จุฬาอายุรศาสตร์

เจ้าของ

ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หัวหน้าภาควิชาอายุรศาสตร์

ศ.นพ.ธานินทร์ อินทรกำธรชัย

กองบรรณาธิการที่ปรึกษา

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

บรรณาธิการ

ศ.ดร.นพ.ชุษณา สวนกระต่าย

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

รศ.นพ.วันล่า กุลวิชิต
ผศ.นพ.กมล แก้วกิติณรงค์
นพ.รองพงศ์ โพล้งละ

กองบรรณาธิการ

ผศ.ดร.นพ.ปิยะวัฒน์ โกมลมิศร์
ศ.นพ.ประวิตร อัศวานนท์
ผศ.ดร.นพ.วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์
ผศ.ดร.นพ.อุดมศักดิ์ บุญวรเศรษฐ์
รศ.นพ.รุ่งโรจน์ พิทยศิริ
อ.นพ.พิสุทธิ์ กตเวทิน
อ.นพ.ยงเกษม วรเศรษฐการกิจ
อ.นพ.ปฏิณัฐ บูรณทรัพย์ขจร

ฝ่ายศิลป์

ทศชัย อนุรักษ์พานทอง

สำนักงาน

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

พิมพ์ที่โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย นางศรินทิพย์ นิมิตรมงคล ผู้พิมพ์ ผู้โฆษณา

นโยบาย และการส่งเรื่องตีพิมพ์ในวารสารจุฬาอายุรศาสตร์

จุดประสงค์

1. เพื่อเผยแพร่ความรู้ทางอายุรศาสตร์แก่แพทย์ผู้สนใจ โดยใช้บทความส่วนใหญ่เป็นภาษาไทย โดยเสนอความรู้จากกิจกรรมทางวิชาการของภาควิชา ที่นำมาเสนอโดยแพทย์ประจำบ้าน และอาจารย์ในภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
2. เพื่อให้แพทย์ประจำบ้านที่ฝึกอบรมอยู่ได้ทบทวนความรู้ จากการอ่านบทความในวารสารนี้ อีกทั้งได้มีโอกาสฝึกเขียนบทความทางวิชาการ
3. เพื่อให้ศิษย์เก่าแพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ได้ทบทวนความรู้เปรียบเสมือนว่าได้ร่วมประชุมวิชาการฟื้นฟูความรู้ต่อไป เป็นการส่งเสริมการศึกษาต่อเนื่อง
4. เพื่อเป็นสื่อกลางระหว่างภาควิชาอายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยกับศิษย์เก่าแพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ 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, Basser M, eds. Fundamentals of Clinical Endocrinology. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1989:197-204.

จดหมายจากบรรณาธิการ

สวัสดีสมาชิกวารสารจุฬาอายุรศาสตร์

วารสารฉบับนี้เป็นฉบับที่ 3 ของปี พ.ศ. 2554 สำหรับเนื้อหาประกอบด้วย topic review 2 เรื่อง ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไตในผู้ป่วยโรคไตอักเสบลูปุสที่ได้รับการรักษาด้วยมัยโคฟีโนเลตไมเฟติล [renal histology of lupus nephritis: effects of mycophenolate mofetil (MMF) therapy] และเรื่อง อัตราตายของผู้ป่วยโรคหืดที่เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2543–2553 (asthma mortality rate in King Chulalongkorn Memorial Hospital from 2000–2010), journal club, CPC, EKG quiz และ spot diagnosis หวังว่าท่านสมาชิกและผู้อ่านวารสารฯ ทุกท่าน คงได้รับประโยชน์บ้างพอสมควร

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

ศ.ดร.นพ.ชุษณา สวนกระต่าย
บรรณาธิการ

สารบัญ

จุฬาอายุรศาสตร์ ปีที่ 24 ฉบับที่ 3 กรกฎาคม – กันยายน 2554 หน้า

การเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไตในผู้ป่วยโรคไตอักเสบลูปุส ที่ได้รับการรักษาด้วยมัยโคฟีโนเลตไมเฟติล [renal histology of lupus nephritis: effects of mycophenolate mofetil (MMF) therapy] **151**

ปิยวรรณ กิตติสกุลนาม
ยิ่งยศ อวิหิงสานนท์

อัตราตายของผู้ป่วยโรคหืดที่เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2543–2553 (asthma mortality rate in King Chulalongkorn Memorial Hospital from 2000–2010) **168**

ธีรวิทย์ เหลืองดิลก
เจตทะนง แกล้วสงคราม
ฮิโรชิ จันทาภากุล
เกียรติ รักษ์รุ่งธรรม

Journal club **175**

ปฏิณัฐ บูรณทรัพย์ขจร/ธนินทร์ อัศววิเชียรจินดา

Clinicopathological correlation **180**

สิทธิพงษ์ ดำรงค์พิวัฒน์
บัญชา ศันสนีย์วิทยกุล
ณัฐพร ตั่นเผ่าพงษ์
อธิพงศ์ สุริประเสริฐ
กมล แก้วกิติณรงค์
ชุษณา สวนกระต่าย
นภดล นพคุณ

EKG quiz **192**

สราวุฒิ ศิวโมกษธรรม

Spot diagnosis **197**

ประวิตร อัศวานนท์

โครงการตำราอายุรศาสตร์
ใบสั่งซื้อหนังสือ
ใบสั่งซื้อวิดีโอวิชาการ
ใบสมัครสมาชิก

Topic review

การเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไตในผู้ป่วยโรคไตอักเสบลูปุสที่ได้รับการรักษาด้วยมัยโคฟีโนเลตไมเฟติล [renal histology of lupus nephritis: effects of mycophenolate mofetil (MMF) therapy]

*ปิยวรรณ กิตติสกุลนาม
**ยิ่งยศ อวิหิงสานนท์

บทคัดย่อ

การรักษาผู้ป่วยโรคไตอักเสบลูปุสด้วยมัยโคฟีโนเลตเป็นที่ยอมรับโดยทั่วไป อย่างไรก็ตามพบว่าความรู้ทางด้านการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพของชิ้นเนื้อไตหลังการรักษาด้วยยานี้ยังคงจำกัดอยู่ในวงแคบ จึงนำมาซึ่งการศึกษาวิจัยแบบย้อนหลัง โดยการสำรวจเวชระเบียนผู้ป่วยโรคไตอักเสบลูปุสที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ตั้งแต่เดือนตุลาคม พ.ศ. 2545 จนถึงธันวาคม พ.ศ. 2553 จากการรวบรวมข้อมูลพบมีผู้ป่วยโรคไตอักเสบลูปุสจำนวนทั้งหมด 160 ราย แต่มีเพียง 49 รายที่ได้รับการรักษาด้วยมัยโคฟีโนเลตเป็นระยะเวลาตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไปและมีผลเจาะไตยืนยันว่าอยู่ในระยะที่โรคกำเริบก่อนที่จะเริ่มการรักษา ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีพยาธิสภาพของไตจัดอยู่ใน classes III และ IV และเคยได้รับการรักษาด้วย cyclophosphamide มาก่อนหน้านี้คิดเป็นร้อยละ 71.43 ลักษณะพยาธิสภาพทางไตมีค่าเฉลี่ยรวมของ activity index ก่อนเริ่มรักษาเท่ากับ 8.56±5.64 และ chronicity index เท่ากับ 2.63±1.98 ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 8 รายถูกคัดออกจากการศึกษาเนื่องจากผลการเจาะไตไม่เพียงพอในการแปลผล หลังจากได้รับการรักษาด้วยยามัยโคฟีโนเลตขนาด 1–1.5 กรัมต่อวัน นำผู้ป่วยมาแบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม ตามข้อบ่งชี้ของการเจาะไต กลุ่มที่หนึ่งได้รับการเจาะไตเมื่อได้ยาครบ 6 เดือนโดยไม่คำนึงถึงลักษณะทางคลินิกในขณะนั้น (N=25) กลุ่มที่สองและสามได้รับการเจาะไตเมื่อมีการกำเริบของโรคเป็นแบบ proteinuric (N=9) และ nephritic flare (N=7) ตามลำดับ ผลการศึกษาพบว่าค่า activity index ในกลุ่มที่ได้รับการเจาะไตที่ 6 เดือนหลังการรักษามีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจาก

* แพทย์ประจำบ้าน
ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
** ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

10.2±5.0 เป็น 4.7±3.7 (P <0.01, paired T-test) นอกจากนี้ผลการเจาะไตซ้ำหลังการรักษาพบว่าเกือบครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงของพยาธิสภาพในไต (class transformation) ไปในทางที่ดีขึ้น (ร้อยละ 44) ส่วนที่เหลือเป็นพยาธิสภาพแบบเดิมก่อนเริ่มการรักษา สำหรับกลุ่มที่มีการกำเริบของโรคพบว่าระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่เริ่มรักษาจนถึงระยะที่โรคกำเริบเท่ากับ 8.68±13.33 เดือน การศึกษาในกลุ่มที่เป็น proteinuric flare พบว่าค่า activity index ลดลงเช่นกันแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (6.56±5.96 ไปเป็น 4.78±5.36, p >0.05) ในทางกลับกันกลุ่มที่มีการกำเริบแบบ nephritic flare พบว่าค่า activity index เพิ่มขึ้นจาก 5.14±5.73 ไปเป็น 6.14±4.22 แต่พบว่าการเพิ่มขึ้นนั้นไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p >0.05) ผลพยาธิสภาพทางไตหลังการรักษาส่วนใหญ่ยังคงเป็น class เดิมในทั้งสองกลุ่มที่มีโรคกำเริบ ในส่วนของค่า chronicity index พบว่ามีค่าเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยทั้งสามกลุ่มแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติและไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีผลการเจาะไตหลังการรักษาเป็นแบบ class VI (advanced sclerosing lupus nephritis) จากผลการศึกษาสรุปได้ว่าการรักษาโรคไตอักเสบลูปุสด้วยมัยโคฟีโนเลตสามารถทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงพยาธิสภาพทางไตของผู้ป่วยไปในทางที่ดีขึ้นอย่างชัดเจน อย่างไรก็ตามประสิทธิภาพของยาในการรักษาผู้ป่วยโรคไตอักเสบลูปุสก็ยังคงต้องทำการศึกษาเพิ่มเติมในระยะยาวต่อไป

บทนำ

Systemic lupus erythematosus (SLE) เป็นโรคที่เกิดจากการมีภูมิต้านทานของผู้ป่วยต่อส่วนประกอบต่างๆ ในร่างกายหรือต่อสารต่างๆในเลือด ก่อให้เกิดอาการและอาการแสดงได้ในทุกระบบและอวัยวะในร่างกาย อุบัติการณ์ของ SLE แตกต่างไปตามกลุ่มอายุและเพศ ในผู้ใหญ่พบว่ามีอุบัติการณ์ 1.9-5.6 รายต่อประชากรทั่วไป 100,000 ราย อุบัติการณ์แตกต่างระหว่างเพศ ผู้ชาย 0.4-0.7 รายต่อประชากรทั่วไป 100,000 ราย และ 3.5-9.2 รายต่อประชากรทั่วไป 100,000 รายในผู้หญิง ทั้งนี้ยังไม่มีการศึกษาที่สามารถแสดงถึงอุบัติการณ์ของผู้ป่วย SLE ที่แท้จริงในประเทศไทย[1]

Lupus nephritis (LN) เป็นภาวะที่พบได้บ่อย ประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยโรค SLE ผู้ป่วยส่วนมากที่มาพบแพทย์ครั้งแรกพบว่ามีโรคไตลูปุสร่วมด้วย และมีความสัมพันธ์โดยตรงกับการเพิ่มขึ้นของอัตราการเจ็บป่วยและเสียชีวิต ส่วนใหญ่ประมาณร้อยละ 70 มีพยาธิสภาพที่เข้าได้กับ proliferative lupus nephritis ซึ่งเป็นสาเหตุที่สำคัญของโรคไตวายเรื้อรังและสามารถปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคได้ด้วยการรักษาด้วยยากดภูมิต้านทาน (immunosuppressive drugs) ที่เหมาะสม ยาในกลุ่ม mycophenolate (MMF) เป็นยากลุ่มใหม่ที่มีกลไกออกฤทธิ์ต่อเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocytes จึงได้มีการนำมาใช้รักษาภาวะโรคไตอักเสบลูปุส (lupus nephritis) จากผลการศึกษาเบื้องต้นในต่างประเทศพบว่า MMF ช่วยปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค สามารถลดความรุนแรงของโรคและช่วยชะลอความเสื่อมของไตได้ทั้งในสัตว์ทดลองและในผู้ป่วยที่เป็นโรคไตอักเสบลูปุส (lupus nephritis) ผู้วิจัยจึงสนใจที่จะศึกษาผลการรักษาด้วย MMF โดยมุ่งเน้นในเรื่องการเปลี่ยนแปลงทางด้านพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไตเป็นสำคัญ[2]

คำถามการวิจัย (research questions)

คำถามหลัก (primary research question)

Mycophenolate mofetil มีประสิทธิภาพทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพของชิ้นเนื้อไตไปในทางที่ดีขึ้นทั้ง activity และ chronicity index

คำถามรอง (secondary research question)

Mycophenolate mofetil มีประสิทธิภาพทำให้มีการลดลงของค่าครีเอตินีน (creatinine)

ในเลือด ลดการรั่วของปริมาณโปรตีนและเซลล์เม็ดเลือดในปัสสาวะ โดยวัดออกมาเป็นเกณฑ์ของ complete remission, partial remission และ no response

วัตถุประสงค์ของการวิจัย (objective)

เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของ mycophenolate mofetil ในการทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไตหลังการรักษา

เพื่อดูการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา mycophenolate mofetil โดยศึกษาการเปลี่ยนแปลงของค่าครีเอตินีนและปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ

ขอบเขตของการวิจัย

ผู้ป่วยที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทั้งหมดที่มีผลการตรวจชิ้นเนื้อไตและวินิจฉัยเป็นโรคไตลูปุสที่ได้จากการสำรวจเวชระเบียนย้อนหลังตั้งแต่ปี พ.ศ. 2545 จนถึง พ.ศ. 2553

รูปแบบการวิจัย (research design)

การศึกษาวิจัยแบบย้อนหลัง (retrospective study)

ข้อจำกัดของการวิจัย

เนื่องจากการเก็บข้อมูลใช้วิธีการทบทวนแฟ้มประวัติผู้ป่วยนอก ทำให้ไม่สามารถเก็บข้อมูลที่ต้องการได้ครบในส่วนที่ไม่มีการบันทึกไว้ เก็บข้อมูลผิดพลาดจากการอ่านลายมือผู้บันทึกไม่ออก เป็นต้น

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

1. โรคไตอักเสบลูปุส (lupus nephritis)

Lupus nephritis (LN) เป็นพยาธิสภาพที่เป็นอาการแสดงในผู้ป่วยโรค systemic lupus erythematosus (SLE) โดยมักมีความผิดปกติในอวัยวะอื่น (multiorgan involvement) ร่วมด้วย มีความชุก (prevalence) ประมาณร้อยละ 30–90 ของผู้ป่วยโรค SLE พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีความผิดปกติของปัสสาวะ (abnormal urinalysis) ตั้งแต่แรก และมักมีโรคไตลูปุสร่วมด้วยภายในระยะ 5 ปีหลังวินิจฉัยโรค[3] โรคไตอักเสบลูปุสจึงเป็นพยาธิสภาพที่เพิ่มอัตราความพิการและเสียชีวิตในผู้ป่วยโรค SLE ความรุนแรงของโรคไตอักเสบลูปุสมีตั้งแต่ความรุนแรงน้อยไม่ปรากฏอาการ (subclinical disease) ไปจนถึงการเกิดไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายได้ (end-stage renal disease) โดยพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงได้ทั้งบริเวณหลอดเลือด หน่วยกรองและท่อไต (vascular, glomerular, and tubulointerstitial lesions) ในปี ค.ศ. 1982 WHO ได้แบ่งโรคไตอักเสบลูปุสออกเป็น 6 กลุ่ม ตามผลพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไต (renal biopsy) พบว่า classes I และ II มีการพยากรณ์โรคที่ดีและไม่ต้องการการรักษาที่จำเพาะ ส่วน classes III, IV และ V มีแนวโน้มการดำเนินโรคไปสู่ภาวะไตวายเรื้อรัง ถ้าไม่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิต้านทานที่เหมาะสม โดยพบว่ากลุ่มที่ 4 (WHO class IV: diffuse proliferative glomerulonephritis) เป็นกลุ่มที่มีการพยากรณ์โรคแย่ที่สุด

การรักษาผู้ป่วยโรคไตอักเสบลูปุสชนิด proliferative แบ่งออกเป็น 2 ระยะ ได้แก่ induction therapy มีวัตถุประสงค์เพื่อให้โรคสงบ (remission) โดยยับยั้งการเกิดการอักเสบที่เป็นผลจากปฏิกิริยาต่อต้านภูมิคุ้มกันของร่างกาย และ maintenance therapy เพื่อป้องกันการกำเริบของโรค (renal flares) ในอดีตการศึกษาของ The United States National Institutes of Health (NIH) แสดงให้เห็นว่าการใช้ cyclophosphamide ทางหลอดเลือดดำร่วมกับ corticosteroid เป็นการรักษาที่เป็นที่ยอมรับและใช้รักษาผู้ป่วยโรคไตอักเสบลูปุส[4] แต่เนื่องจากการใช้ยาดังกล่าวมีข้อจำกัดค่อนข้างมาก เช่น ในเรื่องผลข้างเคียงของยา พบว่าผู้ที่ได้ cyclophosphamide มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อที่รุนแรงเพิ่มขึ้น อาจพบการกดการทำงานของไขกระดูกทำให้เกิดภาวะโลหิตจาง เม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดต่ำ นอกจากนี้การให้ยาในระยะยาวยังเพิ่มความเสี่ยงของการขาดประจำเดือน และเป็นหมัน

ได้ โดยพบได้ตั้งแต่ร้อยละ 38-52 ขึ้นกับอายุของผู้ป่วยและขนาดยาสะสมที่ได้รับ และยังมีโอกาสเกิดมะเร็งของระบบโลหิตวิทยาและมะเร็งของกระเพาะปัสสาวะเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับคนที่ไม่ได้รับยาอีกด้วย[5] จากข้อจำกัดดังกล่าวจึงมีการศึกษาประสิทธิภาพของยาตัวใหม่ที่มีประสิทธิภาพดีขึ้นและผลข้างเคียงต่ำ ได้แก่ ยากลุ่ม mycophenolate[6]

2. ข้อมูลการศึกษาการใช้ยาในกลุ่ม mycophenolate ในการรักษาโรคไตอักเสบลูปุส

Mycophenolate mofetil (MMF) เป็นยาที่สามารถใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคอักเสบลูปุสที่ดื้อต่อการรักษาด้วย cyclophosphamide หรือทนผลข้างเคียงของยาในระยะยาวไม่ได้ โดยยาจะออกฤทธิ์ยับยั้งแบบไม่ถาวร (reversible) ต่อเอนไซม์ inosine monophosphate dehydrogenase ซึ่งเป็น rate-limiting step ใน de novo pathway ของกระบวนการสังเคราะห์พิวรีนในเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟซัยท์ มีฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวของ B และ T lymphocytes และลดการสร้าง autoantibody ของ B cells[7]

Weixin และคณะ[8] ทำการศึกษาผู้ป่วย diffuse proliferative LN จำนวน 46 ราย โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกให้การรักษาด้วยยา MMF ในขนาดเริ่มต้น 1-1.5 กรัมต่อวันโดยเป็นผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วย cyclophosphamide มาก่อนแต่ไม่ตอบสนองต่อยาหรือกลับเป็นซ้ำ กลุ่มที่สองได้รับ methylprednisolone ทางเส้นเลือดดำในขนาด 0.5-1 ก.ต่อวันตามด้วย cyclophosphamide ทางหลอดเลือดดำในขนาด 0.75-1 ก./ตร.ม. เดือนละครั้งเป็นเวลา 6 เดือน โดยผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้ยา steroid ร่วมด้วย พบว่าที่ระยะเวลา 6 เดือนหลังการรักษา ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ MMF มีเม็ดเลือดแดงและโปรตีนรั่วในปัสสาวะลดลงและมีการลดลงของ anti double-stranded DNA (ds-DNA) ในเลือดมากกว่ากลุ่มที่ได้ cyclophosphamide นอกจากนั้นเมื่อดูผลการตรวจพยาธิสภาพของชิ้นเนื้อไต พบว่ากลุ่มที่ได้ MMF มีการติดของ immunoglobulin ที่ไตน้อยกว่า มีการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดที่ไตน้อยกว่า และพบ glomerular necrosis, microthrombi และ crescent formation ที่น้อยกว่า อย่างไรก็ตามเนื่องจากระยะเวลาของการศึกษานี้ค่อนข้างสั้น จึงอาจทำให้ไม่สามารถสรุปผลได้ชัดเจน

Chan และคณะ[9] ทำการศึกษาผู้ป่วย proliferative LN จำนวน 42 ราย โดยทำการแบ่งผู้ป่วยแบบสุ่มออกเป็น 2 กลุ่มๆ ละ 21 ราย กลุ่มแรกให้การรักษาด้วย MMF 2 ก.ต่อวัน เป็นระยะเวลา 6 เดือนหลังจากนั้นลดขนาดลงเหลือ 1 ก.ต่อวันเป็นวลาอีก 6 เดือน กลุ่มที่สองให้ cyclophosphamide ชนิดรับประทานในขนาด 2.5 มก./กก./วัน เป็นเวลา 6 เดือน ตามด้วย azathioprine 1.5 มก./กก./วัน ในอีก 6 เดือนต่อมา ทั้งสองกลุ่มได้รับ prednisolone ควบคู่ไปด้วยในขนาด 0.8 มก./กก./วัน พบว่าที่ระยะ 12 เดือนของการรักษา มีการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นของค่า complement C_3, albumin, creatinine ในเลือด รวมทั้งมีการลดลงของการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะที่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่พบความแตกต่างในอัตราการเกิด complete remission (MMF ร้อยละ 81 และ cyclophosphamide ร้อยละ 76), partial remission (MMF ร้อยละ 14 และ cyclophosphamide ร้อยละ 14) และ relapse (MMF ร้อยละ 17 และ cyclophosphamide ร้อยละ 11) นอกจากนี้ยังพบการติดเชื้อแทรกซ้อนได้บ่อยกว่าในกลุ่มที่ได้รับ cyclophosphamide (ร้อยละ 33 เทียบกับร้อยละ 19)

Contreras และคณะ[10] ทำการศึกษาโดยใช้ MMF เปรียบเทียบกับ cyclophosphamide และ azathioprine เพื่อเป็น maintenance therapy ในผู้ป่วยโรคไตอักเสบลูปุสจำนวน 59 ราย โดยผู้ป่วยที่ทำการศึกษาจะได้รับ induction treatment ด้วย

cyclophosphamide ขนาด 0.75–1 ก./ตร.ม. เดือนละครั้งเป็นเวลา 7 เดือน หลังจากนั้นจะถูกแบ่งออกปีน 3 กลุ่ม กลุ่มที่หนึ่งจะได้รับ maintenance ด้วย cyclophosphamide ขนาด 0.5–1 ก./ตร.ม. ทุก 3 เดือน กลุ่มที่สองได้รับ azathioprine 1–3 มก./กก./วัน และกลุ่มที่สามได้รับยา MMF ในขนาด 500–3,000 มก./วัน โดยค่อยๆ ปรับขนาดยาเพื่อลดผลข้างเคียงทางทางเดินอาหาร ระยะเวลาเฉลี่ยของการให้ยาได้แก่ 25, 30 และ 29 เดือน ในกลุ่มที่ 1, 2 และ 3 ตามลำดับ หลังจากการติดตามการรักษาเป็นระยะเวลา 6 ปี พบว่า กลุ่มที่ได้รับ MMF และ azathioprine มีอัตราการเสียชีวิตและอัตราการเกิดไตวายเรื้องรังน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ cyclophosphamide อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กลุ่มที่ได้รับ MMF มีโอกาสเกิดโรคกลับเป็นซ้ำน้อยกว่าและอีกทั้งมีผลข้างเคียงโดยรวมน้อยกว่ากลุ่มที่ได้ cyclophosphamide อีกด้วย จากผลการศึกษาดังกล่าวพบว่า MMF สามารถเป็นทางเลือกหนึ่งใน maintenance phase ในการรักษาผู้ป่วยโรคไตอักเสบลูปุส

กล่าวโดยสรุปจากข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบันบ่งชี้ว่า ยาในกลุ่ม mycophenolate สามารถใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคไตอักเสบลูปุสชนิดที่เป็น proliferative ที่ไม่ตอบสนองโดยการรักษาด้วย cyclophosphamide หรือทนต่อผลข้างเคียงของ cyclophosphamide ไม่ได้ เนื่องจากเป็นยาที่มีผลข้างเคียงต่ำและผู้ป่วยมักทนต่อยาได้ดี นอกจากนี้ยังสามารถใช้เป็นการรักษาช่วง maintenance ได้ดีอีกด้วย

3. ความสำคัญของการเจาะไต

ปัจจุบันพบว่ามีเกณฑ์ (outcome criteria) หลายอย่าง[11] ที่ใช้ในการประเมินประสิทธิภาพของยาภายหลังการรักษา เช่น ผลการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไต การลดลงของค่าครีเอตินีนในเลือด การรั่วของโปรตีนและเซลล์เม็ดเลือดในปัสสาวะ การดูการเปลี่ยนแปลงทาง serology เช่น complement C3, antinuclear antibody (ANA) titier เป็นต้น มีการศึกษาถึงปัจจัยที่บ่งบอกถึงการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยโรคไตอักเสบลูปุส โดยใช้ลักษณะทางคลินิกหรือการตรวจทางห้องปฏิบัติการหลายการวิจัย เช่น การเพิ่มขึ้นของค่าครีเอตินีนในเลือดเป็น 2 เท่า ค่า 24–hours urine protein การพบเซลล์เม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ เป็นต้น แต่พบว่ายังมีข้อจำกัดอยู่ในหลายแง่มุม เช่น การเปลี่ยนแปลงพยาธิสภาพของการทำงานของไตไม่สัมพันธ์กับอาการทางคลินิก การใช้ค่าครีเอตีนเพื่อบอกความสามารถในการทำงานของไตที่เหลืออยู่ไม่มีความไวพอในการบอกความรุนแรงของการเกิดการเปลี่ยนแปลงของไตในทางพยาธิวิทยา และในบางครั้งแม้มีการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาของเนื้อไตแล้วก็อาจตรวจไม่พบการเปลี่ยนแปลงทางคลินิก ดังนั้นวิธีที่เป็นมาตรฐานในการประเมินการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นภายในไตโดยตรง ได้แก่ การเจาะไต (renal biopsy)

การเจาะไต มีประโยชน์ทั้งในแง่การวินิจฉัย การพยากรณ์โรค และช่วยวางแผนการรักษา และทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน[12] Pollak และคณะ รายงานความสัมพันธ์ระหว่างพยาธิสภาพของไตกับอัตราตายของผู้ป่วย แสดงให้เห็นถึงความแตกต่างระหว่างผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพของไตแตกต่างกันไป ต่อมา Pirani และคณะ ได้จัดกลุ่มของพยาธิสภาพของไตในโรคไตอักเสบลูปุส โดยแบ่งออกเป็น active และ inactive lesions แสดงให้เห็นว่าพยาธิสภาพของไตเป็นผลรวมของการทำลายที่กำลังเกิดขึ้น และที่เกิดไปแล้ว[8] จากงานข้างต้นนำไปสู่การจัดแบ่งชนิดของพยาธิสภาพในไตโดยองค์การอนามัย (World Health Organization, WHO) และ International Study of Kidney Disease in Childhood (ISKDC) ซึ่งเสนอแนวทางการจัดแบ่งชนิดของพยาธิสภาพในลักษณะเดียวกันซึ่งในการอ่านผลทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไตในแต่ละครั้งจะสามารถแบ่ง

รอยโรคที่พบจากกล้องจุลทรรศน์ ออกเป็น 2 ส่วน ดังนี้

ส่วนที่แสดงถึงการอักเสบ (active lesions) ได้แก่ cellular proliferation, fibrinoid necrosis, cellular crescent, hyaline thrombi and wire loop appearance, leukocyte infiltration และ mononuclear cell infiltration ซึ่งคะแนนแต่ละข้อย่อยจะมารวมเป็น activity index (รวมทั้งหมด 24 คะแนน)

ส่วนที่เป็นพยาธิสภาพถาวร (irreversible lesions) ได้แก่ glomerular sclerosis, fibrous crescent, interstitial fibrosis และ tubular atrophy ซึ่งรวมเรียกว่า chronicity index (รวมทั้งหมด 12 คะแนน)

4. การจัดแบ่งตามลักษณะทางพยาธิวิทยาของโรคไตอักเสบลูปุส

เนื่องจากภาวะไตอักเสบลูปุส สามารถมีการแสดงออกของโรคได้หลากหลาย อีกทั้งมีการดำเนินโรคและความรุนแรงของโรคแตกต่างกัน ทำให้มีการจัดแบ่งลักษณะการอักเสบของไตออกเป็นกลุ่มต่างๆ ตามผลการตรวจทางพยาธิวิทยาเพื่อประโยชน์ในการพยากรณ์โรคและเลือกวิธีรักษา การจัดแบ่งโดย ISKDC และ WHO ได้กำหนดชนิดของโรคไตลูปุสแบ่งตามพยาธิสภาพของชิ้นเนื้อไตขึ้นครั้งแรกในปี ค.ศ. 1974 ต่อมาได้มีการปรับปรุงแก้ไข 2 ครั้งล่าสุดในปี ค.ศ. 1995) รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 1

ต่อมาในปี ค.ศ. 2003 International Society of Nephrology/Renal Pathology Society ได้มีการทบทวนแก้ไขการจัดกลุ่มเพิ่มเติม โดยเน้นในเรื่องของการแบ่งทางพยาธิวิทยาว่ามีการอักเสบเป็นแบบฉับพลันหรือเรื้อรัง (active หรือ chronic disease) ดังตารางที่ 2

5. เกณฑ์การให้คะแนนผลชิ้นเนื้อไต (renal pathology scoring system)

Pirani และ Salinas-Madrigal ได้ริเริ่มการให้คะแนนผลชิ้นเนื้อไตเป็นแบบ semiquantitative

ตารางที่ 1. International Study of Kidney Disease in Childhood (ISKDC)/World Health Organization (WHO) classification ของการจัดแบ่งโรคไตอักเสบลูปุส[13]

Class	Pathology
I. Normal glomeruli	(a) Nil (by all techniques) (b) Normal by LM, but deposit by EM or IF
II. Pure mesangial alterations (mesangiopathy)	(a) Mesangial widening and/or mild hypercellularity (+) (b) Moderate hypercellularity (++)
III. Focal segmental glomerulonephritis (associated with mild or moderate mesangial alteration)	(a) Active necrotizing lesions (b) Active and sclerosing lesions (c) Sclerosing lesions
IV. Diffuse glomerulonephritis (severe mesangial, endocapillary, mesangiocapillary proliferation and/or extensive subendothelial deposits)	(a) Without segmental lesions (b) With active necrotizing lesions (c) With active and sclerosing lesions (d) With sclerosing lesions
V. Diffuse membranous glomerulonephritis	(a) Pure membranous glomerulonephritis (b) Associated with lesion of class II (a or b)
VI. Advanced sclerosing glomerulonephritis	

LM: light microscopy, EM: electron microscopy, IF: immunofluorescence

ตารางที่ 2. ตารางเกณฑ์การจำแนกโรคไตอักเสบลูปุสตามเกณฑ์ของ International Society of Nephrology and the Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2003[14]

Class I	Minimal mesangial lupus nephritis Normal glomeruli by light microscopy, but mesangial immune deposits by immunofluorescence
Class II	Mesangial proliferative lupus nephritis Purely mesangial hypercellularity of any degree or mesangial matrix expansion by light microscopy, with mesangial immune deposits May be a few isolated subepithelial or subendothelial deposits visible by immunofluorescence or electron microscopy, but not by light microscopy
Class III	Focal lupus nephritis Active or inactive focal, segmental or global endo- or extracapillary glomerulonephritis involving <50% of all glomeruli, typilcally with focal subendothelial immune deposits, with or without mesangial alterations
Class III (A)	Active lesions: focal proliferative lupus nephritis
Class III (A/C)	Active and chronic lesions: focal proliferative and sclerosing lupus nephritis
Class III (C)	Chronic inactive lesions with glomerular scars: focal sclerosing lupus nephritis
Class IV	Diffuse lupus Nephritis Active or inactive diffuse, segmental or global endo- or extracapillary glomerulonephritis involving ? 50% of all glomeruli, typically with diffuse subendothelial immune deposits, with or without mesangial alterations. This class is devided into diffuse segmental (IV-S) lupus nephritis when ? 50% of involved glomeruli have segmental lesions, and diffuse global (IV-G) lupus nephritis when ? 50% of the involved glomeruli have global lesions. Segmental is defined as a glomerular lesion that involves less than half of the glomerular tuff. This class includes cases with diffuse wire loop deposits but with little or no glomerular proliferation
Class IV-S (A)	Active lesions: diffuse segmental proliferaive lupus nephritis
Class IV-G (A)	Active lesions: diffuse global proliferative lupus nephritis
Class IV-S (A/C)	Active and chronic lesions: diffuse segmental proliferative and sclerosing lupus nephritis
Class IV-S (A/C)	Active and chronic lesions: diffuse global proliferative and sclerosing lupus nephritis
Class IV-S (C)	Chronic inactive lesions with scars: diffuse segmental sclerosing lupus nephritis
Class IV-G (C)	Chronic inactive lesions with scars: diffuse global sclerosing lupus nephritis
Class V	Membranous lupus nephritis Global or segmental subepithelial immune deposits or their morphologic sequelae by light microscopy and by immunofluorescence or electron microscopy, with or without mesengial alterations Class V lupus nephritis may occur in combination with class III or IV in which case both will be diagnosed Class V lupus nephritis show advanced sclerosis
Class VI	Advances sclerosis lupus nephritis

technique ในแต่ละหัวข้อจะแบ่งย่อยออกเป็น 0, 1, 2 และ 3 คะแนนตามความรุนแรงของลักษณะทางพยาธิวิทยาที่พบ (absent ร้อยละ 0 mild < ร้อยละ 25 moderate ร้อยละ 25-50 และ severe > ร้อยละ 50 ตามลำดับ) การให้คะแนนจะให้โดย nephropathologist และ nephrologist ซึ่งคะแนนในแต่ละข้อควรจะแตกต่างกันไม่เกิน 1 คะแนน กรณีที่คะแนนไม่เท่ากันในแต่ละหัวข้อจะถือเอาคะแนนที่มากกว่าเป็น

สำคัญ สำหรับ fibrinoid necrosis และ cellular crescents คะแนนที่ได้จะต้องนำมาคูณ 2 ก่อน เนื่องจากบอกถึงการดำเนินโรคที่รุนแรงกว่าลักษณะทางพยาธิวิทยาแบบอื่น ดังนั้นคะแนนรวมที่มากที่สุดของ activity index (AI) และ chronicity index (CI) จึงเท่ากับ 24 และ 12 คะแนน ตามลำดับ

Austin และคณะ ได้ทำการศึกษาพบว่า AI ที่มากกว่า 10 และ CI ที่มากกว่า 2 จะสัมพันธ์กับอัตราการเกิดไตวายที่มากขึ้น ทั้งนี้พบว่า CI เป็นค่าที่บอกถึงการพยากรณ์โรคที่จะดำเนินไปสู่ภาวะไตวายเรื้อรังได้มากกว่า AI เนื่องจากรอยโรคฉับพลันที่เป็นแบบรุนแรงเท่านั้น (severely active lesions) ที่จะเกิดการเปลี่ยนแปลงไปเป็น sclerosis ทำให้คะแนน CI มากขึ้น เป็นการบอกถึงการเสียความสามารถในการทำงานของไตแบบถาวร[15]

วิธีดำเนินการวิจัย

1. ลักษณะประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่าง หมายถึง ผู้ป่วยโรคไตอักเสบลูปุส classes III, IV และ V ที่มารับการรักษาที่แผนกอายุรกรรมโรคไตของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทั้งหมดที่มีผลการตรวจชิ้นเนื้อไตและเคยได้รับ mycophenolate mofetil ที่ได้จากการสำรวจเวชระเบียนย้อนหลังตั้งแต่ปี พ.ศ. 2545 จนถึง พ.ศ. 2553

การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง

ค้นหาข้อมูลผู้ป่วยโรคไตอักเสบลูปุสจากฐานข้อมูลและเวชระเบียนของคลินิกโรคไตที่มีผลการตรวจชิ้นเนื้อไตทั้งก่อนและหลังได้ยาจากผู้ป่วยโรค SLE ทั้งหมดที่เคยได้ mycophenolate mofetil

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้ามาศึกษา (inclusion criteria)

- ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรค SLE ที่มีผลการเจาะชิ้นเนื้อไตเข้าได้กับลักษณะทางพยาธิวิทยาของโรคไตอักเสบลูปุส และมีการให้คะแนน AI และ CI ดังตารางที่ 3
- ได้รับการรักษาด้วย mycophenolate mofetil เป็นระยะเวลาตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไป
- มีผลการเจาะไตมากกว่า 1 ครั้ง (ก่อนและหลังได้ยา)

เกณฑ์ในการคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

- ผู้ป่วยโรคไตอักเสบลูปุสที่ไม่เคยทำการเจาะไต
- ผลการเจาะชิ้นเนื้อไตไม่เพียงพอที่จะแปลผลได้ เช่น มีจำนวนหน่วยไตน้อยกว่าหรือเท่ากับ 5 หน่วย เจาะได้ renal medulla
- ผู้ป่วยตั้งครรภ์

ตารางที่ 3. การให้คะแนนผลชิ้นเนื้อไต

Activity index	Chronicity index
Glomerular abnormality	
1. Cellular proliferation (3)	1. Glomerular sclerosis (3)
2. Fibrinoid necrosis, Karyorrhexis (6)	2. Fibrous crescents (3)
3. Cellular crescent (6)	
4. Hyaline thrombi, wire loops appearance (3)	
5. Leukocyte infiltration (3)	
Tubulointersttial abnormalities	
1. Mononuclear cell infiltration (3)	1. Interstitial fibrosis (3)
	2. Tubular atrophy (3)

หมายเหตุ: ตัวเลขในวงเล็บแสดงถึงคะแนนสูงสุดในแต่ละหัวข้อย่อย

– มีอาการไม่พึงประสงค์จากการได้ mycophenolate mofetil หรือแพ้ยาทำให้ต้องหยุดยา

2. เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล

บันทึกข้อมูลพื้นฐานและข้อมูลผู้ป่วยที่เกี่ยวข้องกับการวิจัยลงในแบบฟอร์มการเก็บข้อมูลผู้ป่วย ซึ่งประกอบด้วย 4 ส่วน ดังนี้

– ลักษณะทางประชากรของผู้ป่วย

– ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

– การรักษาที่ได้รับ รวมถึงระยะเวลาการรักษา

– จำนวนครั้งที่เจาะไตและผลการตรวจชิ้นเนื้อไต

3. การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติ paired T-test จากโปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูป SPSS 17.0

4. ผลการศึกษา

4.1 Primary outcome

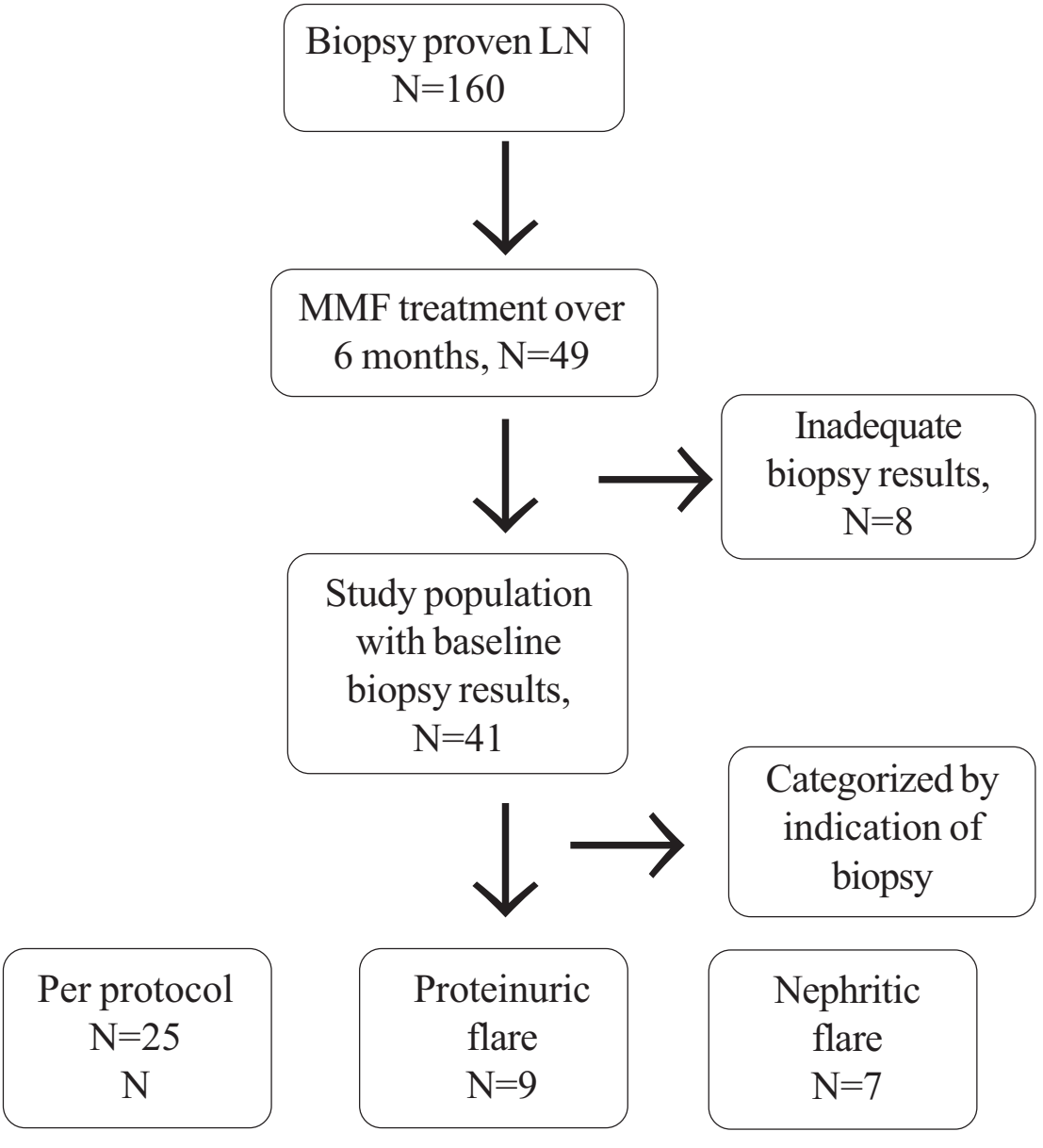
เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยา mycophenolate mofetil (MMF) ต่อพยาธิสภาพของชิ้นเนื้อไต โดยเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของ activity และ chronicity index ช่วงก่อนและหลังได้ยา

จากการสืบค้นข้อมูล ผู้ป่วยโรค SLE ที่มีผลการเจาะไตเข้าได้กับโรคไตอักเสบลูปุส 160 ราย พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้ MMF (cellcept และ myfortics) และมีผลการเจาะไตทั้งก่อนและหลังการรักษาจำนวนทั้งหมด 49 ราย ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 8 ราย ที่ผลการเจาะไตได้ข้อมูลไม่เพียงพอในการแปลผล ผู้ป่วยทุกคนได้รับการเจาะไตและอยู่ในระยะโรคกำเริบก่อนเริ่มยา (biopsy at baseline) สำหรับข้อบ่งชี้ของการเจาะไตหลังการรักษาด้วย MMF แบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ หลังได้ยาครบ 6 เดือน (per protocol) โดยไม่คำนึงถึงลักษณะทางคลินิกในขณะนั้น เมื่อมีการกำเริบของโรคเป็นแบบ proteinuric flare (ตรวจพบโปรตีนรั่วในปัสสาวะ) และโรคกำเริบแบบ nephritic flare (ตรวจพบความดันโลหิตสูง มีเซลล์เม็ดเลือดหรือ cast ในปัสสาวะ หรือมีค่าการทำงานของไตที่แย่ลง) ซึ่งมีจำนวนผู้ป่วยเท่ากับ 25, 9 และ 7 รายตามลำดับ รายละเอียดดังแสดงในแผนภูมิที่ 1

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมดดังแสดงในตารางที่ 4

จากข้อมูลในตารางพบว่า ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดเป็นเพศหญิงคิดเป็นร้อยละ 97.96 อายุอยู่ในช่วง 21–56 ปี (35.00±8.43) ระยะเวลาที่ได้รับยาเฉลี่ย 16.71± 12.78 เดือน ผู้ป่วยส่วนใหญ่เคยได้รับการรักษาด้วย cyclophosphamide มาก่อน คิดเป็นร้อยละ 71.43 มีผู้ป่วยเป็นส่วนน้อยที่เคยได้รับการรักษาด้วย MMF มาก่อนหน้านี้ (3 ราย ร้อยละ 6.12) การตรวจผลทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไตในระยะก่อนเริ่มยา พบว่าเป็น ISN classes III–IV ร้อยละ 70.73 classes V ร้อยละ 12.20 และ classes IV+V ร้อยละ 17.07 คะแนนรวมของ AI และ CI ก่อนการรักษาเท่ากับ 8.56±5.64 และ 2.63±1.98 ตามลำดับ

จากผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ทำการเจาะซ้ำที่ 6 เดือนหลังการรักษาโดยไม่ขึ้นกับลักษณะอาการทางคลินิกว่าโรคอยู่ในระยะสงบหรือกำเริบ พบว่าค่า AI ลดลงจาก 10.24±5.01 ไปเป็น 4.72±3.74 ($p < 0.01$, paired T test) สำหรับค่า CI เพิ่มจาก 2.32±1.68 ไปเป็น 4.32±1.99 โดยที่ผู้ป่วยจำนวน 11 ราย (ร้อยละ 44) มีผลการเจาะไตช่วงหลังเทียบกับก่อนการรักษาเป็นพยาธิสภาพแบบเดิม (same class) ส่วนอีก 14 ราย (ร้อยละ 56) มีผลการเจาะไตหลังการรักษาเปลี่ยนแปลงไปสู่พยาธิสภาพแบบอื่น (class transformation) โดยเปลี่ยนแปลงไปในทางที่ดีขึ้น (class improvement) คิดเป็นร้อยละ 78.57 (11 ราย) รายละเอียดของคะแนน AI และ CI ดังแสดงในตารางที่ 5



แผนภูมิที่ 1. แสดงการเลือกผู้ป่วยโรคไตอักเสบลูปุสที่ได้รับการเจาะไตมาเข้าการรักษา
LN: lupus nephritis, N: sample size

ตารางที่ 4. แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโรคไตอักเสบลูปุส 49 ราย

	N (49 ราย)	ร้อยละ
เพศ ชาย หญิง	1 คน 48 คน	2.04 97.96
อายุ (ปี)	พิสัย 21–56 ค่าเฉลี่ย 35.00±8.43	
ระยะเวลาที่ได้รับการรักษา (เดือน) พิสัย (เดือน)	16.71±12.78 6–59	
ขนาดเฉลี่ย Cellcept (มก./วัน) Myfortics (มก./วัน)	 1,357.14±394.29 (35 ราย) 964.29±194.73 (14 ราย)	
ISN classes III–IV ISN pure classes V ISN classes IV–V	29 ราย 5 ราย 7 ราย	70.73 12.20 17.07
ระยะเวลาที่วินิจฉัยโรค SLE (ปี)	11.08±7.85	
ระยะเวลาที่วินิจฉัยโรคไตอักเสบลูปุส (ปี)	9.59±4.50	
ผู้ป่วยที่เคยได้รับ cyclophosphamide มาก่อน ผู้ป่วยที่เคยได้รับ cyclophosphamide ในขนาด > 6 ก. ผู้ป่วยที่เคยได้รับ mycophenolate มาก่อน	35 ราย 29 ราย 3 ราย	71.43 82.86 6.12
24–hour urine protein at baseline (ก./วัน)	3.52±2.87	
Nephrotic proteinuria	18 ราย	39.13
Serum creatinine at baseline (มก./ดล.)	1.00±0.45	
Creatinine clearance at baseline (มล./นาที)	84.53±41.15	
Activity index at baseline	8.56±5.64	
Chronicity index at baseline	2.63±1.98	

ตัวเลขในตาราง หมายถึง mean±2 standard deviation
ISN: International Society of Nephrology, SLE: systemic lupus erythematosus

ในกลุ่มที่เป็น proteinuric flare (N=9) พบว่าค่า activity index ลดลงจาก 6.56±5.96 ไปเป็น 4.78±5.36 (p=0.437) และผลการเจาะไตหลังการรักษาเทียบกับผลก่อนรักษาส่วนใหญ่ยังคงเป็น class เดิม (ร้อยละ 77.78) ในทางกลับกันกลุ่มที่เป็น nephritic flare พบว่าค่า AI เพิ่มขึ้นจาก 5.14±5.73 ไปเป็น 6.14±4.22 แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.463) และผลชิ้นเนื้อไตหลังการรักษาทั้งหมดก็ยังคงเป็น class เดิม (ร้อยละ 100) ในส่วนของค่า CI พบว่ามีค่าเพิ่มขึ้นทั้ง 2 กลุ่มแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติและไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีผลการเจาะไตหลังการรักษาเป็น class VI (advanced sclerosis lupus nephritis) รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 6

4.2 Secondary outcomes

ศึกษาเพื่อดูการตอบสนองต่อการรักษาด้วย MMF ว่าเป็นแบบ complete หรือ partial remission หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา (no response) โดยเกณฑ์สงบของโรคอิงตามการวินิจฉัยของ

ตารางที่ 5. แสดงค่า activity และ chronicity index เปรียบเทียบก่อนและหลังรักษาด้วยยา mycophenolate mofetil ในกลุ่มที่เป็น per protocol

Per protocol group	Pre treatment	Post treatment	P value
Endocapillary proliferation	2.24±1.13	1.32±1.18	0.009
Fibrinoid necrosis	1.76±2.03	0.24±0.66	0.003
Cellular crescents	1.52±1.66	0.56±0.92	0.012
Hyaline thrombi	1.56±1.29	0.96±1.31	0.065
Leukocyte infiltration	1.64±1.22	0.40±0.65	0.001
Interstitial infiltration	1.04±0.79	1.24±0.78	0.458
Activity index	10.24±5.01	4.72±3.74	0.001
Glomerular sclerosis	0.76±0.52	1.64±0.76	0.001
Fibrous crescents	0.04±0.20	0.20±0.50	0.157
Tubular atrophy	0.72±0.79	1.28±0.79	0.036
Interstitial fibrosis	0.80±0.76	1.20±0.82	0.097
Chronicity index	2.32±1.68	4.32±1.99	0.001

ตารางที่ 6. แสดงค่า activity และ chronicity index เปรียบเทียบก่อนและหลังรักษาด้วย mycophenolate mofetil ในกลุ่มที่เป็น proteinuric flare

Proteinuric flare	Pre treatment	Post treatment	P value
Endocapillary proliferation	1.22±1.39	1.00±1.12	0.593
Fibrinoid necrosis	0.67±1.00	0.67±1.00	1.000
Cellular crescents	1.11±2.03	0.89±1.45	0.854
Hyaline thrombi	1.56±1.24	0.56±1.13	0.053
Leukocyte infiltration	1.0±1.50	0.56±1.01	0.285
Interstitial infiltration	1.0±0.71	1.11±0.78	0.705
Activity index	6.56±5.96	4.78±5.36	0.437
Glomerular sclerosis	1.33±0.87	1.67±0.87	0.380
Fibrous crescents	0.11±0.33	0.11±0.33	1.000
Tubular atrophy	0.56±0.53	1.00±0.71	0.157
Interstitial fibrosis	0.56±0.53	1.00±0.71	0.157
Chronicity index	2.56±1.88	3.78±1.79	0.171

ตารางที่ 7. แสดงค่า activity และ chronicity index เปรียบเทียบก่อนและหลังรักษาด้วย mycophenolate mofetil ในกลุ่มที่เป็น nephritic flare

Nephritic flare	Pre treatment	Post treatment	P value
Endocapillary proliferation	0.71±1.11	1.71±1.39	0.141
Fibrinoid necrosis	0.29±0.76	0.57±0.98	0.564
Cellular crescents	1.14±1.57	0.29±0.76	0.257
Hyaline thrombi	1.14±1.46	1.29±1.25	0.783
Leukocyte infiltration	0.71±1.11	1.00±1.29	0.577
Interstitial infiltration	1.14±1.07	1.29±1.11	0.705
Activity index	5.14±5.73	6.14±4.22	0.463
Glomerular sclerosis	1.29±0.95	1.29±0.95	1.000
Fibrous crescents	0.00±0.00	0.00±0.00	1.000
Tubular atrophy	1.29±0.95	1.29±0.95	1.000
Interstitial fibrosis	1.29±0.95	1.29±0.95	1.000
Chronicity index	3.86±2.85	3.86±2.85	1.000

ตารางที่ 8. แสดง class ของ lupus nephritis เปรียบเทียบก่อนและหลังรักษา

Group	Same class	Class transformation	
		Better	Worse
Per protocol (N=25)	11 (ร้อยละ 44)	11 (ร้อยละ 44)	3 (ร้อยละ 12)
Proteinuric flare (N=9)	7 (ร้อยละ 78.78)	1 (ร้อยละ 1.11)	1 (ร้อยละ 1.11)
Nephritic flare (N=7)	7 (ร้อยละ 100)	0	0

the American College of Rheumatology 2006 ดังนี้[16]

Complete remission (CR)

1. มีการทำงานของไตดีขึ้นโดยมี glomerular filtration rate (GFR) เพิ่มขึ้นมากกว่าค่าตั้งต้นเกิน ร้อยละ 25 หรือไม่เปลี่ยนแปลงในทางที่แย่ลง

2. มีการลดลงหรือหายไปของเซลล์เม็ดเลือดในปัสสาวะโดย red blood cell (RBC) ≤ 5/high-power field (HPF), white blood cell (WBC) ≤ 5/HPF และไม่พบ cellular cast ในปัสสาวะ

3. ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะลดลงจากค่าตั้งต้นเดิม มากกว่าร้อยละ 50 และอยู่ในช่วง <0.2 ก.ต่อวัน

Partial remission (PR)

1. มีการทำงานของไตดีขึ้นโดยมี GFR เพิ่มขึ้นมากกว่าค่าตั้งต้นเกินร้อยละ 25 หรือไม่เปลี่ยนแปลงในทางที่แย่ลง

2. มีการลดลงหรือหายไปของเซลล์เม็ดเลือดในปัสสาวะโดย RBC ≤ 5/HPF, WBC ≤ 5/HPF และไม่พบ cellular casts ในปัสสาวะ

3. ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะลดลงจากค่าตั้งต้นเดิม มากกว่าร้อยละ 50 และอยู่ในช่วง 0.2–2 ก.ต่อวัน

No response (NR)

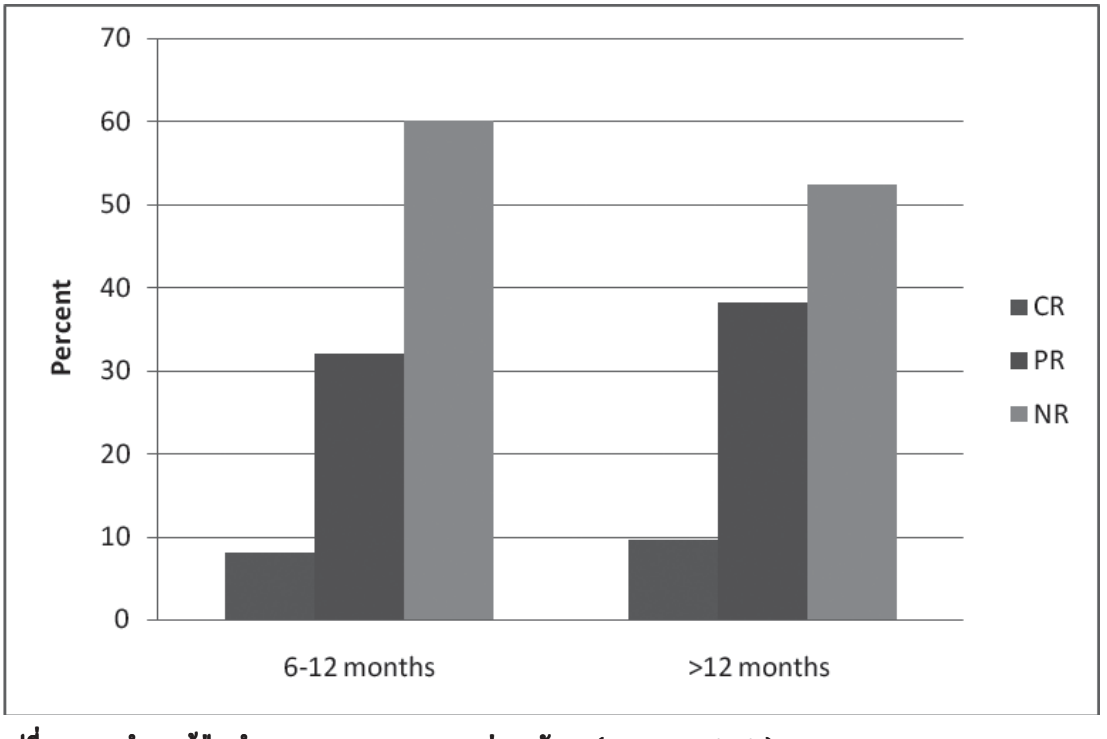
1. มีการทำงานของไตแย่ลง โดยมี GFR ลดลงจากค่าตั้งต้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 25 หรือเข้าสู่ภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย

2. ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะเพิ่มขึ้นมากกว่าค่าตั้งต้น

3. มีปริมาณเม็ดเลือดแดงและเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ >5/HPF และพบ cellular casts ในปัสสาวะ

จากการเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วย 49 ราย นำมาแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม พบว่ามีผู้ป่วยที่รับประทาน MMF อยู่ในช่วง 6–12 เดือนและนานกว่า 12 เดือนเป็นจำนวน 25 และ 24 รายตามลำดับ ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 3 รายที่เก็บข้อมูลไม่ครบ (N=46) ในกลุ่มที่รับประทานยาเป็นระยะเวลานาน 6–12 เดือน (N=25) มีจำนวนผู้ป่วยที่ได้เกณฑ์ CR, PR และ NR เท่ากับ 2, 8 และ 15 ราย ตามลำดับ สำหรับในกลุ่มที่รับประทานยามานานมากกว่า 12 เดือนขึ้นไป พบว่าผู้ป่วยมีผลการรักษาอยู่ในเกณฑ์ CR, PR และ NR เท่ากับ 2, 8 และ 11 ราย ตามลำดับ จากรูปที่ 1 พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่ได้เกณฑ์ CR พบเป็นส่วนน้อยเพียงร้อยละ 10 ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษานั้นในกลุ่มที่รับประทานยานานมากกว่า 12 เดือนขึ้นไปมีจำนวนน้อยกว่ากลุ่มที่รับประทานยา 6–12 เดือน (ร้อยละ 52.38 และร้อยละ 60 ตามลำดับ)

ส่วนการศึกษาค่าของ serum creatinine และปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะพบว่า ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยานาน 6–12 เดือน มีค่า serum creatinine ลดลงจาก 1.07±0.52 มก./ดล. ไปเป็น 0.93±0.30 มก./ดล. ในช่วงหลังการรักษา สำหรับปริมาณโปรตีนในปัสสาวะลดจาก 3.13±2.07 ก./วัน ไปเป็น 2.16±2.19 ก./วัน สำหรับในกลุ่มที่ได้รับยานานกว่า 12 เดือนพบว่าค่า serum creatinine ก่อนและหลังการรักษาเท่ากับ 0.91±0.35 มก./ดล. และ 0.79±0.30 มก./ดล. ตามลำดับ ส่วนปริมาณโปรตีนในปัสสาวะก่อนและหลังรักษาเท่ากับ 3.97±3.60 ก./



รูปที่ 1. แสดงจำนวนผู้ป่วยจำแนกตามผลการตอบสนองต่อการรักษา (response criteria)
CR: complete remission, PR: partial remission, NR: no response

วัน และ 1.95±2.01 ก./วัน ตามลำดับ รายละเอียดดังแสดงในรูปที่ 2 และ 3

บทสรุปและวิจารณ์

สรุปผลการวิจัย

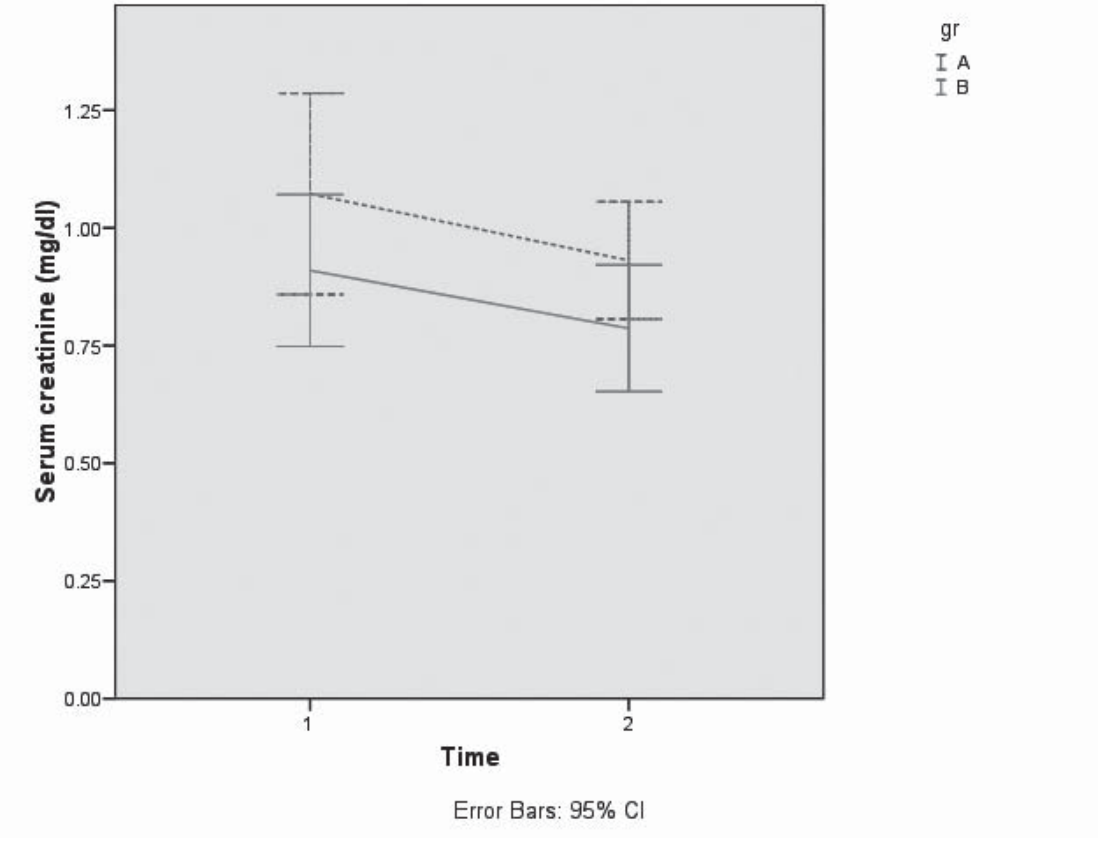
1. การรักษาด้วย MMF เป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือน ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของพยาธิสภาพของโรคไตอักเสบลูปุสไปในทางที่ดีขึ้น

2. MMF ทำให้การทำงานของไตดีขึ้น หรือไม่เปลี่ยนแปลงไปในทางที่แย่ลง

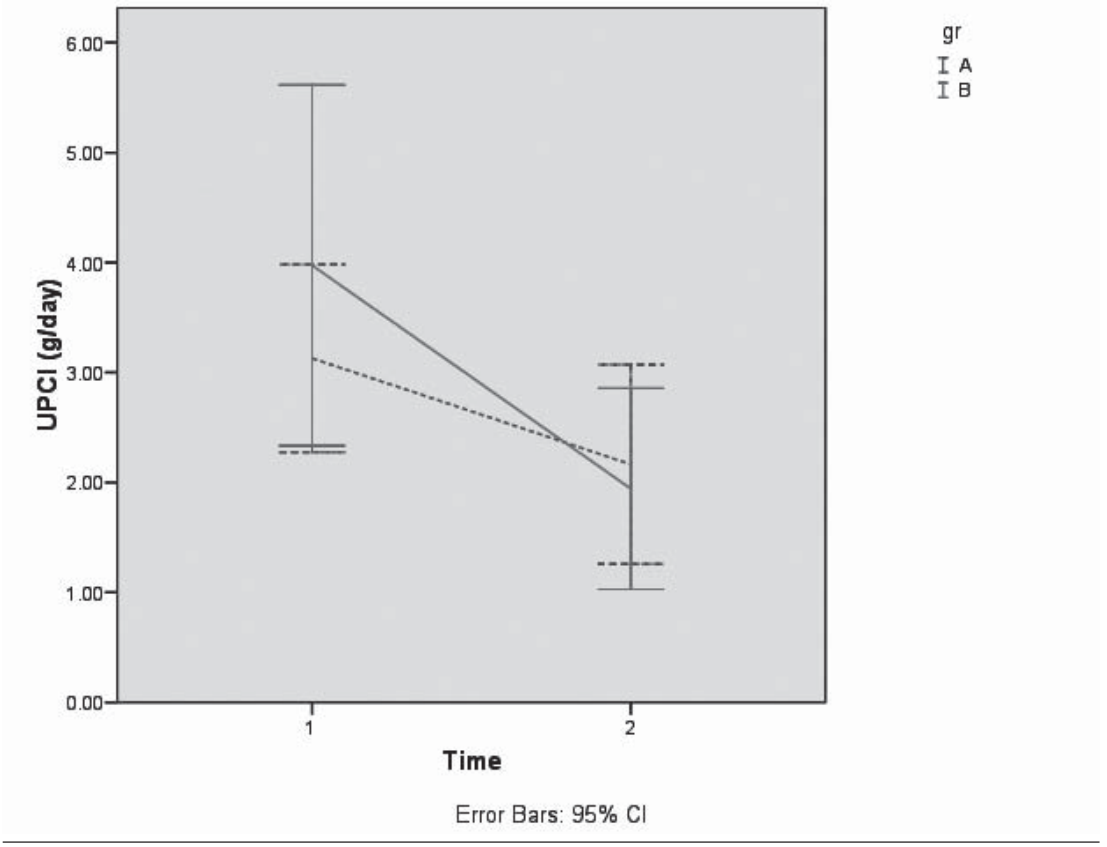
3. MMF สามารถลดการเกิดโปรตีนรั่วในปัสสาวะได้

บทวิจารณ์

จากการศึกษาที่กล่าวมาข้างต้น จะเห็นได้ว่า MMF เป็นยาที่มีประสิทธิภาพตัวหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยโรคไตอักเสบลูปุส โดยทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงไปในทางที่ดีขึ้นทั้งพยาธิสภาพภายในไต การทำงานของไต และปริมาณโปรตีนในปัสสาวะเมื่อได้รับยาไปนานอย่างน้อย 6 เดือน โดยวัดจากค่า AI serum creatinine และ urine protein creatinine index ตามลำดับ การรักษาเห็นผลชัดเจนในกลุ่มที่ทำการเจาะไตซ้ำในช่วงเวลาที่ไม่มีการกำเริบของโรค สำหรับกลุ่มที่มีการกำเริบของโรคในแบบ nephritic flare นั้นค่า



รูปที่ 2. แสดงค่า creatinine ในเลือดก่อนและหลังการรักษาจำแนกตามระยะเวลาที่ได้รับยา
หมายเลข 1: ก่อนรักษา หมายเลข 2: หลังรักษา group A: ได้รับการรักษาอยู่ในช่วง 6–12 เดือน group B: ได้รับการรักษานานมากกว่า 12 เดือนขึ้นไป
CI: confidence interval



รูปที่ 3. แสดงปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะก่อนและหลังการรักษาจำแนกตามระยะเวลาที่ได้รับยา
หมายเลข 1: ก่อนรักษา หมายเลข 2: หลังรักษา group A: ได้รับการรักษาอยู่ในช่วง 6–12 เดือน group B: ได้รับการรักษานานมากกว่า 12 เดือนขึ้นไป
UPCI: urine protein creatinine index

AI ที่เพิ่มขึ้นนั้นอาจเกิดจากขนาดยาที่ได้รับในขณะนั้นไม่สูงพอหรือการรักษาด้วย MMF เพียงตัวเดียวนั้นอาจไม่เพียงพอในการรักษาการอักเสบที่รุนแรงของไตในขณะนั้นได้ สำหรับค่า CI ซึ่งแสดงถึงพยาธิสภาพที่เป็นรอยพังผืด (fibrosis) ในไตนั้น ถึงแม้มีค่าเพิ่มขึ้นแต่ไม่ปรากฏว่ามีการเปลี่ยนแปลงของผลการเจาะไตไปสู่ class VI แต่อย่างใด

สำหรับเกณฑ์การตอบสนองต่อการรักษา ผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังคงจัดอยู่ในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ซึ่งอาจเกิดจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่อยู่ในการวิจัยนี้เป็นโรคไตอักเสบลูปุสที่กลับเป็นซ้ำหรือดื้อต่อการรักษาด้วย cyclophosphamide มาก่อนหน้านี้ทำให้แนวโน้มจะมีพยาธิสภาพในไตที่มีความรุนแรงมากกว่าเดิม ผลการรักษาส่วนใหญ่จึงออกมาไม่ดี หรืออาจเกิดจากการใช้เกณฑ์การวินิจฉัยการตอบสนองต่อการรักษาเข้มงวดมากเกินไป (stringent criteria) อย่างไรก็ตาม MMF ก็มีประสิทธิภาพทำให้ค่า serum creatinine และปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะลดลงได้ ซึ่งเห็นผลได้ชัดเจนกว่าในกลุ่มที่ได้ยาเป็นระยะเวลานานกว่า 12 เดือนขึ้นไป

แนวทางการศึกษาในอนาคต

จากผลการศึกษาที่ได้กล่าวมาได้แสดงให้เห็น

ถึงผลการรักษาที่ดีของ MMF ในการรักษาโรคไตอักเสบลูปุส ถึงแม้ว่าจะมีข้อจำกัดในด้านประชากรที่ทำการศึกษา ผลการศึกษานี้สามารถเป็นข้อมูลเบื้องต้นเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยา ซึ่งนำไปสู่การทำการศึกษาวิจัยแบบ randomized controlled เพื่อเปรียบเทียบกับยาที่ใช้รักษาโรคไตอักเสบลูปุสชนิดอื่นต่อไป โดยมีขนาดของประชากรเพิ่มขึ้น หรือเพิ่มระยะเวลาในการติดตามผลการรักษาให้นานขึ้น หรือศึกษาผลที่หลากหลายมากขึ้น เช่น ความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไตและลักษณะทางคลินิก หรือการคาดเดาผลชิ้นเนื้อไตจากผลการตอบสนองต่อยาโดยที่ไม่ต้องเจาะไต เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

1. Benseler SM, Silverman ED: Syetemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin N Am 33 ;2007:471–98.
2. Houssiau FA: Management of lupus nephritis: an update. J Am Soc Nephrol.2004 Oct;15(10):2694–704.
3. Austin HA. Clinical evaluation and monitoring of lupus kidney disease. Lupus. 1998;7:618–21
4. Austin HA, Klippel JH, Balow JE ,et al. Therapy of Lupus Nephritis. N Eng J Med 1986;314:614–619
5. Mok CC, Lau CS,Wong RW: Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. Arthritis Rheum 41:831–837,1998
6. Dooley MA: Mycophenolate mofetil : what role in treatment of lupus?. Lupus 15:179–182 ,2006
7. Ginzler EM,Dooley MA, Aranow CA et al. Mycophenolate Mofetil or Intravenous cyclophosphamide for Lupus Nephritis. N Engl J Med 2005;353:2219–28
8. Hu W ,Liu Z ,Chen H ,Wang Q, Shen K ,Li L. Mycophenolate mofetil vs cyclophosphamide therapy for patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Clin Med J (Engl). 2002 May;115(5):705–9.
9. Chan TM ,Li FK,Tang CS ,Wong RW ,Fang GX ,Ji YL et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong–Guangzhou Nephrology Study Group. N Engl J Med.2000 Oct 19;343(16):1156–62.
10. Contreras G,Pardo V ,Leclercq B,Lenz O ,Tozman E, O'Nan P ,Roth D : Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. N Engl J Med 350:971–80 ,2004
11. Boumpas DT, Balow JE: Outcome criteria for lupus nephritis trials: a critical overview. Lupus. 1998;7(9):622–9.
12. ยิ่งยศ อวิหิงสานนท์, สมชาย อรรฆศิลป์. Lupus Nephritis Nephrology. สมชาย เอี่ยมอ่อง. บรรณาธิการ. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพ, 2547.
13. Churg J , Bernstein J , Glassock RJ. Renal disease : classification and atlas of glomerular disease , second edition. New York ,Tokyo: Igaku–Shoin;1995 pp.151–156
14. Weening JJ, DAgati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, Balow JE, Brujin JA, Cook T, Ferrario F, Fogo AB, Ginzler EM, Hebert L, Hill G, Hill P, Jennette JC, Kong NC, Lesavre P, Lockshin M, Looi LM, Makino H, Moura LA, Nagata M; International Society of Nephrology Working Group on the Classification of Lupus Nephritis; Renal Pathology Society Working Group on the Classification of Lupus Nephritis: The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. Kidney Int. 2004 Feb;65(2):521–30.
15. Austin HA. Prognostic foctors in Lupus Nephritis. The American Journal of Medicine.1983;75:382–91.
16. The American College of Rheumatology Response Criteria for Proliferative and Membranous Renal Disease in Systemic Lupus Erythematosus Clinical Trials. Arthritis Rheum 2009;54:421–32.

Topic review

อัตราตายของผู้ป่วยโรคหืดที่เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2543–2553 (asthma mortality rate in King Chulalongkorn Memorial Hospital from 2000–2010)

*ธีรวิทย์ เหลืองดิลก
**เจตทะนง แกล้วสงคราม
**ฮิโรชิ จันทาภากุล
**เกียรติ รักษ์รุ่งธรรม

บทคัดย่อ (abstract)

โรคหืดเป็นโรคที่พบบ่อย มีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นทั่วโลก และเป็นโรคเรื้อรังที่มีผลกระทบต่อผู้ป่วยค่อนข้างสูง จากการสำรวจพบว่าผู้ป่วยโรคหืด มากกว่าครึ่งไม่สามารถทำกิจกรรมได้เช่นคนปกติ บางส่วนยังต้องเข้ารับการรักษา ด้วยอาการหอบรุนแรงที่ห้องฉุกเฉินอย่างน้อยหนึ่งครั้งในระยะเวลาหนึ่งปีที่ผ่านมา และบางส่วนต้องเข้านอนรับการรักษาในโรงพยาบาล

การศึกษานี้ได้รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากโรคหืดที่เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยใน ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2543 ถึงธันวาคม พ.ศ. 2553 เพื่อวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตจากโรคหืดกำเริบ โดยเป็นแบบการศึกษาย้อนหลังแบบเชิงพรรณนา (retrospective descriptive study)

ผลและบทสรุปการศึกษา (results and conclusions) ในช่วงเวลาที่ทำการศึกษา มีผู้ป่วยโรคหืดทั้งหมด 553 ราย โดยมีผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากโรคหืดทั้งหมด 12 ราย คิดเป็นร้อยละ 2.17 ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง และอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยที่เสียชีวิต คือ 63 ปี ในช่วง 5 ปีแรก มีผู้ป่วยเสียชีวิต 8 ราย ในช่วง 5 ปีหลัง เสียชีวิต 4 ราย ซึ่งการเสียชีวิตที่ลดลงพบว่าผู้ป่วยในช่วงปี 5 แรก ได้รับการรักษาโดยไม่มียาสูตรเสตียรอยด์ เมื่อประเมินอาการโรคหืดตามจีน่า จากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่เสียชีวิตส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่มควบคุมไม่ได้ (ร้อยละ 50) และควบคุมได้บางส่วน (ร้อยละ 25) ซึ่งอาจเป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิต นอกจากนี้ยังพบว่ามีผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมือในการรักษาไม่ดี ซึ่งทำให้ควบคุมโรคหืดได้ไม่ดีพอ

* แพทย์ประจำบ้าน
ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
** ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทนำ

โรคหืดเป็นโรคที่พบบ่อย[1] และมีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นทั่วโลก[2] ประเทศไทยพบอุบัติการณ์ ของโรคหืดถึงร้อยละ 10–12 ในเด็ก[3,4] และร้อยละ 6.9 ในผู้ใหญ่[5]

โรคหืดเป็นโรคเรื้อรังที่มีผลกระทบต่อผู้ป่วยค่อนข้างสูง จากการสำรวจพบว่าจำนวนผู้ป่วยโรคหืดมากกว่าครึ่งไม่สามารถทำกิจกรรมได้เช่นคนปกติ ผู้ป่วยโรคหืดร้อยละ 21.7 ยังต้องเข้ารับการรักษา ด้วยอาการหอบรุนแรงที่ห้องฉุกเฉินอย่างน้อยหนึ่งครั้งในระยะเวลาหนึ่งปีที่ผ่านมา และร้อยละ 14.8 ต้องเข้านอนรับการรักษาในโรงพยาบาล[6]

จากข้อมูลของกระทรวงสาธารณสุขพบว่าจำนวนผู้ป่วยที่เข้านอนรับการรักษาในโรงพยาบาล เนื่องจากโรคหืดก็เพิ่มขึ้นทุกปีนับตั้งแต่ 66,679 รายในปี พ.ศ. 2538 เป็น 102,245 รายในปี พ.ศ. 2545 และมีผู้เสียชีวิตด้วยโรคหืด 806 รายในปี พ.ศ. 2540 เพิ่มเป็น 1,566 รายในปี พ.ศ. 2549 (ตารางที่ 1)[7]

ได้มีการสำรวจผลการรักษาโรคหืด หลังจากมีการนำเอาแนวทางการรักษาขององค์การอนามัยโลกที่เรียกว่าจีน่า (Global Initialtive for Asthma, GINA) มาใช้ในประเทศไทย[6] กลับพบว่าการควบคุมโรคหืดยังต่ำกว่ามาตรฐานที่ตั้งไว้เป็นอย่างมาก โดยพบว่าในแต่ละปีคนไข้โรคหืดจำนวนมากถึงร้อยละ 14.8 มีอาการหอบรุนแรงจนต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล และร้อยละ 21.7 มาห้องฉุกเฉิน ผู้ป่วยมากกว่าครึ่งที่มีคุณภาพชีวิตด้อยกว่าคนปกติเพราะไม่สามารถทำกิจกรรมได้เช่นคนปกติ สาเหตุสำคัญก็เพราะว่าผู้ป่วยส่วนมากไม่ได้รับการรักษาตามที่แนวทางการรักษาได้ให้คำแนะนำไว้ โดยพบว่าผู้ป่วยโรคหืดในประเทศไทยที่ได้รับยาพ่นเสตียรอยด์มีเพียงร้อยละ 6.7 แสดงให้เห็นถึงความล้มเหลวของการพยายามนำเอาแนวทางจีน่าไปใช้งาน ซึ่งผลการสำรวจก็เป็นไปในแนวเดียวกันกับผลการสำรวจในทวีปอเมริกา[8] และทวีปยุโรป[9]

โรคหืดเริ่มได้รับความสนใจจากแพทย์เพิ่มขึ้นเนื่องจากมีผู้ป่วยโรคหืดที่มีอาการหอบรุนแรงจนต้องมารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินหรือเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและเสียชีวิตเพิ่มมากขึ้นในหลายๆ ประเทศ[10–13] ทำให้เกิดมีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับโรคหืดเพิ่มขึ้นเป็นอย่างมาก

ภาระจากโรคหืดส่งผลให้เกิดความเสียหายทำให้ผู้ป่วยจำกัดกิจวัตรประจำวันในการทำงาน ถ้าโรคหืดกำเริบก็เพิ่มอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล และถ้าเป็นรุนแรงมากก็อาจจะเสียชีวิตได้

การศึกษานี้ได้รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากโรคหืดที่เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เพื่อวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตจากโรคหืดกำเริบ โดยหวังว่าจะสามารถนำข้อมูลที่ได้ไปใช้เป็นประโยชน์ต่อการรักษาผู้ป่วยเพื่อที่จะลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหืดในอนาคต

การวางแผนและออกแบบการวิจัย (research design)

เป็นการศึกษาย้อนหลังแบบเชิงพรรณนา (retrospective descriptive study) โดยทบทวนข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่เสียชีวิตจากโรคหืด หลังจากเข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในโรงพยาบาล ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2543 ถึงธันวาคม พ.ศ. 2553

ตารางที่ 1. แสดงจำนวนผู้เสียชีวิตจากโรคหืดในประเทศไทยแยกตามปี พ.ศ.[7]

ปี พ.ศ.	2540	2541	2542	2543	2544	2545	2546	2547	2548	2549
จำนวน	806	1040	1302	1496	1627	1700	1697	1878	1677	1566

วิธีการ (methods)

สำรวจข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยในของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่มกราคม พ.ศ. 2543 ถึงธันวาคม พ.ศ. 2553 ผ่านทางคอมพิวเตอร์ เพื่อเลือกเวชระเบียนผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษาและศึกษาข้อมูลจากเวชระเบียนจริงทุกฉบับที่ผู้ป่วยเสียชีวิตจากโรคหืด ผู้ศึกษาได้ทำการสำรวจข้อมูลในช่วงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2553 ถึงมกราคม พ.ศ. 2554

1. กฎเกณฑ์ที่เลือกเข้าการศึกษา (inclusion criteria)

ผู้ป่วยโรคหืดทุกรายโดยใช้รหัส ICD-10 ได้แก่ J45 หรือ J46 ที่รับเป็นผู้ป่วยในของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ แผนกอายุรศาสตร์ ทั้งที่ได้รับการวินิจฉัยหลัก (principal diagnosis) หรือวินิจฉัยร่วม (comorbid) ว่าเป็น asthma (J45) หรือ status asthmaticus (J46) ในช่วงเวลาตั้งแต่มกราคม พ.ศ. 2543 ถึงธันวาคม พ.ศ. 2553 แล้วเสียชีวิต

2. กฎเกณฑ์ที่ตัดออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

ผู้ป่วยโรคหืดที่เสียชีวิตด้วยโรคที่ไม่ได้เป็นสาเหตุจากโรคหืด

เวชระเบียนจริงทั้งหมดของผู้ป่วยโรคหืดที่เข้าเกณฑ์ดังกล่าวได้ถูกรวบรวมนำมาศึกษาข้อมูลผู้ป่วยได้แก่ อายุ เพศ ที่อยู่ อาชีพ ประวัติโรคประจำตัว ยาที่ใช้เกี่ยวกับโรคหืด ประวัติการสูบบุหรี่ ปัจจัยที่กระตุ้นให้เกิด ประวัติการรักษาเดิมของโรคหืด ประวัติความรุนแรง และการควบคุมของโรคหืด นำข้อมูลที่ได้มาวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการตายโรคหืด

ผลการศึกษา (results)

ในช่วงเวลาที่ทำการศึกษาตั้งแต่พ.ศ. 2543–2553 มีผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทั้งหมด 540,345 ราย เป็นผู้ป่วยในแผนกอายุรศาสตร์ 133,882 ราย เป็นผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลด้วยโรคหืดทั้งหมด 553 ราย โดยมีผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากโรคหืดทั้งหมด 12 ราย คิดเป็นร้อยละ 2.17 ของผู้ป่วยโรคหืดที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (ตารางที่ 2) โดยการเสียชีวิตมีแนวโน้มลดลงลดลงเมื่อเปรียบเทียบช่วง 5 ปีแรก 8 ราย (พ.ศ. 2543–2548) และช่วง 5 ปีหลัง (พ.ศ. 2549–2553) 4 ราย

ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ยที่เสียชีวิตอยู่ที่ 63 ปี โดยถ้าแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามลักษณะเพศพบว่าเป็นเพศหญิง 9 ราย (ร้อยละ 75) เพศชาย 3 ราย (ร้อยละ 25) (รูปที่ 1)

จากข้อมูลทั่วไปพบว่ามีผู้ป่วย 5 รายที่มีโรคประจำตัวอื่นนอกจากโรคหืด เช่น เบาหวาน ความดันโลหิตสูง เป็นต้น และอีก 7 รายไม่มีโรคประจำตัวอย่างอื่นร่วม

ประวัติการรักษาเดิม มีผู้ป่วยที่ใช้ inhaled corticosteroid (ICS) 6 ราย โดยขนาดยาที่ใช้ของ ICS อยู่ในขนาด low-to-medium เท่านั้น และไม่มีใครได้ long-acting β2 agonist (LABA) เลย มีผู้ป่วยใช้ยาขยายหลอดลม 10 ราย ไม่ได้ใช้ยาใดๆ เลย 2 ราย ผู้ป่วยที่รับการรักษาไม่ต่อเนื่อง พ่นยาไม่สม่ำเสมอ รักษาหลายโรงพยาบาลหรือคลินิก 7 ราย

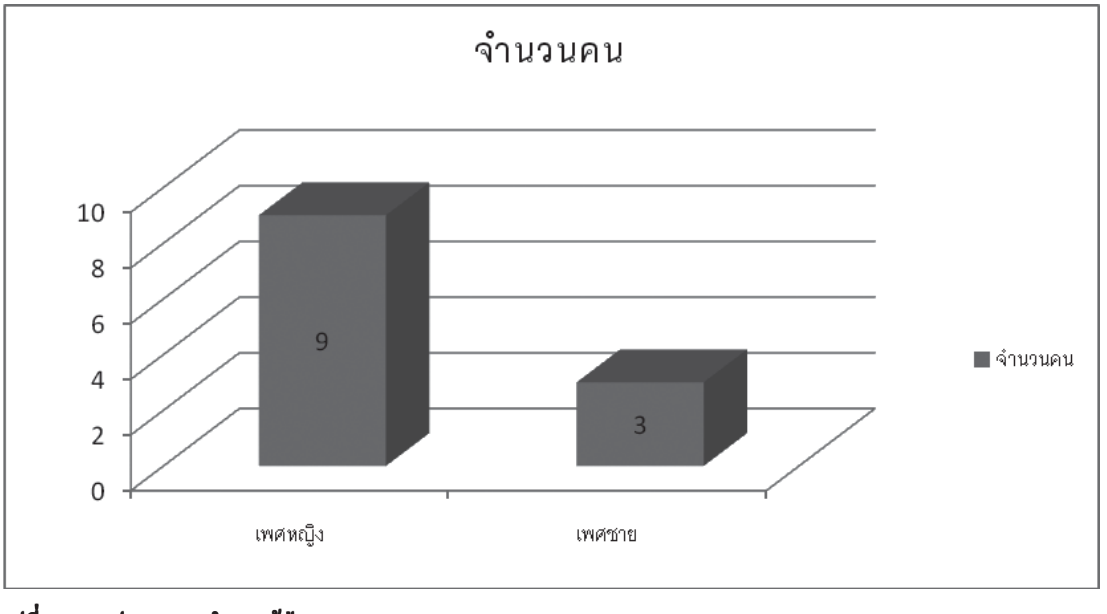
Global initiative for asthma (GINA)[14] ได้พยายามที่จะทำแนวทางของการรักษาโรคหืดให้ง่ายขึ้น โดยการยกเลิกการประเมินความรุนแรง แต่หันมาประเมินการควบคุมโรคหืดแทน โดยการตั้งเป้าของการรักษาเช่นเดิม คือ การควบคุมโรคหืดให้ได้ (asthma control) จากการศึกษานี้จึงได้แบ่งผู้ป่วยประเมินตามการควบคุมโรคหืดตามจีน่า พบว่ามีผู้ป่วยอยู่ในกลุ่มควบคุมไม่ได้ 6 ราย (ร้อยละ 50) ควบคุมได้บางส่วน 3 ราย (ร้อยละ 25) ควบคุมได้ 1 ราย (ร้อยละ 8.3) ไม่ทราบ 2 ราย (ร้อยละ 16.7) แสดงในรูปที่ 2

จากการศึกษาพบว่าเหตุกระตุ้นที่ทำให้ผู้ป่วยหืดมีอาการฉับพลัน ส่วนใหญ่จะเป็นการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจส่วนบน (upper respiratory tract infection) 7 ราย (ร้อยละ 58.3) ปอดบวม (pneu-

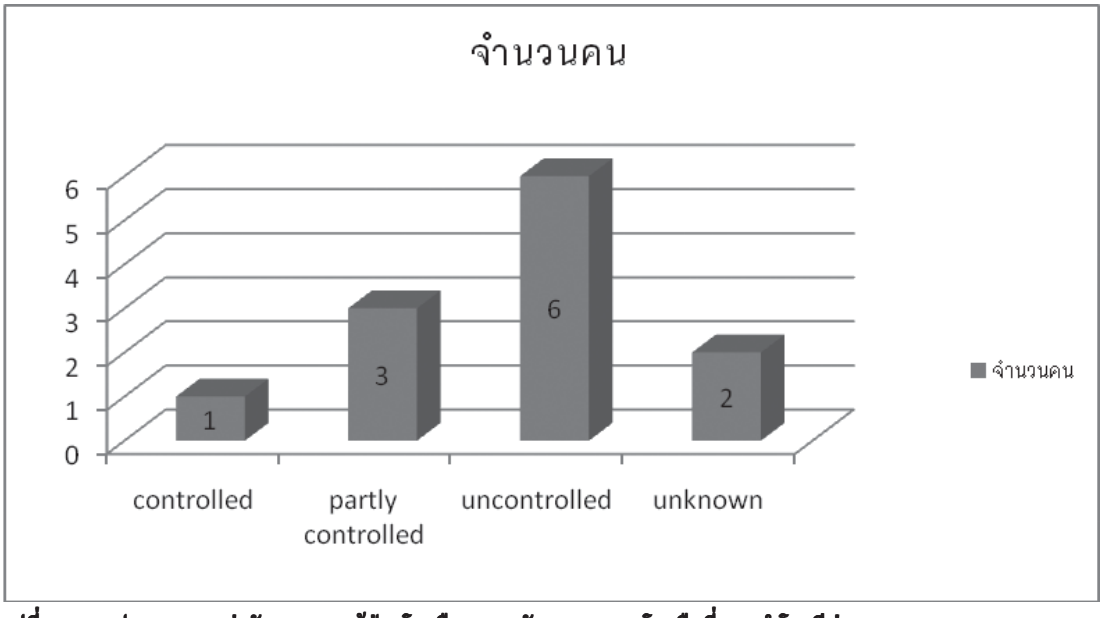
ตารางที่ 2. ตารางแสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ลำดับ	ปี พ.ศ. ที่เสียชีวิต	เพศ	อายุ	ยาที่ใช้	ความร่วมมือในการรักษา	ระดับการควบคุมโรค	ขนาดยาสูดพ่นเสตียรอยด์
1	2553	หญิง	79	Salbutamol	ดี	ควบคุมได้	ไม่มี
2	2551	ชาย	59	Salbutamol, ICS	แย่	ควบคุมไม่ได้	กลาง
3	2549	หญิง	76	Salbutamol, ICS	ดี	ควบคุมได้บางส่วน	ต่ำ
4	2549	หญิง	74	Salbutamol, ICS	แย่	ควบคุมไม่ได้	ต่ำ
5	2546	หญิง	67	Salbutamol, ICS	แย่	ควบคุมไม่ได้	ต่ำ
6	2545	ชาย	54	Salbutamol, ICS	แย่	ควบคุมไม่ได้	กลาง
7	2545	หญิง	77	Salbutamol, ICS	ดี	ควบคุมไม่ได้	ต่ำ
8	2545	หญิง	74	Berodual, theodur	ดี	ควบคุมไม่ได้	ไม่มี
9	2544	หญิง	66	Salbutamol, theodur	แย่	ควบคุมได้บางส่วน	ไม่มี
10	2543	หญิง	27	Salbutamol	แย่	ไม่มีข้อมูล	ไม่มี
11	2543	หญิง	70	None	แย่	ไม่มีข้อมูล	ไม่มี
12	2543	ชาย	36	ทานยา พ่นยาที่คลินิก	แย่	ควบคุมได้บางส่วน	ไม่มี

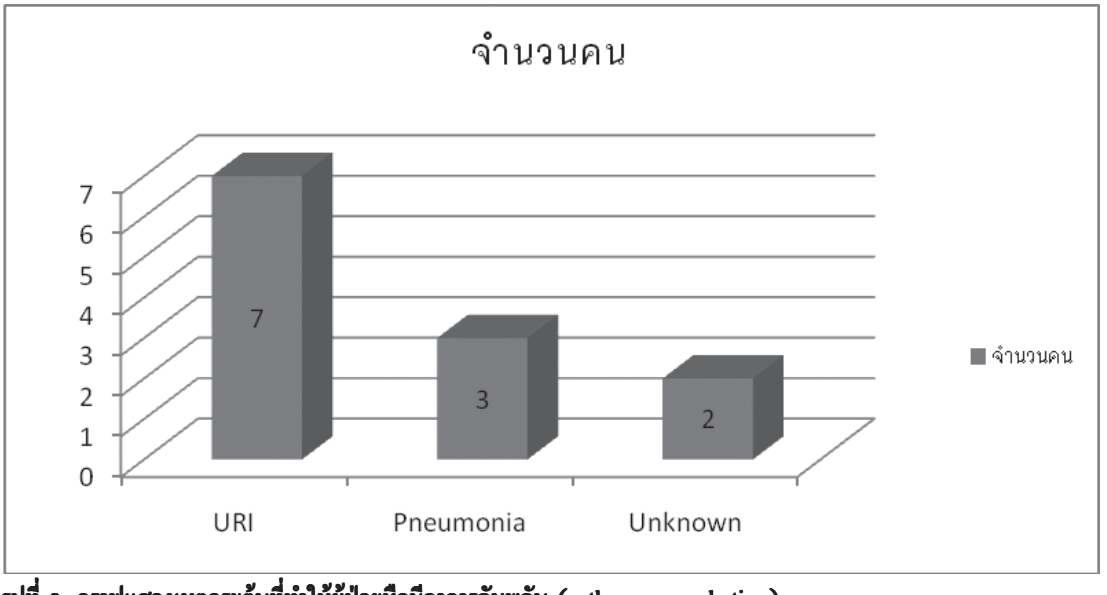
ICS: inhaled corticosteroid



รูปที่ 1. กราฟแสดงการจำแนกผู้ป่วยตามเพศ



รูปที่ 2. กราฟแสดงการแบ่งลักษณะของผู้ป่วยโรคหืดตามระดับการควบคุมโรคหืดที่แนะนำโดยจีน่า ค.ศ. 2006



รูปที่ 3. กราฟแสดงเหตุกระตุ้นที่ทำให้ผู้ป่วยหืดมีอาการฉับพลัน (asthma exacerbation)
URI: upper respiratory tract infection

monia) 3 ราย (ร้อยละ 25) ไม่ทราบสาเหตุ 2 ราย (ร้อยละ 16.7) (รูปที่ 3)

จากการศึกษาลักษณะสภาพของผู้ป่วยก่อนมาโรงพยาบาลพบว่า มีผู้ป่วยหัวใจหยุดเต้นจากภาวะขาดออกซิเจนก่อนเข้ามาโรงพยาบาล 6 ราย (ร้อยละ 50)

การอภิปราย (discussion)

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังเพื่อศึกษาถึงปัจจัยที่มีผลต่ออัตราตายในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยใน (in-patient) ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์จากโรคหอบหืด ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2543 ถึงธันวาคม พ.ศ. 2553 พบว่าอัตราการตายของผู้ป่วยโรคหืดที่ศึกษาในช่วงปี พ.ศ. 2543-2553 มีผู้ป่วยเสียชีวิต 12 ราย โดยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง มักพบผู้ป่วยในวัยสูงอายุที่เสียชีวิตจากโรคหืด โดยอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยที่เสียชีวิต 63 ปี

พบว่ามีการเสียชีวิตที่ลดลง โดยในแนวโน้มช่วง 5 ปีแรกมีผู้ป่วยเสียชีวิต 8 ราย ในช่วง 5 ปีหลังพบว่าเสียชีวิต 4 ราย ซึ่งการเสียชีวิตที่ลดลงจากข้อมูลที่ทำการศึกษาพบว่าผู้ป่วยในช่วงปี 5 แรก จะได้รับการรักษาโรคหืดโดยไม่มียาสูดพ่นเสตียรอยด์ ต่อมาองค์การอนามัยโลกได้เน้นความสำคัญของการอักเสบของหลอดลม ดังนั้นการรักษาโรคหืดก็จะลดการอักเสบและแนะนำให้การรักษาโดยยาพ่นเสตียรอยด์ ซึ่งอาจเป็นผลให้มีผู้เสียชีวิตจากโรคหืดลดลง

จากการศึกษานี้พบว่า เหตุกระตุ้นที่ทำให้ผู้ป่วยมีอาการโรคหืดเฉียบพลัน ส่วนใหญ่จะเป็นการติดเชื้อขอบระบบทางเดินหายใจส่วนบน ซึ่งก็เข้าได้กับการศึกษาอื่นๆ จากการศึกษาลักษณะสภาพของผู้ป่วยก่อนมาโรงพยาบาลพบว่า มีผู้ป่วยหัวใจหยุดเต้นจากภาวะขาดออกซิเจนก่อนเข้ามาโรงพยาบาล 6 ราย (ร้อยละ 50) ซึ่งบ่งบอกถึงการมารับการรักษาที่โรงพยาบาลล่าช้าเกินไปจนผู้ป่วยมีภาวะขาดออกซิเจนจนหัวใจวาย

เมื่อประเมินอาการโรคหืดตามคำแนะนำของจีนา จากการศึกษานี้ พบว่าผู้ป่วยที่เสียชีวิตส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่มควบคุมไม่ได้ (ร้อยละ 50) และควบคุมได้บางส่วน (ร้อยละ 25) เมื่อเทียบกับประวัติการรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้พบว่าได้ยาพ่นสเตียรอยด์ในขนาดต่ำถึงปานกลาง (low-to-medium) และไม่มีผู้ป่วยได้ long-acting β2 agonists (LABA) เลย ซึ่งตามแนวทางของจีน่า เมื่อผู้ป่วยอยู่ในกลุ่มควบคุมได้บางส่วนหรือควบคุมไม่ได้ ควรจะพิจารณาเพิ่มระดับการรักษาโดยการเพิ่ม LABA หรือเพิ่มขนาดของ ICS ดังนั้นผู้ป่วยอาจจะได้รับการรักษาที่ไม่เพียงพอตามจีน่า ซึ่งอาจเป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิต นอกจากนี้พบว่ามีผู้ป่วยที่ความร่วมมือในการรักษาไม่ดี เช่น ไม่มาตรวจตามที่แพทย์นัด ไม่พ่นยาตามที่แพทย์สั่ง ซื้อยารับประทานเอง เป็นต้น ซึ่งทำให้ควบคุมโรคหืดได้ไม่ดีพอ

การรักษาโรคหืดได้มีการพัฒนาไปมาก ในปัจจุบันเป้าหมายของการรักษาโรคหืด คือ การควบคุมโรคหืดให้ได้ซึ่งหมายความว่าผู้ป่วยจะมีคุณภาพชีวิตที่ใกล้เคียงคนปกติ แนวทางการรักษาโรคหืดก็ได้มีการแก้ไขปรับปรุงหลายครั้ง เพื่อให้แพทย์ทั่วไปสามารถนำเอาไปใช้ได้ ซึ่งถ้ามีการนำเอาแนวทางการรักษานี้ไปใช้อย่างทั่วถึงแล้วผู้ป่วยโรคหืดจำนวนมากก็คงจะไม่ต้องทนทุกข์ทรมารกับและไม่เสียชีวิตจากโรคนี้อีกต่อไป การศึกษานี้ได้แสดงให้เห็นปัจจัยที่มีผลต่ออัตราตายจากโรคหืด เนื่องจากเป็นการศึกษาแบบย้อนหลังเชิงพรรณนา ทำให้มีข้อจำกัดในการเก็บข้อมูลบางอย่างประกอบกับจำนวนประชากรที่ศึกษาค่อนข้างน้อย อาจจะทำให้มีผลในการนำข้อมูลมาแปลผลได้

เอกสารอ้างอิง

1. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee.Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema.ISAAC.Lancet.1998;351(9111):1225-32.
2. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention NHLBI/WHO revised.2002.
3. Vichyanond P, Jirapongsananuruk O, Visitsuntorn N, Tuchinda M. Prevalence of asthma, rhinitis and eczema in children from the Bangkok area using the ISAAC (International Study for Asthma and Allergy in Children) questionnaires. Journal Of The Medical Association Of Thailand. 1998;81(3):175-84.
4. Teeratakulpisarn J, Pairojkul S, Heng S. Survey of the prevalence of asthma, allergic rhinitis and eczema in schoolchildren from Khon Kaen, Northeast Thailand. an ISAAC study. International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Asian Pac J Allergy Immunol. 2000;18(4):187-94.
5. Boonsawat W, Charoenphan P, Kaitboonsri S, et al. Prevalence of asthma symptoms in adult in 4 cities of Thailand. Joint scientific meeting the Thoracic Society of Thailand, the Malaysia Thoracic Society and the Singapore Thoracic Society. Bangkok, Thailand.2002;112.
6. Boonsawat W, Charoenphan P, Kiatboonsri S, et al. Survey of asthma control in Thailand. Respirology. 2004;9(3):373.
7. สำนักนโยบายและแผนสาธารณสุข กระทรวงสาธาณสุข (Bureau of Health Policy and Planning, Ministry of Public Health)
8. Adams RJ, Fuhlbrigge A, Guilbert T, Lozano P, Martinez F. Inadequate use of asthma medication in the United States.Results of the asthma in America national population survey. J Allergy Clin Immunol. 2002;110(1):58-64.
9. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999. The Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. Eur Respir J. 2000;16(5):802-7.
10. Beasley R, Smith K, Pearce N, Crane J, Burgess C, Culling C. Trends in asthma mortality in New Zealand, 1908-1986. Med J Aust. 1990;152(11):570, 572-3.
11. Buist AS, Sears MR, Reid LM, Boushey HA, Spector SL, Sheffer AL. Asthma mortality.Trends and determinants. Am Rev Respir Dis. 1987;136:1037-1039.
12. Crane J, Pearce N, Flatt A, et al. Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-83: case-control study. Lancet. 1989;1(8644):917-22.
13. Mitchell EA. Is current treatment increasing asthma mortality and morbidity?Thorax. 1989;44(2):81-4.
14. ฝ่ายเวชระเบียนและสถิติ อาคารรักษาพยาบาลรวม/ศูนย์อุบัติเหตุ-บริการฉุกเฉิน,อาคารศูนย์ความเป็นเลิศโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย, คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย. สถิติโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์:2543-2553.
15. Eur Respir J .Global initiative for asthma .Global strategy for asthma management and prevention . GINA Executive Summary.2008;31: 1-36.

Journal club

The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial

Background

Lowering LDL cholesterol with statin regimens reduces the risk of myocardial infarction, ischaemic stroke, and the need for coronary revascularisation in people without kidney disease, but its effects in people with moderate-to-severe kidney disease are uncertain. The SHARP trial aimed to assess the efficacy and safety of the combination of simvastatin plus ezetimibe in such patients. Methods This randomised double-blind trial included 9270 patients with chronic kidney disease (3023 on dialysis and 6247 not) with no known history of myocardial infarction or coronary revascularisation. Patients were randomly assigned to simvastatin 20 mg plus ezetimibe 10 mg daily versus matching placebo. The key prespecified outcome was first major atherosclerotic event (non-fatal myocardial infarction or coronary death, non-haemorrhagic stroke, or any arterial revascularisation procedure). All analyses were by intention to treat. This trial is registered at ClinicalTrials.gov, NCT00125593, and ISRCTN54137607.

Findings

4650 patients were assigned to receive simvastatin plus ezetimibe and 4620 to placebo. Allocation to simvastatin plus ezetimibe yielded an average LDL cholesterol difference of 33.0 mg/L (SE 0.8; with about two-thirds compliance) during a median follow-up of 4.9 years and produced a 17% proportional reduction in major atherosclerotic events (526 [11.3%] simvastatin plus ezetimibe vs 619 [13.4%] placebo; rate ratio [RR] 0.83, 95% CI 0.74-0.94; log-rank p=0.0021). Non-significantly fewer patients allocated to simvastatin plus ezetimibe had a non-fatal myocardial infarction or died from coronary heart disease (213 [4.6%] vs 230 [5.0%]; RR 0.92, 95% CI 0.76-1.11; p=0.37) and there were significant reductions in non-haemorrhagic stroke (131 [2.8%] vs 174 [3.8%]; RR 0.75, 95% CI 0.60-0.94; p=0.01) and arterial revascularisation procedures (284 [6.1%] vs 352 [7.6%]; RR 0.79, 95% CI 0.68-0.93; p=0.0036). After weighting for subgroup-specific reductions in LDL cholesterol, there was no good evidence that the proportional effects on major atherosclerotic events differed from the summary rate ratio in any subgroup examined, and, in particular, they were similar in patients on dialysis and those who were not. The excess risk of myopathy was only two per 10,000 patients per year of treatment with this combination (9 [0.2%] vs 5 [0.1%]). There was no evidence of excess risks of hepatitis (21 [0.5%] vs 18 [0.4%]), gallstones (106 [2.3%] vs 106 [2.3%]), or cancer (438 [9.4%] vs 439 [9.5%], p=0.89) and there was no significant excess of death from any non-vascular cause (668 [14.4%] vs 612 [13.2%], p=0.13).

Interpretation

Reduction of LDL cholesterol with simvastatin 20 mg plus ezetimibe 10 mg daily safely reduced the incidence of major atherosclerotic events in a wide range of patients with advanced chronic kidney disease.

วิจารณ์ระเบียบวิธีวิจัย โดย นพ.ปฏิณัฐ บูรณทรัพย์ขจร
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ในหนูทดลองพบว่า การดูดซึม cholesterol ที่ลำไส้เท่ากับร้อยละ 70 ผ่านทาง Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) Ezetimibe ออกฤทธิ์ยับยั้ง NPC1L1 endocytosis ที่ลำไส้ ทำให้ลดการดูดซึม cholesterol ในมนุษย์ได้ประมาณร้อยละ 54

การศึกษานี้ (SHARP study)[1] เป็นการศึกษาแบบ double-blind ในผู้ป่วยที่เคยมี creatinine มากกว่า 1.5 มก./ดล. ในเพศหญิง หรือมากกว่า 1.7 มก./ดล. ในเพศชายจากการตรวจสองครั้งสุดท้าย โดยขณะเริ่มการศึกษามีผู้ป่วยเบาหวานร้อยละ 23 และผู้ป่วยที่ทำ dialysis ร้อยละ 32.6 และค่าเฉลี่ยของ glomerular filtration rate (GFR) ซึ่งคำนวณด้วยสูตร Modified Diet for Renal Disease (MDRD) เท่ากับ 26.6 มก./นาที/1.73 ตร.ม. โดยไม่ได้รับยาลดไขมันขณะเข้าการศึกษา ผลการศึกษาพบว่าลดอัตราการเกิด primary endpoints (ดังตาราง) ร้อยละ 17 (p= 0.0021) เมื่อเทียบกับยาหลอก ที่ยังสามารถทำการศึกษาเปรียบเทียบยาลดไขมันกับยาหลอกในปัจจุบันได้เนื่องจากการศึกษาเดิมไม่พบว่าการให้ statin มีประโยชน์เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกในผู้ป่วยกลุ่มได้รับ hemodialysis จากการศึกษา 4D[2] ของ atorvastatin 20 มก. และการศึกษา AURORA[3] ของ rosuvastatin 10 มก. โดยคำอธิบายที่มีการอ้างถึงคือ ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 50 ในการศึกษา AURORA มีการหยุดยาก่อนการศึกษาสิ้นสุดทั้งกลุ่มยาจริงและยาหลอก และการเริ่มยาในผู้ป่วย dialysis นั้นช้าเกินไปจนไม่สามารถป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ทัน ดังนั้นการที่การศึกษา SHARP นี้ รวมผู้ป่วยที่ยังไม่ได้ dialysis เข้ามาด้วยจึงอาจทำให้การศึกษาได้ผลบวก จากตารางจะพบว่าในการศึกษา SHARP นี้ มีผู้ป่วยเพียงหนึ่งในสามที่ทำ dialysis ก่อนเริ่มการศึกษา และใน supplementary หน้าที่ 3 แสดงการวิเคราะห์เฉพาะผู้ป่วยที่ทำ dialysis ก่อนเริ่มการศึกษาซึ่งไม่พบความแตกต่างของ primary endpoints (p=0.18) ซึ่งผู้วิจัยให้เหตุผลว่าจำนวนผู้ป่วย dialysis ไม่มากพอที่จะแสดงให้เห็นความแตกต่าง แม้จำนวนผู้ป่วย dialysis จะมากกว่าการศึกษา AURORA ก็ตาม

นอกจากนั้นการศึกษา SHARP นี้มี primary endpoints ที่แตกต่างจากการศึกษาเดิม คือ ไม่รวมอัตราตายจาก vascular cause นอกเหนือจากโรคหลอดเลือดหัวใจ เพราะข้อมูลเดิมพบว่า statin ไม่ได้ประโยชน์ทั้งในผู้ป่วยไตวาย[3] และผู้ป่วยทั่วไป[4] โดยการศึกษา SHARP มีการเปลี่ยน primary endpoints จากตอนเริ่มการศึกษา[5] โดยคณะกรรมการยังไม่ทราบผลการศึกษาคือตัด noncoronary cardiac deaths และ hemorrhagic strokes ออก ด้วยเหตุผลว่าเพื่อเพิ่ม power ของการศึกษาและเพิ่มโอกาสที่การศึกษาจะได้ผลบวก เนื่องจาก statin ลดอัตราการตายจากโรคหัวใจที่ไม่ใช่หลอดเลือดหัวใจได้น้อย และไม่ลดอัตราการเกิด hemorrhagic strokes[4] และยังพบว่าเพิ่ม hemorrhagic strokes ในบางการศึกษา[6] แม้กระนั้นก็ตามเมื่อคำนวณผลการศึกษาจาก primary endpoints เดิมก็ยังพบว่าได้ผลบวกคือลดอัตราการเกิด primary endpoints เดิมร้อยละ 16.1 ($p < 0.0010$)

โดยสรุป จะพบว่าการศึกษา SHARP นี้ก็ยังไม่ได้ตอบคำถามว่าการให้ยาลดไขมันในผู้ป่วยซึ่งได้ทำ dialysis แล้ว จะได้ประโยชน์หรือไม่ และไม่ได้ตอบคำถามว่าควรเพิ่ม ezetimibe ในผู้ป่วย chronic kidney disease (CKD) ที่รับประทาน statin อยู่แล้วหรือไม่ แต่อย่างน้อยก็ช่วยเพิ่มความมั่นใจในด้านความปลอดภัยของการใช้ ezetimibe ได้ในผู้ป่วยไตวายเนื่องจากการศึกษาขนาดเล็กในเบื้องต้นพบว่าระดับยาเพิ่มขึ้น 1.5 เท่าในผู้ป่วยที่มี creatinine clearance (CrCl)

ตาราง. แสดงการเปรียบเทียบการศึกษาสำคัญของ statin ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง

	4D study[2]	AURORA study[3]	SHARP study[1]
ยาที่ใช้ในการศึกษา	Atorvastatin 20 มก.	Rosuvastatin 10 มก.	Simvastatin 20 มก. plus ezetimibe 10 มก.
จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา/ได้รับยาหลอก (ราย)	619/636	1,389/1,384	4,650/4,620
Dailysis (ร้อยละ)	100	100	32.6
จำนวนผู้ป่วยที่ทำ dialysis ที่ได้รับยา/ได้รับยาหลอก (ราย)	619/636	1,389/1,384	1,533/1,490
จำนวนปีที่ทำ hemodialysis ก่อนเข้าการศึกษา	8.3 ปี	3.5 ปี	ไม่ทราบ
ผู้ป่วยเบาหวาน (ร้อยละ)	100	19.3	23
ผู้ป่วยกลุ่มยาหลอกได้รับ statin (ร้อยละ)	15	ไม่ทราบ	14
Primary endpoints			
Non-fatal myocardial infarction	✓	✓	✓
Death from cardiac causes	✓		
Death from cardiovascular causes		✓	
Coronary death			✓
Fatal stroke	✓	✓	
Nonfatal stroke	✓	✓	
Non-hemorrhagic stroke			✓
Any arterial revascularisation procedure			✓

✓: สนับสนุนการใช้ statin เมื่อเทียบกับยาหลอก

≤ 30 มล./นาที/1.73 ตร.ม. สำหรับคำถามที่ว่าควรเพิ่ม ezetimibe ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจที่รับประทาน statin อยู่แล้วหรือไม่ คงต้องรอการศึกษา IMPROVE-IT ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2011 Jun 25;377(9784):2181-92.
2. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. N Engl J Med 2005 Jul 21;353(3):238-48.
3. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med 2009 Apr 2;360(14):1395-407.
4. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010 Nov 13;376(9753):1670-81.
5. Sharp Collaborative G. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. Am Heart J 2010 Nov;160(5):785-94 e10.
6. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2006 Aug 10;355(6):549-59.

วิจารณ์ระเบียบวิธีวิจัย โดย นพ.ธนินทร์ อัศววิเชียรจินดา
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ randomized double-blind เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ simvastatin 20 มก. ร่วมกับ ezetimibe 10 มก. กับยาหลอกในเรื่องการเกิด first major atherosclerotic events ได้แก่ non-fatal myocardial infarction หรือ coronary death, non-hemorrhagic stroke หรือการทำ arterial revascularization ในผู้ป่วย 9,270 ราย ที่มี chronic kidney disease ที่ไม่มีประวัติ myocardial infarction หรือ coronary revascularization มาก่อน ระยะเวลาศึกษาสำหรับความปลอดภัยของยา simvastatin 20 มก. + ezetimibe 10 มก.เปรียบเทียบกับ simvastatin และ ยาหลอกใช้เวลา 1 ปี สำหรับประสิทธิภาพของยา simvastatin 20 มก. + ezetimibe 10 มก.เปรียบเทียบกับยาหลอกใช้เวลาศึกษาอย่างน้อย 4 ปี

สำหรับหลักเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าศึกษาได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไปที่มีค่าระดับ serum หรือ plasma creatinine เท่ากับหรือมากกว่า 1.7 มก/ดล. ในผู้ชายและ 1.5 มก/มล. ในผู้หญิง

การศึกษานี้มี run-in period 6 สัปดาห์ก่อนที่จะ randomization เพื่อประเมิน compliance ของผู้ป่วยต่อการรับประทานยา ถ้าผู้ป่วย non-compliance ก็จะคัดออกเพื่อไม่ให้มีผลกระทบต่อการศึกษาเนื่องจากไม่รับประทานยา

การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง การศึกษานี้คำนวณหา event rates โดยคาดคะเนการเกิด annual incidence of major vascular events ประมาณ 3.7% โดยที่ผู้ป่วยในกลุ่มทดลองมีสัดส่วนการเกิด major vascular events ลดลง 20% เมื่อเทียบกับยาหลอก ถ้าเกิดมี major vascular events อย่างน้อย 1100 events จะได้ค่า power ที่ 90%

สำหรับวิธีการ random allocation เพื่อที่จะให้ยา simvastatin + ezetimibe หรือยาหลอก การศึกษานี้ใช้ computer-based และ minimized randomization โดยใช้ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยมาช่วยในการสุ่มให้ยาเพื่อให้ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีความใกล้เคียงกัน ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่ใช้ในการสุ่มได้แก่ อายุ เพศ เชื้อชาติ การทำ dialysis การมีโรคหลอดเลือด เบาหวาน ค่า systolic blood pressure, creatinine และ total cholesterol

สำหรับการวัด outcome ใช้วิธี blind fashion และมีการวัด compliance ต่อการรับประทานยาด้วย

สำหรับการวิเคราะห์ข้อมูล การศึกษานี้มีการวิเคราะห์ทั้ง major atherosclerotic events (figure 2) และ subdivision ของ major atherosclerotic events (figure 3) รวมทั้งการวิเคราะห์ subgroup ของลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยซึ่งมีถึง 15 ตัวแปรกับ outcome ระหว่างสองกลุ่มด้วย (figure 4) ซึ่งเรียกว่า multiple analysis จะทำให้ค่า p-value เพิ่มขึ้น การศึกษานี้ไม่ได้แก้ไขค่า p-value ให้ถูกต้อง ซึ่งค่า p-value ที่ควรจะเป็นน่าจะเท่ากับ 0.0025

ผลการศึกษา

ผลการศึกษาในตารางที่ 1 พบว่า ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีลักษณะพื้นฐานใกล้เคียงกันไม่ว่าจะเป็นอายุ เพศ ความรุนแรงของ chronic kidney disease ที่วัดจาก GFR, urinary albumin/creatinine ratio หรือ renal status (on dialysis, hemo- or peritoneal dialysis หรือไม่ได้ on dialysis) โรคร่วมเช่นเบาหวาน blood pressure, current smoker, ระดับ lipid profile

สำหรับขนาดกลุ่มตัวอย่างที่คำนวณจาก event rates พบว่าเกิด total event rate 526 รายในกลุ่มทดลองและ 619 รายในกลุ่มยาหลอกซึ่งเท่ากับ 1145 รายตรงตามที่ได้กำหนดไว้ที่จะได้ค่า power 90%

สำหรับสัดส่วนผู้ป่วย drop–out ในแต่ละกลุ่ม การศึกษานี้ไม่ได้กล่าวไว้คงจะต้องเขียนไปสอบถามผู้วิจัยหลัก

โดยสรุป การศึกษานี้มีระเบียบวิธีวิจัยที่ถูกต้อง แต่การแปรผลว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหรือมีโอกาสสรุปผิดไม่สามารถใช้ค่า p–value ที่ 0.05 ได้แต่ต้องใช้ 0.0025 แทน

Clinicopathological correlation

*สิทธิพงษ์ ดำรงค์พิวัฒน์
**บัญชา ศันสนีย์วิทยกุล
***ณัฐพร ตั้นเผ่าพงษ์
**อธิพงศ์ สูริประเสริฐ
**กมล แก้วกิติณรงค์
**ชุษณา สวนกระต่าย
**นภดล นพคุณ

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่อายุ 70 ปี ไม่ได้ประกอบอาชีพ ภูมิลำเนาและที่อยู่ปัจจุบัน จังหวัดนครปฐม นับถือศาสนาพุทธ admission ครั้งที่ 4 ประวัติได้จากผู้ป่วย ญาติ และเวชระเบียน เชื่อถือได้

CC: แพทย์นัดมาผ่าตัดเข่าซ้าย

PI: 10 ปีก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีอาการปวดเข่าซ้ายมากกว่าขวา เดินไม่ค่อยไหว ปวดมากตอนนั่งยองๆ หรือนั่งพับเพียบ ต้องใช้ไม้เท้าช่วยเดิน มาตรวจที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ได้ celecoxib อาการปวดเบาลง ไม่ได้มารับยาต่อที่โรงพยาบาล ในระหว่างนี้ผู้ป่วยยังมีอาการปวดเข่าซ้ายมากกว่าขวามาเรื่อยๆ ทานยาแก้ปวด ทั้ง paracetamol, COX2 inhibitors ยาสมุนไพร ยาต้ม และยาลูกกลอนตลอด

1 ปีก่อนมาโรงพยาบาล อาการปวดเข่าเป็นมากขึ้น ข้างขวามากกว่าข้างซ้าย ไม่มีตึงข้อตอนเช้า ไม่มีน้ำหนักลด ผู้ป่วยกลับมาตรวจต่อที่โรงพยาบาล ได้ celecoxib, diacerein, viatril-S และ lansoprazole หลังรับประทาน 1 เดือน อาการปวดไม่ดีขึ้น ได้ hyaluronate 25 ฉีดเข้าข้อ หลังฉีดยาอาการปวดเข่ายังไม่ดีขึ้น จึงนัดมาผ่าตัด

Past history:

1. Diabetes mellitus type 2 with hypertension with dyslipidemia วินิจฉัยเมื่อปี พ.ศ. 2543 ที่โรงพยาบาลนครชัยศรี ช่วงหลังย้ายมารักษาต่อที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ HbA1C (2 เดือน PTA)= 6.4%

2. Interstitial lung disease (ILD) วินิจฉัยเมื่อ 5 ปีก่อนที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ครั้งนั้นมาด้วยเรื่องอาการเหนื่อยเพลีย มีแน่นหน้าอกบางครั้ง เป็นๆ หายๆ ประมาณ 1 เดือน จากนั้นเริ่มมีอาการไอเป็นชุด เสมหะสีขาว ไอมากช่วงกลางคืน ไม่มีไข้ ไม่มีน้ำหนักลด PE: fine crepitations both lower lungs, O2 saturation ที่ room air = 93%

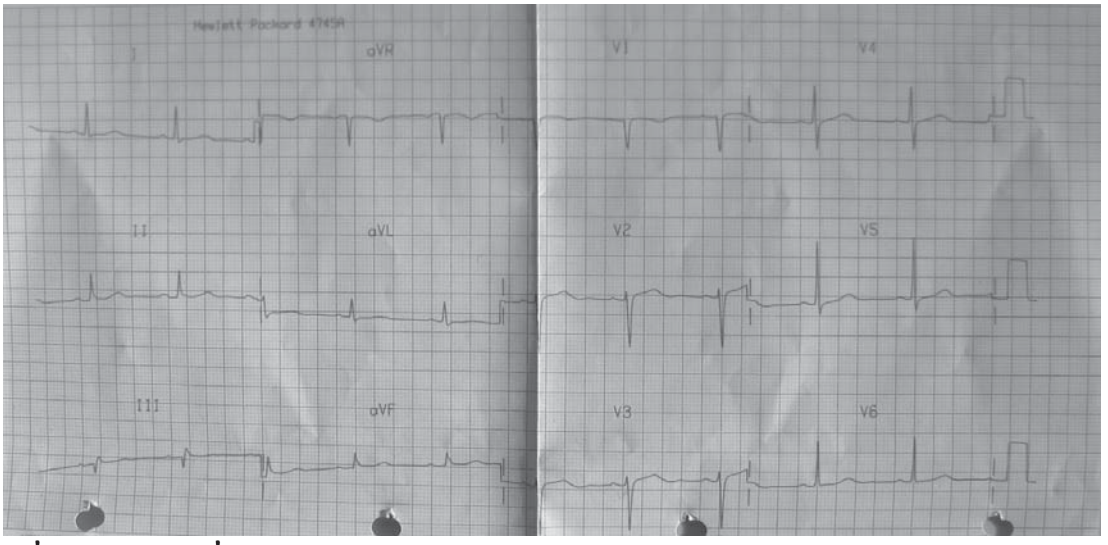
Chest X-ray (CXR): bilateral lower lung infiltrations

EKG: ดังรูปที่ 1

Arterial blood gas (ABG) at room air: pH 7.45, pO2 57.5, pCO2 34.6, HCO3 23.7

Pulmonary function test (PFT): FEV1% 82, FEV1 45%, FVC 44%

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



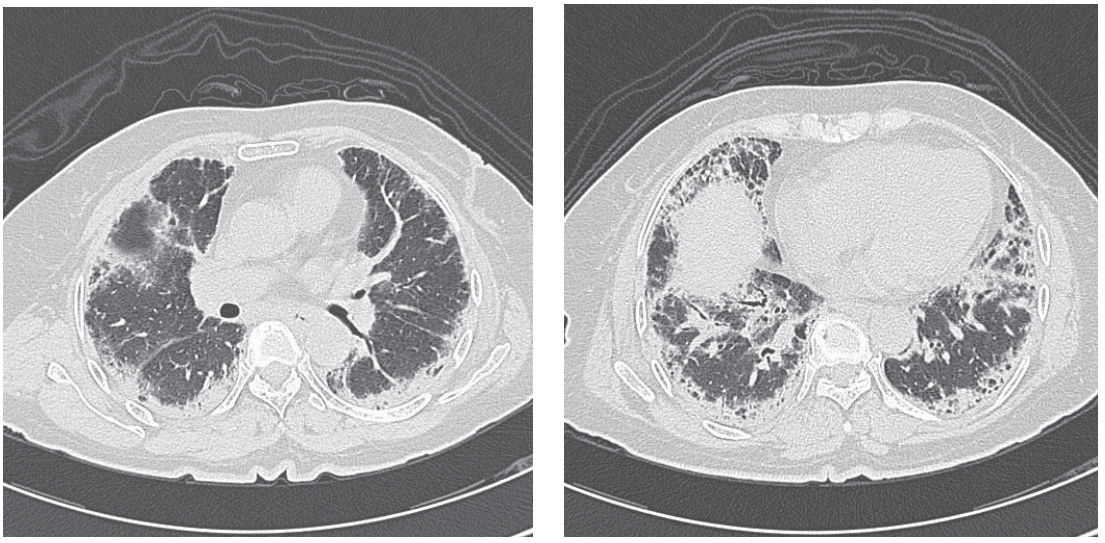
รูปที่ 1. แสดง EKG เมื่อ 5 ปีก่อนมาโรงพยาบาล

HRCT (รูปที่ 2):

The study shows intralobular septal thickening and minimal ground glass opacity with peripheral and lower lung zone predominance. Minimal traction bronchiectasis and honeycombing at both lower lobes and at right middle lobe (RML) and lingular segment of left upper lobe (LUL) are observed. No evidence of air trapping is observed.

Several subcentimeter right paratracheal and prevascular nodes are noted

ในการรักษาด้วย prednisolone 30 มก./วัน และ cyclophosphamide 50 มก./วัน อาการดีขึ้นค่อยๆ ลดขนาด prednisolone ได้จนเหลือ 5 มก./วัน ได้ cyclophosphamide ประมาณ 1 ปีจึงหยุดยา ตรวจ PFT ซ้ำได้ FEV1 84.4%, FVC 79.5%



รูปที่ 2. แสดง high resolution computed tomogram of chest เมื่อ 5 ปีก่อนมาโรงพยาบาล

หลังจากหยุดยาประมาณ 6 เดือน เหนื่อยมากขึ้น New York functional class (FC) I → II ขึ้นบันไดไม่ไหว ไอแห้งๆ เป็นมากช่วงกลางคืน น้ำหนักลดลง 5 กก. (60 เป็น 55 กก.) PE: fine crepitations both lower lungs, CXR มี bilateral lower lung infiltrations เพิ่มขึ้น (รูปที่ 3) PFT: FEV1 67.3%, FVC 64.8%

Impression: ILD with progressive disease ได้ cyclophosphamide 50 มก./วัน และ prednisolone 30 มก./วัน อาการเหนื่อยลดลง ค่อยๆ ลด prednisolone จนเหลือ 5 มก./วัน ได้ cyclophosphamide 9 เดือนจากนั้นหยุดยาได้ CXR (รูปที่ 4) ไม่พบ infiltrations

2 ปีก่อนมาโรงพยาบาล ยังคงมีอาการเหนื่อยเล็กน้อย ช่วงที่เหนื่อยไม่มีเจ็บหน้าอก CXR: no pulmonary infiltration, NT-pro BNP 56.6 พิโคกรัม/มล. (0-222) และ D-dimer 576 นาโนกรัม/มล. (<300)

Tc-99m MAA (perfusion, lung): normal lung ventilation and perfusion scan

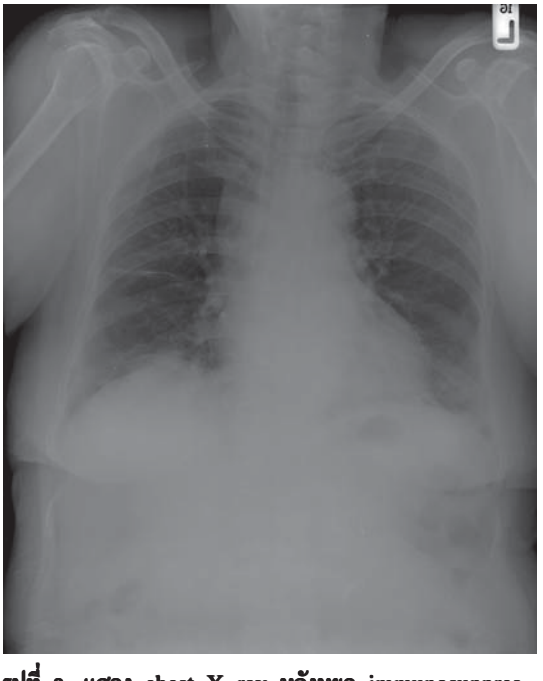
ไม่ได้ให้รับประทานยาต่อ ให้เป็น budesonide/formoterol อาการเหนื่อยคงที่

1 ปีก่อนมาโรงพยาบาล มีผื่นขึ้นบริเวณ หน้า หน้าอก หลังคอ แขนขาบริเวณ extensor area เป็นๆ หายๆ มาตลอด 1 ปี ไม่มีแผลในปาก ไม่มีปวดตามข้ออื่นนอกจากปวดเข่า เคยมาตรวจโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ PE: non-scaly erythematous papules on the dorsum of hands, extensor surface of both arms and forearms ให้การรักษาด้วย 0.1% triamcinolone cream อาการยังเป็นๆ หายๆ มาเรื่อยๆ

Current medications: glipizide, metformin, simvastatin, budsonide/formoterol, celecoxib

แพ้ยา glibenclamide รับประทานแล้วมีผื่นคัน

Social history: ไม่สูบบุหรี่ ไม่ดื่มสุรา



รูปที่ 3. แสดง chest X-ray หลังหยุด immunosuppressive drugs 6 เดือน

รูปที่ 4. แสดง chest X-ray หลังกลับไปใช้ immunosuppressive drugs นาน 9 เดือน

Physical examination:

General appearance: an elderly Thai female

Vital signs: BT 36.3 °C, RR 18/min, HR 80/min, regular, BP 120/70 mmHg, O2 sat = 96% (at room air)

BW 55 kg, Ht 154 cm, BMI 23.19 kg/m^2

HEENT: not pale conjunctivae, no icteric sclerae

Thyroid gland: not enlarged, no bruit and no thrill

Lymph node: no cervical lymphadenopathy

CVS: apical beat at left fifth ICS and MCL; normal S1, S2; no murmurs

Lungs: trachea in midline; normal breath sound

Abdomen: no distension; normoactive bowel sound; soft, not tender; no hepatosplenomegaly

Ext: no pitting edema, no skin lesions

Laboratory investigations:

CBC: Hb 9.9 g%, Hct 31.1%, (MCV 89 fL, RDW 17.1%), WBC 9,940 cells/mm^3 (PMN 75.6%, L 15.1%, M 8.1%, E 1.1%), platelet 347,000 cells/mm^3

PT 12.8/11.3 sec, INR 1.1, PTT 28.7/28.9 sec

FBG 86 mg/dL, BUN 8 mg/dL, Cr 0.55 mg/dL

Electrolytes: Na 143, K 4.0, Cl 109, HCO3 29 mmol/L

Hospital course (รูปที่ 5):

Preoperation: bilateral osteoarthritis (OA) knees

Operative findings: tricompartmental OA with bony eburnation markedly at medial side. Intact anterior cruciate ligament (ACL), posterior cruciate ligament (PCL), medial cruciate ligament (MCL), latenal cruciate ligament (LCL)

Operative procedure: total knee replacement

ได้ antibiotic prophylaxis: cefuroxime 750 มก. ทุก 8 ชั่วโมง นาน 7 วัน

Post-operative day 3 มีตุ่มขึ้นที่ปลายนิ้วมือซ้าย 2 ที่ และที่ฝ่ามือ 1 ที่ มีอาการเจ็บร่วมด้วย ไม่มีไข้ ไม่เหนื่อย นอนราบได้

PE: skin: tender erythematous nodule with small petechiae at both palms (รูปที่ 6)

Investigations: blood cultures 3 specimens: no growth

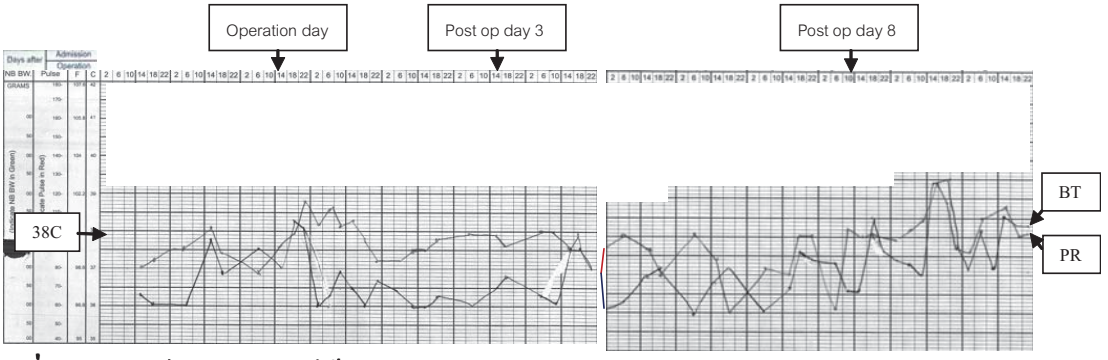
Post-operative day 8: อาการเหนื่อยเป็นมากขึ้น เริ่มมีไข้สูง ตุ่มที่มือยังคงเป็นอยู่ แพทย์ผู้ดูแลสงสัยว่าจะเป็น septic embolism เปลี่ยน antibiotic เป็น fosfomycin 2 ก. ทุก 12 ชั่วโมง

PE: BT 38.5 °C, PR 100/min, RR 24/min, BP 130/80 mmHg, O2 sat 92% (at room air)

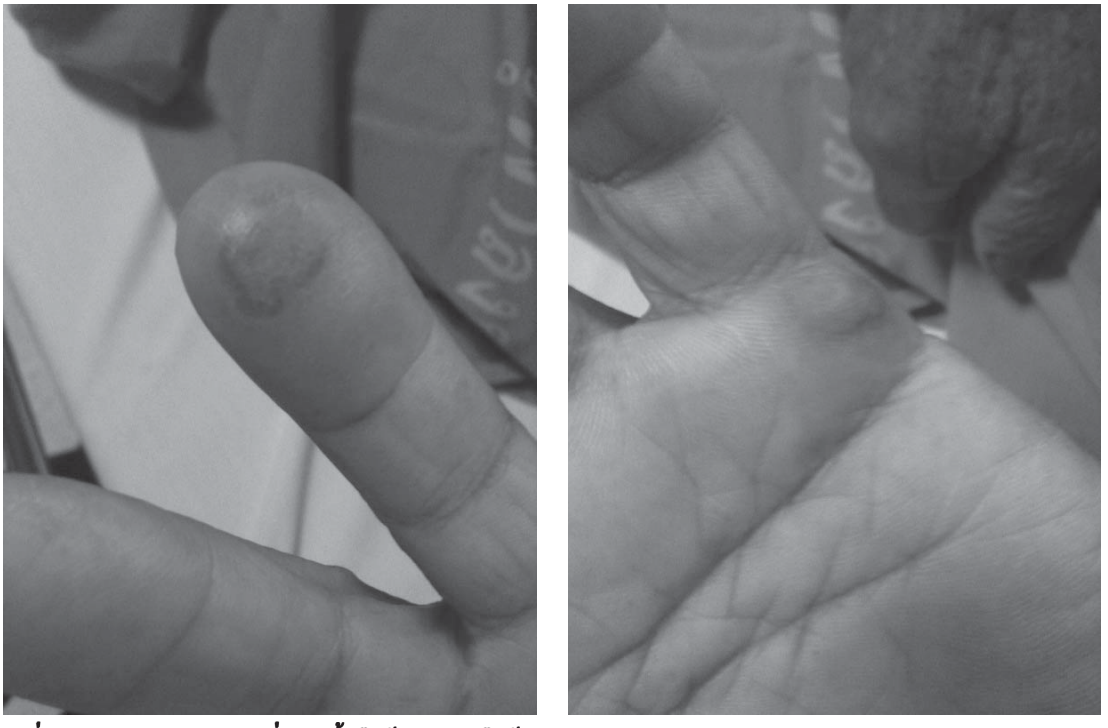
Laboratory investigations:

CBC: Hb 9.9 g% Hct 31.1% (MCV 89 fL, RDW 17.1%), WBC 6,720 cells/mm^3 (PMN 72.1%, L 16.7%, M 9.7%, E 0.9%), platelet 363,000 cells/mm^3

UA: clear yellow color, pH 5, sp.gr 1.015, protein negative, glucose negative, WBC 0-1/high-power field (HPF), RBC 0-1/HPF,



รูปที่ 5. แสดงฟอร์มปรอทในช่วงรับไว้ในโรงพยาบาล 10 วันแรก



รูปที่ 6. ก. และ ข. แสดงตุ่มที่ปลายนิ้วมือซ้ายและฝ่ามือซ้าย ตามลำดับ

squamous cell 0-1/HPF

Spot urine: protein 18.0 mg/dL, creatinine 37.37 mg/dL; urine protein creatinine index (UPCI) 0.48

LFT: TB 0.38 mg/dL, DB 0.21 mg/dL, AST 81 U/mL, ALT18 U/mL, ALP 109 IU, total protein 7.6 g/dL, albumin 2.7 g/dL

Ca 7.3 mg/dL, Corrected Ca 8.34 mg/dL

Mg 0.67 mmol/L (0.7-1.07), phosphate 3.9 mg/dL (2.7-4.5), LDH 1,064 U/L (<480)

ABG (at room air): pH 7.60, PCO2 29.6, PO2 55.9, O2sat 92.9%

Synovial fluid from left knee: WBC 290 (PMN 10%, mononuclear 90%), RBC 2,700, no crystal; gram stain: no organism; culture: no growth

ESR 92 mm/hr (0–28), CRP 23.3 mg/L (<5), D-dimer 1,323 ng/mL (500)

CXR แรกรับและวันที่ 8: ดังรูปที่ 7

Anti HIV: negative, HbsAg: negative, anti-HBc: negative, anti-HBs: positive (85.1 mIU/ml), anti-HCV: negative

Skin biopsy:

The section shows focal epidermal necrosis. There are dense nodular infiltrates which are composed of lymphocytes, histiocytes and neutrophils and neutrophiic abscess formation in the dermis. There are fibrin thrombi in the blood vessels. There is necrosis of sweat glands.

Impression: septic vasculitis

Tc-99m MAA (perfusion, lung):

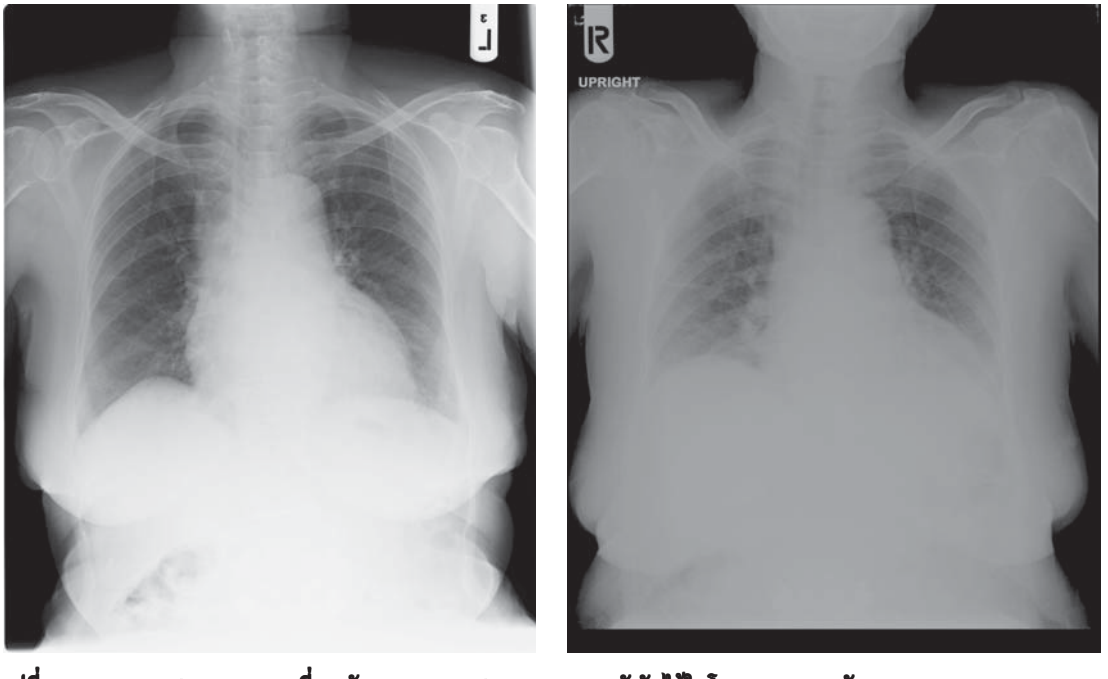
The lung ventilation and perfusion studies show homogeneous distribution of radioactivity throughout both lungs without definite ventilation or perfusion defect. Cardiomegaly is noted.

CT pulmonary artery (รูปที่ 8):

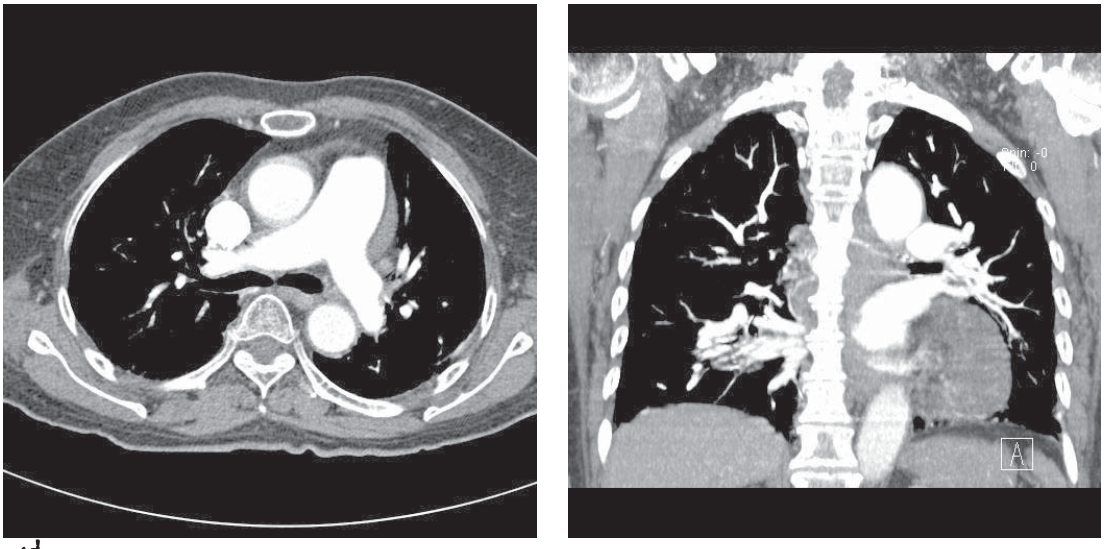
There is no intravascular filling defect in pulmonary trunk, right and left main pulmonary arteries including their branches. The main pulmonary trunk shows borderline enlargement, about 3.2 cm in diameter.

There are several left prevascular, right paratracheal, AP window and both axillary nodes, size up to 1.0 cm in short axis diameter.

Subpleural reticular opacity and ground



รูปที่ 7. ก. แสดง chest X-ray ที่แรกรับ ข. แสดง chest X-ray หลังรับไว้ในโรงพยาบาล 8 วัน



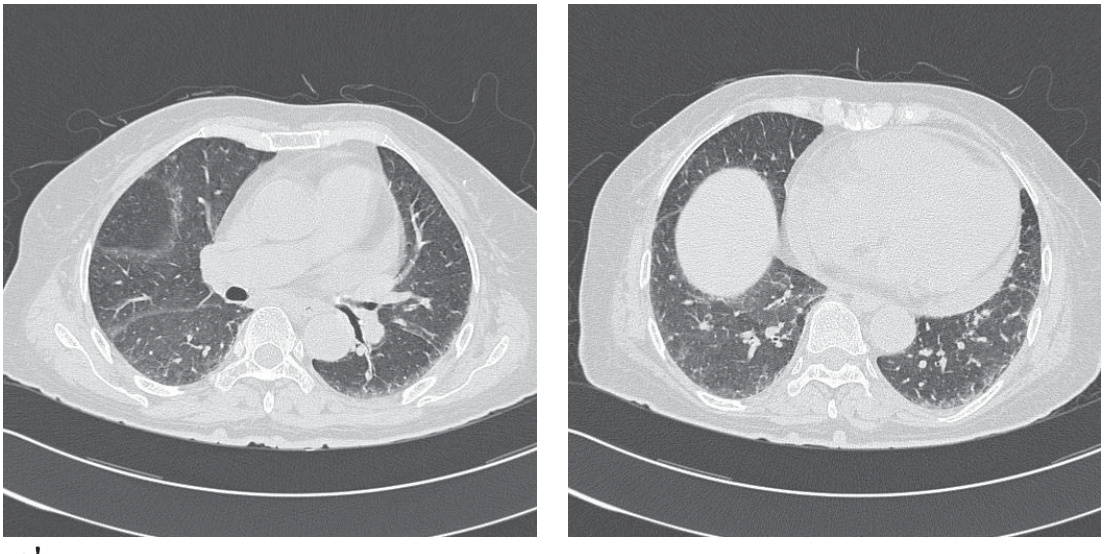
รูปที่ 8. แสดง computed tomogram of pulmonary artery

glass opacity in both lungs with peripheral and lower lung zone predominance is noted. There is calcified granuloma in superior segment of RLL.

HRCT of the lung (รูปที่ 9):

There has been interval resolution of subpleural consolidation in both lungs. Subpleural intralobular septal thickening and ground glass opacity in both lungs with peripheral and lower lung zone predominance have been shown up. Minimal traction bronchiectasis at RML and lingular segment of LUL has been unchanged. There is no honeycombing.

There is a 7 mm nodule in superior



รูปที่ 9. แสดง high resulution computed tomogram of chest

segment of LLL and there is calcified granuloma in superior segment of RLL.

There has been no significant of several left prevascular, right paratracheal, AP window and both axillary nodes, size up to 1.0 cm in short axis diameter.

The pulmonary trunk has been increased size, approximately 3.3 cm in caliber. There is small pericardial effusion.

Transthoracic echocardiogram:

Mildly dilated LA. Normal LV size. Good LV systolic function (LVEF 73% by Teicholtz's method) without regional wall motion abnormality. Diastolic dysfunction stage I (E/A=0.59, DT=219 ms, E/E'=12.5)

Normal RA and RV size. Normal RV contraction. Thickened AV, no AS, no AR. Thickened MV, trivial MR, no MS. Normal TV and PV, mild TR, trivial PR (estimate PAP 32/16 mmHg). No oscillating mass was demonstrated by TTE

Transesophageal echocardiogram:

Very thin and short linear/fibrinous mobile echo density attached on the atrial surface of mitral leaflet suggestive of vulvular endocardial remnant rather than vegetation. Myxomatous changes of mitral valve. Trivial MR. No evidence of endateritis or aortic plaque.

Questions

1. What are the diagnostic investigations leading to final diagnosis?

2. What is the most likely diagnosis?

Discussion

อ.บัญชา:

สรุปเป็นผู้ป่วยหญิงอายุ 70 ปี มีประวัติเป็นเบาหวาน 10 ปี HbA1C 6.4% รับประทานเป็นยาเม็ด ไม่มี proteinuria แสดงว่าผู้ป่วยไม่น่าจะมีเรื่อง micro and macrovascular complication ซึ่งถ้ามองในแง่ภูมิคุ้มกันแสดงว่าภาวะภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยน่าจะปกติ มีประวัติ hypertension, dyslipidemia, osteoarthritis รับประทานยาหลายอย่างทั้งยาแผนปัจจุบันและยาลูกกลอน จนตอนนี้เป็น medical refractory และนัดมาผ่าตัด นอกจากนี้ผู้ป่วยยังเป็น ILD มาด้วย ไอ เหนื่อย จากอาการเป็น relapsed progressive เคยได้รับ prednisolone และ cyclophosphamide รักษาประมาณ 1 ปีดีขึ้น หยุดยา 6 เดือนแล้วกลับมาเป็นใหม่ ซึ่งครั้งนี้น่าจะเป็นมากกว่าเดิม เพราะ PaO2 ลดต่ำกว่าเดิม รักษารอบนี้เมื่อ 2 ปีที่แล้วดีขึ้น แต่ยังคงมีอาการเหนื่อยบ้าง ซึ่งตัวโรคอาจจะกลับมาเป็นอีกได้ 1 ปีก่อนมาโรงพยาบาลผู้ป่วยมีผื่นที่มือ ลักษณะเป็น non-scaly erythematous papules บริเวณ dorsum of hands, extensor surface of both arms and forearms ไม่มีรายละเอียดเพิ่ม ลักษณะเป็น photosensitivity area ผื่นที่หน้าไม่ได้บอกว่าเป็น malar rash หรือเปล่า ตรวจร่างกายไม่มีไข้ ไม่มีต่อมน้ำเหลืองโต ไม่มี heart murmurs ไม่มีผื่นที่ผิวหนัง Hct 31.1%, MCV 89 fL

ผู้ป่วยครั้งนี้มานอนโรงพยาบาลเป็นนัดมาผ่าตัดเปลี่ยนเข่าซ้ายได้รับ antibiotic prophylaxis เป็น cefuroxime แต่ได้ยาทั้งหมด 7 วัน หลังผ่าตัดวันที่ 3 ผู้ป่วยมี erythematous nodules with petechiae ที่ฝ่ามือ และหลังผ่าตัดวันที่ 8 ผู้ป่วยมีไข้ขึ้น เหนื่อยมากขึ้น สงสัยเรื่องของ infective endocarditis (IE) เปลี่ยน antibiotic เป็น fosfomycin 2 ก. ทุก 12 ชั่วโมง

Problem list ผู้ป่วยเป็น fever with cutaneous nodules หลังจากทำการผ่าตัดเข่าซ้าย สงสัยว่าอาจจะเป็น IE ซึ่งดูตามการวินิจฉัย IE ตาม modi-

fied Duke criteria ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้ผล blood culture no growth ทั้ง 3 specimens ซึ่งอาจไม่ขึ้นจริงๆ หรือมีความผิดพลาดได้จากการเก็บ specimen หรือยังรอไม่นานพอ

Skin lesions ในผู้ป่วยรายนี้ที่จะบอกว่าเป็น peripheral cutaneous/mucocuteneous lesion สำหรับ IE ซึ่งมีได้หลายลักษณะ 1. petechiae ซึ่งเจอได้บ่อยแต่ไม่เจาะจง 2. splinter hemorrhage พบได้แต่ไม่เจาะจง 3. Janeway lesion 4. Osler's nodes 5. Roth spots ซึ่งทั้ง 3 อย่างหลัง แต่ละอันมีลักษณะจำเพาะ ไม่พบบ่อยแต่มีความเจาะจงกว่า แต่การวินิจฉัยยังต้องใช้ข้อมูลอื่นๆ มาประกอบการพิจารณาอีกด้วย

ในผู้ป่วยรายนี้น่าจะเป็น Osler's nodes มากที่สุด จากนิยามบอกไว้ว่าเป็น tender, indurated, erythematous nodules with pale center about 1.0-1.5 mm in diameter พบบ่อยที่นิ้วมือนิ้วเท้าหรือพบที่ thenar/hypothenar ได้ นอกจากนี้หายได้เองภายใน 1-3 วันโดยไม่มี necrosis ในผู้ป่วยรายนี้ lesion ค่อนข้างใหญ่มากเกือบเต็มนิ้วมือ จึงไม่แน่ใจว่าจะเป็น Osler's nodes หรือไม่ pathophysiology ของ Osler's nodes เกิดจาก small emboli จาก cardiac vegetation ซึ่งไม่ได้บอกว่าเป็นเฉพาะ septic embolism ซึ่งอาจเป็น content อะไรก็ได้ที่หลุดมาจาก cardiac vegetation เป็นจาก non-IE ก็ได้ histology เป็น dermal neutrophillic microabscesses และ microemboli in the adjacent arterioles ร่วมกับมี endothelial swelling และ perivasculitis ผลจาก skin biopsy พบเป็น focal epidermal necrosis, dense nodular infiltration with lymphocytes with neutrophilic abscess ร่วมกับมี fibrin thrombi ในหลอดเลือด ซึ่งไม่รู้ว่าเป็นจาก emboli ได้หรือเปล่า มี necrotic of sweat gland แต่ไม่มีผล Gram stain จากข้อมูลดังกล่าวทำให้คิดว่า skin lesion จะเป็น Osler's nodes ได้หรือเปล่า เพราะ Osler's nodes ไม่ได้เป็น pathognomonic สำหรับ IE ซึ่งอาจพบได้จาก bacteremia โดยที่ไม่มี endocarditis และบางครั้งอาจพบได้จาก infected intravascular graft นอกจากนี้ใน SLE มีรายงานว่าพบได้ แต่ก็น่าจะพบ Libman-Sack's endocarditis ร่วมด้วย

เรื่องของไข้ในวันที่ 8 หลังผ่าตัด เมื่อดูจากผลเลือด ไม่พบมี leukocytosis, neutrophilia เลย ซึ่งทำให้สงสัยว่าการตอบสนองของผู้ป่วยที่ไม่ดี หรือทานยากดภูมิหรือเปล่าซึ่งก็ไม่มี ไข้นี้เป็น non-infectious cause หรือเปล่า อีกเรื่องหนึ่งเรื่องการวินิจฉัยเรื่อง IE ผู้ป่วยมี skin lesion ในวันที่ 3 และมีไข้ขึ้นวันที่ 8 หลังการผ่าตัด ถ้าเป็น IE จริงๆ เชื้อต้อง virulent เนื่องจากมีการปล่อย embolic ก่อนการมีไข้อีก เชื้อที่น่าจะเป็นก็คือ *Staphylococcus aureus* ซึ่งเมื่อดู time course ก็ไม่ค่อยสนับสนุน IE เท่าไร

ส่วน echocardiogram ที่ช่วยวินิจฉัย IE ต้องพบ oscillatimg intracardiac mass ที่ลิ้นหัวใจหรือ supporting structure หรืออยู่ในทางเดินของ regurgitation jet หรือใน device ก็ได้ หรือพบเป็น abscess หรือ มีการหลุดหรือเลื่อน valve หรือมี new valvular regurgitation ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้ transthoracic echocardiogram (TTE) มีแค่ mild TR ซึ่ง TTE อาจ miss IE ได้ transesophageal echocardiogram (TEE) ในผู้ป่วยรายนี้มี severely thickened mitral valve on anterior mitral leaflet and its tip การวินิจฉัยแยกโรคเป็น myxomatous degenerative change หรือ lupus valvulitis พบ faint thin mobile echo density บริเวณ atrial surface of mitral leaflet ซึ่งบอกว่าเป็น endocardial remnant หรือ mitral fibrolastoma มากกว่าที่จะเป็น vegetation และมี pericardial effusion with proteinaceous material อยู่ในนั้น จากผล TEE ถ้าจะเป็น IE อาจเป็นจากการที่มี vegetation หลุดออกไป และเหลือความผิดปกติเล็กๆ น้อยๆ ได้ ส่วน pericardial

effusion เป็นจาก IE ได้ นอกจากนี้ยังมีหลาย condition ที่ผู้ป่วยมีไข้ hemoculture negative ทำ TTE สงสัย IE แต่เป็นอย่างอื่นก็ได้ เช่น atrail myxoma, acute rheumatic fever, SLE, marantic endocarditis, antiphospholipid syndrome เป็นต้น

เมื่อย้อนมาดู ผู้ป่วยมี ILD เดิมซึ่งพบว่าเป็นได้หลายโรค และมี various histopathologic patterns เช่น non-specific interstitial pneumonia, organizing pneumonia, unspecific interstial pneumonitis (UIP), lymphocytic interstitial pneumonia และ diffuse alveolar damage โดย ILD แบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ไม่ทราบสาเหตุ เช่น idiopathic pulmonary fibrosis และอื่นๆ กับกลุ่มที่ทราบสาเหตุ เช่น connective tissue disease ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้เป็นผู้หญิง ถึงแม้ว่าจะอายุมาก มี skin lesions อาการคล้ายมี multisystemic involvement โดยน่าจะเป็น LE ซึ่งถ้าเป็น connective tissue disease-associated ILD (CTD-ILD) 1. ควรพบลักษณะที่ผิดปกติอื่นๆ ทางระบบหายใจ เช่นบริเวณ pleura, vasculature หรือ lymphatic tissue 2. พบอาการนอกปอด เช่น ปวดข้อ ผื่นขึ้น 3. circulating autoantibodies 4. specific histopathologic feature ที่ยืนยันว่าเป็น CTD และ ILD สามารถเป็นอาการเริ่มแรกของ CTD ได้ร้อยละ 10-15 ซึ่ง CTD ที่มี ILD มาเกี่ยวข้อง เช่น systemic sclerosis, rheumatoid arthritis (RA) ซึ่ง 2 โรคนี้ตอบสนองได้ดีกับ steroid ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้ก็ควรจะเป็นโรคอย่างอื่น เช่น SLE, polymyositis/dermatomyositis เป็นต้น สำหรับ X-ray ต้องอาศัย characteristic of histopathologic pattern และ radiographic finding จาก HRCT ต่อไป

อ.ฉัฐพร:

HRCT เมื่อ 5 ปีก่อนพบ consolidation ร่วมกับมี intralobular septal thickening predominate บริเวณ lower lung zone และ periphery บางส่วนมี traction bronchiectasis บางส่วนมี honeycombing appearance ไม่มาก ซึ่งลักษณะที่เห็น การวินิจฉัยแยกโรค คือ UIP, non-specific interstial pneunonitis (NSIP) ซึ่งถ้าเป็น UIP จะมี honeycombing appearance และ fibrosis ที่เด่นกว่านี้ จึงคิดว่าผู้ป่วยรายนี้น่าจะเป็นในกลุ่ม NSIP มากกว่า แต่เนื่องจากมี consolidation ซึ่งพบได้ในผู้ป่วย NSIP หรือ เป็น NSIP ร่วมกับมี organizing pneumonia ได้ ซึ่ง NSIP แบ่งเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มที่เป็น fibrotic ซึ่งพบได้ร้อยละ 85 และอีกกลุ่ม คือ cellular pattern ซึ่งให้ลักษณะของ consolidation ได้ ซึ่ง NSIP พบได้ใน IPF, หรือ CTD เช่น polymyositis, systemic sclerosis, SLE หลังจากนี้ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย steroid

HRCT ในช่วงที่นอนโรงพยาบาล จะเห็นว่า consolidation บริเวณ lower lung ดูดีขึ้น แต่ยังคงมี intralobular septal thickening predominate บริเวณ lower lung zone และ periphery นอกจากนี้พบ pulmonary trunk ที่ใหญ่ซึ่งเป็นลักษณะที่อาจมี pulmonary hypertension มี minimal pericardial effusion มี para-aortic, prevascular, highest mediastinal lymph node ขนาดประมาณ 1 ซม. ซึ่งไม่ significant ไม่พบ esophageal dilatation เนื่องจาก HRCT ที่ follow-up consolidation ดีขึ้นคิดว่า HRCT เดิมอาจมี NSIP ร่วมกับมี organizing pneumonia และยังคงมีลักษณะของ NSIP ที่เหลืออยู่ใน HRCT ปัจจุบัน ในผู้ป่วยรายนี้ดีขึ้นได้ในช่วงแรก ก็อาจจะเป็นได้ในกลุ่ม dermatomyositis ที่เป็นอาการเริ่มแรกก่อนที่จะเป็น CTD ได้

อ.บัญชา:

จาก HRCT ยังคงไม่แยกได้ว่าเป็น IPF หรือ CTD-ILD ได้ ซึ่ง diagnostic investigations ที่จะส่งคือ ถ้าคิดถึง IE ต้องหา microorganism ให้ได้

และถ้าคิดว่าเป็น CTD ก็อาจจะเป็นได้ ร่วมกับมี ILD ซึ่งผู้ป่วยรายนี้ มี disease-modifying agent ร่วมด้วย คือมีประวัติทานยาลูกกลอน ยาสมุนไพรร่วมด้วยก็เป็นไปได้ ซึ่ง ILD ก็ต้องหาสาเหตุของ ILD ร่วมด้วย จึงขอส่ง autoantibodies, ANA profiles, Gram stain of skin biopsy

สำหรับคำถามที่ 2 วินิจฉัยว่าเป็น CTD-ILD เป็น SLE เนื่องจากเป็น multisystem involvement มี ILD ที่ response ต่อ steroid มี skin lesions มี cardiac involvement เช่น pericardial effusion, valvulitis (Libman-Sack's endocarditis) และมี systemic embolism (Osler's nodes)

อ.กมล:

เมื่อ 5 ปีก่อนจากอาการและ HRCT เข้าได้กับ NSIP แต่ไม่มี specific findings ที่บอกโรคได้ ซึ่งต้องตรวจ serology เพิ่มเติม ซึ่งครั้งนี้ก็มาด้วยเรื่องเดิมอีก ก็ต้องหาสาเหตุอื่นๆ ของ ILD ต่ออีกเหมือนกัน

อ.อธิพงศ์:

เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้พยายามหาว่าเป็น IE หรือเปล่าซึ่งส่งตรวจต่างๆ ไม่พบ โดยส่วนตัวแล้วผู้ป่วยมีอาการ multisystem involvement ถ้าคิดถึง collagen vascular disease ซึ่งก็ต้องดูผลที่ skin biopsy เพราะอาการทางผิวหนังน่าจะเป็น photosensitivity area ซึ่งถ้ามาดูว่าเป็น NSIP และตอบสนองต่อ steroid ซึ่งในกลุ่ม scleroderma หรือในกลุ่มที่มี NSIP ร่วมด้วยก็ตอบสนองต่อ steroid ได้ ซึ่งอาจจะมีอาการของระบบอื่นๆ ได้เพราะการให้ steroid และ endoxan ก็รักษาโรคในระบบอื่นๆ ได้ด้วย ซึ่งเมื่อผู้ป่วยกลับมาใหม่ ผู้ป่วยมี pericardial effusion, acute valvulitis มี photosensitive rash ซึ่งเข้าได้กับ SLE การวินิจฉัยแยกโรค ได้แก่ dermatomyositis (DM) เนื่องจาก DM อาจไม่มีอาการทางกล้ามเนื้อก็ได้ ซึ่งก็ต้องดูผลจาก skin biopsy อีกครั้ง

อ.ชุษณา:

เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้มี skin lesions ที่ฝ่ามือทั้ง 2 ข้างข้างละ 5-6 จุด ถ้าคิดว่าเป็น infectious process ผู้ป่วยควรมีอาการที่แย่ ผู้ป่วยมีไข้ตามมาทีหลัง ไม่น่าจะเป็น IE เพราะมี immune หรือ vascular phenomenon มาก่อน ร่วมกับมี pericardial effusion ปริมาณค่อนข้างมากซึ่งถ้าเป็น IE complication ควรจะเป็นมากแล้ว เพราะ IE เป็นโรคของ endocardium ไม่ควรมี reaction fluid ที่มากเช่นในผู้ป่วยรายนี้ ด้วยเหตุผลดังนี้ ผู้ป่วยมี ILD มี photosensitivity rash ซึ่งยังไม่หายดี ซึ่งแสดงว่ายังมี disease activity อยู่ และก่อนผ่าตัดผู้ป่วยมีไข้ต่ำๆ อยู่แล้วคือ BT 37.8 ^{o}C อยู่ก่อนแล้ว ไข้หลังจากผ่าตัด จึงไม่น่าจะเป็นจาก infection

อ.กมล:

ในส่วนของ lung ที่ fibrosis เด่น lower lung เป็น subpleural reticulation เป็นได้ทั้ง IPF และจากสาเหตุของ CTD อื่นๆ เช่น SLE, RA, systemic sclerosis ไม่ค่อยจะเป็น ANCA-associated ILD เพราะไม่ค่อยพบ

อ.นภดล:

ไม่ได้เห็น skin lesion เหมือนกัน แต่ที่บรรยายไว้น่าจะเป็น sun exposure areas และเป็น papulosquamous lesions ในกลุ่ม LE skin biopsy ที่ lesions ตอนแรกเมื่อช่วงแรก มี superficial perivascular infiltration ใน upper dermis และเป็น lymphocyte predomination มี vacuolar infiltration ของ basal cells มี dropping ของ melanin pigment เป็น macrophages ซึ่งพบได้ใน LE หรือ discoid LE หรือ subacute LE ได้ skin biopsy ช่วงหลังที่นอนโรงพยาบาลมี epidermis necrosis มาก มี extravasate ของ red blood cells ซึ่งเข้าได้กับอาการที่บวมแดง บริเวณ epidermis necrosis มีลักษณะเป็น inside job คือ epithelium ด้านบน

intact และเป็น cell ตายจากด้านล่าง ลักษณะเป็น sudden cell death ซึ่งพบได้จาก anoxia หรือจากการอุดตันของหลอดเลือด เมื่อมาดูบริเวณ dermis มี focal dense infiltration พบ collagen degenerate เต็มไปหมด เป็น neutrophils และ lymphocytes infiltration เต็มไปหมด key อยู่ตรงที่ blood vessels มี fibrin thrombus เต็มไปหมดและมี necrosis ของ sweat glands ซึ่งเป็น organ ที่ sensitive ต่อการขาด oxygen เมื่อดู deeper section พบ neutrophil form กันเป็น abscesses ไม่มี granulomas และบริเวณผิวหนังที่อื่นๆ ปกติ ซึ่งบอกได้ว่าลักษณะความผิดปกติเป็น focal และเป็นบริเวณรอบๆ blood vessels ซึ่งผลชิ้นเนื้อสรุปนึกถึงคือ 1. septic emboli ซึ่งต้องแยกภาวะติดเชื้อออกไปก่อน ซึ่งถ้าไม่ใช่จากการติดเชื้ออาจเป็นจากสาเหตุอื่นๆ เช่น CTD ได้ การวินิจฉัยแยกโรคอื่นๆ ได้แก่ 2. pustular vasculitis คือมีการทำลายของหลอดเลือด มี neutrophil infiltration เป็น abscesses มักพบได้พวก bowel bypass syndrome, Behcet disease ใน septic vasculitis น้อยมากที่จะพบเชื้อใน Gram stain ซึ่งในผู้ป่วยทำแล้วไม่พบเชื้อ ซึ่งควรทำ immunofluorescence ต่อเพื่อช่วยในการวินิจฉัย แต่ถ้า lesions ขนาดเล็กก็ทำไม่ได้ 3. leukocytoclastic vasculitis ในผู้ป่วยรายนี้มี multisystem involvement แต่จาก lesions แรกคล้ายจะเป็น LE แต่ LCV ผลชิ้นเนื้อไม่ได้เป็นอย่างนี้ cells ที่ infiltrate รอบๆ blood vessels จะมากกว่า มี fibrin กระจายอยู่รอบๆ blood vessels กระจายรวมกับ collagen cells เป็น neutrophils เยอะก็จริงแต่ต้องมี fragment nucleus เต็มไปหมด ซึ่งไม่พบในผู้ป่วยรายนี้

สรุป lesions ที่แขนตอนแรกเป็น LE แต่ lesion ที่มือ แยกไม่ได้เลยว่าเป็น จาก septic emboli จาก Osler's nodes หรือเป็นจาก CTD

พ.สิทธิพงษ์:

สรุปผลจาก investigations เพิ่มเติมคือ

Antinuclear Ab ≥1:2,560, fine speckled type, nucleolar type, nuclear dot

anti-dsDNA < 10, anti-Sm <5 U/mL (<5), anti-SS-A ≥100 U/mL (<4), anti-SS-B ≥100 U/mL (<4)

CH50 39.1 U/mL (19-40), C3 134 mg/dL (76-171), C4 21.7 mg/dL (10-40)

p-ANCA: negative

c-ANCA: negative

ถาม อ.อธิพงศ์ว่าในผู้ป่วยรายนี้วินิจฉัยว่าเป็น SLE ได้หรือไม่

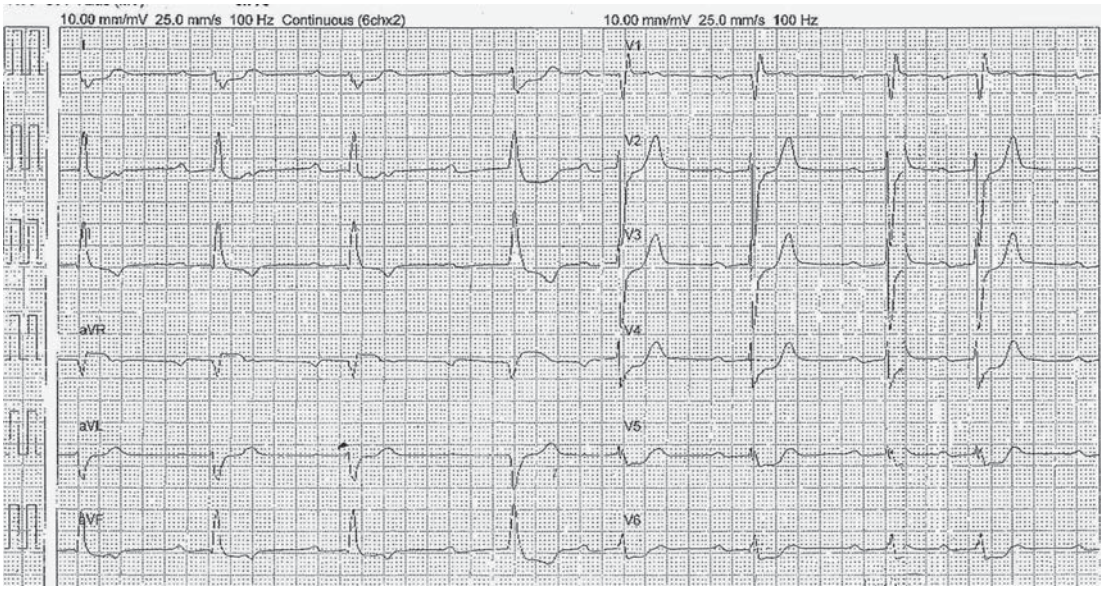
อ.อธิพงศ์:

เนื่องจากที่บอกไปแล้วว่าผู้ป่วยมีอาการดังกล่าวที่น่าเข้าได้กับ SLE ซึ่งในผู้ป่วยสูงอายุอาจจะมาอาการที่แปลกออกไป ซึ่งถ้าในตอนแรกยังไม่รู้ผลเรื่องของ IE ใน IE ก็มีเรื่องของ ANA ที่ positive ได้หลาย pattern ซึ่ง ANA ที่ positive สูงๆ ได้ถึง 1:1280 เป็น homogenous pattern ซึ่งเป็น ลักษณะที่ไม่ specific และไม่ควรมี autoantibody ที่ specific อื่นๆ ที่ positive ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้ ANA เป็น fine speckled type ก็เป็น anti SS-A, anti SS-B ซึ่งก็วินิจฉัยได้ว่าผู้ป่วยเป็น SLE ถึงแม้ว่า complement ไม่ต่ำก็ไม่เกี่ยว เพราะขึ้นกับว่าโรคมันมีการ consume complement ไปมากเท่าไร เพราถ้าไม่เป็น active major organ หรือเป็น generalize rash หรือ AIHA ก็ไม่จำเป็นต้องมี complement ที่ต่ำ

EKG quiz

*สราวุฒิ ศิวโมกษธรรม

หญิงไทยอายุ 70 ปี ไปโรงพยาบาลชุมชนแห่งหนึ่งด้วยอาการเหนื่อยแน่นหน้าอก 4 ชั่วโมง แพทย์เวรห้องฉุกเฉินได้ตรวจร่างกายพบว่า BP 100/60 mmHg HR 48 ครั้ง/นาที RR 20 ครั้ง/นาที แพทย์จึงทำการตรวจ EKG แล้วรีบส่ง fax มาให้ท่านดังรูป



คำถาม

1. **จงอ่าน EKG**
2. **จงให้การวินิจฉัย**

*ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ดูเฉลยหน้า 193

เฉลย

จาก EKG ที่ให้มาพบว่า เมื่อดูโดยภาพรวม พบว่าความผิดปกติของจังหวะการเต้นหัวใจเป็นในลักษณะเต้นช้า bradyarrhythmia โดยมี QRS complex ที่มีลักษณะตัวกว้าง ร่วมกับมีการเปลี่ยนแปลงของ ST–T segment

เริ่มตั้งต้นวิเคราะห์ถึง basic rhythm ของผู้ป่วยรายนี้ พบว่าเมื่อมองดูเผินๆ เหมือนเป็น sinus bradycardia ที่เต้นด้วยอัตราเต้นช้าอยู่ที่ประมาณ 40 กว่าครั้งต่อนาทีร่วมกับมี first–degree AV block แต่เมื่อพิจารณาดูอย่างละเอียดจะพบว่ามี P wave ซ่อนอยู่ใน T wave แต่ละตัวด้วย ซึ่งเห็นได้เฉพาะใน leads II และ V1 เท่านั้น ดังนั้น basic rhythm ที่แท้จริงของรายนี้จริงแล้วจึงเป็น sinus rhythm ที่มีอัตราเต้นอยู่ที่ 90–100 ครั้งต่อนาที ดังนั้นในกรณีนี้เราจะเห็นว่า atrial activity (สังเกตโดยดูจากจำนวน P wave) มีมากกว่า ventricular activity (โดยดูจากจำนวน QRS complex) บ่งว่ามีการ block ของการนำไฟฟ้าเกิดขึ้นที่ตำแหน่ง atrioventricular (AV) node หรือต่ำกว่านั้นลงไป โดยเมื่อพิจารณาถึงระดับความรุนแรงของการ block ในรายนี้ พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจห้องบน มากกว่าหัวใจห้องล่าง 2 เท่า หรือในสัดส่วนการนำ 2 ต่อ 1 ซึ่งหมายความว่ากระแสไฟฟ้าสามารถผ่านลงไปได้เพียงร้อยละ 50 ดังนั้นความรุนแรงของการ block จะเป็นตั้งแต่ second–degree AV block เป็นต้นไป เมื่อมาพิจารณาถึงความสัมพันธ์ระหว่าง P wave และ QRS complex เพื่อดูว่าเป็น second–degree AV block หรือ third–degree block ที่ไฟฟ้าไม่สามารถผ่านลงไปได้เลย และมี escape rhythm ออกมาช่วย ซึ่งสามารถสังเกตจาก PR interval ว่าเป็นอย่างไร มีลักษณะของ fusion beat ระหว่าง P wave และ QRS complex หรือไม่ ซึ่งในรายนี้พบว่าเกือบทั้งหมดมี PR interval คงที่ โดยร่วมกับมี PR interval ที่ prolonged ด้วย (PR interval ประมาณ 320 มิลลิวินาที) ดังนั้นในรายนี้จึงคิดถึง second–degree AV block มากกว่า ซึ่งใน second–degree AV block ยังแบ่งออกเป็น Mobitz I และ Mobitz II ในรายนี้มีความเป็นไปได้ทั้ง 2 กรณี คือ กรณีแรก เป็น 2: 1 Wenckebach pattern ของ Mobitz type I หรือกรณีที่ 2 อาจเป็น 2: 1 block ของ Mobitz type II ซึ่งโดยทั่วไปจะแยกจากกันนั้นต้องเฝ้าติดตามต่อไปว่ามีลักษณะของ Wenckebach แบบอื่นอีกหรือไม่เช่น 3: 2, 4: 3 เป็นต้น ในรายนี้ไม่มีแผ่น EKG ที่ต่อเนื่องมาให้อีก แต่เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลจากแผ่นที่ให้มา จะเห็นว่า PR segment ก่อนหน้า QRS ตัวที่ 4 มี interval ที่แตกต่างออกไป คือ ยาวกว่า PR interval ตัวอื่นๆ ซึ่งเป็นไปได้ว่า P wave ตัวที่นำหน้ามาก่อนหน้าจะไม่ conduct QRS ตัวที่ 4 นี้และ QRS ตัวนี้เป็น escape beat ออกมาแทนเพราะดูลักษณะแล้วแตกต่างจาก QRS ตัวอื่นๆ คือมีลักษณะกว้างขึ้นกว่าปกติ และมีความเป็นไปได้ว่ามี P wave ตัวต่อไปที่ตามมา fuse กับ QRS complex ตัวนี้ ดังนั้น rhythm ในช่วงขณะนั้นจึงเป็น intermittent high–grade AV block ช่วงสั้นๆ ดังรูปที่ 1

ดังนั้นภาพรวมของการ block จึงทำให้นึกถึง 2: 1 block ของ Mobitz type II มากกว่า เป็น 2: 1 Wenckebach pattern ของ Mobitz type I เนื่องจากเกิดการพัฒนาการ block ที่รุนแรงขึ้นเป็น high–grade AV block และมี escape beat ออกมาเป็นตัวกว้างขึ้นกว่าเดิม มีจุดสังเกตต่อไปอีกจุดหนึ่ง คือ RR interval ระหว่าง QRS complex ตัวที่ 7 (รองสุดท้าย) กับตัวที่ 8 (ตัวสุดท้าย) นั้นสั้นลงกว่า RR interval ตัวอื่นๆ โดยที่ PP interval และ PR interval เท่าเดิม ซึ่งอาจเป็นผลจากการที่มีระดับของการ block ลดลงเหลือ first–degree AV block ทำให้สามารถ

conduct ได้ในสัดส่วน 1: 1 แต่เมื่อดูโอกาสความเป็นไปได้ของสมมุติฐานนี้แล้วน่าจะเป็นไปได้น้อยเพราะก่อนหน้านี้ progression ของการ block เป็นในลักษณะที่เพิ่มมากขึ้น และเมื่อลองพิจารณาอย่างละเอียดถึง QRS ตัวที่ 7 (รองสุดท้าย) พบว่าส่วนประกอบของ ST-T segment มีลักษณะรูปร่างไม่สมบูรณ์เหมือนตัวอื่นๆ ซึ่งน่าจะเกิดจากข้อขัดข้องจากเครื่องโทรสาร (fax) ทำให้รูปบางส่วนที่ประกอบด้วย ST segment, TP segment และ P wave ตัวที่ซ่อนอยู่ หายไปจาก strip ที่ได้รับ ส่งผลให้ระยะของ RR interval ระหว่าง QRS ตัวที่ 7 และ 8 ที่ปรากฏสั้นลงไป ดังนั้น rhythm จริงๆ ในตอนท้ายน่าจะยังคงเป็น sinus rhythm with second-degree AV block เหมือนในช่วงก่อนหน้านี้แต่เป็นปัญหาขัดของทางเทคนิคในการส่งและสั่งพิมพ์ภาพ

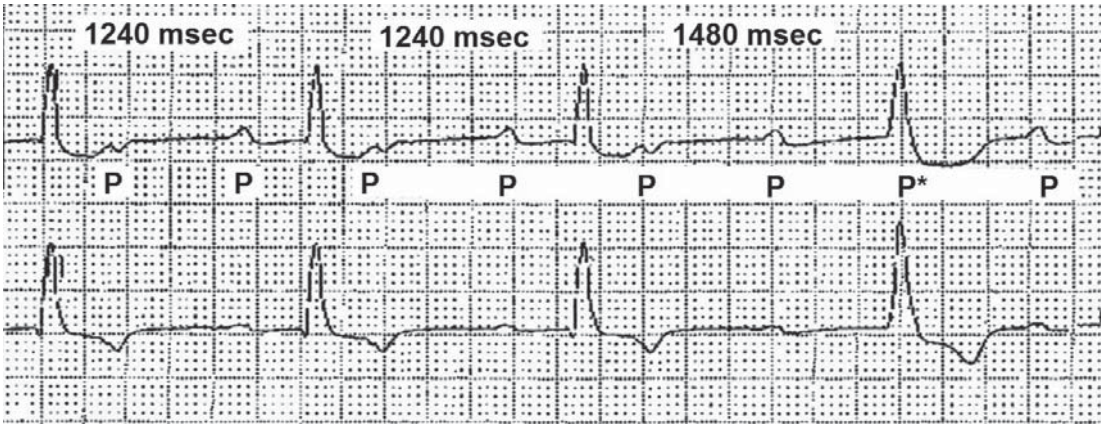
เมื่อพิจารณาต่อไปเกี่ยวกับรูปร่างของ QRS complex ที่ตัวกว้าง พบว่า หากดูเผินๆจะเหมือน left bundle brach block (LBBB) คือ QRS มีลักษณะเป็นลบใน lead V1 และมี RR' pattern ใน lead V6 แต่พบว่ามี delayed activation ในส่วน terminal ของ QRS คือ ใน lead V1 มี terminal R wave ส่วนใน lateral lead (V6 และ I) พบมี slurr S ซึ่งไม่ใช่ลักษณะที่ typicals สำหรับ LBBB ดังนั้นรายนี้จึงเป็น nonspecific intraventricular conduction defect ดังนั้นเมื่อพิจารณาถึงภาพรวมทั้งหมดของ conduction abnormality ในผู้ป่วยรายนี้นั้นมี intraventricular conduction defect ร่วมกับ Mobitz type II second-degree AV block จึงเข้าได้กับ trifasicular block คือ มีความผิดปกติล่าช้าในการนำไฟฟ้าของทั้ง right bundle branch, left anterior fascicle และ left posterior fascicle นอกจากนี้ trifasicular block ยังสามารถพบลักษณะความผิดปกติต่างๆอย่างอื่นได้อีกดังนี้[1]

Definite trifasicular block

- Alternating bundle branch block
- Right bundle branch block (RBBB) และ alternate fascicular block
- RBBB และ Mobitz type II second-degree AV block
- LBBB และ Mobitz type II second-degree AV block

Possible trifasicular block

- Complete AV block ร่วมกับมี ventricular escape rhythm
- Bifasicular block ชนิดใดๆ และ first-



รูปที่ 1. แสดง rhythm ที่เปลี่ยนชั่วขณะจาก second-degree AV block 2: 1 conduction เป็น intermittent high-grade AV block โดย P แสดงถึง P wave ที่มี PP interval คงที่ P* แสดงถึง P wave ที่ซ่อนอยู่ใน QRS complex

degree หรือ second–degree AV block ได้แก่

– RBBB และ left anterior fascicular block และ first–degree หรือ second–degree AV block

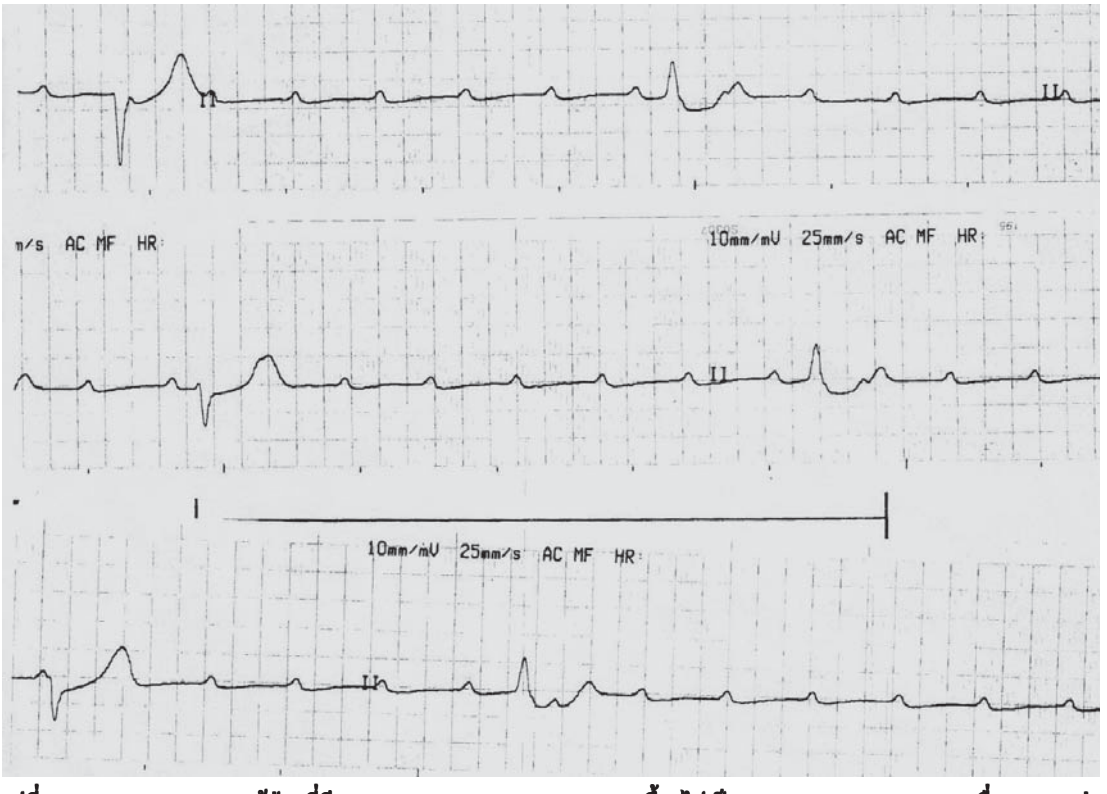
– RBBB และ left posterior fascicular block และ first–degree หรือ second–degree AV block

– LBBB และ first–degree หรือ second–degree AV block

ลำดับต่อไปเรามาพิจารณาในส่วนของ ST–T segment ดูบ้าง โดยทั่วไป conduction defect โดยเฉพาะ LBBB จะสามารถทำให้เกิด secondary ST–T changes ได้เนื่องจากมีการ activation ของ ventricle ข้างซ้ายที่ผิดปกติไป ดังนั้นการวินิจฉัยภาวะ myocardial abnormality หรือ myocardial infarction ใน EKG ที่มีลักษณะนี้จึงทำได้ยากขึ้นและต้องอ่านด้วยความระมัดระวังว่า ST–T segment ที่เปลี่ยนแปลงเกิดจาก secondary ST–T changes อย่างเดียวหรือมี primary ST–T changes จาก myocardial abnormality ร่วมด้วย โดยใน secondary ST–T changes ลักษณะของ ST segment และ T wave จะมีทิศทางไปในทางตรงข้าม (discordant) กับ QRS คือ จะพบ ST elevation, T wave หัวตั้งใน lead ที่ QRS เป็น negative และจะพบ ST depression, T wave inversion ใน lead ที่ QRS เป็น positive แต่ในรายนี้ ST segment ใน leads V2–V4 มีลักษณะ concordant กับ QRS (ST depression ในขณะที่ QRS เป็น negative) ซึ่งไม่เป็นไปตามลักษณะของ secondary ST–T changes ที่กล่าวข้างต้น ทำให้สงสัยว่ามีภาวะที่ทำให้เกิด primary ST–T abnormality ร่วมอยู่ด้วย เช่น cardiomyopathy หรือ myocardial infarction/ischemia และเมื่อนำประวัติของผู้ป่วยที่มาด้วยอาการแน่นหน้าอกมาพิจารณาประกอบ ทำให้คิดถึงภาวะ acute myocardial infarction/ischemia

อย่างไรก็ตามในทางปฏิบัติ หากพบ EKG ในลักษณะ new bundle branch block ที่เกิดขึ้นใหม่ ในผู้ป่วยที่มาด้วยอาการเจ็บหน้าอกเฉียบพลันแบบ typical angina ให้พึงระวังสงสัยว่าเกิดจาก acute coronary syndrome ไว้เสมอ ซึ่งการ management จะเหมือนกัน acute ST elevation myocardial infarction[2] แต่หากเคยทราบว่า baseline EKG เดิมของผู้ป่วยเป็น BBB อยู่ก่อนแล้ว ให้วิเคราะห์ตามเกณฑ์การเปลี่ยนแปลงของ primary ST–T changes ดังกล่าวมาข้างต้น

ดังนั้น rhythm ที่ผิดปกติในรายนี้ น่าจะเป็นผลมาจากสาเหตุกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันและพยาธิสภาพอยู่ในระดับ infranodal block เนื่องจากลักษณะการ block เป็น trifasicular block และมีช่วงที่ progress ไปเป็น high–grade AV block โดย escape rhythm ที่ปรากฏมี QRS ที่มีลักษณะกว้างขึ้น ซึ่งมักจะเกิดจากพยาธิสภาพของหลอดเลือดแดง left anterior descending coronary การพบความผิดปกติชนิด infranodal block ในภาวะ acute coronary syndrome บ่งถึงพยากรณ์โรคที่แย่กว่ากรณีที่มีพยาธิสภาพเกิดขึ้นในระดับ nodal block ดังนั้นการดูแลรักษาจึงต้องรีบพิจารณาใส่ temporary pacemaker โดยเร็วเนื่องจากมีโอกาส progress ไปในระดับที่รุนแรงขึ้น เช่น เป็น complete AV block ได้สูง ซึ่งได้เกิดขึ้นกับผู้ป่วยรายนี้ในเวลาต่อมาดังรูปที่ 2 นอกจากนี้ต้องรีบให้ specific treatment ตามแนวทางการรักษาของ acute coronary syndrome[3] ไปพร้อมกันด้วย



รูปที่ 2. แสดง rhythm ของผู้ป่วยที่มีการ progression ของ block มากขึ้น ไปเป็น complete AV block เนื่องจากพบว่ามีลักษณะของ AV dissociation คือ พบ fusion beats ระหว่าง P wave กับ escape rhythm ในแถวที่สอง โดย escape rhythm มีอัตราการเต้นที่ช้ามากและตัวกว้างซึ่งเป็นข้อสนับสนุนว่าพยาธิสภาพของการ block อยู่ที่ระดับ infranodal

เอกสารอ้างอิง

1. Baltazar RF. Intraventricular Conduction Defect : Bundle Branch Block. In: Baltazar RF, editor. Basic and Bedside Practical Electrocardiography .Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2009: 120-137
2. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). J Am Coll Cardiol. 2004;44:e1- e211.
3. Kushner FG, Smith SC, King SB, et al.2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update).Circulation. 2009;120:2271-2306.

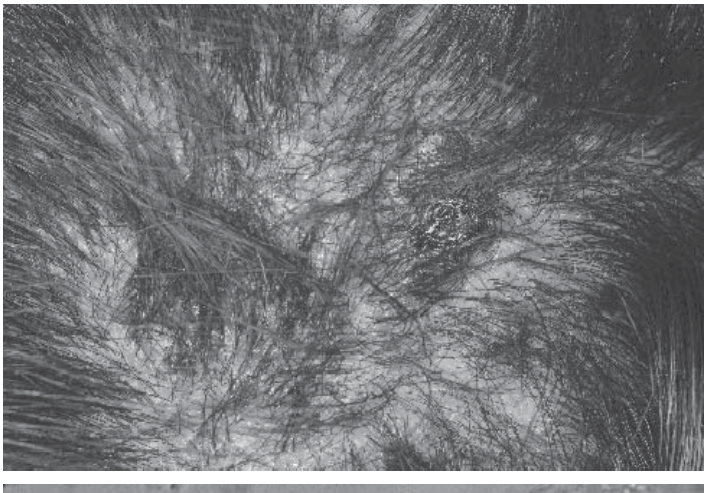
Spot diagnosis

ประวิตร อัศวานนท์
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

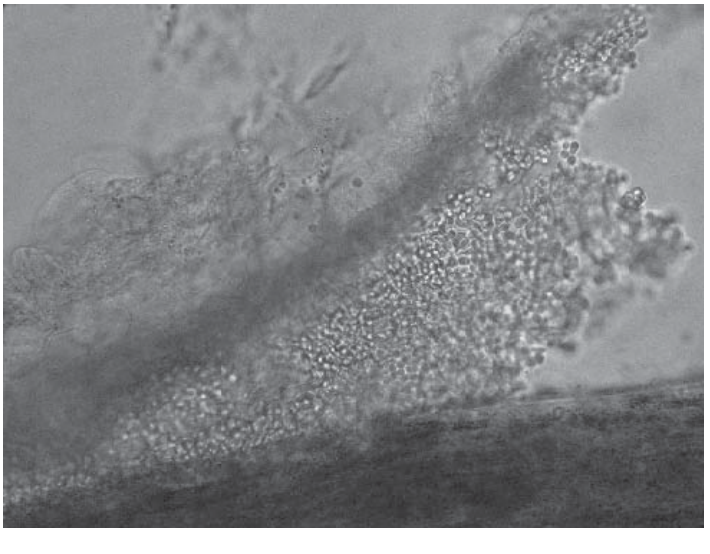
รายที่ 1

ผู้ป่วยหญิงอายุ 35 ปี มาพบแพทย์ด้วยปัญหาผมร่วงมากขึ้นบริเวณกลางศีรษะ เป็นมาหลายเดือน มีอาการคันบ้างเล็กน้อย ประวัติในอดีตและโรคประจำตัว unremarkable

ตรวจร่างกายพบผมร่วงเป็นบริเวณกว้าง กลางศีรษะ (รูปที่ 1) เมื่อดึงผมเบาๆ (hair pull test) มีทั้งผมที่ร่วงและหักออกมาเป็นจำนวนมาก ตรวจหนังศีรษะพบการอักเสบและมีสะเก็ดน้ำเหลืองติดกรังอยู่ เมื่อนำเส้นผมที่หลุดมาไปย้อม potassium hydroxide (KOH) preparation ดังรูปที่ 2



รูปที่ 1



รูปที่ 2

เฉลยรายที่ 1

Tinea capitis เป็นการติดเชื้อที่พบบ่อยในเด็ก บางครั้งมีการระบาดหรือแพร่กระจายในหมู่เด็กที่อยู่กันอย่างใกล้ชิดหรือแออัดได้ เกิดได้จากเชื้อราในกลุ่ม dermatophytes หลายชนิด ซึ่งอาจมีความแตกต่างกันในส่วนต่างๆ ของโลก

Tinea capitis พบไม่บ่อยนักในผู้ใหญ่ บ่อยครั้งจึงได้รับการวินิจฉัยผิดเป็น scalp psoriasis, seborrheic dermatitis หรือ bacterial infection เช่น impetigo หรือ folliculitis ซึ่งแน่นอนว่าการรักษาที่ผิดพลาดย่อมนำไปสู่ complication ที่สำคัญคือ scarring alopecia โดยเฉพาะในรายที่มีการอักเสบมาก เช่นผู้ป่วยข้างต้น

Tips/pointers

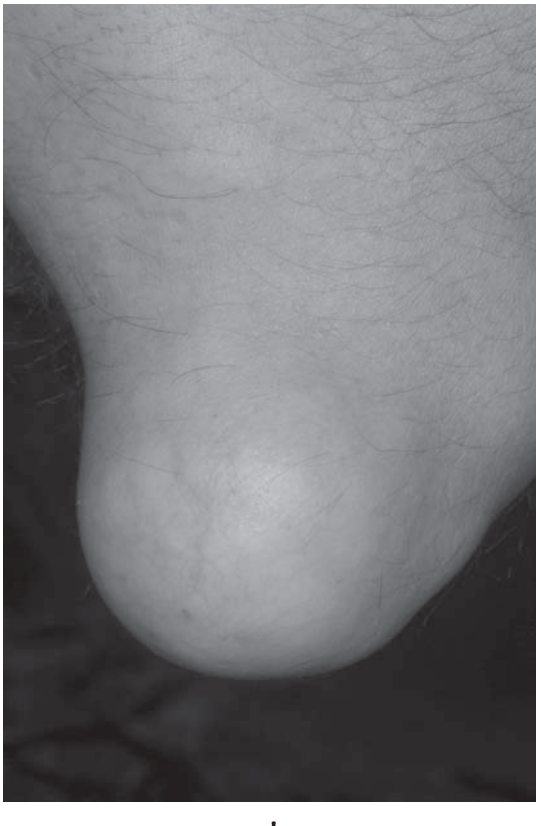
1. สำหรับการวินิจฉัยการทำ KOH preparation แม้ในรายที่คิดถึง dermatophyte infection น้อย ช่วยในการวินิจฉัยได้เป็นอย่างมาก

2. สำหรับการรักษาบางครั้งการใช้ antifungal รับประทาน แม้ในขนาดที่พอเหมาะแล้วก็อาจยังไม่สามารถทำให้รอยโรคดีขึ้นเท่าที่ควรได้ ควรพิจารณาให้ de-scaling agents เช่น salicylic solution หมักผมด้วยเพื่อช่วย remove crusts และต้องป้องกันการแพร่กระจายไปยังสมาชิกครอบครัว และเพื่อนเด็กนักเรียนด้วย

รายที่ 2

ผู้ป่วยชายอายุ 45 ปี มีโรคประจำตัว คือ end–stage renal disease ไม่ทราบ underlying ที่แน่นอน กำลังรอการผ่าตัดเปลี่ยนไต ซักประวัติเพิ่มเติมได้ว่ามีอาการปวดข้อเฉียบพลันแบบ monoarticular arthritis เป็นระยะๆ มานานกว่า 10 ปี

การตรวจร่างกายทางผิวหนังพบก้อนแข็งกดเจ็บเล็กน้อย บริเวณข้อศอก (รูปที่ 1) นิ้วมือ (รูปที่ 2) และใบหู



รูปที่ 1

รูปที่ 2

เฉลยรายที่ 2

Dermal/subcutaneous nodules ที่ไม่มีการอักเสบหรือมีการอักเสบน้อยๆ นั้นมักมีสาเหตุมาจากการ deposit ของสารหรือ structures ต่างๆ เช่น calcium (calcinosis cutis), mucin หรือเป็น bony structure (osteoma cutis) หากมีการ deposit ในเนื้อเยื่อที่ลึกลงไป เช่น tendons ก็ยังสามารถตรวจพบทางผิวหนังได้ด้วยเช่นในกรณีของ tendinous xanthomas การวินิจฉัยแน่นอน ต้องอาศัย imaging study เช่น ในกรณีของ calcinosis cutis, osteoma cutis ร่วมกับการตรวจทาง histopathology

Gouty tophus เป็นรอยโรคที่เกิดจากการ deposit ของ urate crystals มักเกิดในผู้ป่วยที่มีโรค gout มาเป็นเวลาหลายปี ตำแหน่งที่พบบ่อย คือ เหนือข้อและ helix ของหู ตัวก้อนเองมักมีลักษณะแข็ง (firm ถึง hard) อาจมีสีผิวหนังออกเหลืองจนถึงแดงน้อยๆ ได้ อาจเห็นเป็นก้อนเดียวหรือเป็นก้อนตะปุ่มตะป่ำ (multilobutated) ก็ได้และบางกรณีตัวก้อนอาจแตกเป็นแผลและ drain ของเหลวใส หรือข้นออกมาได้

CME credit

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

นายแพทย์ชุษณา สวนกระต่าย
วารสารจุฬาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
กรุงเทพฯ 10330

โดยกรอกชื่อที่อยู่ และเลขที่ใบประกอบวิชาชีพเวชกรรม ภาควิชาอายุรศาสตร์ จะได้บันทึกเครดิตให้ท่านโดยสามารถตรวจสอบข้อมูลข่าวสารจากศูนย์การศึกษาต่อเนื่อง **http://www.ccme.or.th** หรือ (02) 9386794 ต่อ 13

คำถามชุดที่ 1

1. จากการศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไตในผู้ป่วยโรคไตอักเสบลูปัสที่ได้รับการรักษาด้วยมัยโคฟีโนเลตโมเฟติล ข้อใด**ไม่ถูกต้อง**
   A. ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย cyclophosphamide มาก่อน
   B. ส่วนใหญ่เป็น ISN classes IV–V
   C. ส่วนน้อยของผู้ป่วยมี nephrotic proteinuria
   D. ค่า activity index ที่เริ่มการศึกษา 8.56±5.64
   E. ค่า chronicity index ที่เริ่มการศึกษา 2.63±1.98
2. จากการศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไตในผู้ป่วยโรคไตอักเสบลูปัสที่ได้รับการรักษาด้วยมัยโคฟีโนเลตโมเฟติล ข้อใดถูกต้อง
   A. กลุ่มที่ได้รับการเจาะไตที่ 6 เดือนของการรักษาโดยไม่คำนึงถึงลักษณะคลินิกพบ activity index ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
   B. กลุ่มที่ได้รับการเจาะไตขณะมี proteinuric flare พบ activity index เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
   C. กลุ่มที่ได้รับการเจาะไตขณะมี nephritic flare พบ activity index เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
   D. กลุ่มที่ได้รับการเจาะไตที่ 6 เดือนของการรักษาโดยไม่คำนึงถึงลักษณะคลินิกพบ chronicity index ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
   E. กลุ่มที่ได้รับการเจาะไตขณะมี proteinuric flare พบ chronicity index เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

3. จากการศึกษาอัตราตายของผู้ป่วยโรคหืดที่เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2543-2553 ในปีใดที่ผู้ป่วยเสียชีวิตมากที่สุด
   A. 2543
   B. 2544
   C. 2546
   D. 2549
   E. 2551
4. จากการศึกษาอัตราตายของผู้ป่วยโรคหืดที่เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2543-2553 สาเหตุใดเป็นเหตุกระตุ้นที่พบบ่อยสุดให้มี asthma exacerbation
   A. URI
   B. Pneumonia
   C. UTI
   D. CMF
   E. ขาดยา
5. จากคอลัมน์ "Journal club" ข้อใดถูกต้อง
   A. มีการให้ค่าสัดส่วนผู้ป่วย drop-out ในทั้ง 2 กลุ่มการศึกษา
   B. การวิเคราะห์ข้อมูลในการศึกษาเป็นแบบ "multiple analysis" ควรใช้ค่า p-value <0.0025 สำหรับความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
   C. ไม่มีการวัด compliance ของการรับประทานยาในทั้ง 2 กลุ่มการศึกษา
   D. มีการสุ่ม (randomization) โดยใช้ computer-based แต่ไม่มีการให้ minimized randomization เพื่อช่วยในการสุ่มให้ตัวแปรที่สำคัญต่างๆ อยู่ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ใกล้เคียงกัน
   E. ผลการศึกษามีค่า total major vascular events rate ไม่ใกล้เคียงกับจำนวนที่นำมาใช้ในการคำนวณขนาดตัวอย่าง
6. ข้อใดจำเพาะต่อ embolic phenomenon มากที่สุด
   A. Osler's node
   B. Roth's spot
   C. Janeway lesion
   D. Splinter hemorrhage
   E. Conjunctival petechial rash
7. ข้อใดไม่อยู่ใน classification ของ interstitial lung disease
   A. Non-specific interstitial pneumonia (NSIP)
   B. Lymphocytic interstitial pneumonia (LIP)
   C. Diffuse alveolar damage (DAD)
   D. Unusual interstitial pneumonia (UIP)
   E. Desquamative interstitial pneumonia (DIP)

8. ความผิดปกติของการนำไฟฟ้าที่พบใน EKG ข้อใดต่อไปนี้ มีโอกาสเกิดจาก trifasicular block

A. Alternating bundle branch block

B. Right bundle branch block (RBBB) + left anterior fascicular block + first-degree AV block

C. LBBB + Wenckebach AV block pattern

D. RBBB + Mobitz type I second-degree AV block

E. A และ B ถูก

F. A, B และ C ถูก

G. ถูกทุกข้อ

9. การเปลี่ยนแปลง ST-T segment ใดใน EKG ที่มีลักษณะ left bundle branch block ที่ทำให้สงสัยว่ามี myocardial infarction ร่วมด้วย

A. ST elevation มากกว่า 5 มิลลิเมตร ใน lead V1

B. ST elevation 1 มิลลิเมตร ใน lead V6

C. ST depression 1 มิลลิเมตร ใน lead V1

D. Q wave ใน lead V6

E. ถูกทุกข้อ

10. ข้อใด**ไม่ใช่**สาเหตุของ dermal/subcutaneous modules ที่**ไม่มี**การอักเสบ

A. Calcinosis cutis

B. Miliaria rubra

C. Osteoma cutis

D. Carcinoma cutis

E. Gouty toptius

ตอบคำถามวารสารจุฬาอายุรศาสตร์ ปีที่ 24 ฉบับที่ 3 ก.ค. - ก.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
	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

(เขียนเครื่องหมาย X ในคำตอบที่ถูกต้อง)

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

การสัมภาษณ์ประวัติและตรวจร่างกาย
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

กรุณาจ่ายเป็นเช็คส่วนตัวในนาม วารสารจุฬาอายุรศาสตร์ (เช็คต่างจังหวัด เพิ่ม 10 บาท ต่อ 1 เช็ค) หรือธนาณัติ หรือตั๋วแลกเงิน สั่งจ่าย **ปณ.จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย** ในนาม **นพ.ชุษณา สวนกระต่าย**

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

<u>สถานภาพสมาชิก</u>

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

หมายเหตุ

ผู้ใดต้องการสมัครเป็นสมาชิกวารสารจุฬาอายุรศาสตร์ จะต้องเสียค่าสมัครเป็นสมาชิก ปีละ 200 บาท (สองร้อยบาทถ้วน) หรือจะบริจาคเงินกรุณาส่งตั๋วแลกเงินไปรษณีย์ หรือ ธนาณัติ สั่งจ่าย ปณ. สั่งจ่าย **ปณ.จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย** ในนาม **นพ.ชุษณา สวนกระต่าย**