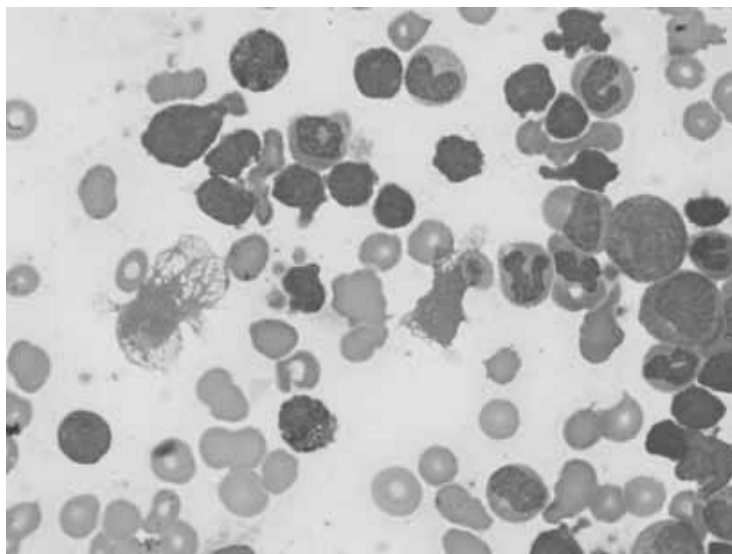
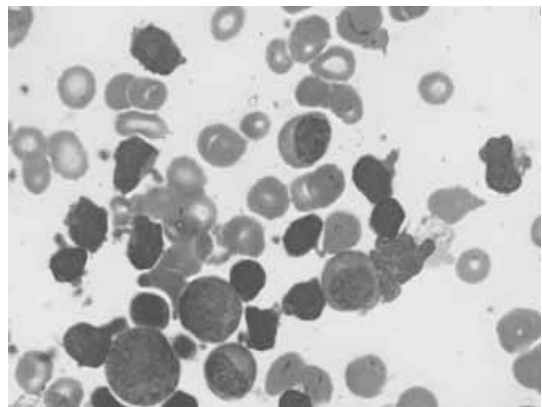
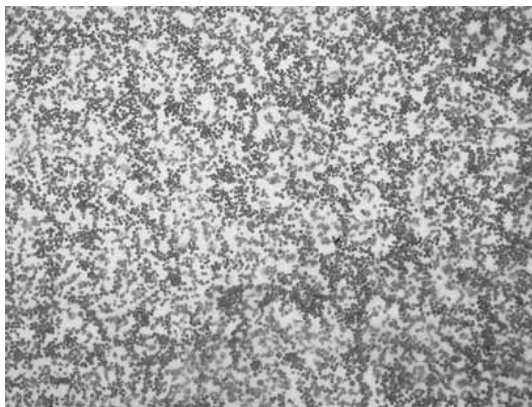
Spot diagnosis

*นภชาญ เอื้อประเสริฐ

รายที่ 1

ผู้ป่วยชายไทยอายุ 50 ปี เคยตรวจพบเม็ดเลือดขาวสูงเมื่อ 5 ปีก่อนขณะตรวจประจำปี ไม่มีอาการผิดปกติ ไม่ได้ไปรับการรักษา เริ่มรู้สึกอึดอัดแน่นท้องด้านซ้าย เหนื่อยเพลียมากขึ้น มีก้อนโตตามตัวมา 3 เดือน

CBC: Hb 8 g/dL (MCV 92 fL, RDW 17%), white blood cells $500 \times 10^9/L$, platelets $400 \times 10^9/L$ จาก peripheral blood smear ดังรูปจึงบรรยายและให้การวินิจฉัย



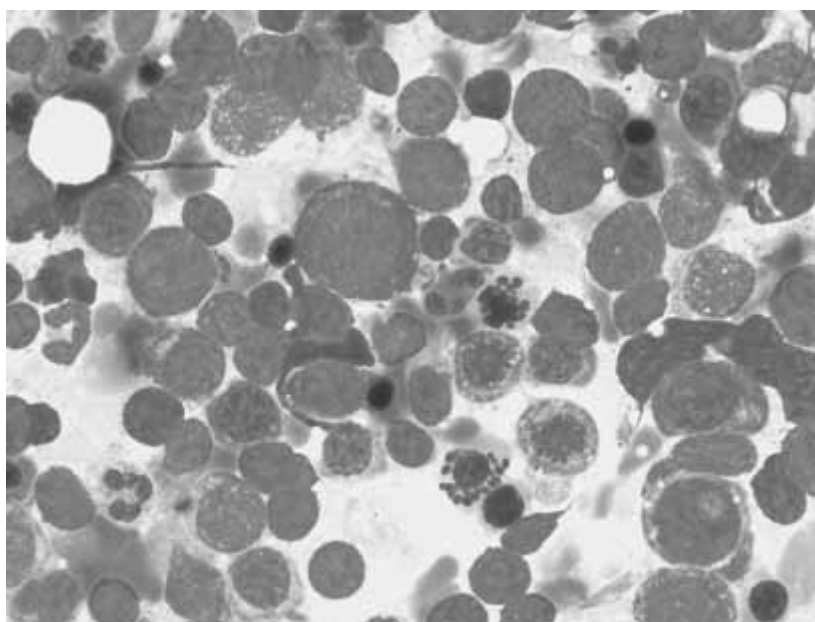
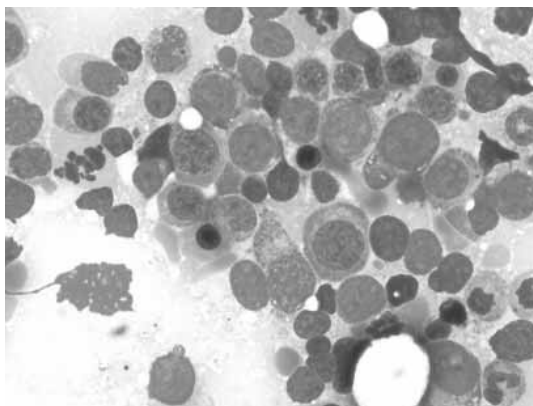
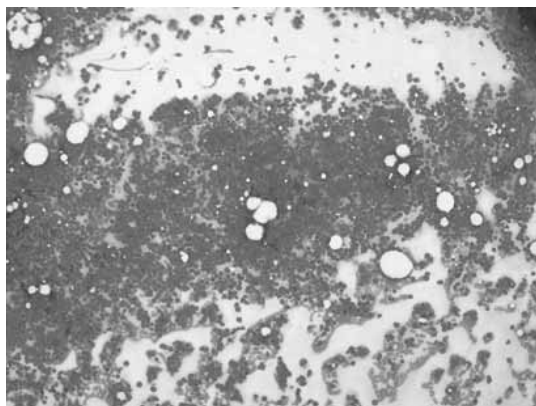
รูปที่ 1. แสดง peripheral blood smears ของผู้ป่วยรายที่ 1

*สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายที่ 2

ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 70 ปี มีปัญหาเรื่องเหนื่อย อ่อนเพลียเป็นเวลา 2 เดือน

CBC: Hb 8 g/dL (MCV 90 fL, RDW 15%), white blood cells $8 \times 10^9/L$ (N 10% L 25% LUC 60%), platelets $10 \times 10^9/L$ จาก bone marrow smear ดังรูปจงบรรยายและให้การวินิจฉัย



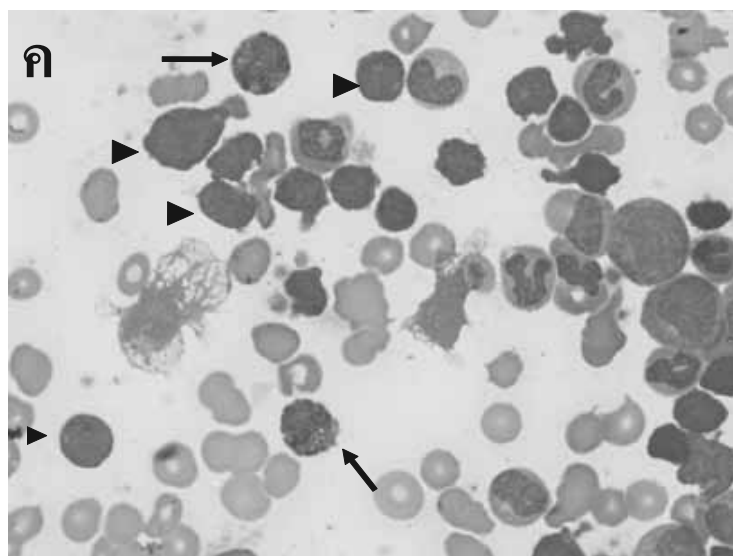
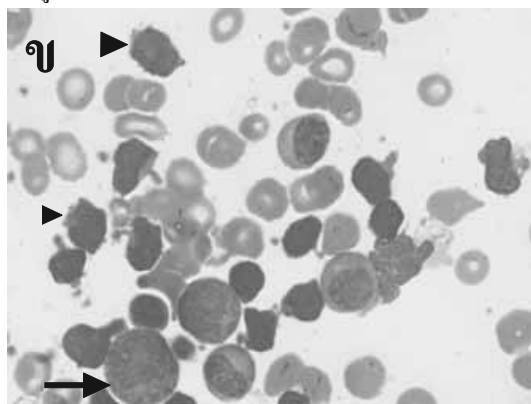
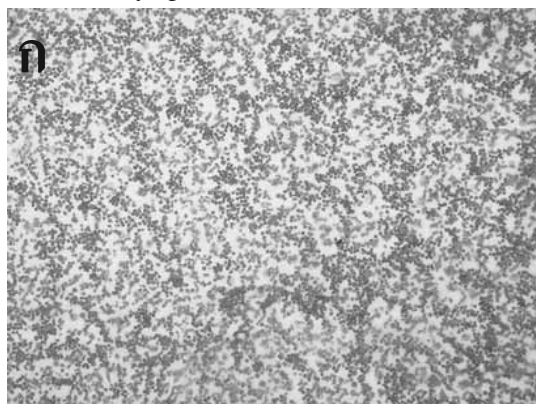
รูปที่ 2. แสดง bone marrow smears ของผู้ป่วยรายที่ 2

เฉลยรายชื่อ 1

Peripheral blood smear: จาก low power field (x10) พบ marked leukocytosis (รูป ก) เมื่อดูกำลังขยายสูงด้วย oil field (x100) พบ left shift ของ myeloid cells ตั้งแต่ polymorphonuclear cells จนถึง promyelocytes (ลูกศรรูป ข) พบ basophilia (ลูกศรรูป ค) และมี lymphoblasts > 20% ของปริมาณเม็ดเลือดขาวทั้งหมด (หัวลูกศรรูป ข และ ค)

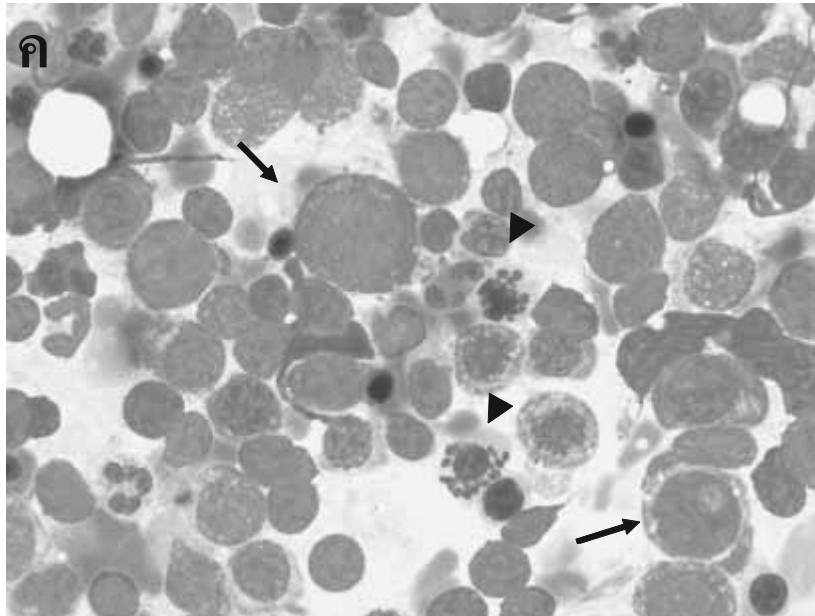
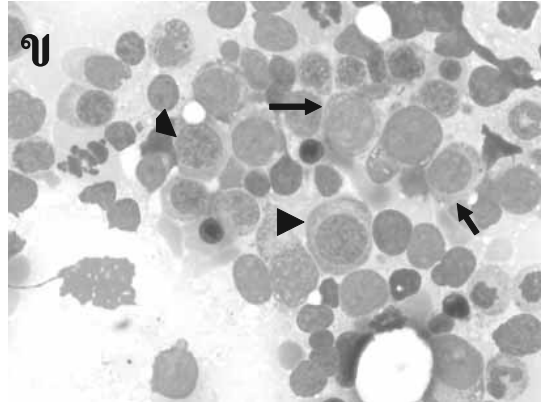
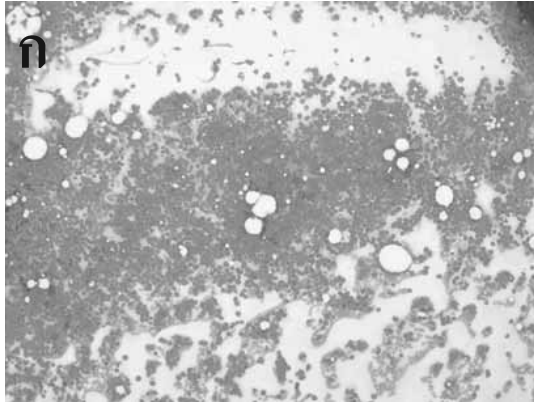
การวินิจฉัย chronic myelogenous leukemia with lymphoid blast crisis

Chronic myelogenous leukemia (CML) เป็นความผิดปกติของ pluripotent stem cells เกิดจาก BCR-ABL 1 fusion gene บน Philadelphia chromosome โดยแบ่งเป็น 3 ระยะ ได้แก่ chronic phase, accelerated phase และ blastic phase ในผู้ป่วยรายนี้พบ marked leukocytosis โดยพบ left shift ของ myeloid cells ตั้งแต่ polymorphonuclear cells จนถึง promyelocytes และ basophils เพิ่มขึ้นซึ่งเป็นลักษณะของ CML นอกจากนี้ยังพบ lymphoblasts มากกว่าร้อยละ 20 ใน peripheral blood smear เข้าได้กับ CML with lymphoid blast crisis เนื่องจากความผิดปกติของ CML เกิดใน pluripotent stem cells จึงสามารถเกิดได้ทั้ง myeloid blast crisis ซึ่งพบร้อยละ 70-80 และ lymphoid blast crisis ซึ่งพบร้อยละ 20-30 ของผู้ป่วย



รูปที่ 1. แสดง peripheral blood smears ของผู้ป่วยรายที่ 1

เฉลยรายที่ 2



รูปที่ 2. แสดง bone marrow smears ของผู้ป่วยรายที่ 2

Bone marrow smear: จาก low power field (x10) พบ markedly hypercellular bone marrow (รูป ก) เมื่อดูกำลังขยายสูงด้วย oil field (x100) พบ reversed M:E ratio = 1:10 มีจำนวนของ erythroid precursors มากกว่าร้อยละ 80 (ลูกศรชี้รูป ข และรูป ค) นอกจากนี้ยังพบ dysplastic changes ได้แก่ megaloblastic changes (หัวลูกศรชี้รูป ข) และ karyorrhexis (หัวลูกศรชี้รูป ค)
การวินิจฉัย acute erythroid leukemia (AML-M6)

Acute erythroid leukemia หรือ AML-M6 เป็น acute leukemia ที่มี erythroid precursors เป็นเซลล์ส่วนใหญ่ โดยแบ่งเป็น 2 ชนิด ได้แก่

1. Erythroleukemia ซึ่งมี erythroid precursors มากกว่าร้อยละ 50 ของ total nucleated cells ในไขกระดูก และมี myeloblasts มากกว่าร้อยละ 20 ของเฉพาะ non-erythroid cells ซึ่งแตกต่างจาก acute myeloid leukemia อื่นๆ ซึ่งมี myeloblasts มากกว่าร้อยละ 20 ของ total nucleated cells ในไขกระดูก

2. Pure erythroid leukemia พบ erythroid precursors มากกว่าร้อยละ 80 ในไขกระดูก โดยไม่พบ myeloblasts เพิ่มขึ้นในไขกระดูก

ในผู้ป่วยรายนี้พบ erythroid precursors มากกว่าร้อยละ 80 โดยไม่พบ myeloblasts เพิ่มขึ้น เข้าได้กับ pure erythroid leukemia

Admission round

*ปิยะชัย อออุณสวัสดิ์
*ยศพล เทียวจิตต์เจริญ
*ศราวดี ณะสมบุรณ์พันธุ์

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 56 ปี อาชีพข้าราชการครู ภูมิลำเนาและที่อยู่ปัจจุบันจังหวัดอุดรธานี รับไว้เป็นผู้ป่วยในเป็นครั้งแรกที่ รพ.จุฬา เมื่อวันที่ 26 ม.ค. 54

Chief Complaint

ปวดแสบปวดร้อนที่ปลายเท้า 2 ข้าง เป็นมา 3 อาทิตย์ PTA

Present Illness

3 อาทิตย์ PTA เริ่มสังเกตว่ามีอาการปวดแปล๊บๆ เหมือนเข็มแทงที่ปลายนิ้วเท้าด้านซ้ายทุกนิ้ว อาการช่วงแรกเป็นๆ หายๆ มักเป็นช่วงกลางคืน ยังเดินได้ตามปกติ ไม่มีอาการปวดหลัง หลังอาการเป็นอยู่ประมาณ 5 วัน เริ่มมีอาการเหมือนกันที่ปลายนิ้วเท้าด้านขวาทุกนิ้ว อาการเป็นมากขึ้นเรื่อยๆ ร่วมกับมีอาการปวดแสบปวดร้อนที่ฝ่าเท้าร่วมด้วย ซึ่่อยา Paracetamol มาทานเอง อาการไม่ดีขึ้น ไม่มีอ่อนแรง สวมรองเท้าเดินได้ตามปกติ ไม่มีไข้

2 อาทิตย์ PTA เริ่มสังเกตว่าปลายนิ้วเท้า 2 ข้าง มีสีม่วงคล้ำทุกนิ้ว ลามมาถึงโคนนิ้วเท้า ยังมีอาการปวดแสบปวดร้อนปลายเท้าอยู่ อาการที่เป็นไม่สัมพันธ์กับการเดินหรือสัมผัสอากาศเย็น ก่อนที่จะสังเกตว่าปลายนิ้วเท้าเปลี่ยนเป็นสีม่วงคล้ำ ไม่ได้สังเกตว่าปลายเท้าซีดมาก่อน

1 อาทิตย์ PTA เริ่มมีอาการปวดแสบปวดร้อนที่ปลายนิ้วมือทุกนิ้ว ร่วมกับปลายนิ้วเปลี่ยนเป็นสีม่วงคล้ำนิ้วเท้า แต่มีอาการน้อยกว่า ไม่มีไข้ ปฏิเสธผื่นแพ้แสง แผลในปากหรือแผลบริเวณอวัยวะเพศ แต่มีอาการเบื่ออาหาร น้ำหนักลด 4 กิโลกรัมในช่วง 3 อาทิตย์

Past History

8 ปี PTA มีอาการเหนื่อยหอบ พ่นยาขยายหลอดลมแล้วอาการดีขึ้น ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Asthma เคยตรวจ pulmonary function test เมื่อปี พ.ศ. 2552 ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ผลเป็น mild obstructive lung disease without bronchodilator response ปัจจุบันควบคุมอาการหอบได้ ใช้น้ำพ่น Symbicort 1 puff bid ร่วมกับ Ventolin MDI prn for dyspnea

- ปฏิเสธโรคประจำตัวอื่นๆ ปฏิเสธทานยาสมุนไพรหรือยาแก้ปวดอื่นๆ

- ปฏิเสธประวัติดื่มเหล้าหรือสูบบุหรี่ ไม่เคยมีอาการเช่นนี้มาก่อน

* แพทย์ประจำบ้าน
ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Family History

- ปฏิเสธโรคภูมิคุ้มกันต้านทานหรือโรคมะเร็งในครอบครัว

Physical Examination

General Appearance: A middle-aged Thai male, good consciousness, well-cooperative

Vital Signs: BT 37.0 C, BP right arm 118/86 mmHg, left arm 112/82 mmHg, HR 80/min, RR 16/min

HEENT: not pale, no icteric sclera, no oral ulcer, no uveitis

Chest: equal breath sound, no adventitious sound

Cardiovascular: regular rhythm, normal S1S2, no murmur

Full radial pulses and full dorsalis pedis pulses and posterior tibial pulses

Abdomen: soft, not tender, liver and spleen can't be palpated

Extremities:

- Well-demarcated purplish skin color, non-blanching, flat lesions at dorsum of both feet and purplish discoloration at tip of all digits in both hands and feet (as shown in picture1)



รูปที่ 1. แสดงลักษณะผื่นที่หลังเท้าและผิวหนังม่วงคล้ำบริเวณปลายนิ้วเท้าทุกนิ้ว

- Hemorrhagic papules, size 0.5 cm at right calf and left index, not tender (as shown in picture2)

Musculoskeletal system: No sign of arthritis

Neuro: pupil 3 mm both sides, both react to light, normal fundi both eyes

Motor grade V all

Sensory - No decrease in pinprick sensation

Intact proprioception and vibration sense

Reflex 2+ all, BBK- plantar response both feet

Others: within normal limit

Discussion

พ.ปิยะชัย

ปัญหาในผู้ป่วยรายนี้ สรุปได้ดังนี้

1. Painful sensation both feet with purplish skin discoloration at both hands and feet

2. Constitutional symptoms (loss of appetite and significant weight loss)

3. History of well-controlled asthma
สำหรับปัญหาเรื่องอาการปวดแสบปวดร้อนที่ปลายเท้า 2 ข้างที่นำมาก่อนในช่วงเป็นเวลา 3 อาทิตย์ และตามมาด้วยอาการปวดปลายนิ้วมือ 2 ข้างในช่วง 1

อาทิตย์ที่ผ่านมา คิดว่าเป็น process เดียวกันที่ involve small fiber nerves ลักษณะอาการปวดผู้ป่วย เข้าได้กับกลุ่ม neuropathic pain คือมีอาการของ burning or shooting pain ซึ่งในบางรายอาจมีอาการของ allodynia หรือ hyperresponse to nonpainful stimuli ร่วมด้วย ต่างกับกลุ่ม nociceptive pain ซึ่งเป็น pain ที่เกิดจาก actual tissue damage เช่น อาการปวดหลังผ่าตัด อาการปวดจาก arthritis หรือ อาการปวดจาก mechanical back pain

Small fiber neuropathy เป็นรูปแบบหนึ่งของ neuropathic pain ที่เกี่ยวข้องกับเส้นประสาทเส้นเล็กที่ให้ autonomic และ sensory branches มายังผิวหนัง small fiber nerves ดังกล่าวได้แก่ myelinated A-delta fibers และ unmyelinated C fibers¹ อาการปวดแบบ neuropathic pain ในผู้ป่วยรายนี้ มีลักษณะการ progress จากปลายนิ้วเท้าขึ้นมา ยังปลายนิ้วมือในช่วงเวลา 3 อาทิตย์ซึ่งเป็น subacute course ลักษณะดังกล่าวเรียกว่า length-dependent distribution ซึ่งเป็น pattern ของ somatic nerve damage ใน small fiber neuropathy ในขณะที่การตรวจร่างกายทางระบบประสาทอื่นๆ ยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ เนื่องจากระบบอื่นๆ ถูกเลี้ยงด้วย large fiber

สำหรับสาเหตุของ small fiber neuropathy ในผู้ป่วยรายนี้ การที่ตรวจพบมี skin lesion ที่เป็น



รูปที่ 2. แสดงลักษณะ hemorrhagic papules ที่บริเวณนิ้วกลางด้านซ้ายและน่องด้านขวา

hemorrhagic papules ทำให้คิดถึงกลุ่ม vasculitis มากที่สุด ซึ่งสาเหตุของ small vessel vasculitis โดยทั่วไป แบ่งออกเป็น primary และ secondary ตามรายละเอียดดังนี้

Primary Small-Vessel Vasculitis

- ANCA-associated small-vessel vasculitis

- Churg-Strauss Syndrome
- Wegener's granulomatosis
- Microscopic polyangiitis

- Immune complex-associated small-vessel vasculitis

- Henoch-Schonlein purpura
- Essential cryoglobulinemic vasculitis
- Cutaneous leukocytoclastic vasculitis

Secondary Small-Vessel Vasculitis

- Vasculitis-associated with infection

- Vasculitis-associated with connective tissue disease

- Drug-induced vasculitis
- Vasculitis-associated with malignancy
- Post-organ transplant vasculitis

ในผู้ป่วยรายนี้คิดถึงเป็น primary small vessel vasculitis มากกว่า secondary ซึ่งเข้าได้กับ Churg-Strauss Syndrome มากที่สุดเนื่องจาก ผู้ป่วยมีประวัติของ asthma และยังไม่พบสาเหตุของ secondary cause ที่ชัดเจนได้แก่ ลักษณะที่บ่งบอกถึงการติดเชื้อหรือลักษณะของ autoimmune disease อื่นๆ หรือสาเหตุจากยาที่ผู้ป่วยทานเป็นประจำ หรืออาการจำเพาะของโรคมาเร็ง

พ.สราวุธ

ในผู้ป่วยรายนี้ มีผื่นผิวหนัง 2 แบบ จากผื่น

ที่หลังเท้า 2 ข้าง เข้าได้กับ Raynaud's phenomenon หรือไม่

พ.ปิยะชัย

ผื่นที่หลังเท้า 2 ข้างมีลักษณะม่วงคล้ำที่เป็นมากขึ้นเรื่อยๆ ไม่มีประวัติถูกกระตุ้นด้วยอากาศเย็น และไม่มีการเปลี่ยนแปลงสีของผิวหนังเป็น phase ต่างๆ ที่เข้าได้กับ Raynaud's phenomenon จึงคิดว่าผื่นที่หลังเท้า น่าจะอยู่ในกลุ่มของ vasculitis เหมือนกัน อย่างไรก็ตามการทำ skin biopsy จะได้ประโยชน์ในการตรวจหา evidence of eosinophilic infiltrate เพื่อช่วยยืนยันการวินิจฉัย Churg-Strauss Syndrome ด้วย

พ.สราวุธ

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นมีดังนี้

CBC: Hb 12.8 g/dl Hct 38.6% WBC 27,300 (N 27.8%, L 10.4%, Eosinophil 58.2%) Platelet 631,000 cell/mm³

PBS: normal red cell, increased eosinophil with normal morphology, increased platelet

BUN 15 mg/dl Cr 0.75 mg/dl LFT: SGOT 34 U/L SGPT 51 U/L ALP 167 U/L TB 0.5 mg/dl DB 0.2 mg/dl

CXR: normal

Stool exam: normal, no parasite

จากผลการตรวจทางดังกล่าว จะส่งตรวจอะไรเพิ่มเติมเพื่อช่วยยืนยันการวินิจฉัยในผู้ป่วยรายนี้

พ.ปิยะชัย

จากผลตรวจ CBC พบมี eosinophilia โดยไม่พบ abnormal cell อื่นๆ และตรวจ stool exam ไม่พบ parasite จากประวัติทั้งหมด ยังคงคิดถึง Churg-Strauss Syndrome มากที่สุด ถึงแม้จะตรวจไม่พบ abnormal infiltration จาก CXR จึงขอส่งตรวจ c-ANCA และ p-ANCA เพิ่มเติม และทำ skin biopsy จาก lesions ทั้ง 2 แห่ง เพื่อตรวจหา eosino-

philic infiltration และ evidence of granulomatous pathology

พ.สราวุธ

ในผู้ป่วยรายนี้ระหว่างการทำ skin biopsy และ sural nerve biopsy อย่างใดจะช่วยยืนยันการวินิจฉัยได้ดีกว่า

พ.ยศพล

เนื่องจากผู้ป่วยมี skin lesions ที่เข้าได้กับ vasculitis การทำ skin biopsy คงจะให้ข้อมูลได้มากกว่า การทำ sural nerve biopsy จำเป็นต้องทำหลังได้ผล nerve conduction study ว่าเส้นประสาทที่จะทำ biopsy มีลักษณะของ small fiber neuropathy จากข้อมูลของประเทศญี่ปุ่น การทำ blind sural nerve biopsy ได้ yield ในการตรวจพบ epineurial necrotizing vasculitis ประมาณ 50% เท่านั้น³ ดังนั้นในผู้ป่วยรายนี้จึงควรเลือกทำ skin biopsy ก่อน นอกจากนี้การตรวจ ANCA ผลที่ได้อาจพบ positive เป็น p-ANCA ได้เพียง 40% และการตรวจพบ p-ANCA ดังกล่าวก็ยังสามารถพบได้ในโรคกลุ่ม vasculitis อื่นๆคือ Wegener's granulomatosis และ microscopic polyangiitis ด้วย⁴

พ.สราวุธ

ผลตรวจเพิ่มเติมในผู้ป่วยรายนี้มีดังนี้

c-ANCA: Negative, p-ANCA: Positive

Anti-PR3: Negative, Anti-MPO: Positive

Skin biopsy at left foot:

- Focal epidermal necrosis, no evidence of vasculitis

Skin biopsy at right leg:

- Leukocytoclastic vasculitis with eosinophilic infiltration

สรุปว่าในผู้ป่วยรายนี้เข้าได้กับกลุ่มอาการ

Churg-Straus Syndrome ที่มาด้วย skin lesions ที่เข้าได้กับ vasculitic phase ของโรคนี้ ผู้ป่วยได้รับการรักษาเบื้องต้นด้วย high dose prednisolone (60 mg/day) และติดตามการรักษาต่อกับแผนกโรคข้อต่อไป

Churg-Straus Syndrome มี classification criteria จาก American College of Rheumatology² ซึ่งต้องตรวจพบอย่างน้อย 4 จาก 6 ข้อดังต่อไปนี้

- Asthma (a history of wheezing or the finding of diffuse high pitched wheezes on expiration)
- Eosinophilia of >10 percent on differential white blood cell count
- Mononeuropathy (including multiplex) or polyneuropathy-Migratory or transient pulmonary opacities detected radiographically
- Paranasal sinus abnormality
- Biopsy containing a blood vessel showing the accumulation of eosinophils in extravascular areas

อาการแสดงทางระบบผิวหนังมีหลากหลาย⁵ โดยอาจพบเป็น palpable purpura, erythematous rash, hemorrhagic papule, subcutaneous nodule โดยการตรวจ skin biopsy จะพบ eosinophilic infiltration แต่โอกาสจะพบ classic granulomatous necrotizing vasculitis ก่อนข้างพบได้น้อย ส่วนอาการทางระบบประสาท ถึงแม้ mononeuritis multiplex จะพบได้บ่อยที่สุด แต่อาการทางระบบประสาทอื่นๆ รวมถึง small fiber neuropathy ดังเช่นที่พบในผู้ป่วยรายนี้ก็สามารถพบได้เช่นกัน

การที่สามารถวินิจฉัยได้โดยเร็ว และเริ่มการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน จะป้องกันการเกิด internal organ vasculitis จาก eosinophilic infiltration ได้

โดยสาเหตุการเสียชีวิตที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคนี้คือ cardiovascular mortality จาก heart failure หรือ myocardial infarction ในปัจจุบันอัตราการอยู่รอดใน 5 ปีจะอยู่ที่ประมาณ 70% ขึ้นอยู่กับ organ ที่ involvement ตั้งแต่เริ่มแรกการวินิจฉัยและความรวดเร็วในการเริ่มให้ยากกดภูมิแก่ผู้ป่วย ดังนั้นถึงแม้โรค Churg-Straus Syndrome จะเป็นโรคที่พบได้ค่อนข้างน้อยมาก อาการและอาการแสดงบางอย่าง รวมถึงการชักประวัติการเจ็บป่วยในอดีตอย่างละเอียด จะสามารถนำไปสู่การวินิจฉัยโรคนี้ได้

เอกสารอ้างอิง

1. Tavee J, Zhou L. Small fiber neuropathy: A burning problem. *Cleve Clin J Med* 2009;76:297-305.
2. Hunder, GG, Arend, WP, Block, DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1065-7.
3. Hattori N, Ichimura M, Nagamatsu M, et al. Clinicopathological features of Churg-Strauss syndrome-associated neuropathy. *Brain* 1999; 122:427-39.
4. Sinico RA, Di Toma, L Maggiore, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2005;52:2926-35.
5. Schwartz RA, Churg J. Churg-Strauss syndrome. *Br J Dermatol* 1992; 127:199-204.
6. Noth I, Streck ME, Leff AR. Churg-Strauss syndrome. *Lancet* 2003; 361:587-94.

Case report

*สุรเมธ อิศรานันต์ชัย
*สุวิมล กุฬสุวรรณ
*ธรรมธร อาสนะเสน
*ชนพ โชติช่วง
**ชัชฌา ส่วนกระต่าย
**ลัดดาวัลย์ วัชรกุลป์

* นิสิตแพทย์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
** แพทย์ประจำบ้านต้อยอด
สาขาโรคติดเชื้อ
ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
***อาจารย์ประจำภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 59 ปี เชื้อชาติไทย สัญชาติไทย ศาสนา พุทธ ภูมิลำเนาเดิมและที่อยู่ปัจจุบันจังหวัดชัยภูมิ เข้ารับรักษาในโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์เป็นครั้งแรก ประวัติได้จากผู้ป่วย สามี ลูกชาย และवेशะเบียน เชื่อถือได้

Chief complaint: ปวดท้องบริเวณใต้ลิ้นปี่มากขึ้น 2 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล

Present illness:

Status เดิม แข็งแรงดี

4 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล: ผู้ป่วยสังเกตว่าเบื่ออาหาร น้ำหนักลดลง ไม่มีไข้

2 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล: มีอาการปวดท้องบริเวณใต้ลิ้นปี่ ร้าวทะลุหลัง อาการปวดไม่สัมพันธ์กับมื้ออาหาร เป็นในท่านอนมากกว่า ท่านั่ง ขยับตัวไม่ปวดมากขึ้น หายใจเข้าไม่มีปวดมากขึ้น ผู้ป่วยจำช่วงที่เริ่มปวดได้ไม่ชัดเจน รู้สึกมีไข้ต่ำๆ เป็นตอนกลางคืนมากกว่ากลางวัน ไปคลินิกแถวบ้าน แพทย์วินิจฉัยว่าเป็นโรคกระเพาะและให้ยาลดกรดมารับประทาน แต่อาการไม่ดีขึ้น ไปพบแพทย์ที่คลินิกอีก 3 ครั้ง แต่อาการไม่ดีขึ้น ยังคงมีอาการปวดท้องบริเวณใต้ลิ้นปี่มาตลอด

2 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล: ปวดท้องบริเวณใต้ลิ้นปี่มากขึ้นและยังมีไข้ต่ำๆ เหมือนเดิม แพทย์ที่คลินิกจึงแนะนำให้ไปพบแพทย์ที่โรงพยาบาลแห่งหนึ่ง แพทย์ได้ส่งตรวจ computed tomogram (CT) with contrast พบ large lobulated mixed attenuated soft tissue masses with rim enhancement at gastrohepatic and celiac trunk (รูปที่ 1) และแนะนำมารักษาต่อที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ในช่วงเวลา 4 เดือนที่ไม่สบายนี้ น้ำหนักลดลง จาก 75 กิโลกรัม เหลือ 53 กิโลกรัม

Past history:

โรคความดันโลหิตสูง วินิจฉัยเมื่อ 10 ปีก่อน ไปโรงพยาบาลด้วยเรื่องหมดสติจากเลือดออกในสมอง ตรวจติดตามอย่างสม่ำเสมอที่โรงพยาบาลแห่งหนึ่ง ควบคุมความดันโลหิตได้ประมาณ 110/60 มิลลิเมตรปรอท ปัจจุบันรับประทาน enalapril (5 มก.) วันละ 1 เม็ด



ก.



ข.



ค.

รูปที่ 1. แสดง abdominal computed tomogram (ก) Pre-contrast phase (ข) Arterial phase และ (ค) Portal phase.

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 วินิจฉัยเมื่อ 5 เดือน ก่อน เนื่องจากมาตรวจสุขภาพก่อนเข้ารับการผ่าตัด total knee arthroplasty เข้ายา ยาคควบคุมระดับน้ำตาลใน เลือด metformin (500 มก.) วันละ 1 เม็ด

ปฏิเสธประวัติการแพ้ยา

Social history:

ดื่มสุราตั้งแต่อายุประมาณ 20 ปี โดยดื่มตาม งานสังคม หยุดดื่มไปแล้วนานประมาณ 30 ปี

ปฏิเสธประวัติสูบบุหรี่

Physical Examination:

General appearance: a Thai old woman, with chronically ill appearance

Vital signs: body temperature 36.5°C, blood pressure 113/65 mmHg, pulse rate 100/min, respiratory rate 24/min

HEENT: moderately pale conjunctivae, anicteric sclerae; no parotid gland enlargement

Lymph nodes: no lymphadenopathy

Heart: normal S1 S2, no murmur

Lungs: clear, no adventitious sound; no gynecomastia

Abdomen: soft and mildly distended abdomen; no caput medusae; ill-defined no pulsatile, no bruit, and tender mass at epigastrium (inability to distinguish between left lobe of liver and abnormal mass), 6 cm in size, with rubbery consistency, vertical movement with respiration, and inability to palpate above the upper border of the mass; no hepatosplenomegaly (liver span of 8 cm); no shifting dullness; normoactive bowel sound

Per rectal examination: no rectal shelf, no melena

Extremities: no clubbing of fingers and

no edema

Skin: no palmar erythema, no spider nevi

Problem list:

1. Abdominal mass with chronic abdominal pain with constitutional symptoms
2. Moderate anemia
3. Hypertension and diabetes mellitus (DM) type 2

อภิปราย:

ปัญหาที่ 1

ผู้ป่วยมาโรงพยาบาลด้วยก้อนในท้องและอาการปวดท้อง โดยลักษณะของอาการปวดท้องเป็นแบบ retroperitoneal pain กล่าวคือดีขึ้นในท่านั่งโน้มตัวมาด้านหน้า และแย่ลงในท่านอน เนื่องจากการนั่งโน้มตัวมาด้านหน้าจะเพิ่มพื้นที่บริเวณ retroperitoneal space ทำให้อาการปวดดีขึ้น และอาการปวดที่ร้าวทะลุหลังก็บ่งชี้ retroperitoneal pain เช่นกัน อวัยวะบริเวณ retroperitoneal space ที่ลึ้นปี ได้แก่ liver ส่วนที่ค่อนข้างด้านหลัง ได้แก่ caudate lobe นอกจากนี้ ได้แก่ biliary tract, pancreas, second part of duodenum, lymph nodes ในกลุ่ม paraaortic, paracaval, celiac หรือ gastroduodenal และหลอดเลือด inferior vena cava และ aorta อาการปวดที่ไม่สัมพันธ์กับมื้ออาหารทำให้นึกถึง biliary tract, duodenum และ pancreas น้อยลง จากลักษณะการปวดท้องไม่สามารถแยกอวัยวะ 3 ประเภทที่เหลือ ได้แก่ caudate lobe of liver, lymph nodes และหลอดเลือด inferior vena cava และ aorta ออกจากกันได้ อย่างไรก็ตามถ้าพิจารณา clinical course ซึ่งปวดนาน 4 เดือน แล้วยังไม่มีภาวะแทรกซ้อนโดยเฉพาะภาวะ ischemia จึงน่าจะตัดรอยโรคของหลอดเลือด inferior vena cava และ aorta ได้ ในที่สุดจึงเหลือเพียง 2 อวัยวะ ได้แก่ caudate lobe และ lymph nodes

ซึ่งก็ถูกสนับสนุนจากการตรวจพบก้อนที่ลึ้นปีจากการตรวจร่างกาย แต่อย่างไรก็ตามก็ไม่สามารถแยกก้อนที่ caudate lobe และ gastroduodenal lymph node จากกันได้ จากลักษณะทางคลินิกจำเป็นต้องแยกโดย abdominal CT จะได้กล่าวต่อไปถึงวิธีแยก

ต่อไปพิจารณาสาเหตุ (etiology) จาก clinical course เป็น progressive course นานอย่างน้อย 4 เดือน และมี constitutional symptoms ได้แก่ ไข้ต่ำๆ และน้ำหนักลดมากถึง 22 กก. ทำให้นึกถึงโรคในกลุ่ม malignancy และ tuberculosis ซึ่งแยก 2 กลุ่ม โรคดังกล่าวจากการซักประวัติและการตรวจร่างกายได้ยาก จะได้กล่าวต่อไปถึงวิธีแยกระหว่าง 2 โรคดังกล่าวจาก abdominal CT

ปัญหาที่ 2

การตรวจพบ moderately pale conjunctivae ในผู้ป่วยที่มีโรคเรื้อรังเช่นผู้ป่วยรายนี้ อย่างน้อยต้องมี anemia of chronic disease (ACD) หรือ anemia of inflammation แน่ๆ แต่เนื่องจาก degree ของความซีดมาก อาจต้องพิจารณาสาเหตุอื่นๆ ร่วมด้วย จึงควรส่ง complete blood count (CBC) เพื่อช่วยในการแยกโรคต่อไป

ปัญหาที่ 3

ขณะนี้ยังไม่ได้ตรวจเรื่อง complications ของทั้งสองโรค จึงจำเป็นต้องตรวจเพิ่มเติมต่อไป แต่ปัญหาเรื่องนี้อาจทำหลังจากดำเนินการเรื่องที่เร่งด่วนกว่า คือ ปัญหาแรก ดังที่ได้กล่าวมา

Laboratory investigations

CBC: hemoglobin 7.3 g/dL, hematocrit 22.0% (MCV 70.3 fL, RDW 15.0%), white blood cell count 37,710/ μ L (neutrophil 85.1%, lymphocyte 8.9%, monocyte 5.5%, eosinophil 0.3%, basophil 0.2%), platelet 421,000/ μ L. Blood smear: mild microcytic hypochromic anemia, no anisopoikilocytosis, no polychro-

masia, no microspherocytes, no schistocytes; no abnormal white blood cells; and normal platelet.

Blood chemistry: random blood glucose 113 mg/dL, blood urea nitrogen 26 mg/dL, creatinine 1.24 mg/dL, calcium 7.8 mg/dL, LDH 772 U/L

Liver function test: total bilirubin 0.36 mg/dL, direct bilirubin 0.15 mg/dL, AST 41 U/L, ALT 32 U/L, alkaline phosphatase 112 U/L, albumin 3.0 g/dL, total protein 8.4 g/dL

Chest X-ray: ดังแสดงในรูปที่ 2

Hospital course

ได้ปรึกษา abdominal CT กับอาจารย์ลัดดาวัลย์ วัชรบุตย์ ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อาจารย์อธิบายว่าตำแหน่งของ 2 masses ดังกล่าวต้องแยกระหว่าง caudate lobe mass จาก gastroduodenal lymph node ซึ่งในผู้

ป่วยรายนี้น่าจะเป็น lymph node มากกว่า เนื่องจาก ก) ตำแหน่งอยู่ตรง gastroduodenal lymph node มากกว่าในเนื้อตับ ข) ก้อนใหญ่มากแต่ไม่มีการกด (pressure effect) ต่ออวัยวะข้างเคียงโดยเฉพาะ biliary system คือ ไม่มี intrahepatic bile duct dilatation และนอกจากนี้ ค) ยังมี necrotic lymph node อีก 1 ตำแหน่งที่ celiac node ขั้นตอนต่อไปพิจารณาสาเหตุ (etiology) น่าจะเป็น abscess มากกว่า malignancy เนื่องจาก ก) มีลักษณะเป็น thin-rim enhancing mass โดยกรณีของ malignancy ก้อนจะมี wall ที่มีลักษณะเป็น irregular thickening และ irregular rim enhancement คือ มีความหนาบางและ rim enhancement ไม่เท่ากัน แต่ในกรณีของ abscess จากแบคทีเรียหรือ *Mycobacterium tuberculosis* ใน immunocompromised host ก้อนจะมี wall ที่มีลักษณะ regular thinning และ regularly thin rim enhancement เหมือนในผู้ป่วยรายนี้ (รูปที่ 1) และ ข) จาก abdominal CT (เห็น lung base) และ



รูปที่ 2. แสดง chest X-ray

chest X-ray พบมีลักษณะของ diffuse nodular infiltrations ร่วมกับมี calcifications ทั้งในเนื้อปอด และ pleura (แสดงถึง old tuberculosis) โดยสรุป ทำให้นึกถึง disseminated tuberculous (lymph nodes และ lung) มากที่สุด

สำหรับเรื่อง anemia จากผล CBC พบว่า MCV มีขนาดเล็กไม่มาก (70.3 fL) เมื่อเทียบกับระดับของ hematocrit ที่ค่อนข้างต่ำ คือ 22% ซึ่งไม่ไปด้วยกัน ทำให้นึกถึง iron deficiency anemia น้อย เพราะโรคดังกล่าว MCV ควรจะขนาดเล็กมากคือ ประมาณ 60 fL หากผู้ป่วยมีระดับของ hematocrit เป็น 22% จากผล CBC ดังกล่าวทำให้นึกถึงโรค thalassemia trait มากกว่า โดยสรุป ผู้ป่วยรายนี้จึงเข้าได้กับ ACD ดังที่ได้กล่าวมาว่าร่วมกับกรณีที่ผู้ป่วยน่าจะเป็น thalassemia trait อยู่เดิม จึงไม่ได้ work up หาสาเหตุอื่นเพิ่มเติม

การส่งตรวจเพิ่มเติม ได้แก่ sputum gram stain, acid fast bacilli (AFB) stain 3 ครั้ง และ sputum polymerase chain reaction (PCR) สำหรับ *M. tuberculosis* ได้ผลลบ นอกจากนี้ยังได้ปรึกษาแพทย์ทาง interventional radiology เพื่อ aspirate lymph node เพื่อส่งตรวจเพิ่มเติมได้ผลดังนี้

ผลจาก ultrasonogram ก่อนทำ lymph node aspiration ได้ว่ามี few heterogeneous masses ที่ hepaticoduodenal, gastrohepatic และ aortocaval area และเมื่อ aspirate แล้วได้เป็น 2 whitish tissues และ serosanguinous fluid จึงได้ส่งตรวจเพิ่มเติมพบว่า

Aspirate fluid: negative AFB stain and PCR for *M. tuberculosis*

Tissue pathology: positive AFB stain and PCR for *M. tuberculosis*

จึงวินิจฉัยว่าเป็น disseminated tuberculosis และเริ่มให้การรักษาด้วย antituberculous drugs ได้แก่

isoniazid วันละ 300 มก. rifampin วันละ 600 มก. ethambutol วันละ 400 มก. pyrazinamide วันละ 1,500 มก. และ vitamin B6 วันละ 50 มก. หลังจากนั้นผู้ป่วยจึงถูกจำหน่ายจากโรงพยาบาลกลับบ้านและนัดตรวจติดตามอีก 2 สัปดาห์ ผู้ป่วยยังคงเบื่ออาหาร ทานเข้าไปแล้วรู้สึกแน่นท้อง บางครั้งจะอาเจียนเป็นอาหารที่ทานเข้าไปออกมา อาการปวดแน่นบริเวณลิ้นปี่มากขึ้นเรื่อยๆ ญาติสังเกตว่าตาเหลืองตัวเหลือง ไม่มีไข้ แพทย์จึงรับเข้ารักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เป็นครั้งที่สอง

Physical examination: stable vital signs, drowsiness, moderately pale conjunctivae, marked icteric sclerae, flapping tremor, no bleeding tendency, no melena

Laboratory investigations

CBC: hemoglobin 8.0 g/dL, hematocrit 23.7% (MCV 73.8 fL, RDW 19.6%), white blood cell count 92,980/ μ L (neutrophil 95.8%, lymphocyte 2.2%, monocyte 1.8%), platelet 571000/ μ L

Coagulogram: prothrombin time 17.50/12.2 seconds, activated partial thromboplastin time 35.70/27.0 seconds

Blood chemistry: blood urea nitrogen 65 mg/dL, creatinine 1.42 mg/dL

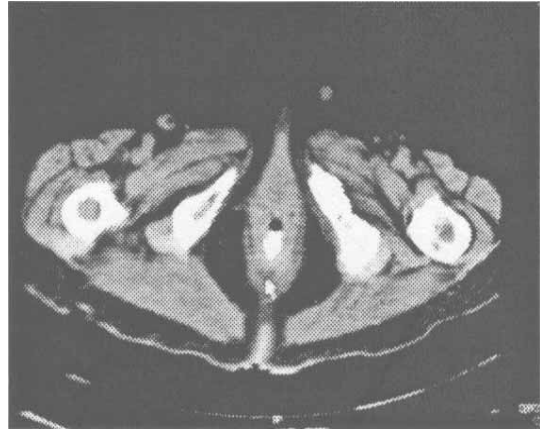
Liver function test: total bilirubin 12.46 mg/dL, direct bilirubin 12.68 mg/dL, AST 74 U/L, ALT 50 U/L, alkaline phosphatase 160 U/L

อภิปราย:

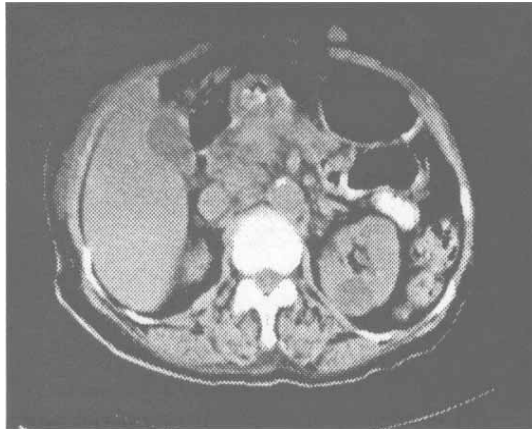
ผู้ป่วยมีภาวะตับวายเฉียบพลัน (acute liver failure) จากยารักษาวัณโรคร่วมกับอายุและภาวะทุพโภชนาการของผู้ป่วย โดยวินิจฉัยจากลักษณะทางคลินิกที่ผู้ป่วยตัวเหลืองตาเหลืองขึ้นในระยะเวลาประมาณ 2 สัปดาห์ ตรวจร่างกายพบว่าผู้ป่วยค่อนข้าง

ซึมและมี flapping tremor และยังคงมี tender epigastric mass ขนาดเท่าเดิม การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่มีค่า prothrombin time ยาวขึ้น สำหรับระดับ alkaline phosphatase ที่สูงขึ้นเพียงเล็กน้อย อาจเกิดจากโรคตับเดิมของผู้ป่วยได้ อย่างไรก็ตามต้อง exclude ภาวะ obstructive jaundice จาก gastroduodenal lymph node ที่อาจจะโตขึ้นหลังการรักษาได้ จึงต้องทำ abdominal CT ซ้ำ (รูปที่ 3)

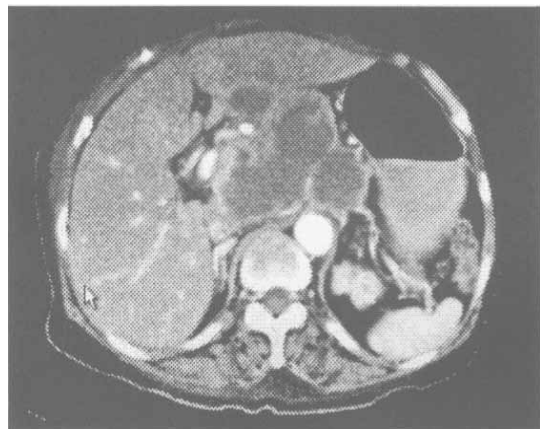
จึงหยุดยา antituberculous drugs ไปทั้งหมด ก่อน แล้ว work up หา underlying liver disease



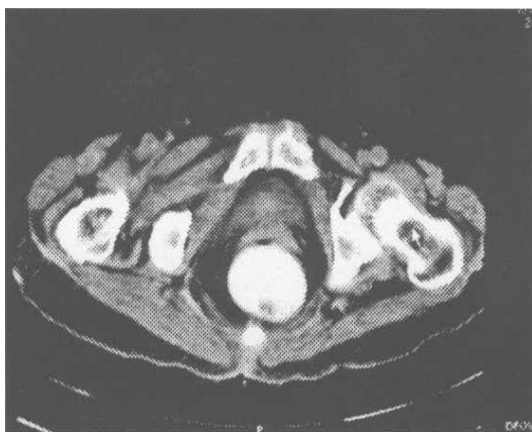
ก.



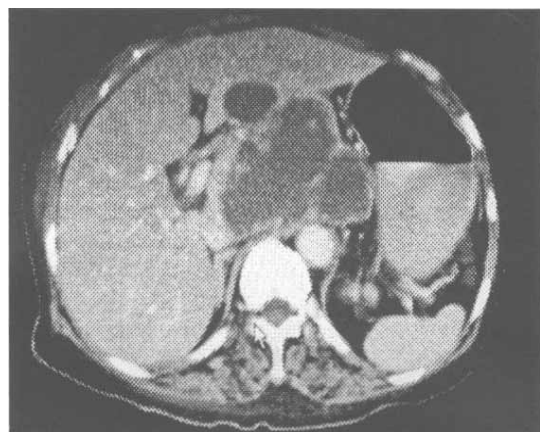
ก.



ง.



ข.



จ.

รูปที่ 3. แสดง abdominal computed tomogram (ก) subcutaneous lymph node บริเวณ abdominal wall (ลูกศร) (ข) inguinal lymph node (ค) subcutaneous lymph node บริเวณ perineal area (ง) arterial phase และ (จ) portal phase.

เพื่อเป็นแนวทางในการ rechallenge ยากลับไป โดยได้ตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม viral hepatitis profile: negative HBsAg, positive anti-HBc and anti-HBs, negative anti-HCV

นอกจากนั้นยังปรึกษาแพทย์ intervention radiology เพื่อ aspirate และ biopsy lymph node ออกอีกครั้งเพื่อ release content ออกมา ผลทางพยาธิวิทยาจาก core needle biopsy พบว่า มี malignant round-cell neoplasm with extensive tumor necrosis โดยวินิจฉัยแยกโรค ได้แก่ poorly differentiated carcinoma, sarcoma และ melanoma ส่วนผลจากการย้อมสีแกรม และ AFB stain ได้ผลลบ จึงได้ไปปรึกษา abdominal CT ซึ่งทำใหม่อีกครั้งกับอาจารย์ลัดดาวัลย์ วัชรกุลต์ พบว่ามี new lesions บริเวณ subcutaneous tissue ของ left shoulder, left back, left abdominal wall และบริเวณ pubic symphysis เนื่องด้วยการทำ core needle biopsy ของ gastroduodenal lymph node ได้ปริมาณเนื้อเยื่อไม่เพียงพอสำหรับการส่งตรวจหาชนิดของมะเร็ง จึงปรึกษาศัลยแพทย์เพื่อทำ excisional biopsy ของ shoulder lymph node ผลพบว่ามี diffuse round-shaped tumor cells infiltrates in fat. Scattered neutrophils and foamy histiocytes infiltrated among fat cells. Tumor cells have mild pleomorphism, round-shaped, round nuclei, vesicular chromatin, distinct nucleoli, and eosinophilic cytoplasm. Mitosis is rarely noted.

หลังจากนั้นผลย้อม immunohistochemistry พบว่า strongly and diffusely positive AE1/AE3 และ vimentin in cytoplasm weakly and focally positive CK5/6 และ negative S100, CD45, CD34, mucin และ calretinin จึงสรุปว่ายังแยกไม่ได้ระหว่าง poorly differentiated carcinoma และ proximal type epitheloid sarcoma

เมื่อทราบผลดังที่กล่าวมาข้างต้นจึงปรึกษาอายุรแพทย์โรคมะเร็ง เพื่อให้การรักษาแบบประคับประคองต่อไป

โดยสรุปในผู้ป่วยรายนี้การวินิจฉัยสุดท้าย (final diagnosis) ได้แก่ disseminated tuberculous (lymph nodes และ lung) ร่วมกับ malignancy (carcinoma หรือ sarcoma)

อภิปรายเพิ่มเติม:

จากการสืบค้นเพิ่มเติมพบว่าเคยมีรายงานผู้ป่วยที่เป็นทั้ง tuberculosis และโรคมะเร็งพร้อมกันหลายราย โดยที่พบมากที่สุด คือ lymphoma ตัวอย่างเช่นในรายงานของ Klein และคณะ มีผู้ป่วยชายวัย 67 ปี ที่มา present ด้วย 11 เดือนก่อนผู้ป่วยมี chest X-ray เป็น military pattern และมี consolidation บริเวณ right perihilar area ได้รับการวินิจฉัยจากการย้อม sputum AFB และ sputum PCR สำหรับ *M. tuberculosis* ว่าเป็น military tuberculosis และได้รับการรักษานาน 6 เดือน sputum culture ระหว่างการรักษาและหลังจากการรักษา negative ในครั้งนี้นำด้วยเรื่องของ upper respiratory tract infection และก้อนบริเวณ right perihilar area มีขนาดใหญ่ขึ้นและ extend to chest wall จึงได้ทำ CT-guided transthoracic core needle biopsy เพื่อวินิจฉัยพบว่าการย้อมหาเชื้อทั้งแบคทีเรีย เชื้อรา และวัณโรคได้ผลลบ แต่พบ small lymphocytes with round to slightly irregular nuclei and scant cytoplasm ซึ่งจากการทำ flow cytometry พบว่า lymphocytes เหล่านั้น express B-cell antigens (CD19, CD20 และ CD22) และ kappa light chain restriction จึงเข้าได้กับ low-grade B-cell lymphoma จึงได้ work up หา lesion ในตำแหน่งอื่นแต่ไม่พบ จึงสรุปว่าผู้ป่วยรายนี้มี marginal zone lymphoma [หรือในกรณีนี้คือ bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) lymphoma] พร้อมกับ military tuberculosis

ในรายงานนี้ได้อภิปรายว่า เคยมีรายงานถึงผู้ป่วยที่มีทั้ง military tuberculosis และ MALT lymphoma พร้อมกัน และการรักษา tuberculosis ในผู้ป่วยเหล่านั้นทำให้เกิด long term suppression ของ lymphoma ไปด้วย คาดว่าเกิดจากการที่ mycobacteria เป็น intracellular organism ทำให้เกิด individual translocation ที่รวดเร็วกว่าเชื้ออื่นๆ อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยรายนี้ เชื่อว่าการติดเชื้อวัณโรคน่าจะเป็นสาเหตุของการเกิด BALT lymphoma ในลักษณะของ antigenic stimulation¹

นอกจากนี้ tuberculosis ยังสามารถเกิดพร้อมกับ sarcoma ได้อีกเช่นกัน คือ Kaposi's sarcoma ที่พบร่วมกับ tuberculosis ในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำเช่นผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV² หรือผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนอวัยวะ³ เนื่องจากทั้ง Kaposi's sarcoma และ tuberculosis ต่างเป็นโรคที่สามารถพบได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ อย่างไรก็ตามเนื่องจากประเทศไทยเป็นประเทศที่มีความชุกของโรควัณโรคมากถือเป็นอันดับที่ 18 ของโลก หรือประมาณ 91,000 รายต่อปี⁴ จึงเป็นไปได้ว่าในผู้ป่วยรายนี้ tuberculosis และการเป็นมะเร็ง จะไม่ได้เป็นเหตุเป็นผลกัน แต่เป็นการพบร่วมกันโดยบังเอิญ (coincidence) มากกว่า

โดยสรุปการเกิดร่วมกันระหว่าง tuberculosis และโรคมะเร็ง นั้นอาจเกิดในเวลาใกล้เคียงกัน จะพบในกรณี immunocompromised host และอยู่ใน endemic area ของ tuberculosis กรณีอธิบายจาก tuberculosis reactivation from latency ในผู้ป่วย immunocompromised ซึ่งอาจจะเนื่องจากมะเร็งเองหรือจาก preexisting condition ของผู้ป่วย เช่น HIV, transplantation นอกจากนั้น tuberculosis ยังอาจเกิดตามหลังโรคมะเร็ง เนื่องจากมะเร็งเองทำให้ผู้ป่วยเป็น immunocompromised condition จึง reactivation ของ tuberculosis และกรณีสุดท้าย tuberculosis โดยเฉพาะ tuberculosis ในปอด เกิดก่อนมะเร็งในปอด

ทั้งชนิด adenocarcinoma และ BALT lymphoma ตามมาได้ ในลักษณะของ antigenic stimulation

โดยจากผลย้อม immunohistochemistry ของผู้ป่วยรายนี้ที่พบว่า strongly and diffusely positive AE1/AE3 และ vimentin in cytoplasm weakly and focally positive CK5/6 และ negative S100, CD45, CD34, mucin และ calretinin จึงทำให้เราคิดถึง malignancy สองชนิดคือ poorly differentiated carcinoma และ proximal type epitheloid sarcoma

Poorly differentiated carcinoma คิดเป็น 30% ของ carcinoma of unknown primary (CUP) ซึ่งมะเร็งลักษณะนี้จะไม่มียีนที่จำเพาะ จำเป็นต้องแยกชนิดโดยอาศัยการย้อม immunohistochemistry และ imaging เพิ่มเติม โดยสาเหตุที่ carcinoma เหล่านี้มา present โดยที่ไม่มี primary tumor มีสองทฤษฎี คือ ก) primary tumor มีขนาดเล็กมากจนไม่สามารถตรวจได้พบหรือถูกภูมิคุ้มกันของร่างกายกำจัดออกแล้ว หรือ ข) CUP เป็น specific malignant event ซึ่งบ่งว่ามี metastasis และเกี่ยวข้องกับอัตราการรอดชีวิตที่ลดลง⁵

Epitheloid sarcoma เป็น soft tissue sarcoma ชนิดหนึ่งซึ่งมักพบในวัยรุ่น ค่ามัธยฐานของอายุที่พบโรคนี้คือ 22 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่มาด้วยเรื่องของ firm nodule ที่ extremities และบริเวณ perineum นอกจากนี้กว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่มาพบแพทย์จะมี metastasis แล้ว มะเร็งชนิดนี้จัดเป็นหนึ่งใน sarcoma ที่มี lymph node metastasis โดยพบได้ถึงร้อยละ 17 [6] ซึ่งขนาดและบริเวณที่มี lymph node metastasis จะเป็นตัวกำหนดพยากรณ์โรค epitheloid sarcoma มี moderate sensitivity ต่อ chemotherapy [7] จากลักษณะข้างต้นทำให้ในผู้ป่วยรายนี้นี้ถึง sarcoma มากกว่าเนื่องจากผู้ป่วยมีลักษณะของ subcutaneous nodules จำนวนมาก ทั้งบริเวณของลำตัวและ extremities และไม่มี primary site ที่ชัดเจน

เอกสารอ้างอิง

1. Klein TO, Soll BA, Issel BF, Fraser C. Bronchus-associated lymphoid tissue lymphoma and Mycobacterium tuberculosis infection: an unusual case and a review of the literature. *Respir Care*. 2007 Jun;52(6):755-8.
2. Lanjewar DN, Lanjewar SD, Chavan G. Coexistent lymphoma with tuberculosis and Kaposi's sarcoma with tuberculosis occurring in lymph node in patients with AIDS: a report of two cases. *Indian J Pathol Microbiol*. 2010 Jul-Sep;53(3):551-4.
3. Alshaebi F, Adamu B, Alghareeb W. Concurrent Kaposi's sarcoma, tuberculosis, and allograft dysfunction in a renal transplant patient. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2009 Mar;20(2):270-3.
4. กำพล สุวรรณพิมลกุล, และจิรายุ วิสูตรานุกุล. สถานการณ์วัณโรคในปัจจุบัน. ใน: กำพล สุวรรณพิมลกุล, กมลวรรณ จุติวรกุล, เลลานี ไพฑูรย์พงษ์ และ ชุษณา สวนกระต่าย, บรรณาธิการ. *Current topics in Infectious Diseases*. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2553. 167-80.
5. Varadhachary GR, and Abbruzzese JL. Carcinoma of unknown primary. in: Fauci AS, Editor. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. New York: McGraw-Hill, 2008. 614-17.
6. Patel SR, and Benjamin RS. Soft tissue and bone sarcomas and bone metastases. in: Fauci AS, Editor. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. New York: McGraw-Hill, 2008. 610-13.
7. Brennan MF, Singer S, Maki RG, and Sullivan BO. Soft tissue sarcoma. In: DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer principles and practice of oncology*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2008. 1741-94.

CME credit

การอ่านวารสารจุฬารายศาสตร์ สามารถขอ CME credit ได้ฉบับละ 3 เครดิตชั่วโมง เป็นสื่อการศึกษาต่อเนื่อง สำหรับแพทย์ กิจกรรมกลุ่มที่ 3 ประเภทที่ 23 (ศึกษด้วยตนเอง) โดยโครงการการศึกษาต่อเนื่อง คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตามเกณฑ์ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์แพทยสภา โดยตอบคำถามข้างล่างนี้ส่งมายัง

นายแพทย์ชัชฌา สวนกระต่าย

วารสารจุฬารายศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กรุงเทพฯ 10330

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

คำถามชุดที่ 1

- จากการศึกษา atrial fibrillation ในผู้ป่วยหลังผ่าตัดหัวใจหลอดเลือดและทรวงอก ของโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ 1 เมษายน ถึง 31 สิงหาคม พ.ศ. 2551 พบอุบัติการณ์เป็นเท่าใด ?
 - ร้อยละ 31.6
 - ร้อยละ 32.6
 - ร้อยละ 33.6
 - ร้อยละ 34.6
 - ร้อยละ 35.6
- จากการศึกษา atrial fibrillation (AF) ในผู้ป่วยหลังผ่าตัดหัวใจหลอดเลือดและทรวงอก ของโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ 1 เมษายน ถึง 31 สิงหาคม พ.ศ. 2551 พบ AF เกิดขึ้นหลังผ่าตัดวันใดมากที่สุด ?
 - วันที่ 1
 - วันที่ 2
 - วันที่ 3
 - วันที่ 4
 - วันที่ 5
- จากการศึกษาสาเหตุของอาการปวดศีรษะในผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ที่คลินิกเฉพาะทางโรคปวดศีรษะ โรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ ข้อใดไม่ถูกต้อง ?
 - พบเพศชายต่อเพศหญิงเท่ากับ 3:3:1
 - อายุเฉลี่ย 42.2 ± 14.8 ปี
 - ร้อยละ 81.7 เป็น primary headache
 - ร้อยละ 10 เป็น secondary headache
 - ร้อยละ 8.3 ยังอยู่ในขั้นตอนการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม แต่ผู้ป่วยขาดการติดตามรักษา

4. จากการศึกษาสาเหตุของโรคปวดศีรษะในกลุ่ม primary headache พบสาเหตุใดบ่อยที่สุด ?
 - A. Migrain
 - B. Myofascial pain syndrome
 - C. Tension-type headache
 - D. Neuralgic pain
 - E. Migrain และ myofascial pain syndrome
5. จากคอลัมน์ journal club เรื่อง “tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD” ข้อใดเป็นจุดอ่อนมากที่สุดของการศึกษานี้
 - A. มีบริษัทเอกชนอิสระทำหน้าที่ onsite monitoring และ site management
 - B. การวิเคราะห์ข้อมูลดำเนินการโดยลูกจ้างของบริษัทผู้ให้การสนับสนุนการวิจัย
 - C. มีคำจำกัดความของ end points ทุกชนิดชัดเจน
 - D. มีการแบ่งประเภทของ severity ของ COPD
 - E. มีกรรมการการศึกษาที่ประกอบด้วย academic investigations, clinical researcher และลูกจ้างของบริษัทที่นำมาศึกษา 3 ท่าน
6. ข้อใดไม่ใช่การหา right ventricular systolic function ?
 - A. Tricuspid annular systolic plan excursion
 - B. Right veritricular ejection fraction
 - C. Right ventricular myocardial performance index
 - D. Peak systolic mitral annular velocity
 - E. Tissue doppler imaging of lateral tricuspid value annulus
7. Hemoglobin ชนิด constant spring Hb S ต้องแยกจาก Hb ชนิดใด ?
 - A. Hb Tak
 - B. Hb Kemsey
 - C. Hb Pakse
 - D. Hb Mahidol
 - E. Hb E
8. EKG findings ในข้อใดมีความจำเพาะสูงสุดในกรณี left cirrumflex artery occlusion
 - A. ST elevation in II > III
 - B. ST elevation in III > II
 - C. ST depression in aVR \geq 0.1 mV
 - D. ST depression in a4R \geq 0.1 mV
 - E. ST depression in aVL > I

9. ข้อใดเป็นลักษณะของ CML ที่มี lymphoid blast crisis ?
- Left shift ของ myeloid cells
 - Lymphoblasts มากกว่าร้อยละ 20
 - Metamyelocytes + promyelocytes มากกว่าร้อยละ 20
 - Myeloblasts มากกว่าร้อยละ 20
 - Metamyelocytes + promyelocytes + myeloblasts มากกว่าร้อยละ 20
10. ข้อใดไม่ถูกต้องเกี่ยวกับ acute erythroid leukemia ?
- เป็น AML ชนิดหนึ่ง
 - แบ่งเป็น 2 ชนิด ได้แก่ erythroleukemia และ pure erythroid leukemia
 - มี erythroid precursors มากกว่าร้อยละ 20 ในไขกระดูก โดยไม่พบ myeloblasts เพิ่มขึ้นจากปกติ
 - มี erythroid precursors มากกว่าร้อยละ 50 ของ total nucleated cells ในไขกระดูก และมี myeloblasts มากกว่าร้อยละ 20 ของเฉพาะ non-erythroid cells
 - เป็น AML ชนิด M_g

ตอบคำถามวารสารจุฬารายการ ปีที่ 24 ฉบับที่ 2 เม.ย. - มิ.ย. 2554 (CME credit 3 เครดิต)

- | | | | | | | | |
|-------|-----|---|---|---|---|---|--|
| คำตอบ | 1. | A | B | C | D | E | |
| | 2. | A | B | C | D | E | |
| | 3. | A | B | C | D | E | |
| | 4. | A | B | C | D | E | (เขียนเครื่องหมาย X ในคำตอบที่ถูกต้อง) |
| | 5. | A | B | C | D | E | |
| | 6. | A | B | C | D | E | |
| | 7. | A | B | C | D | E | |
| | 8. | A | B | C | D | E | |
| | 9. | A | B | C | D | E | |
| | 10. | A | B | C | D | E | |

ชื่อผู้ขอ CME credit.....

ใบประกอบวิชาชีพเวชกรรมเลขที่.....

ที่อยู่.....

.....

.....

ใบสั่งซื้อตำราโครงการตำราอายุรศาสตร์

Highlights in Clinical Medicine

พิมพ์ครั้งที่ 1 สิงหาคม 2547

ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

ตำราอายุรศาสตร์สำหรับทันตแพทย์

พิมพ์ครั้งที่ 1 มีนาคม 2552

ราคา 350 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

Innovation and Implementation in Medicine

พิมพ์ครั้งที่ 1 ตุลาคม 2550

ราคา 150 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

Clinical Practice Guideline 2010

พิมพ์ครั้งที่ 1 กุมภาพันธ์ 2553

ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

การสัมมนาประวัติและตรวจร่างกาย

พิมพ์ครั้งที่ 12 ธันวาคม 2551

ราคา 350 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

From Basic Science to Clinical Practice

พิมพ์ครั้งที่ 4 มิถุนายน 2548

ราคา 250 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

Update in Problem-Based Medical Practices

พิมพ์ครั้งที่ 1 ตุลาคม 2548

ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

Maximizing Medical-Care Efficiency

พิมพ์ครั้งที่ 1 สิงหาคม 2553

ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

A Practical Approach in Internal Medicine

พิมพ์ครั้งที่ 1 สิงหาคม 2550

ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

Rational Management in Medical Practice

พิมพ์ครั้งที่ 1 มิถุนายน 2549

ราคา 250 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

ตำราอายุรศาสตร์ 1

พิมพ์ครั้งที่ 5 มกราคม 2550

ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

ตำราอายุรศาสตร์ 2

พิมพ์ครั้งที่ 5 มกราคม 2550

ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

ตำราอายุรศาสตร์ 3

พิมพ์ครั้งที่ 5 เมษายน 2550

ราคา 350 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

ตำราอายุรศาสตร์ 4

พิมพ์ครั้งที่ 3 มิถุนายน 2550

ราคา 350 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

Manual of Medical Diagnosis

พิมพ์ครั้งที่ 1 มิถุนายน 2552

ราคา 150 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

Manual of Medical Therapeutics

พิมพ์ครั้งที่ 1 พฤศจิกายน 2553

ราคา 200 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

ทั้งหมด จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

กรุณาย้ายเป็นเช็คส่วนตัวในนาม วารสารจุฬารายรศาสตร์ (เช็คต่างจังหวัด เพิ่ม 10 บาท ต่อ 1 เช็ค) หรือ
ธนาคาร หรือตัวแลกเงิน ส่งจ่าย ปรณจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในนาม นพ.ชูฉณ สอนกระด่าย

ส่งมาที่ นายแพทย์ชูฉณ สอนกระด่าย
วารสารจุฬารายรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

สถานที่ให้จัดส่ง (โปรดเขียนตัวบรรจงให้ชัดเจน)

ชื่อ
ที่อยู่

ใบสมัครสมาชิก วารสารจุฬาอายุรศาสตร์

ชื่อ () นายแพทย์ () แพทย์หญิง
ที่อยู่

1. ที่ทำงาน.....

โทรศัพท์.....

2. คลินิก.....

3. บ้าน.....

โทรศัพท์.....

สถานที่ที่ต้องการให้ส่งวารสารคือ (1) (2) (3)

() ขอสมัครสมาชิกจุฬาอายุรศาสตร์

() ต้องการเป็นสมาชิกอายุรศาสตร์ต่อไป หมายเลขสมาชิกเดิม.....

พร้อมกันนี้ได้ชำระเงิน.....บาท เพื่อสนับสนุนวารสารนี้

ส่งมาที่ นายแพทย์ชัชฌา สวนกระต่าย
วารสารจุฬาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

สถานภาพสมาชิก

1. ศิษย์เก่าแพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์จุฬาฯ
2. ศิษย์เก่าแพทย์จุฬาฯ
3. สมาชิกภาควิชาอายุรศาสตร์ และอายุรแพทย์อื่นๆ
4. อื่นๆ ระบุ.....

หมายเหตุ

ผู้ใดต้องการสมัครเป็นสมาชิกวารสารจุฬาอายุรศาสตร์ จะต้องเสียค่าสมัครเป็นสมาชิก ปีละ 200 บาท (สองร้อยบาทถ้วน) หรือจะบริจาคเงินกรุณาส่งตัวแลกเงินไปรษณีย์ หรือ ธนาณัติ สั่งจ่าย ปณ. สั่งจ่าย ปณ.จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในนาม นพ.ชัชฌา สวนกระต่าย