

## วัตถุประสงค์

- เพื่อให้ความรู้ทางด้านโรคข้อและรูมาติสซั่มแก่สมาชิก รวมทั้งผู้ที่สนใจทั่วไป
- เพื่อเผยแพร่ข่าวสารและการดำเนินงานของสมาคมฯ
- เพื่อเป็นสื่อกลางในการแสดงและแลกเปลี่ยนความคิดเห็นระหว่างสมาชิก

### คณะกรรมการ

น.พ. กิตติ โตเต็มโชคชัยการ พ.ญ. ไพจิตร อัครนบดี พ.ญ. ทศนีย์ กิตอำนวยพงษ์  
พ.ญ. อัจฉรา กุลวิสุทธิ์ น.พ. สูงชัย อังธารารักษ์

### สำนักงาน

สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย  
ชั้น 9 อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี  
เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310  
โทรศัพท์ 0-2716-6524, 0-2716-6661-4 ต่อ 9002 โทรสาร 0-2716-6525  
e-mail aluvs@diamond.mahidol.ac.th

พิมพ์ที่ บริษัท ซีดีพรีนท์ จำกัด  
15/125 ถนนนวลจันทร์ แขวงคลองกุ่ม เขตบึงกุ่ม กรุงเทพฯ 10240



## สารบัญ

บรรณาธิการแถลง	iii
Calcinosis in Rheumatic Diseases	42
Endothelin Receptor Antagonists in Systemic Rheumatic Disease	59



## บรรณาธิการแถลง

วารสารโรคข้อฉบับนี้เป็นฉบับที่สองสำหรับปี 2551 บทความในฉบับนี้ได้แก่ Calcinosis in Rheumatic Diseases โดย พ.ญ. กุลศิริ ธรรมโชติ และ Endothelin Receptor Antagonists in Systemic Rheumatic Disease โดย พ.ญ. พัลวี วนานุวัธ

สำหรับวารสารโรคข้อในฉบับถัดไป ทางคณะบรรณาธิการจะพยายามจัดให้มีเนื้อหาบทความที่น่าสนใจ ทันสมัย และจะเป็นประโยชน์กับการประกอบวิชาชีพแพทย์มานำเสนอให้แก่สมาชิกและแพทย์ที่สนใจเป็นระยะๆ ต่อไป

สุดท้ายนี้ทางคณะบรรณาธิการวารสารโรคข้อขอกราบอาราธนาสิ่งศักดิ์สิทธิ์ในสากลโลกจงโปรดดลบันดาลให้ประชาชนชาวไทยมีสุขภาพสมบูรณ์แข็งแรงอยู่เย็นเป็นสุขตลอดไปด้วยเทอญ

นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ

## Calcinosis in Rheumatic Diseases

กุลศิริ ธรรมโชติ\*

ไพจิตร อัครนบดี\*\*

พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์หาวิ\*\*\*

สุมาภา ชัยอำนาย\*\*\*\*

Calcinosis หรือ ภาวะหินปูนสะสมผิดปกติในเนื้อเยื่ออ่อน เป็นภาวะที่พบได้ไม่น้อยในโรคทางรูมาติก โดยจะพบบ่อยในกลุ่มโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ได้แก่ โรคหนังแข็ง (systemic sclerosis, SSc) โรคกล้ามเนื้อและผิวหนังอักเสบ (dermatomyositis/polymyositis, DM/PM) และโรคลูปัส (systemic lupus erythematosus, SLE) ซึ่งภาวะนี้มักจะเกิดขึ้นในเนื้อเยื่ออ่อนที่มีพยาธิสภาพจากสาเหตุต่างๆ เช่น การอักเสบ การขาดเลือด การขาดออกซิเจน อาจเกิดขึ้นเป็นบริเวณเฉพาะที่หรือเป็นบริเวณกว้างได้ ส่งผลตามมาทำให้เกิดความเจ็บปวด ขัดขวางการทำงานของข้อทำให้ข้อติดยึดเกิดการอ่อนแรงฝ่อลีบของกล้ามเนื้อ ทำให้ผิวหนังแตกออกเป็นแผลมีการอักเสบติดเชื้อเรื้อรังได้ ในปัจจุบัน การป้องกันและรักษาภาวะนี้ก็ยังไม่มีแนวทางปฏิบัติที่เป็นมาตรฐานชัดเจน งานทบทวนวรรณกรรมฉบับนี้ จึงจัดทำขึ้นเพื่อรวบรวมรายงานการศึกษาเกี่ยวกับการจำแนกชนิด พยาธิกำเนิด ลักษณะทางคลินิก ตลอดจนวิธีการรักษาต่างๆ ที่ได้มีการศึกษาวิจัยมา โดยจะเน้นในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะหินปูนสะสมผิดปกติที่เป็นผลมาจากโรคทางรูมาติก เพื่อเป็นประโยชน์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไป

### คำจำกัดความ

Calcinosis<sup>2</sup> หมายถึง การสะสมหินปูนที่ผิดปกติ (pathological calcification) ในเนื้อเยื่ออ่อน หินปูนเหล่านี้มักเป็นผลึกเกลือแคลเซียมฟอสเฟตซึ่งโดยส่วนใหญ่จะเป็นกลุ่มผลึกเกลือแคลเซียมไฮดรอกซีแอพาทาइट ผลึกเกลืออื่นๆ ที่พบน้อยกว่า ได้แก่ ผลึกเกลือแคลเซียมคาร์บอเนต ภาวะนี้พบได้จากสาเหตุต่างๆ หลายอย่าง อาจแบ่งได้กว้างๆ เป็น 2 กลุ่ม ที่พบบ่อย

---

\*พ.บ. เฟลโลว์ หน่วยรูมาติก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

\*\*พ.บ. พันเอกพิเศษ หน่วยรูมาติก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

\*\*\*พ.บ. ร้อยเอก หน่วยรูมาติก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

\*\*\*\*พ.บ. พันตรี หน่วยรูมาติก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ได้แก่ metastatic calcification ซึ่งเป็นภาวะ calcinosis ที่เป็นผลมาจากการที่มีระดับ ของแคลเซียม และฟอสเฟตในร่างกายสูงผิดปกติเป็นเวลานานๆ และ dystrophic calcification ซึ่งเป็นผลมาจาก ความผิดปกติทางเมตาบอลิกหรือการเสื่อมสลายของเนื้อเยื่อเฉพาะที่โดยไม่มี ความผิดปกติในระดับ ของแคลเซียมและฟอสเฟตโดยรวมในร่างกาย<sup>3</sup>

### การจำแนกชนิดของ soft tissue calcifications

จนถึงปัจจุบัน ยังไม่มีเกณฑ์ในการจำแนกชนิดของการสะสมของหินปูนในเนื้อเยื่ออ่อนที่ใช้ เป็นมาตรฐานเดียวกันอย่างชัดเจน<sup>4-11</sup> บางรายงานอาจแบ่งกว้างๆ ระหว่างกลุ่มที่ไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic) และกลุ่มที่มีความผิดปกติทางเมตาบอลิก (metabolic disorder) ต่อมามีผู้พยายาม นำเสนอการจำแนกกลุ่มย่อยของภาวะนี้หลายแบบ ได้แก่

- ในปี 1975 Greenfeld GB.<sup>4</sup> ได้รายงานครั้งแรกโดยแบ่งภาวะนี้เป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ metastatic calcification, generalized calcinosis และ idiopathic tumoral calcinosis
- ในปี 1985 Black และ Kanat<sup>5</sup> ได้แบ่งภาวะนี้เป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ metastatic calcification, dystrophic calcification และ calcinosis
- ในปี 1999 Marzano และคณะ<sup>6</sup> ได้แบ่งภาวะนี้เป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ dystrophic calcification, idiopathic calcification, tumoral calcinosis และ metastatic calcification
- ในปี 2002 Wilmer และคณะ<sup>7</sup> ได้แบ่งกลุ่มของภาวะนี้เพิ่มอีก 1 กลุ่ม ได้แก่ calciphylaxis
- ในปี 2005 Boulman และคณะ<sup>1</sup> ได้แบ่งภาวะนี้เป็น 5 กลุ่ม ได้แก่ metastatic calcification, dystrophic calcification, tumoral calcinosis, idiopathic calcification และ calciphylaxis

### Metastatic calcification

Metastatic calcification หมายถึงการสะสมของหินปูนในเนื้อเยื่อที่ปกติ โดยเป็นผลมาจากการมีระดับของแคลเซียมและ/หรือฟอสเฟตในเลือดสูงกว่าปกติเป็นเวลานานๆ หินปูนมักจะสะสมอยู่ในผนังของหลอดเลือดแดงและอวัยวะภายใน<sup>5</sup> เช่น ไต ปอด เยื่อบุกระเพาะอาหาร สมอง และตา ส่วนบริเวณผิวหนังก็อาจพบมีการสะสมของหินปูนได้บ้าง ภาวะนี้พบได้ในโรคต่างๆ มากมายดัง แสดงในตารางที่ 1

#### ตารางที่ 1. แสดงสาเหตุของ metastatic calcification<sup>3</sup>

---

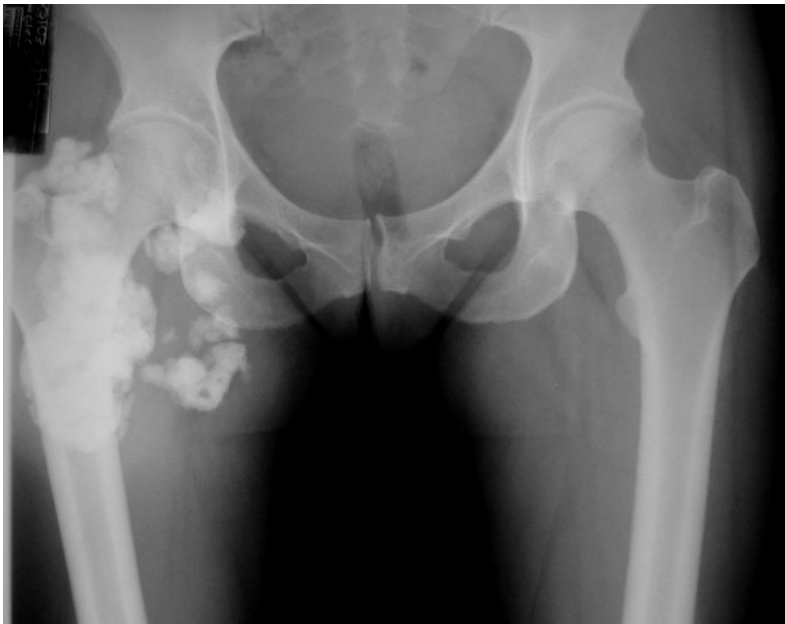
##### Metastatic calcification

- Hyperphosphatemia states
    - Chronic renal failure, hypoparathyroidism, pseudohypoparathyroidism
  - Hypercalcemia states
    - Primary hyperparathyroidism, hypervitaminosis D, Milk-alkali syndrome, neoplasm, sarcoidosis
-

การควบคุมระดับของแคลเซียมและ/หรือฟอสเฟตไม่ให้สูงผิดปกติ จะช่วยป้องกันและรักษาภาวะนี้ได้ เช่น การให้ phosphate binder ในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง หรือการฟอกไตโดยใช้ very low calcium dialysate

### Tumoral calcinosis

Tumoral calcinosis หมายถึง ภาวะที่มีการสะสมของก้อนหินปูนขนาดใหญ่ที่บริเวณรอบข้อขนาดใหญ่ เช่น ข้อสะโพก ข้อไหล่ ข้อเข่า และไม่มีอาการของหินปูนในอวัยวะภายใน โดยก้อนหินปูนนี้จะอยู่ในชั้นใต้ผิวหนังหรือชั้นกล้ามเนื้อ และผิวหนังที่ปกคลุมตำแหน่งจะปกติ (รูปที่ 1)



รูปที่ 1. Tumoral calcinosis ลักษณะเป็นก้อนหินปูนขนาดใหญ่ที่บริเวณรอบข้อสะโพกขวา

Tumoral calcinosis เป็นโรคที่พบน้อยมาก มักพบในผู้ป่วยอายุน้อยที่แข็งแรงดี จนถึงปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุของการเกิดโรคที่ชัดเจน เชื่อว่าพันธุกรรมมีส่วนเกี่ยวข้อง เห็นได้จากการพบความผิดปกตินี้ในพี่น้องครอบครัวเดียวกัน นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยเหล่านี้ส่วนใหญ่จะมีระดับของฟอสเฟตในเลือดสูงด้วย<sup>12</sup> ซึ่งทำให้บางรายงานจัดกลุ่ม tumoral calcinosis ว่าเป็นรูปแบบหนึ่งของ metastatic calcification ซึ่งเชื่อว่าระดับฟอสเฟตที่สูงเป็นผลมาจากความผิดปกติทางพันธุกรรมในขบวนการเมตาบอลิซึมของฟอสเฟต อย่างไรก็ตาม บางรายงานไม่เห็นด้วย เนื่องจากภาวะฟอสเฟตสูงนี้ไม่ได้พบในผู้ป่วยทุกราย

การตรวจทางพยาธิวิทยาพบว่า ภายในก้อนหินปูนขนาดใหญ่เหล่านี้ จะประกอบด้วยถุงน้ำขนาดต่างๆ กันจำนวนมาก ซึ่งผนังของถุงน้ำเหล่านี้จะบุด้วยเนื้อเยื่อพังผืดที่เต็มไปด้วย alkaline

phosphatase (ALP) ภายในแต่ละถุงน้ำจะบรรจุของเหลวสีขาวคล้ายน้ำนม ซึ่งก็คือ สารละลายของ สารประกอบแคลเซียม ได้แก่ แคลเซียมคาร์บอเนตและแคลเซียมฟอสเฟต<sup>13</sup> ส่วนใหญ่ก้อนหินปูน เหล่านี้มักไม่ทำให้เกิดอาการ ยกเว้นก้อนโตมากๆ จนขัดขวางการทำงานของข้อหรือกดเบียด เส้นประสาทได้ การรักษาหลักในปัจจุบัน คือ การผ่าตัดเอาก้อนออก หลังผ่าตัดก็มักไม่พบก้อนโต ขึ้นใหม่อีก นอกจากนี้ยังพบว่า การลดปริมาณฟอสเฟตที่ร่างกายได้รับในแต่ละวันก็มีส่วนช่วยในการ ลดขนาดของก้อนหินปูนเหล่านี้ด้วย<sup>14</sup>

### **Idiopathic calcification**

Idiopathic calcification หมายถึง การสะสมของหินปูนในเนื้อเยื่อปกติและไม่พบความ ผิดปกติในระดับของแคลเซียมและฟอสเฟตในร่างกายของผู้ป่วยด้วย พบในผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่นที่ แข็งแรงดี โดยจะพบเป็นก้อนหินปูนขนาดเล็ก ตั้งแต่ 3-11 มิลลิเมตร สะสมในชั้นใต้ผิวหนังโดยจะ พบเป็นก้อนเดี่ยวๆ หรือหลายก้อนก็ได้<sup>15</sup> มักไม่ทำให้เกิดอาการใดๆ<sup>2</sup> สำหรับสาเหตุของการเกิดโรค ยังไม่ทราบชัดเจน บางรายงานเชื่อว่าก้อนหินปูนเหล่านี้เป็นเนื้องอกของต่อมเหงื่อที่มีหินปูนมา สะสม (calcified sweat gland hamatoma)<sup>16</sup> idiopathic calcification อาจแบ่งออกได้เป็น 4 กลุ่ม<sup>17</sup> ได้แก่

- Subepidermal calcified nodule
- Idiopathic calcification of scrotum
- Progressive osseous heteroplasia
- Milia-like idiopathic calcinosis cutis in Down syndrome

### **Calciophylaxis**

Calciophylaxis หมายถึง ภาวะที่มีการสะสมของหินปูนในผนังชั้นกลางของหลอดเลือดแดง (media) ร่วมกับการเกิดพังผืดในผนังชั้นในของหลอดเลือด (endothelium) ทำให้เกิดการอุดตันของ หลอดเลือดแดง ทำให้ผิวหนังและนิ้วมือนิ้วเท้าขาดเลือด<sup>7</sup> จะพบเป็นผื่นสีม่วงขอบเขตชัดเจน (violaceous plague) มีแผลและเนื้อตายรอบๆ ภาวะนี้จะพบในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่มีระดับของ แคลเซียมและฟอสเฟตในเลือดสูงเป็นเวลานานๆ จากภาวะ secondary hyperparathyroidism การ ควบคุมระดับของแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือดจะช่วยป้องกันและรักษาภาวะนี้ได้ (รูปที่ 2)

### **Dystrophic calcification**

Dystrophic calcification หมายถึง การสะสมของหินปูนในเนื้อเยื่อบางแห่งของร่างกายโดย ที่ระดับของแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือดของผู้ป่วยอยู่ในเกณฑ์ปกติ เชื่อว่าอาจเป็นผลมาจาก ความผิดปกติทางเมตาบอลิซึม หรือ การเสื่อมสลายของเนื้อเยื่อบริเวณนั้นๆ<sup>2</sup> ทำให้เกิดการสะสม ของหินปูนขึ้น โดยก้อนหินปูนอาจสะสมในบริเวณแคบๆ เช่น รอบๆ ข้อ เรียกว่า calcinosis circumscripta หรืออาจสะสมอยู่เป็นบริเวณกว้าง เรียกว่า calcinosis universalis<sup>17</sup> ภาวะนี้พบได้ใน

กลุ่มโรคทางรูมาติกและโรคต่างๆ ดังแสดงในตารางที่ 2 รายงานฉบับนี้จะเน้นในเรื่อง dystrophic calcification ซึ่งเป็นภาวะที่พบบ่อยในโรคทางรูมาติก



รูปที่ 2. Calciophylaxis ลักษณะเป็นหินปูนสะสมในผนังของหลอดเลือดแดงที่บริเวณมือ

ตารางที่ 2. แสดงสาเหตุของ dystrophic calcification<sup>3</sup>

---

#### **Dystrophic calcification**

- Primary connective tissue diseases
    - Scleroderma (diffuse or limited form), dermatomyositis, polymyositis, Ehlers-Danlos syndrome, pseudoxanthoma elasticum
  - Metabolic diseases
    - Gout, diabetes mellitus, alkaptonuria (ochronosis), porphyria cutanea tarda, pseudopseudohypoparathyroidism, Werner's syndrome, progeria, myositis ossificans progressiva
  - Parasite infestation
  - Neurologic injury / paralytic para-articular calcification
-

## พยาธิกำเนิดของ dystrophic calcification

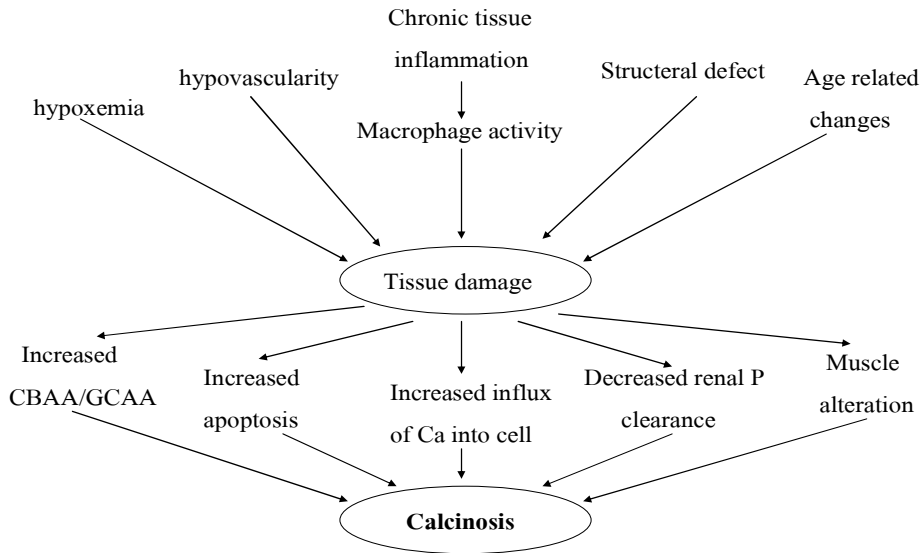
จนถึงปัจจุบัน ยังไม่ทราบกลไกการเกิดหินปูนสะสมที่ชัดเจน แต่เชื่อกันว่าจะเป็นผลมาจากความไม่สมดุลระหว่างตัวยับยั้งการเกิดหินปูนกับตัวกระตุ้นให้เกิดการสะสมของหินปูน ถึงแม้ว่าความเข้มข้นของระดับแคลเซียมและฟอสเฟตในเนื้อเยื่อของคนปกติจะใกล้เคียงกับจุดอิ่มตัวของมัน แต่การเกิดหินปูนสะสมในเนื้อเยื่ออ่อนก็พบได้น้อยมาก ซึ่งช่วยสนับสนุนว่าอาจมีสารบางอย่างที่ยับยั้งการเกิดหินปูนอยู่ในร่างกายคนปกติ อาจอธิบายโดยอาศัยการศึกษาเกี่ยวกับกลไกของการเกิดหินปูนสะสมในกระดูกอ่อน (chondrocalcinosis) ซึ่งพบว่าความผิดปกติทางพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับการสร้างเอนไซม์บางชนิด ได้แก่ inorganic pyrophosphate-generating ectoenzyme PC-1/nucleotide pyrophosphatase phosphodiesterase 1 ทำให้สาร pyrophosphate ที่อยู่นอกเซลล์ซึ่งปกติจะเป็นสารยับยั้งการเกิดหินปูนมีปริมาณลดลง เกิดการเหนี่ยวนำให้เกิดการสะสมหินปูนในเนื้อเยื่อที่ปกติได้<sup>18</sup> นอกจากนี้ความบกพร่องในขบวนการยับยั้งการสะสมของหินปูน การเปลี่ยนแปลงของพยาธิสภาพของเนื้อเยื่อบางอย่างก็มีส่วนกระตุ้นให้เกิดการสะสมของหินปูนง่ายขึ้นได้แก่ การเสื่อมสภาพตามอายุ, อุบัติเหตุเฉพาะที่, และการขาดเลือด การอักเสบของเนื้อเยื่อโดยอาจอธิบายได้จากการที่ผนังเซลล์ถูกทำลาย ทำให้เกิดการรั่วของแคลเซียมจากภายนอกเข้ามาในเซลล์ได้ง่ายขึ้น และจากการที่มีเซลล์ตายทำให้เนื้อเยื่อมีภาวะเป็นกรดมากขึ้นกระตุ้นให้เกิดการสะสมของหินปูนง่ายขึ้น<sup>17</sup>

รายงานการศึกษาเกี่ยวกับการควบคุมสมดุลของแคลเซียมในร่างกายของผู้ป่วย โรค calcinosis cutis พบว่าถึงแม้ในผู้ป่วยเหล่านี้จะมีระดับแคลเซียม ฟอสฟอรัส และ ALP ในเลือดปกติ แต่ผู้ป่วยจะมีการดูดซึมแคลเซียมจากทางเดินอาหารมากกว่าปกติ การศึกษาวิจัยในผู้ป่วยโรค SSc ที่มี calcinosis cutis โดยให้รับประทานอาหารที่มีแคลเซียมต่ำ พบว่าผู้ป่วยเหล่านี้จะมีการละลายแคลเซียมออกจากกระดูกเพิ่มขึ้นและขับแคลเซียมออกทางปัสสาวะน้อยลง โดยปริมาณแคลเซียมรวมทั้งร่างกายจะไม่เปลี่ยนแปลง<sup>19</sup>

รายงานการศึกษาหลายฉบับพบว่า ในผู้ป่วยที่มีหินปูนสะสมในเนื้อเยื่ออ่อนจะมี gamma carboxyglutamic acid (GCGA) ซึ่งเป็น calcium binding amino acid (CBAA) ที่ต้องอาศัย vitamin K ในขบวนการสังเคราะห์ที่มีปริมาณเพิ่มขึ้น ซึ่งตรวจได้จากการวัดปริมาณการขับออกของสารนี้ทางปัสสาวะ<sup>20-23</sup> ในหลายการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยโรคหนังแข็งและโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันอื่นๆ จะมีการกระตุ้นระบบการแข็งตัวของเลือดมากกว่าปกติ ซึ่งอาจเป็นสาเหตุของการสร้าง CBAA กลุ่ม GCGA เพิ่มขึ้น<sup>24-29</sup>

การศึกษาส่วนประกอบของก้อนหินปูนสะสมในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรค DM พบว่าภายในจะมี macrophage, interleukin (IL)-6, IL-1 $\beta$  และ tumor necrotic factor (TNF)- $\alpha$  เพิ่มขึ้น ร่วมกับการพบวาระดับของ IL-1 $\beta$ , IL-1 receptor antagonist, soluble TNF- $\alpha$ , soluble IL-2 receptor และ IL-10 เพิ่มขึ้นในเลือดของผู้ป่วยด้วย แสดงให้เห็นว่า monocyte, macrophage และ B cell มีบทบาทสำคัญในการเกิดหินปูนสะสมในผู้ป่วยเด็กโรค DM<sup>30</sup>





แผนภูมิที่ 1. แสดงพยาธิกำเนิดของ dystrophic calcinosis (ดัดแปลงจาก Boulman N. Semin Arthritis Rheum. 2005;34:805-12)

## อาการแสดงทางคลินิกของภาวะหินปูนสะสมในโรคทางรูมาติกที่พบบ่อย

### Systemic sclerosis (SSc)

เป็นโรคทางเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่พบ calcinosis ได้บ่อยที่สุดในผู้ป่วยผู้ใหญ่ พบได้ทั้งในกลุ่มที่เป็น diffuse SSc และ limited SSc (CREST syndrome) แต่จะพบบ่อยในกลุ่มหลังมากกว่า โดยพบประมาณร้อยละ 25 ของผู้ป่วย<sup>31</sup> ลักษณะทางคลินิกจะพบเป็นก้อนหินปูนขนาดตั้งแต่หลาย มิลลิเมตรไปจนถึงหลายเซนติเมตร โดยส่วนใหญ่จะอยู่ในชั้นผิวหนังและใต้ผิวหนัง (รูปที่ 3) แต่ก็มีรายงานพบที่อวัยวะภายในได้บ้าง พบบ่อยบริเวณแขนมากกว่าขา โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ปลายอุ้งนํ้ามือ, รอบข้อนํ้ามือ, ข้อมือและข้อศอก บริเวณที่มีการกระทบกระแทกบ่อยๆ เช่น บริเวณรอบปุ่มกระดูกตามข้อ (calcinosis circumscripta) มักพบ calcinosis ในผู้ป่วยที่เป็นโรครมาเป็นเวลานานเฉลี่ย 10-12 ปีขึ้นไป<sup>10</sup> ส่วนใหญ่มักไม่ทำให้เกิดอาการ แต่ในบางรายก้อนที่อยู่ตื้นๆ อาจแตกออกทำให้เกิดการอักเสบเป็นแผลเรื้อรังได้<sup>32</sup> หรือบางรายก้อนหินปูนอยู่ที่นิ้วอาจทำให้เกิดความเจ็บปวดจากการกดทับเส้นประสาทได้<sup>33</sup> อย่างไรก็ตามมีรายงานว่าพบก้อนหินปูนขนาดใหญ่ตามข้อคล้ายกับที่พบใน tumoral calcinosis<sup>34</sup> นอกจากนี้ก็ยังสามารถพบภาวะ calcinosis universalis ได้ในผู้ป่วยโรค<sup>35</sup>



รูปที่ 3. Calcinosis cutis (dystrophic calcification) ลักษณะเป็นก้อนหินปูนขนาดเล็กสะสมในชั้นใต้ผิวหนังของผู้ป่วยโรค SSc

ก้อนหินปูนสะสมในอวัยวะภายในแม้ว่าจะพบน้อยมากในผู้ป่วยโรคนี้แต่ก็มีความสำคัญ เพราะอาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่เป็นอันตรายต่อชีวิต เช่น ก้อนหินปูนในช่องข้อของกระดูกต้นคอทำให้เกิดการกดรัดเส้นประสาท (radiculopathy)<sup>36</sup> หรือก้อนหินปูนในช่องเยื่อหุ้มหัวใจในผู้ป่วย CREST ทำให้เกิดภาวะเยื่อหุ้มหัวใจหด (constrictive pericarditis)<sup>37</sup>

#### Polymyositis and dermatomyositis (DM/PM)

Calcinosis พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่เป็นโรค DM/PM โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยเด็ก<sup>38-41</sup> โดยจะพบได้ถึงร้อยละ 44-70 ของผู้ป่วยเด็กเมื่อเทียบกับร้อยละ 20 ในผู้ป่วยผู้ใหญ่<sup>42</sup> โดยพบว่ามี ความสัมพันธ์กับความรุนแรงของอาการทางผิวหนังและกล้ามเนื้อ และการรักษาที่ล่าช้าและไม่ได้ผล ในอดีต<sup>40</sup> ก้อนหินปูนสะสมสามารถพบได้ทั้งในชั้นใต้ผิวหนัง, ชั้นพังผืดหุ้มกล้ามเนื้อและในชั้น กล้ามเนื้อ โดยมักจะพบบริเวณที่มีการกระทบกระแทกบ่อยๆ เช่น ข้อศอก, ข้อเข่า, ข้อไหล่ และกัน มักพบ calcinosis ในช่วง 2-3 ปี หลังจากเริ่มมีอาการของโรค<sup>40</sup> แต่ก็มีรายงานว่าอาจพบได้เร็ว ตั้งแต่ 4 เดือนแรกของโรคและอาจพบได้ในระยะท้ายๆของโรคโดยมีรายงานว่าพบหลังจากเริ่มมี อาการของโรคนานถึง 12 ปีหรือเมื่ออาการทางผิวหนังและกล้ามเนื้อสงบแล้ว<sup>43-45</sup>

ลักษณะทางคลินิกพบได้หลายรูปแบบ<sup>40</sup> ได้แก่ ก้อนหินปูนขนาดเล็กอยู่ตื้นๆ ในชั้นใต้ ผิวหนังตามแขนขา มักไม่ทำให้เกิดอาการ ก้อนหินปูนขนาดใหญ่ในชั้นกล้ามเนื้อและก้อนหินปูน สะสมเป็นบริเวณกว้างในชั้นพังผืดหุ้มกล้ามเนื้อ ซึ่งจะทำให้เกิดความเจ็บปวดและขัดขวางการ

ทำงานของข้อ ทั้งนี้อาจพบก้อนหินปูนสะสมเป็นบริเวณกว้างทั้งในชั้นใต้ผิวหนังและตามชั้นกล้ามเนื้อ ทำให้เกิดลักษณะของ exoskeleton ซึ่งผู้ป่วยในกลุ่มนี้พบว่าการเกิดหินปูนสะสมไม่สัมพันธ์กับการรักษาเหมือนในแบบอื่นๆ ผู้ป่วยเหล่านี้มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีและมักไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษา แต่อย่างไรก็ตามพบว่าถ้าผู้ป่วยมีชีวิตอยู่ได้นานพอ ก้อนหินปูนเหล่านี้จะสามารถละลายหายไป<sup>41</sup>

### **Systemic lupus erythematosus (SLE)**

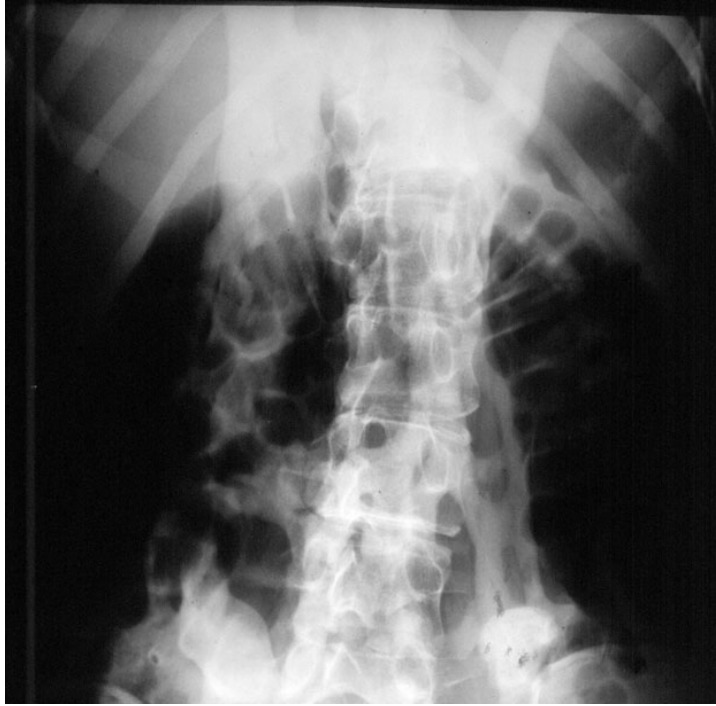
Calcinosis พบได้ไม่บ่อยในโรค SLE เมื่อเทียบกับโรค SSc และโรค DM/PM โดยมักจะพบในระยะท้ายๆของผู้ป่วยที่เป็นโรคนานๆ และมักจะมีโรคที่รุนแรง<sup>46-48</sup> มักจะพบบริเวณกันและตามแขนขาบริเวณใกล้ๆ ข้อ และมักจะอยู่เฉพาะในชั้นผิวหนังหรือไขมันใต้ผิวหนังเป็นบริเวณเล็กๆ<sup>48-51</sup> Okada และคณะ<sup>52</sup> รายงานว่าพบ calcinosis ได้มากถึงร้อยละ 17 ของผู้ป่วยโรค SLE นอกจากนี้ยังมีรายงานพบภาวะหินปูนสะสมในสมองของผู้ป่วยโรค SLE ที่มีอายุมากด้วย<sup>53</sup>

### **Myositis (fibrodysplasia) ossificans progressiva**

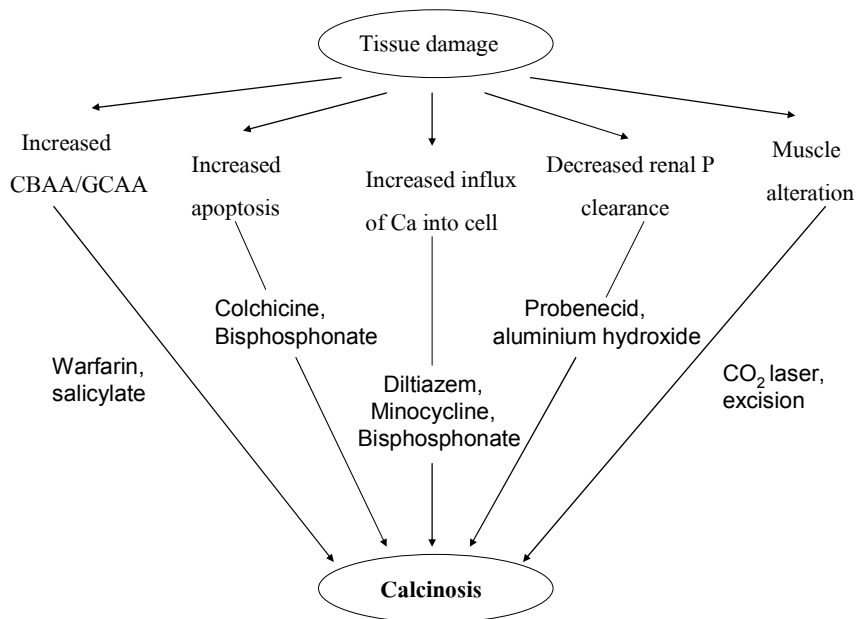
เป็นโรคทางพันธุกรรมที่พบน้อย มีการถ่ายทอดชนิดยีนเด่นแบบไม่สม่ำเสมอ (autosomal dominant trait with irregular penetrance) โดยจะมีหินปูนจับบริเวณเนื้อเยื่อต่างๆ และมีการเกิดกระดูกใหม่ (ossification) ในเนื้อเยื่อพังผืดและกล้ามเนื้อทั่วร่างกาย ความผิดปกติที่อาจพบร่วมด้วย ได้แก่ นิ้วเล็ก (microdactyly) การขาดหายไปของนิ้วหัวแม่มือและนิ้วหัวแม่มือเท้า โรคนี้มักเริ่มมีอาการตั้งแต่อายุน้อย และมักจะเกิดตามหลังการมีการกระทบกระแทกต่อเนื้อเยื่อบริเวณนั้น โดยตำแหน่งที่พบบ่อย ได้แก่ บริเวณคอและกล้ามเนื้อที่หลังโดยมักจะมีการปวดบวมแดงร้อนร่วมด้วย และหลังจากการอักเสบลดลงซึ่งใช้เวลาหลายวัน จะมีก้อนแข็งคล้ายพังผืดเกิดขึ้นและต่อมาจะแข็งตัวขึ้น จนกลายเป็นกระดูกในช่วงเวลาหลายสัปดาห์ต่อมา ส่งผลให้เกิดการผิดรูปร่างอย่างถาวร ต่อมาจะมีการอักเสบและการเกิดกระดูกใหม่ซ้ำอีกทำให้เกิดการทำลายกล้ามเนื้ออย่างต่อเนื่อง นอกจากนี้ยังอาจเกิดหินปูนสะสมที่บริเวณกล้ามเนื้อที่ผนังหน้าอกและหลัง ทำให้การขยายตัวของปอดผิดปกติ (restrictive pulmonary disease)<sup>54</sup> ผู้ป่วยมักเสียชีวิตจากระบบหายใจล้มเหลวหรือการติดเชื้อในปอดและจากการสำลักอาหารเนื่องจากการเกิดหินปูนในกล้ามเนื้อที่เกี่ยวข้องกับการเคี้ยวและการกลืนได้ (รูปที่ 4)

### **การรักษาภาวะ calcinosis**

จนถึงปัจจุบัน ยังไม่มียาหรือวิธีการใดๆ ที่เป็นมาตรฐานชัดเจนในการป้องกันและรักษาภาวะ calcinosis ในปัจจุบันมียาหลายชนิดที่มีการศึกษาวิจัยในผู้ป่วยที่มีภาวะนี้ซึ่งก็ให้ผลการรักษาที่แตกต่างกัน ได้แก่ warfarin, colchicine, probenecid, bisphosphonate, diltiazem, minocycline, aluminium hydroxide และ salicylate นอกจากนี้การผ่าตัดและการใช้ CO<sub>2</sub> laser ก็พบว่ามีประสิทธิภาพที่ดีเช่นกัน ส่วนยาคอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกันที่นิยมใช้รักษาโรคทางรูมาติกกลับไม่มีประโยชน์ในการรักษาภาวะนี้



รูปที่ 4. Myositis (fibrodysplasia) ossifican progressive ลักษณะเป็นหินปูนสะสมในชั้นเนื้อเยื่อพังผืดและชั้นกล้ามเนื้อบริเวณหลังของผู้ป่วย



แผนภูมิที่ 2. แสดงการรักษาตามพยาธิกำเนิดของภาวะ calcinosis (ดัดแปลงจาก Boulman N. Semin Arthritis Rheum. 2005;34:805-12)

## Warfarin

จากความรู้เกี่ยวกับกลไกการเกิดภาวะ calcinosis ที่พบว่าผู้ป่วยเหล่านี้จะมี GCGA ซึ่งเป็น vitamin K dependent CBAA เพิ่มขึ้นในร่างกาย การให้ warfarin ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ vitamin K จึงน่าจะมีประโยชน์ในการรักษาภาวะนี้ มีรายงานการศึกษาหลายรายงานเกี่ยวกับการใช้ warfarin ในการรักษาภาวะ calcinosis ในโรค SSc และโรค DM/PM<sup>19,20,55</sup> รายงานการศึกษาส่วนใหญ่ใช้ warfarin ขนาดต่ำ (1 มิลลิกรัมต่อวัน)<sup>20,55</sup> พบว่าผู้ป่วยบางส่วนมีขนาดของก้อนหินปูนเล็กลงและบางคนไม่มีก้อนหินปูนเกิดขึ้นอีกเลย โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงค่า prothrombin time (PT) และไม่มีภาวะแทรกซ้อนจากการมีเลือดออกง่าย มีการศึกษาบางรายงาน<sup>19</sup> โดยใช้ warfarin ขนาดสูงขึ้น โดยปรับขนาดให้ได้ค่า PT เป็น 2 เท่าของค่าปกติ พบว่ามีกรทับ 4-carboxyl-L-glutamic acid ทางปัสสาวะลดลง แต่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของขนาดก้อนหินปูนและมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งมีภาวะแทรกซ้อนจากการมีเลือดออกง่ายผิดปกติด้วย บางรายงานการศึกษาที่ให้ผลขัดแย้งกัน<sup>56,57</sup> โดยพบว่า warfarin ไม่มีผลในการรักษาก้อนหินปูน อย่างไรก็ตามเป็นที่น่าสังเกตว่าผู้ป่วยเหล่านี้จะมีก้อนหินปูนจำนวนมากและเป็นมานานก่อนการรักษา ซึ่งอาจส่งผลให้การรักษาได้ผลไม่ดีเท่าที่ควร

ผลการศึกษาจากงานวิจัยหลายฉบับ<sup>20,56,57</sup> อาจสรุปได้ว่า warfarin ขนาดต่ำ (1 มิลลิกรัมต่อวัน) น่าจะมีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะ calcinosis โดยปัจจัยสำคัญ 2 ประการที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาได้แก่ ขนาดของก้อนหินปูนและระยะเวลาตั้งแต่มีก้อนหินปูน จนกระทั่งได้รับการรักษา Cukieman และคณะ<sup>57</sup> ได้ตั้งสมมุติฐานไว้ว่า การโตขึ้นของก้อนหินปูนน่าจะสัมพันธ์กับปริมาณ GCCA ในใจกลางของก้อน ซึ่งถ้าก้อนหินปูนมีขนาดใหญ่เต็มไปดด้วยสารประกอบของแคลเซียมที่พอกอยู่รอบก้อน ยา warfarin อาจเข้าไปถึงใจกลางก้อนได้ยากทำให้ไม่ค่อยได้ผลในการรักษา อย่างไรก็ตาม รายงานการศึกษาที่ผ่านมายังมีผู้ป่วยจำนวนน้อย คงต้องรอการศึกษาในผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นเพื่อยืนยันข้อสรุปนี้

## Colchicine

ยา colchicine มีประโยชน์ในการป้องกันและการรักษาภาวะการอักเสบที่เกิดจากผลึกเกลือ CPPD และผลึกเกลือ basic calcium<sup>58,59</sup> จึงมีการตั้งสมมุติฐานว่า ยา colchicine น่าจะมีประโยชน์ในการรักษาการอักเสบที่เกิดจากภาวะหินปูนสะสมได้ รายงานการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยานี้ในผู้ป่วยโรค SSc และโรค DM/PM ที่มีกรอักเสบเป็นแผลจากก้อนหินปูนสะสมพบว่า มีการตอบสนองที่ดีต่อการรักษาด้วย colchicine ขนาด 1 มิลลิกรัมต่อวัน<sup>60,61</sup>

## Probenecid

Probenecid เป็นยากลุ่มซัลฟาที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งการดูดกลับของกรดยูริกที่บริเวณหลอดไตส่วนต้น มีรายงานการศึกษาในผู้ป่วยโรคต่อมพาราไธรอยด์ทำงานต่ำ พบว่า probenecid มีฤทธิ์เพิ่มการขับฟอสเฟตทางปัสสาวะและลดปริมาณฟอสเฟตในเลือดด้วย<sup>62</sup> การศึกษาวิจัยในผู้ป่วยโรค tumoral calcinosis พบว่าปริมาณฟอสเฟตในเลือดมีผลต่อการเกิดภาวะหินปูนสะสม ผู้ป่วยเหล่านี้จะมีระดับฟอสเฟตในเลือดสูงกว่าปกติและมีการดูดซึมกลับของฟอสเฟตที่หลอดไตเพิ่มขึ้น<sup>63</sup> จึงมี

การนำ probenecid มาใช้ในการรักษา calcinosis ในโรคกลุ่มเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน มีรายงานการศึกษาหลายรายงานในผู้ป่วยโรค DM/PM ทั้งในผู้ป่วยเด็กและผู้ป่วยผู้ใหญ่ โดยใช้ probenecid ขนาด 1,500-2,000 มิลลิกรัมต่อวัน<sup>63-67</sup> พบว่าก้อนหินปูนมีขนาดเล็กลง

### **Bisphosphonate**

Bisphosphonate เป็นยาที่มีฤทธิ์ลด calcium turnover จากการลด bone turnover โดยยับยั้งการทำงานของ osteoclast และยังมีผลต่อการทำงานของ macrophage โดยยับยั้งการสร้าง inflammatory cytokine จากการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยที่มี calcinosis จะมีการเพิ่มขึ้นของ bone turnover จึงมีการนำ bisphosphonate มาใช้ในการรักษาในผู้ป่วยโรคนี้ การศึกษาวิจัยในผู้ป่วยโรค SSc และ DM/PM โดยใช้ disodium etidronate พบว่าผลการรักษายังมีข้อขัดแย้งกันในแต่ละรายงาน<sup>68-71</sup> ต่อมาได้มีการศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรค DM โดยการใช้ pamidronate ร่วมกับ diltiazem<sup>72</sup> และการใช้ alendronate<sup>30</sup> ในการรักษา calcinosis พบว่ามีการตอบสนองที่ดีต่อการรักษา จึงเชื่อว่าความแตกต่างในโครงสร้างและคุณสมบัติของ bisphosphonate แต่ละชนิดมีผลต่อกลไกการออกฤทธิ์ของยาในการรักษา calcinosis<sup>73</sup>

### **Diltiazem**

จากความรู้เกี่ยวกับพยาธิกำเนิดของ calcinosis พบว่า โดยปกติปริมาณของแคลเซียมในเซลล์และนอกเซลล์จะมีความเข้มข้นแตกต่างกันถึง 10,000 เท่า แต่ร่างกายสามารถรักษาสมดุลนี้ไว้ได้โดยอาศัยการควบคุมจาก energy dependent calcium pump ที่ cell membrane<sup>74</sup> แต่ในผู้ป่วยที่มี calcinosis จะพบว่ามี การเปลี่ยนแปลงของการทำงานของ pump เหล่านี้ ทำให้เกิดการรั่วของ calcium จากภายนอกเข้าไปในเซลล์ เกิดการสร้างเป็น mineral matrix vesicle และบางส่วนจะสะสมอยู่ใน mitochondria ก่อนแล้วต่อมาจะถูกปล่อยออกจากเซลล์ไปสะสมเป็นก้อนหินปูนในเนื้อเยื่อต่าง<sup>75</sup> ยา diltiazem ซึ่งเป็นยากลุ่ม calcium channel blocker จึงน่าจะมีประโยชน์ในการรักษา calcinosis โดยอาศัยกลไกการยับยั้งการรั่วของ calcium เข้าสู่เซลล์ มีรายงานการศึกษาหลายรายงานถึงการให้ diltiazem ในการรักษา calcinosis ในผู้ป่วยโรค SSc และโรค DM/PM ซึ่งบางรายงานเป็นการสังเกตขนาดของก้อนหินปูนภายหลังการรักษาความดันโลหิตสูงด้วยยา diltiazem ส่วนใหญ่พบว่าได้ผลการรักษาดี<sup>76-79</sup> แต่ก็มีบางรายงานที่ให้ผลขัดแย้งกัน<sup>80</sup> ขนาดยาที่ใช้แตกต่างกันในแต่ละรายงานตั้งแต่ 120-480 มิลลิกรัมต่อวัน รายงานการศึกษานับหนึ่งพบว่าถึงแม้ verapamil จะเป็นยากลุ่ม calcium antagonist เหมือนกับ diltiazem แต่กลับไม่พบว่ามีประโยชน์ในการรักษา calcinosis<sup>78</sup> ผู้วิจัยได้ตั้งสมมุติฐานไว้ว่า ความแตกต่างกันของโครงสร้างของยาแต่ละตัวในกลุ่ม calcium antagonist น่าจะมีผลต่อการรักษา โดยพบว่าในกลุ่มนี้มีเพียง diltiazem เท่านั้นที่มีผลยับยั้ง Na-Ca pump ที่อยู่บน mitochondria<sup>81</sup> นอกจากจะมีการใช้ยา diltiazem ในการรักษา calcinosis ในผู้ป่วยโรค SSc และโรค DM/PM แล้ว ยังมีการศึกษาในผู้ป่วยโรค SLE ที่มี calcifying lupus panniculitis ซึ่งก็พบว่ามีการตอบสนองที่ดีต่อการรักษาด้วย diltiazem และ chloroquine<sup>82</sup>

### **Minocycline**

การศึกษาถึงประสิทธิภาพของยา minocycline ขนาด 50-100 มิลลิกรัมต่อวันในการรักษา calcinosis ในผู้ป่วยโรค SSc พบว่าตอบสนองดีต่อการรักษาโดยเห็นผลได้เร็วตั้งแต่ 1 เดือนแรก ผลข้างเคียง ได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาเจียน และก้อนหินปูนเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาลเงิน เชื่อว่ากลไกการออกฤทธิ์น่าจะเป็นจากการที่ยามีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ matrix metalloproteinase enzyme มีผลต้านการอักเสบ ลดการดูดซึมแคลเซียม และคุณสมบัติในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของยา minocycline เอง<sup>31</sup>

### **Aluminium hydroxide**

การศึกษาการใช้ aluminium hydroxide เพื่อรักษา calcinosis ในผู้ป่วยโรค SSc, DM/PM และ SLE พบว่ามีการตอบสนองที่ดีต่อการรักษาและไม่มีผลข้างเคียง<sup>48,83-87</sup> กลไกการออกฤทธิ์ของยาเชื่อว่าเป็นจากการที่ยามีผลยับยั้งการดูดซึมฟอสเฟต แต่มีข้อควรระวังในการใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง เนื่องจากอาจทำให้ aluminium คั่งค้างอยู่ในร่างกายทำให้เกิด osteomalacia, myopathy และ dementia ได้

### **Salicylate**

รายงานการศึกษาโดยใช้ aspirin ขนาด 80 มิลลิกรัมต่อวันในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรค DM ที่มี calcinosis พบว่ามีการลดลงของการขับ GCGA ทางปัสสาวะ แต่ไม่มีการลดลงของขนาดก้อนหินปูน<sup>23</sup>

### **Intralesional corticosteroid**

รายงานการศึกษาในผู้ป่วยโรค SSc 1 รายที่มี calcinosis พบว่ามีการตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยวิธีนี้ เชื่อว่าน่าจะเป็นจากยามีฤทธิ์ลดการอักเสบที่เป็นผลจากก้อนหินปูนสะสม แต่การรักษาด้วยวิธีนี้มีข้อจำกัด เนื่องจากผู้ป่วยโรค SSc มักจะมีผิวหนังที่บางและฝ่อลีบทำให้ฉีดยาลำบาก และไม่สามารถฉีดซ้ำได้หลายครั้ง<sup>88</sup>

### **การผ่าตัดและการใช้ CO<sub>2</sub> laser**

กรณีก้อนหินปูนขนาดใหญ่ การรักษาด้วยการผ่าตัดเอาก้อนออก ก็เป็นการรักษาแบบ palliative treatment ที่ได้ผลอย่างหนึ่ง ถึงแม้ว่า มักจะมีก้อนหินปูนเกิดซ้ำหลังจากผ่าตัด แต่ส่วนใหญ่มักจะมีขนาดเล็กกว่าเดิม<sup>89</sup> ส่วนการใช้ CO<sub>2</sub> laser นิยมใช้ในกรณีที่ก้อนหินปูนมีขนาดเล็กและอยู่ตื้นๆ โดยรายงานการศึกษาในผู้ป่วยโรค SSc<sup>90</sup> พบว่าได้ผลดี ผลข้างเคียงได้แก่ การติดเชื้อแทรกซ้อน ซึ่งรักษาได้ไม่ยากด้วยยาปฏิชีวนะ ยิ่งไปกว่านั้นยังมีบางรายงานพบว่าไม่มีก้อนหินปูนกลับมาเป็นอีกเลยหลังการ รักษา<sup>91</sup>

### **การรักษาอื่นๆ**

ในปัจจุบันยังมียาอีกหลายชนิดที่มีรายงานว่ามียาประโยชน์ในการรักษาภาวะ calcinosis ได้แก่ anti-TNF, cyclosporine A, และ intravenous immunoglobulin โดยเห็นได้จากกรวิจัยในผู้ป่วยโรค DM/PM ที่มีอาการของโรครุนแรงที่ต้องการรักษา ผลการศึกษาพบว่ายาเหล่านี้มีประสิทธิภาพที่ดีในการควบคุมโรค DM/PM และมีส่วนช่วยเรื่องภาวะหินปูนสะสมด้วย<sup>92-95</sup> อย่างไรก็ตามยาเหล่านี้ยังมีราคาสูงจึงยังไม่แนะนำให้นำมาใช้ก่อนที่จะมีผลการรักษาที่ชัดเจนมากกว่านี้

## สรุป

Calcinosis หรือภาวะหินปูนสะสมผิดปกติในเนื้อเยื่ออ่อน เป็นภาวะที่พบได้ไม่น้อยในโรคทางรูมาติก โดยจะพบบ่อยในกลุ่มโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ได้แก่ โรคหนังแข็ง โรคกล้ามเนื้อและผิวหนังอักเสบ และโรคลูปัสทำให้เกิดความเจ็บปวด ติดเชื้อ และขัดขวางการทำงานของข้อและกล้ามเนื้อได้ ถึงแม้ว่าในปัจจุบันจะมีการศึกษาวิจัยหลายฉบับถึงวิธีการรักษาภาวะนี้ แต่การศึกษาวินิจฉัยส่วนใหญ่ก็ยังมีจำนวนผู้ป่วยที่น้อยและยังไม่มีระเบียบแบบแผนที่เป็นที่ยอมรับกันอย่างกว้างขวาง แนวทางการดูแลผู้ป่วยที่มีภาวะนี้จึงยังไม่มีมาตรฐานที่ชัดเจนจนกว่าจะมีการศึกษาวิจัยที่มีระเบียบแบบแผนหรือมียาใหม่ๆ ที่มีประสิทธิภาพที่ดีกว่านี้ ดังนั้น ในการรักษาผู้ป่วยเหล่านี้จึงควรพิจารณาตามความเหมาะสมเป็นรายๆ ไป โดยพิจารณาจากโรคตั้งเดิมของผู้ป่วย ขนาดและตำแหน่งของก้อนหินปูน ตลอดจนอันตรายของผู้ป่วย

## เอกสารอ้างอิง

1. Boulman N, Slobodin G, Rozenbaum M, Rosner I. Calcinosis in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34(6):805-12
2. ไพจิตต์ อ. โรคข้อจากผลึกเกลือเบสิกแคลเซียมฟอสเฟต; 2548
3. Halverson PB, McCarty DJ, eds. BCP(apatite, octacalcium phosphate, tricalcium phosphate) crystal deposition disease. 15 ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 2005
4. Greenfeld GB. *Radiology of Bone Disease*. 2 ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1975
5. Black AS, Kanat IO. A review of soft tissue calcifications. *J Foot Surg* 1985;24(4):243-50
6. Marzano AV, Kolesnikova LV, Gasparini G, Alessi E. Dystrophic calcinosis cutis in subacute lupus. *Dermatology* 1999;198(1):90-2
7. Wilmer WA, Magro CM. Calciphylaxis: emerging concepts in prevention, diagnosis, and treatment. *Semin Dial* 2002;15(3):172-86
8. Pursley TV, Prince MJ, Chausmer AB, Raimer SS. Cutaneous manifestations of tumoral calcinosis. *Arch Dermatol* 1979;115(9):1100-2
9. Abraham Z, Rozner I, Rozenbaum M. Tumoral calcinosis: report of a case and brief review of the literature. *J Dermatol* 1996;23(8):545-50
10. Raimer S. Calcinosis cutis. *Curr Concepts Skin Dis* 1985;6:9-15
11. Hussmann J, Russell RC, Kucan JO, Khardori R, Steinau HU. Soft-tissue calcifications: differential diagnosis and therapeutic approaches. *Ann Plast Surg* 1995;34(2):138-47
12. Baldursson H, Evans EB, Dodge WF, Jackson WT. Tumoral calcinosis with hyperphosphatemia. A report of a family with incidence in four siblings. *J Bone Joint Surg Am* 1969;51(5):913-25
13. Boskey AL, Vigorita VJ, Sencer O, Stuchin SA, Lane JM. Chemical, microscopic, and ultrastructural characterization of the mineral deposits in tumoral calcinosis. *Clin Orthop Relat Res* 1983(178):258-69
14. Mozaffarian G, Lafferty FW, Pearson OH. Treatment of tumoral calcinosis with phosphorus deprivation. *Ann Intern Med* 1972;77(5):741-5
15. Woods B, Kellaway TD. Cutaneous calculi. Subepidermal calcified nodules. *Br J Dermatol* 1963;75:1-11
16. Shmunis E, Wood MG. Subepidermal calcified nodules. *Arch Dermatol* 1972;105(4):593-7
17. Walsh JS, Fairley JA. Calcifying disorders of the skin. *J Am Acad Dermatol* 1995;33(5 Pt 1):693-706; quiz 7-10
18. Rutsch F, Terkeltaub R. Parallels between arterial and cartilage calcification: what understanding artery calcification can teach us about chondrocalcinosis. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15(3):302-10
19. Kales AN, Phang JM. Dietary calcium perturbations in patients with abnormal calcium deposition. *J Clin Endocrinol Metab* 1970;31(2):204-12
20. Berger RG, Featherstone GL, Raasch RH, McCartney WH, Hadler NM. Treatment of calcinosis universalis with low-dose warfarin. *Am J Med* 1987;83(1):72-6
21. Moore SE, Jump AA, Smiley JD. Effect of warfarin sodium therapy on excretion of 4-carboxy-L-glutamic acid in scleroderma, dermatomyositis, and myositis ossificans progressiva. *Arthritis Rheum* 1986;29(3):344-51



22. Lian JB, Skinner M, Glimcher MJ, Gallop P. The presence of gamma-carboxyglutamic acid in the proteins associated with ectopic calcification. *Biochem Biophys Res Commun* 1976;73(2):349-55
23. Lian JB, Pachman LM, Gundberg CM, Partridge RE, Maryjowski MC. Gamma-carboxyglutamate excretion and calcinosis in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 1982;25(9):1094-100
24. Salyer WR, Salyer DC, Heptinstall RH. Scleroderma and microangiopathic hemolytic anemia. *Ann Intern Med* 1973;78(6):895-7
25. Gratwick GM, Klein R, Sergeant JS, Christian CL. Fibrinogen turnover in progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1978;21(3):343-7
26. Fennell RH, Jr., Reddy CR, Vazquez JJ. Progressive systemic sclerosis and malignant hypertension. Immunohistochemical study of renal lesions. *Arch Pathol* 1961;72:209-15
27. Jarrett PE, Morland M, Browse NL. Treatment of Raynaud's phenomenon by fibrinolytic enhancement. *Br Med J* 1978;2(6136):523-5
28. Sergeant JS, Sherman RL, Al-Mondhiry H. Fibrinogen catabolism in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1976;19(2):195-8
29. Conn DL, McDuffie FC, Kazmier FJ, Schroeter AL, Sun NC. Coagulation abnormalities in rheumatoid disease. *Arthritis Rheum* 1976;19(6):1237-43
30. Mukamel M, Horev G, Mimouni M. New insight into calcinosis of juvenile dermatomyositis: a study of composition and treatment. *J Pediatr* 2001;138(5):763-6
31. Robertson LP, Marshall RW, Hickling P. Treatment of cutaneous calcinosis in limited systemic sclerosis with minocycline. *Ann Rheum Dis* 2003;62(3):267-9
32. Wigley K, Hummer, LK. Clinical feature of systemic sclerosis. . Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al, *Rheumatology* 3rd ed, Edinburgh, London, New York, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto Mosby 2003:1463-79
33. Polio JL, Stern PJ. Digital nerve calcification in CREST syndrome. *J Hand Surg [Am]* 1989;14(2 Pt 1):201-3
34. Marie I, Duparc F, Janvresse A, Levesque H, Courtois H. Tumoral calcinosis in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(2):269
35. Velayos EE, Masi AT, Stevens MB, Shulman LE. The 'CREST' syndrome. Comparison with systemic sclerosis (scleroderma). *Arch Intern Med* 1979;139(11):1240-4
36. Schweitzer ME, Cervilla V, Manaster BJ, et al. Cervical paraspinal calcification in collagen vascular diseases. *AJR Am J Roentgenol* 1991;157(3):523-5
37. Panchal P, Adams E, Hsieh A. Calcific constructive pericarditis: a rare complication of CREST syndrome. *Arthritis Rheum* 1996;39(2):347-50
38. Harel L, Harel G, Korenreich L, Straussberg R, Amir J. Treatment of calcinosis in juvenile dermatomyositis with probenecid: the role of phosphorus metabolism in the development of calcifications. *J Rheumatol* 2001;28(5):1129-32
39. Oddis C, Medsger, TA. Inflammatory muscle disease:clinical features. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al, *Rheumatology* 3rd ed, Edinburgh, London, New York, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto Mosby 2003:1537-54
40. Blane CE, White SJ, Braunstein EM, Bowyer SL, Sullivan DB. Patterns of calcification in childhood dermatomyositis. *AJR Am J Roentgenol* 1984;142(2):397-400
41. Miller M. Clinical manifestation and diagnosis of juvenile dermatomyositis and polymyositis. Available at : [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) 2004
42. Cook CD, Rosen FS, Banker BQ. Dermatomyositis and Focal Scleroderma. *Pediatr Clin North Am* 1963;10:979-1016
43. Muller SA, Winkelmann RK, Brunsting LA. Calcinosis in dermatomyositis; observations on course of disease in children and adults. *AMA Arch Derm* 1959;79(6):669-73
44. Steiner RM, Glassman L, Schwartz MW, Vanace P. The radiological findings in dermatomyositis of childhood. *Radiology* 1974;111(2):385-93
45. Sewell J, Liyanage, B, Ansell, BM. Calcinosis in juvenile dermatomyositis. *Skeletal Radiol* 1978;3:137.
46. Quismorio FP, Dubois EL, Chandor SB. Soft-tissue calcification in systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1975;111(3):352-6
47. Bundin JA, Feldman J. Soft tissue calcifications in systemic lupus erythematosus. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1975;124(3):358-64
48. Park YM, Lee SJ, Kang H, Cho SH. Large subcutaneous calcification in systemic lupus erythematosus: treatment with oral aluminum hydroxide administration followed by surgical excision. *J Korean Med Sci* 1999;14(5):589-92
49. Kabir DI, Malkinson FD. Lupus erythematosus and calcinosis cutis. *Arch Dermatol* 1969;100(1):17-22

50. Rothe MJ, Grant-Kels JM, Rothfield NF. Extensive calcinosis cutis with systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1990;126(8):1060-3
51. Sugimoto H, Hyodoh K, Kikuno M, Furuse M. Periarticular calcification in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999;26(3):574-9
52. Okada J, Nomura M, Shirataka M, Kondo H. Prevalence of soft tissue calcifications in patients with SLE and effects of alfacalcidol. *Lupus* 1999;8(6):456-61
53. Raymond AA, Zariah AA, Samad SA, Chin CN, Kong NC. Brain calcification in patients with cerebral lupus. *Lupus* 1996;5(2):123-8
54. Buhain WJ, Rammohan G, Berger HW. Pulmonary function in myositis ossificans progressiva. *Am Rev Respir Dis* 1974;110(3):333-7
55. Berger R, Hadler, NM. Treatment of calcinosis universalis secondary to dermatomyositis or scleroderma with low dose warfarin (abstract). *Arthritis Rheum* 1983; (suppl) 26:S11
56. Lassoued K, Saiag P, Anglade MC, Roujeau JC, Touraine RL. Failure of warfarin in treatment of calcinosis universalis. *Am J Med* 1988;84(4):795-6
57. Yoshida S, Torikai K. The effects of warfarin on calcinosis in a patient with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1993;20(7):1233-5
58. Becker M. Clinical manifestations; diagnosis; and treatment of calcium pyrophosphate crystal deposition disease. Available at : [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) 2004
59. Spilberg I, McLain D, Simchowitz L, Berney S. Colchicine and pseudogout. *Arthritis Rheum* 1980;23(9):1062-3
60. Fuchs D, Fruchter L, Fishel B, Holtzman M, Yaron M. Colchicine suppression of local inflammation due to calcinosis in dermatomyositis and progressive systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 1986;5(4):527-30
61. Vereecken P, Stallenberg B, Tas S, de Dobbeleer G, Heenen M. Ulcerated dystrophic calcinosis cutis secondary to localised linear scleroderma. *Int J Clin Pract* 1998;52(8):593-4
62. Pascale L, Dubin, A, Hoffman, WS. *Metabolism : Clinical and experimental.* 1954;3:462
63. Dent CE, Stamp TC. Treatment of calcinosis circumscripta with probenecid. *Br Med J* 1972;1(5794):216-8
64. Meyers D. Treatment of calcinosis circumscripta and Raynaud's phenomenon. *Med J Aust* 1976;2(12):457
65. Skuterud E, Sydnes OA, Haavik TK. Calcinosis in dermatomyositis treated with probenecid. *Scand J Rheumatol* 1981;10(2):92-4
66. Ansell BM. Management of polymyositis and dermatomyositis. *Clin Rheum Dis* 1984;10(1):205-13
67. Eddy MC, Leelawattana R, McAlister WH, Whyte MP. Calcinosis universalis complicating juvenile dermatomyositis: resolution during probenecid therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(11):3536-42
68. Murphy E, Freaney, R, Bresnihan, B, McKenna, M, Fitzgerald, O. Evidence of increased bone turnover in patients with dystrophic calcification. *Arthritis Rheum (suppl)* 1996;39:97
69. Rabens SF, Bethune JE. Disodium etidronate therapy for dystrophic cutaneous calcification. *Arch Dermatol* 1975;111(3):357-61
70. Metzger AL, Singer FR, Bluestone R, Pearson CM. Failure of disodium etidronate in calcinosis due to dermatomyositis and scleroderma. *N Engl J Med* 1974;291(24):1294-6
71. Saunders RL, Jr. Appearance of a gastric ulcer during diphosphonate therapy in a woman with CRST syndrome. *South Med J* 1977;70(11):1327-9
72. Oliveri MB, Palermo R, Mautalen C, Hubscher O. Regression of calcinosis during diltiazem treatment in juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol* 1996;23(12):2152-5
73. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998;19(1):80-100
74. Blaustein MP. The interrelationship between sodium and calcium fluxes across cell membranes. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1974;70:33-82
75. Anderson HC. Calcific diseases. A concept. *Arch Pathol Lab Med* 1983;107(7):341-8
76. Dolan AL, Kassimos D, Gibson T, Kingsley GH. Diltiazem induces remission of calcinosis in scleroderma. *Br J Rheumatol* 1995;34(6):576-8
77. Farah MJ, Palmieri GM, Sebes JI, Cremer MA, Massie JD, Pinals RS. The effect of diltiazem on calcinosis in a patient with the CREST syndrome. *Arthritis Rheum* 1990;33(8):1287-93
78. Palmieri GM, Sebes JI, Aelion JA, et al. Treatment of calcinosis with diltiazem. *Arthritis Rheum* 1995;38(11):1646-54
79. Vinen CS, Patel S, Bruckner FE. Regression of calcinosis associated with adult dermatomyositis following diltiazem therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(3):333-4

80. Vayssairat M, Hidouche D, Abdoucheli-Baudot N, Gaitz JP. Clinical significance of subcutaneous calcinosis in patients with systemic sclerosis. Does diltiazem induce its regression? *Ann Rheum Dis* 1998;57(4):252-4
81. Schwartz A. Molecular studies of the calcium antagonist binding site on calcium channels. *Am J Cardiol* 1994;73(6):12B-4B
82. Morgan KW, Callen JP. Calcifying lupus panniculitis in a patient with subacute cutaneous lupus erythematosus: response to diltiazem and chloroquine. *J Rheumatol* 2001;28(9):2129-32
83. Wang WJ, Lo WL, Wong CK. Calcinosis cutis in juvenile dermatomyositis: remarkable response to aluminum hydroxide therapy. *Arch Dermatol* 1988;124(11):1721-2
84. Aihara Y, Mori M, Ibe M, et al. [A case of juvenile dermatomyositis with calcinosis universalis--remarkable improvement with aluminum hydroxide therapy]. *Ryumachi* 1994;34(5):879-84
85. Wanankul S, Pongprasit P, Wattanakrai P. Calcinosis cutis presenting years before other clinical manifestations of juvenile dermatomyositis: report of two cases. *Australas J Dermatol* 1997;38(4):202-5
86. Hudson PM, Jones PE, Robinson TW, Dent CE. Extensive calcinosis with minimal scleroderma: treatment of ectopic calcification with aluminum hydroxide. *Proc R Soc Med* 1974;67(11):1166-8
87. Nakagawa T, Takaiwa T. Calcinosis cutis in juvenile dermatomyositis responsive to aluminum hydroxide treatment. *J Dermatol* 1993;20(9):558-60
88. Hazen PG, Walker AE, Carney JF, Stewart JJ. Cutaneous calcinosis of scleroderma. Successful treatment with intralesional adrenal steroids. *Arch Dermatol* 1982;118(5):366-7
89. Neumeister M, Murray, K. Calcinosis of the hand in scleroderma : a case report. *Can J Plast Surg* 1999;7:241-4
90. Bottomley WW, Goodfield MJ, Sheehan-Dare RA. Digital calcification in systemic sclerosis: effective treatment with good tissue preservation using the carbon dioxide laser. *Br J Dermatol* 1996;135(2):302-4
91. Chamberlain AJ, Walker NP. Successful palliation and significant remission of cutaneous calcinosis in CREST syndrome with carbon dioxide laser. *Dermatol Surg* 2003;29(9):968-70
92. Reed AM, Lopez M. Juvenile dermatomyositis: recognition and treatment. *Paediatr Drugs* 2002;4(5):315-21
93. Hachulla E. [Dermatomyositis and polymyositis: clinical aspects and treatment]. *Ann Med Interne (Paris)* 2001;152(7):455-64
94. Maillard S. The treatment of persistent severe idiopathic inflammatory (IIM) with anti-TNF therapy (abstract). *Ann Rheum Dis* 2001;60(suppl I) abstr 770
95. Maillard S. The treatment of persistent severe idiopathic inflammatory myositis with anti-TNF therapy (abstract). *Ann Rheum Dis* 2002;61(suppl I):abstr 0286

**13<sup>th</sup> Congress of the Asia Pacific League of  
Associations for Rheumatology**

**September 23-27, 2008**

**Pacifico Yokohama, Japan**

**APLAR2008 Secretariat**

c/o Japan Convention Services, Inc.

Kasumigaseki Daido Seimei Bldg. 18F

1-4-2 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0013, Japan

TEL: +81-3-3508-1214

FAX: +81-3-3508-1302

E-mail: [aplar2008@convention.jp](mailto:aplar2008@convention.jp)

<http://www.aplar2008.com>

## **Endothelin Receptor Antagonists in Systemic Rheumatic Disease**

พัชวี วนานุวัธ\*

ปารวี สุวรรณาลัย\*\*

### **บทนำ**

ในปี ค.ศ. 1988 Yanagisawa และคณะ<sup>1</sup> ได้มีการค้นพบ endothelin ซึ่งเป็นสารประกอบโปรตีนที่สร้างจาก endothelial cell (endothelium-derived peptide) และเป็นสารที่จำเป็นต่อร่างกาย โดยมีหน้าที่ควบคุมการทำงานของหลอดเลือด (vasoconstrictor and vasodilator effects) และยังมีส่วนในการควบคุมระบบอื่นๆ เช่น cardiovascular homeostasis, salt and water and acid-base balance in the kidney, respiratory development and homeostasis เป็นต้น<sup>2-5</sup>

จากการทดลองในสัตว์และในมนุษย์เชื่อว่า ภาวะที่มีระดับ endothelin สูงผิดปกติ เป็นสาเหตุส่วนหนึ่งในการเกิดโรคต่างๆ เช่น ที่หลอดเลือดจะมีส่วนในการเกิด hypertension, atherosclerosis, vasospasm after subarachnoid hemorrhage สำหรับที่หัวใจจะส่งผลให้มี cardiac hypertrophy and remodeling in congestive heart failure รวมถึงมีส่วนร่วมในการเกิดไตวายทั้งเฉียบพลันและเรื้อรัง และที่สำคัญคือเป็นสาเหตุส่วนหนึ่งในการเกิด pulmonary artery hypertension ( PAH ) เป็นต้น<sup>2,6</sup>

นอกจากนี้ยังพบว่าในผู้ป่วยโรครูมาติคบางชนิดมีระดับ endothelin ในเลือดสูงผิดปกติ โดยเฉพาะโรคที่มีความผิดปกติของหลอดเลือดร่วมกับตัว เช่น ผู้ป่วยโรคหนังแข็ง (scleroderma) ภาวะ Raynaud's phenomenon (RP), SLE, Buerger's disease, Takayasu's arteritis เป็นต้น<sup>3-4, 7-8</sup>

เนื่องจากความรู้ความเข้าใจในพยาธิสภาพกำเนิดของโรครูมาติคต่างๆ ในปัจจุบันมีเพิ่มขึ้น แต่ก็ยังคงมีบางโรคที่ยังไม่ทราบแน่ชัด เช่น โรคหนังแข็ง ประเด็นที่สำคัญกว่านั้นคือโรคหนังแข็งนี้เป็นโรคที่พบได้ไม่น้อยแต่ยังไม่มียารักษาที่ดีพอ และการรักษาส่วนใหญ่อาศัยแนวทางจากโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันอักเสบอื่นๆ ดังนั้นการค้นพบ Endothelin (ET) อาจนำไปสู่การรักษาใหม่ๆ ของโรคหนังแข็ง และในเวลาต่อมาก็ได้มีการคิดค้นพัฒนา Endothelin Receptor Antagonists (ERAs)ซึ่งปัจจุบันนี้ ถือเป็นยามาตรฐานที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะความดันของหลอดเลือดในปอดสูง

---

\*พ.บ. เฟลโลว์ หน่วยภูมิแพ้ อิมมูโนวิทยา และโรคข้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์  
โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

\*\*พ.บ. อาจารย์ หน่วยภูมิแพ้ อิมมูโนวิทยา และโรคข้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์  
โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

เนื่องจากได้รับการรับรองจากหลายสถาบันในการใช้รักษา Idiopathic PAH รวมถึง PAH associated to connective tissue disease และกำลังอยู่ในระหว่างการศึกษาดลองเพื่อ นำมาใช้รักษาในแง่มุมมองอื่นๆ อีกด้วย

แม้ว่าในปัจจุบันนี้ ยากลุ่ม ERAs นี้จะมีราคาแพง แต่ก็ให้ผลดี และคุ้มค่าถ้าใช้ตามข้อบ่งชี้ ถ้าเรารู้จักและเข้าใจในกลไกการทำงานของ ET และ ERAs รวมถึงทราบผลข้างเคียงของยา ERAs ก็จะทำให้สามารถดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยานี้อย่างเข้าใจและเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนจากยาได้อย่างเหมาะสม

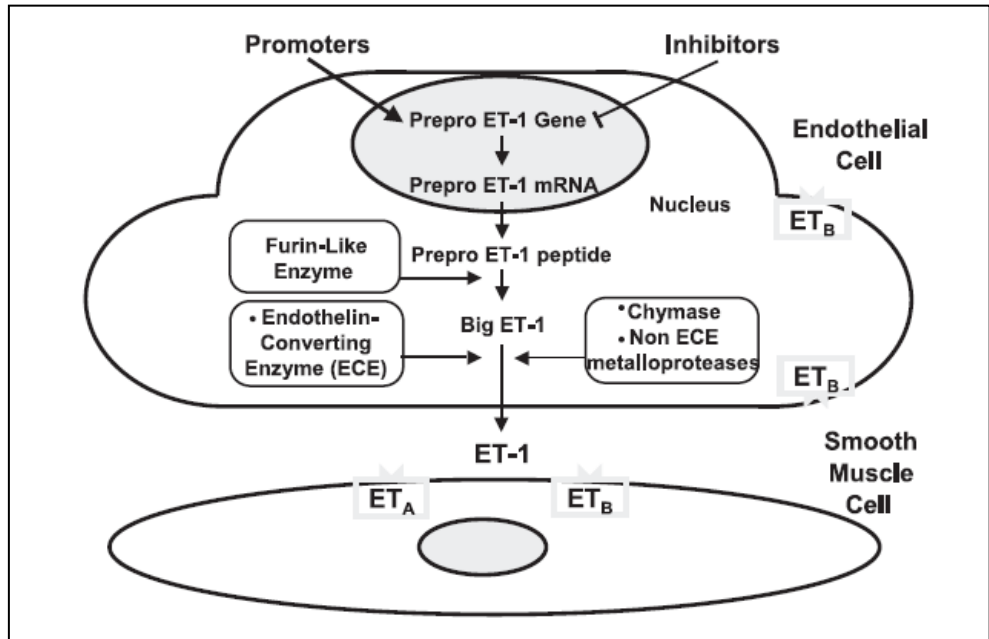
### Endothelin-1 (ET-1)<sup>3-4</sup>

endothelin หรือ endothelium-derived peptide นี้ เท่าที่พบในปัจจุบันพบว่ามี 3 isoforms แต่สำหรับในมนุษย์แล้ว ET-1 ถือเป็น isoform ที่สำคัญและมีบทบาทมากที่สุด ดังนั้นในที่นี้จะขอกกล่าวถึง ET-1 เป็นหลัก

แหล่งที่สร้าง ET-1 นั้น แม้ว่า endothelium จะเป็นเซลล์หลักที่สร้าง ET-1 แต่พบว่าเซลล์อื่นก็สามารถสร้างได้ ได้แก่ leukocytes, macrophages, smooth muscle cells, cardiomyocytes และ mesangial cells และเซลล์ต่างๆ นี้ไม่ได้มี ET-1 กักเก็บไว้ในเซลล์ แต่จะสร้าง ET-1 เมื่อถูกกระตุ้นเท่านั้น ตัวอย่างเช่นเมื่อมีตัวกระตุ้นที่เหมาะสม (ตารางที่ 1) endothelial cell จะส่งสัญญาณไปที่ nucleus ของเซลล์ ทำให้เกิด transcription ของยีน ET-1 และสร้าง ET-1 ออกมาสู่กระแสเลือดอย่างรวดเร็วภายในไม่กี่นาที (รูปที่ 1) เมื่อ ET-1 ออกสู่กระแสเลือดก็จะตรงไปจับยังตัวรับจำเพาะ ( Endothelin receptors) ที่อวัยวะเป้าหมายภายในเวลารวดเร็วเช่นกัน ลักษณะการทำงานเช่นนี้จึงทำให้ ET-1 มีบทบาทคล้ายกับเป็น local hormone (paracrine action) นั้นเองระยะเวลาครึ่งชีวิตของ ET-1 ในกระแสเลือดก็เพียงแค่ 15-20 นาที ดังนั้นโดยทั่วไปจะตรวจพบความเข้มข้นของ ET-1 ในกระแสเลือดต่ำมากเพียง 1-2 pg/ml

#### ตารางที่ 1. Stimuli that can promote or inhibit the expression of pre-pro ET-1 gene

Stimuli that can promote or inhibit the expression of pre-pro ET-1 gene	
Promoters	Inhibitors
Hypoxia	Nitric oxide
Ischemia	Prostacyclin
Shear stress	Atrial natriuretic peptides
Pulsatile stretch	Estrogens
pH	
Angiotensin II	
Vasopressin	
Catecholamines	
Insulin	
LDL (oxidized), HDL	
Cytokines	
Growth factors	
Adhesion molecules	
Thrombin	



รูปที่ 1. Schematic representation of vascular endothelial system.

ET-1 = endothelin-1, ET<sub>A</sub> = endothelin-1 receptor A, ET<sub>B</sub> = endothelin-1 receptor B

### Endothelin receptors (ETR)

เมื่อ ET-1 ถูกปล่อยออกจากเซลล์ก็จะไปจับที่ ET-1 receptor (ETR) โดย ETR มี 2 ชนิด คือ ET-1A และ ET-1B ซึ่งในปัจจุบันนี้พบว่า มี ETR ที่อวัยวะต่างๆ เช่น หลอดเลือด ปอด หัวใจ ไต และสมอง โดยผลลัพ์ของ ET-1 ต่ออวัยวะต่างๆ ก็ต่างกันไป<sup>2</sup> (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2. Proposed in vivo functions of Endothelin system

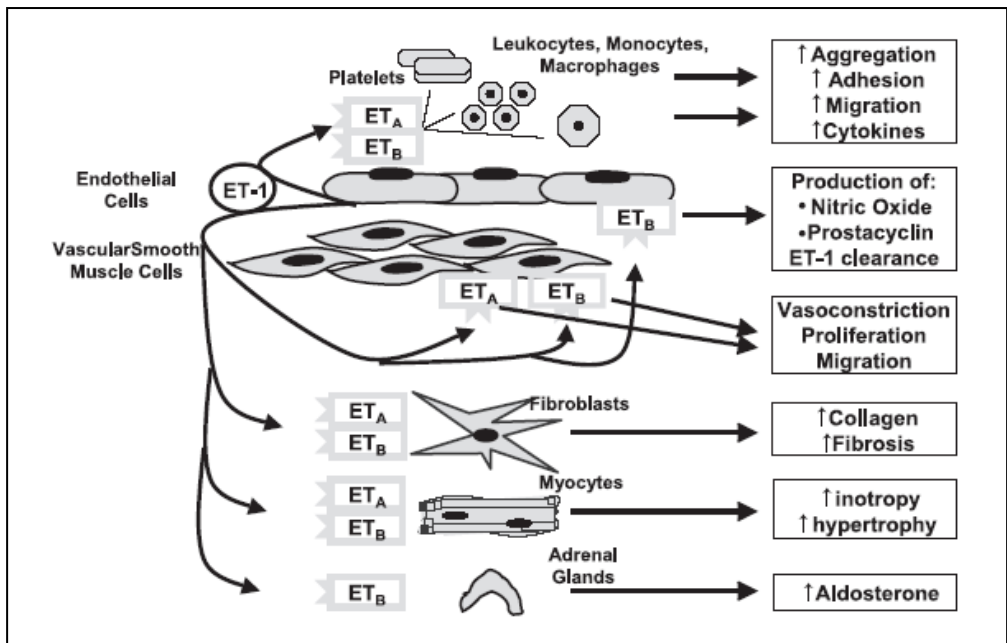
Function(s)	Endothelin components involved
<b>Beneficial roles</b>	
Embryonic and neonatal development	
Cephalic and cardiac neural crests	ET-1, ECE-1, ET <sub>A</sub>
Enteric neurons and skin melanocytes	ET-3, ECE-1, ET <sub>B</sub>
Neonatal growth and intestinal functions	ET-2, BCl-1(?), ET <sub>A</sub> and ET <sub>B</sub> (?)
<b>Renal homeostasis</b>	
Salt handling	ET-1, ECE-1(?), ET <sub>B</sub>
Acid-base balance	ET-1, BCl-1(?), ET <sub>B</sub>
Maintenance of basal vascular tone	ET-1, ECE-1(?), mostly ET <sub>A</sub>
Cardiac tissue repair after acute ischemia	ET-1, BCl-1(?), mostly ET <sub>A</sub>
Central respiratory regulation	Mostly ET-1, BCl-1 and BCl-2(?), mostly ET <sub>A</sub>
<b>Detrimental roles (in multiple tissues)</b>	
Pathophysiological conditions involving abnormally elevated vascular tone	ET-1, mostly ECE-1, mostly ET <sub>A</sub>
Chronic tissue damage/remodeling/ inflammatory responses	ET-1, mostly BCl-1, ET <sub>A</sub> and ET <sub>B</sub>

(?) = suggested involvement of these endothelin components

ในที่นี่จะขอเน้นรายละเอียดของ endothelin ในระบบหลอดเลือดและปอด

### 1. Endothelin in the Vessels<sup>2-4, 6</sup>

สำหรับ ET-1 ที่สร้างจาก endothelial cell จะมีตัวรับอยู่บน endothelial cells และ vascular smooth muscle cell (VSMC) เป็นหลัก ซึ่งชนิดและปริมาณของ ETR รวมถึงผลลัพ์ของ ET-1 ต่อ ETR ของเซลล์เป้าหมายก็ต่างกันไป โดยบน VSMC จะมีทั้ง ET-1A และ ET-1B ส่วนบน endothelial cells จะมีเพียง ET-1B สำหรับผลของ ET-1 ต่อตัวรับต่างๆ มีดังนี้ (รูปที่ 2)



รูปที่ 2. Schematic representation of endothelin-1 effects in different cell types

ET-1 = endothelin-1, ETA= endothelin-1 receptor A, ETB = endothelin-1 receptor B

■ ET-1 and ET-1A receptor on VSMC

- induce vasoconstriction by increasing intracellular calcium
- inhibit NO synthesis by significant inhibit IL-1 $\beta$  induced nitrate production<sup>9</sup>
- induce cell proliferation in a number of cell types, including smooth muscle cell and myocytes

■ ET-1 and ET-1B receptor on VSMC

- induce vasoconstriction

■ ET-1 and ET-1B receptor on endothelial cell

- vasodilation by stimulating the release of NO and prostacyclin from endothelial cell

- induce fibronectin production and release from epithelial cell, stimulating fibroblasts chemotaxis and elicits fibroblast collagen synthesis and fibrosis

จะเห็นได้ว่าผลของ ET-1 ต่อ ET-1B บน VSMC และ endothelial cell นี้ตรงข้ามกัน ดังนั้นผลลัพธ์รวมของ ET-1 ต่อ ET-1B นี้ก็จะขึ้นกับภาวะแวดล้อมของ endothelium ที่ถูกกระตุ้นนี้

■ ภาวะปกติ : ผลลัพธ์รวมคือทำให้หลอดเลือดขยายตัว (vasodilatory)

■ ภาวะผิดปกติ เช่น ในภาวะที่มีระดับความเข้มข้นของ ET-1 ในเลือดสูง : ผลลัพธ์รวมคือหลอดเลือดหดตัว (vasoconstriction) เนื่องจากมีการเพิ่มจำนวน (up regulation) ของ ET-1B บน VSMC ในขณะที่ ET-1B บน endothelial cell มีจำนวนลดลง (down regulation)

สำหรับในโรครุมมาติก มีการศึกษาในสัตว์ทดลองและในผู้ป่วยพบว่าโรคที่มีอาการแสดงของความผิดปกติของหลอดเลือดร่วมด้วย (ตารางที่ 3) เช่น RP, ischemic digital ulcerations, PAH, Scleroderma จะมีระดับ ET-1 ในเลือดสูงผิดปกติ ร่วมกับมีพยาธิสภาพของหลอดเลือดที่คล้ายคลึงกันคือ vasoconstriction, fibrosis, vascular hypertrophy and inflammation ซึ่งการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดเหล่านี้เรียกรวมๆ ว่า endothelial cell activation หรือ endothelial cell dysfunction ซึ่งอธิบายได้จากการมีระดับ ET-1 ที่สูงผิดปกตินี้ทำให้เกิด vasoconstriction และกระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์ต่างๆ เช่น fibroblasts, myocytes, smooth muscle cell ดังกล่าวข้างต้น และ ET-1 ยังเป็นเสมือน proinflammatory cytokine สามารถกระตุ้นเม็ดเลือดขาวชนิดต่างๆ เช่น PMN, mast cells, macrophages ให้เพิ่มจำนวนและสร้าง cytokines ต่างๆ ออกมา โดย cytokines ต่างๆ นี้คือ interleukins (IL), tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ), granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) ทำให้เกิดการอักเสบของหลอดเลือดร่วมด้วย<sup>3, 7-8</sup>

### ตารางที่ 3. Endothelin in collagen vascular disease and Related conditions

Diseases or conditions	Features of endothelin-1
SLE	Plasma levels elevated
Raynaud's disease	Plasma levels elevated
Osgood's arthritis	Plasma levels elevated
Polyspondylitis nodosa	Plasma levels normal
RA, OA	Serum level higher than plasma levels
RA, OA	ET <sub>A</sub> receptor present on synovial endothelial cell
Primary RP	Plasma levels elevated
Normal subject	Plasma levels elevated after cold challenge
Primary and secondary RP	Plasma levels elevated at baseline and after cold challenge
	No change of plasma levels after cold challenge
Primary RP	No change of plasma levels after cold challenge
Normal subject	No change of plasma levels after cold challenge
Collagen vascular disease	U1 vessel vessel contraction decreased by cold challenge
SSc	No significant change of plasma levels after cold challenge
SSc	Plasma levels elevated
SSc	Both ET <sub>A</sub> and ET <sub>B</sub> receptors present in skin microvessels
PH	Plasma levels elevated

SLE: systemic lupus erythematosus, RA: rheumatoid arthritis, OA: osteoarthritis, RP: Raynaud's phenomenon, SSc: systemic sclerosis, ET: endothelin, PH: pulmonary hypertension.



## 2. Endothelin in the Lungs<sup>2,4</sup>

จากการศึกษาต่างๆ พบว่า ET-1 น่าจะมีส่วนในการทำงานของปอด เนื่องจากตรวจว่ามี ET-1 like immunoreactivity และ mRNA expression ใน lung tissue ของคนปกติ ซึ่งนอกจากพบการสร้างสาร ET-1 ที่เซลล์เยื่อบุหลอดเลือดแล้วยังพบใน airway epithelial cell และใน alveolar macrophage สำหรับ ETR ก็มีทั้ง ET-1A และ ET-1B ในสัดส่วนที่ต่างๆ กัน กล่าวคือใน large pulmonary arteries ของมนุษย์จะมี ET-1A เป็นหลัก แต่ใน airway smooth muscle, alveolar wall tissue และ capillaries จะมี ET-1B เป็นหลัก และสัดส่วนของ ETR นี้ยังต่างกันไปใน species ต่างๆ สำหรับผลของ ET-1 ต่อตัวรับ (receptor) ต่างๆ ที่เกิดขึ้นในปอดของมนุษย์มีดังนี้

- ทำให้เกิด pulmonary vessel constriction โดยเชื่อว่าอาศัยทั้ง ET-1A และ ET-1B เนื่องจากในการทดลองพบว่าจำเป็นต้องยับยั้งการทำงานของ ET-1 ทั้งที่ ET-1A และ ET-1B จึงจะให้ผลสูงสุดในการต้านการหดตัวของหลอดเลือด

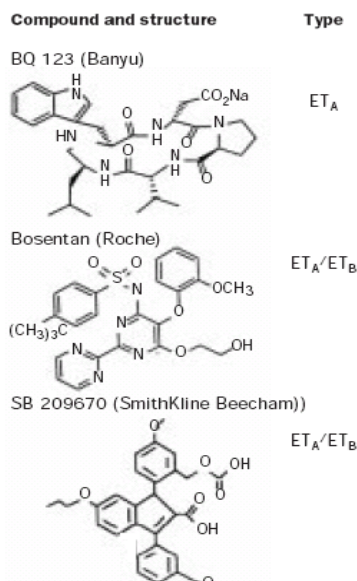
- เป็น potent airway constrictor ซึ่งบ่งว่า ET-1 อาจเป็นส่วนหนึ่งในการเกิด asthma โดยมีการตรวจพบ ET-1 ในขนาดสูงจาก bronchoalveolar lavage ที่ได้จากผู้ป่วย asthma และในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอาการแสดงของหลอดลมหดเกร็งหลังจากกระตุ้นโดยการพ่น ET-1 ให้แก่ผู้ป่วย โดยที่ไม่พบอาการนี้ในกลุ่มทดลองที่เป็นคนปกติ

- อาจเป็นส่วนหนึ่งในการเกิด interstitial lung disease โดยจากการศึกษาในหนู พบว่าหนูที่มี ET-1 ในปอดในระดับที่สูงผิดปกติ จะมีปอดผิดปกติในลักษณะ progressive pulmonary fibrosis ร่วมกับมีเซลล์อักเสบสะสมในเนื้อเยื่อปอด โดยที่หนูนี้ไม่มี PAH ร่วมด้วย และพบว่าจะมี ETR ที่เป็น ET-1B มากกว่า ET-1A

- ปอดเป็นแหล่งกำจัด ET-1 ในร่างกาย โดยมีความสามารถในการกำจัด ET-1 ได้ราวร้อยละ 50 ของ circulating ET-1 การกำจัด ET-1 นี้เป็นหน้าที่ของ ET-1B หรืออาจกล่าวได้ว่า ET-1B นี้เป็นเสมือนตัวควบคุม ET-1 และคอยปกป้องปอดจากภาวะที่มี ET-1 สูงผิดปกติ ดังเช่นในการทดลองในหนู พบว่าหนูที่ผิดปกติที่ไม่มี ET-1B จะมีภาวะ PAH หลังจากขาดออกซิเจนเป็นระยะเวลา

### Endothelin Receptor Antagonists (ERAs)

ERAs ที่นำมาใช้ในการทดลองในระยะเริ่มแรกเป็นผลพลอยได้จากการหมักเชื้อแบคทีเรียที่มีชื่อว่า *Streptomyces misakiensis* แต่เนื่องจากคุณสมบัติไม่ดีพอจึงหันมาทำการสังเคราะห์ขึ้นแทน ในรุ่นแรกๆ สังเคราะห์ขึ้นจาก peptide แต่ถูกย่อยสลายได้ง่ายด้วย peptidase ในกระเพาะอาหารและในกระแสเลือด และไม่สามารถผ่าน blood-brain barrier เข้าสู่สมองได้ ต่อมาจึงเปลี่ยนมาสังเคราะห์จาก non-peptide แทน โดยยาตัวแรกในกลุ่มนี้คือ Ro 46-2005 (รูปที่ 3) ซึ่งเป็น non-selective ET-1A/ET-1B blocker หรือเรียกว่าเป็น dual ERAs และมีการพัฒนาเรื่อยๆ และปัจจุบันมีชนิดที่เป็น selective ERAs เช่นกัน (ตารางที่ 4)



รูปที่ 3. Structure of some ERAs

ตารางที่ 4. Peptide and non-peptide ERAs

Panel 3 : Peptide and non-peptide endothelin-receptor antagonists		
ET receptor selectivity		
ET <sub>A</sub>	ET <sub>B</sub>	ET <sub>A</sub> ET <sub>B</sub>
<b>Peptide molecules</b>		
BQ 123	BQ 788	PD 142893
BQ 485	IRL 1038	PD 145065
BQ 610		TAK-044
FR 139317		
<b>Non-peptide molecules</b>		
PD 155080		Bosentan
PD 156707		RO 46-2005
BMS 182874		L-754142
A-127722		L-751281
		SB 209670
		SB 217242
		RO 470203
		CP 170687
		LU 135252

ในระยะแรกๆ เป้าหมายของการศึกษาวิจัยมุ่งไปที่บทบาทของ ERAs ใน cardiovascular diseases และ renal disease เป็นหลัก รวมถึงในภาวะอื่นๆ เช่น ใน chronic heart failure, symptomatic atherosclerosis, progressively deteriorating renal function in proteinuric

nephropathies, nephropathy associated with diabetes เป็นต้น (ตารางที่ 5) แต่การศึกษาในสัตว์ทดลองพบผลที่น่าพอใจในการนำ ERAs มาใช้ในการป้องกันหรือรักษา PAH เนื่องจากพบว่าในหนูทดลองมี reversible ของภาวะ smooth muscle cell proliferation หรือที่เรียกว่า vascular remodeling ได้<sup>45</sup> จึงนำมาศึกษาวิจัยในผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้อย่างกว้างขวาง

ตารางที่ 5. Endothelin Receptor Antagonist tested in Animal models

Disease	ET antagonist	Type	Disease
<b>Cardiovascular</b>			<b>Cerebrovascular (co</b>
Genetic hypertension	BQ 123	A	Cerebral ischaemia
	A-127722-5	A	
	LU 135252	A	
	BMS-182874	A	
	SB 209670	A/B	<b>Renal</b>
Pulmonary hypertension	BQ 123	A	Renal ischaemia
	LU 135252	A	
	A-127722	A	
	Bosentan	A/B	Toxic nephropathies
	SB 209670	A/B	
	BMS 182874	A	
Congestive heart failure	BQ 123	A	
	Bosentan	A/B	
	PD 156707	A	Transplantation
Myocardial infarction	BQ 123	A	Progressive nephrop
	Bosentan	A/B	
Arteriosclerosis	SB 209670	A/B	
	Bosentan	A/B	
<b>Cerebrovascular</b>			
Subarachnoid haemorrhage	BQ 123	A	
	RO 47-0203	A/B	
	BQ 485	A	
	FR 139317	A	
	Bosentan	A/B	
	SB 209670	A/B	
	PD 145065	A/B	
	BQ 610	A	

\*For key references, see text.

เนื่องจากการศึกษาในผู้ป่วย Idiopathic PAH (IPAH) สันนิษฐานว่าพยาธิกำเนิดมีหลายปัจจัยร่วมกัน ทั้งจากพันธุกรรม การมีลิ้มเลือดอุดตันภายในหลอดเลือด และที่สำคัญคือหลอดเลือดเองซึ่งความผิดปกติอาจเป็นจากเซลล์บุผนังหลอดเลือดทำงานผิดปกติ ร่วมกับมีการเสียสมดุลของสารที่ควบคุมการหดตัวและขยายตัวของหลอดเลือด โดยสารที่เกี่ยวข้องกับการขยายตัวมีปริมาณลดลง ได้แก่ prostacyclin, nitric oxide เป็นต้น และสารที่เกี่ยวข้องกับการหดตัวมีปริมาณมากขึ้น ได้แก่ serotonin, endothelin เป็นต้น โดยหลักฐานที่สนับสนุนทฤษฎีของ ET-1 ว่าเกี่ยวข้องกับการเกิด IPAH มาจากการศึกษาต่างๆ ที่พบว่าผู้ป่วย IPAH เหล่านี้มีระดับ ET-1 ในเลือดสูงผิดปกติและ ET-1 นี้ยังพบในหลอดเลือดแดงสูงกว่าในหลอดเลือดดำ โดย ET-1 level นี้สัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของ pulmonary hemodynamics รวมถึงสัมพันธ์กับความรุนแรงของพยาธิสภาพของหลอดเลือดในปอดโดยการตรวจด้วย intravascular ultrasound assessment และยังตรวจพบ ET-1 staining ที่ muscular pulmonary arteries สูงกว่าคนปกติอีกด้วย นอกจากนี้สิ่งเหล่านี้ยังพบใน

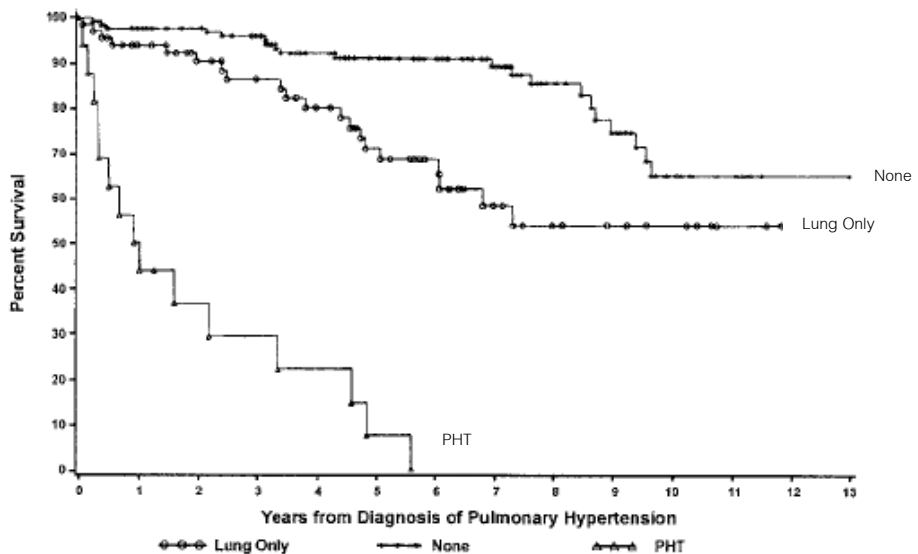
ผู้ป่วยที่เป็น PAH associated (APAH) with congenital heart disease, APAH with collagen vascular disease และ PAH due to chronic thrombotic disease (Appendix I: การจำแนกกลุ่มผู้ป่วย PAH ทางคลินิก, Venice 2003) แม้ว่าหลักฐานเหล่านี้จะไม่เพียงพอที่จะสรุปได้ว่า ET-1 ที่สูงขึ้นในเลือดรวมถึงการเปลี่ยนแปลงต่างๆนี้ เป็นต้นเหตุหรือเป็นผลสืบเนื่องจากการมี PAH เพราะความดันใน pulmonary artery ที่สูงขึ้นร่วมกับภาวะ hypoxia ก็กระตุ้นให้มีการสร้าง ET-1 เพิ่มขึ้นเช่นกัน<sup>3-4,10-14</sup> แต่จากบทบาทที่ชัดเจนของ ET-1 ต่อการดำเนินโรคของ PAH จึงคิดว่าผู้ป่วยเหล่านี้ น่าจะได้รับประโยชน์จากการรักษาด้วย ERAs โดยจากผลการศึกษาโดย Channick และคณะ<sup>15</sup> และ Rubin และคณะ<sup>16</sup> พบว่า ERAs ซึ่งที่ใช้ในการศึกษาทั้งสองนี้คือ Bosentan นั้นสามารถใช้รักษา PAH ได้อย่างมีประสิทธิภาพ อีกทั้งยังมีผลดีต่อเนื้อในระยะเวลา จึงทำให้ Bosentan (Tracleer®) ซึ่งเป็น dual ERAs ได้รับการรับรองจากทั้งองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (FDA) ค.ศ. 2001, European union ค.ศ. 2002, Canada และ Switzerland เป็นยาแรก (first line drug) สำหรับใช้รักษา IPAH รวมถึง APAH with collagen vascular disease เช่นใน Scleroderma โดยมีข้อบ่งชี้เมื่อผู้ป่วยมีอาการหอบเหนื่อยตามเกณฑ์ NYHA functional class (Appendix II) ระดับ III – IV<sup>17</sup>

การศึกษาเกี่ยวกับ ERAs ที่นำ Bosentan มาใช้ในการรักษา PAH มีการศึกษาที่สำคัญๆ และเป็น large, double-blind, placebo-controlled study มีดังนี้ Channick และคณะ<sup>15</sup>, Rubin และคณะ<sup>16</sup>, Humbert และคณะ<sup>18</sup> (ตารางที่ 6) เป็นการติดตามช่วงสั้นในระยะ 12-16 สัปดาห์ ซึ่งข้อสรุปโดยรวมคือ Bosentan ทำให้ค่าชีวิตต่างๆ มีการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้น ในผู้ป่วยที่มีอาการหอบเหนื่อย ค่าชีวิตต่างๆที่ใช้คือ exercise capacity (โดยทดสอบ 6 minute walk test และวัดระยะทางที่เดินได้), Borg dyspnea score (การประเมินสุขภาพคร่าวๆ โดยมีคะแนนตั้งแต่ 0-10 โดยค่ายิ่งต่ำ ยิ่งบ่งชี้ถึงสุขภาพดี) และ cardiopulmonary hemodynamics (ประเมินจากการวัดค่า mean pulmonary artery pressure (PAP), pulmonary vascular resistance (PVR) และ cardiac index (CI) ด้วยการสวนสายหัวใจหรือเรียกว่า right heart catheterisation ยกเว้นการศึกษาของ Rubin ที่วัดจาก echocardiological method) อย่างไรก็ตามไม่พบว่า Bosentan มีผลต่ออัตราการตายอย่างชัดเจน<sup>19</sup> สำหรับการศึกษาที่ติดตามผลการรักษาของ Bosentan เป็นระยะเวลานาน เช่น การศึกษาโดย Sitbon และคณะ<sup>20</sup> เป็น open-label extensions ในผู้ป่วย IPAH 32 ราย แสดงให้เห็นว่ามี sustained improvement in Functional class and pulmonary hemodynamics ในระยะเวลา 1 ปี และการศึกษาโดย McLaughlin และคณะ<sup>21</sup> พบว่าการใช้ Bosentan as first-line therapy ทำในผู้ป่วย IPAH ส่งผลให้มีอัตราการรอดชีวิต 3-year survival = 86% ซึ่งสูงกว่าที่คาดการณ์ไว้ว่าจะอยู่รอดเพียงร้อยละ 48 และพบว่าผู้ป่วยราวร้อยละ 70 ยังคงได้รับ Bosentan เพียงตัวเดียว ยังไม่มีการศึกษาที่ไปข้างหน้าที่ทำใน Scleroderma โดยเฉพาะ แต่มีการทำ subgroup analysis จาก BREATHE-1 trials<sup>22</sup> เป็น open-label extensions ในผู้ป่วย CNTD (SSc, SLE) 64 ราย พบว่าได้ประโยชน์ต่อ exercise capacity โดยค่าเฉลี่ยระยะทาง (mean) จากการทำ 6 minute walk test ไม่แย่ง ณ เวลา 12-16 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับ placebo ที่ผู้ป่วยแย่ง และมีอัตราการรอดชีวิต (survival rate) ที่ 1 ปี คิดเป็นร้อยละ 85.9 และที่ 2 ปี คิดเป็นร้อยละ 73.4 ซึ่งถือว่าสูงขึ้นเมื่อเทียบ

กับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษา โดยเฉพาะในผู้ป่วย SSc นั้นพบว่าสาเหตุการตายที่สำคัญคือ PAH และมีการศึกษาที่รวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยกลุ่มนี้พบว่า ถ้ามี PAH ร่วมด้วยและเป็นผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษา จะมีอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี เพียงร้อยละ 40 หรือน้อยกว่านั้น (กราฟที่ 1)<sup>23-24</sup>

**ตารางที่ 6.** Bosentan in PAH study ที่มีผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาเป็นโรค APAH with Collagen vascular desiasse

ข้อมูลการศึกษาใน ยา Bosentan	Channick <sup>15</sup> 2001	Rubin <sup>16</sup> 2002 BREATHE-1	Humbert <sup>18</sup> 2004 BREATHE-2	Sitbon <sup>20</sup> 2003
จำนวนผู้ป่วย	21 bosentan 11 placebo	144 bosentan 69 placebo	22 bosentan and epoprostenol 11 placebo and epoprostenol	32 bosentan
รูปแบบการศึกษา	RCT	RCT	RCT	open-label
ระยะเวลาที่ศึกษา	12 wks	16 wks	16 wks	12 months
เป้าหมาย	6 min walk	6 min walk	6 min walk	at 6 mos : 6 min walk at 12mos: mod.NYHA
Fc (ร้อยละ)				
Fc III	100%	92%	76%	100%
Fc IV	-	8%	24%	-
สาเหตุ (ร้อยละ)				
IPAH	85%	30%	82%	85%
APAH-CNTD	15% (SSc)	-	18% (SSc, SLE)	15% (SSc)
	-	70%		-
Mortality	no data	no data	no data	no data



**กราฟที่ 1.** Survival curves of scleroderma patients with PAH (n =17), lung involvement (n = 73), or no major organ involvement (n =138)

โรคภูมิคุ้มกันบกพร่องที่พบว่ามี PAH ได้ นอกจาก SSc แล้วยังพบได้ใน SLE (ร้อยละ 5-14), MCTD (ร้อยละ 9-23), RA (ร้อยละ 6-31), polymyositis, overlap syndrome

ยังมียาในกลุ่ม ERAs ที่กำลังอยู่ในระหว่างการศึกษาประสิทธิภาพในการรักษา PAH ในมนุษย์ แต่ยังไม่ลงรายละเอียดเพราะยังมีการศึกษาไม่มากและยังไม่ได้รับการรับรอง มีดังนี้

- Dual ERAs : Tezosentan
- selective ET-1A antagonist : Sitaxsentan sodium (phase III), Ambrisentan (phase III), Atrasentan, Darusentan, J-104132

## Bosentan and its safety profile<sup>5-6,25</sup>

ชื่อการค้า: Tracleer®

ขนาดยา: มี 2 ขนาดคือ 62.5 mg และ 125 mg อยู่ในรูปยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

การเปลี่ยนแปลงยาในร่างกาย: ยานี้ดูดซึมได้ราวร้อยละ 50 และอาหารไม่รบกวนการดูดซึม หลังจากนั้นยาจะถูก metabolite ที่ดับเป็นหลัก โดยใช้ P450 enzyme systems (CYP2C9 และ CYP3A4) metabolite ที่ได้น้อยมาก หลังจากถูก metabolite แล้วจะได้ active form คือ Ro 48-5033 มีค่าครึ่งชีวิตของการขับออกนาน 5 ชั่วโมงโดยถูกขับทางอุจจาระเป็นหลัก

การบริหารยา: ขนาดที่ใช้รักษา PAH คือ 125-250 mg รับประทานวันละ 2 ครั้ง แนะนำให้เริ่มด้วยขนาด 62.5 mg วันละ 2 ครั้ง นาน 4 สัปดาห์ก่อนค่อยเพิ่มเป็นขนาดที่ใช้รักษา เนื่องจากขนาดยาที่ได้รับการรับรองในการรักษา PAH คือ 125 mg วันละ 2 ครั้ง แต่ถ้าน้ำหนักตัวน้อยกว่า 40 kg แนะนำให้ใช้ขนาด 62.5 mg วันละ 2 ครั้งในการรักษา ถ้ามีการทำงานของไตไม่ปกติไม่ต้องปรับขนาดยา ควรเลี่ยงถ้ามีการทำงานของตับผิดปกติ กินยาก่อนหรือหลังอาหารก็ได้

ผลข้างเคียง: พบว่าทำให้เกิด hepatocellular injury โดยพบว่าเกิดตับอักเสบโดยมี aminotransferases enzyme ในเลือดสูงเกิน 3 เท่าของ upper limit ในผู้ป่วยที่ได้รับ bosentan (n=658) ถึงร้อยละ 11 เมื่อเทียบกับผู้ที่ได้ยาหลอก (n =280) มีเพียงร้อยละ 2 และผลต่อตับนี้สัมพันธ์กับขนาดยาที่ได้รับ โดยพบว่าเกิดตับอักเสบรุนแรงคือมี aminotransferases enzyme สูงเกิน 8 เท่า ในผู้ป่วยที่ได้รับ bosentan 125 mg วันละสองเวลาคิดเป็นร้อยละ 3 เมื่อเทียบกับผู้ที่ได้ bosentan 250 mg วันละสองเวลาพบถึงร้อยละ 7 และตับอักเสบนี้เกิดได้ทั้งในระยะแรกที่ใช้ยาหรือหลังจากใช้ยานี้ไปสักระยะก็ได้ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยมักไม่มีอาการและเมื่อหยุดยาหรือลดขนาดยาลงตับอักเสบนี้จะหายได้เอง รวมถึงไม่มีรายงานภาวะการทำงานของตับล้มเหลวจากการใช้ยานี้ในผู้ป่วยทั่วโลกกว่า 12,000 ราย อย่างไรก็ตามอาจทดลองให้ยาอีกครั้งในกลุ่มผู้ที่เคยมีภาวะ transminitis จากยานี้เพราะพบว่าผู้ป่วยบางรายไม่เกิดตับอักเสบซ้ำหลังได้รับยานี้อีกครั้ง

ข้อห้าม (Contraindication): ห้ามใช้ยานี้ในหญิงตั้งครรภ์ เนื่องจากอาจเกิดความพิการในเด็กได้ (teratogenic effects) ดังนั้นในผู้ป่วยที่เป็นหญิงวัยเจริญพันธุ์ต้องให้คุมกำเนิดในระหว่างที่ได้รับยานี้ สำหรับวิธีคุมกำเนิดนั้น การใช้ยาฮอร์โมนคุมกำเนิดอาจไม่ได้ประสิทธิภาพตามปกติ ควร

เลือกเป็น non-hormonal method และจากการศึกษาในสัตว์ทดลองที่ทำให้ขาด ET-1 พบความพิการในสัตว์ดังนี้

- CVS malformations (มีผลต่อการปิดของ ductus arteriosus หลังคลอด)
- severe craniofacial abnormalities
- CATCH 22-like syndromes (cardiac anomaly, abnormal face, thymic hypoplasia, cleft palate, hypocalcaemia, chromosome 22 deletions)
- aganglionic megacolon (Hirschsprung-like disease)

การเฝ้าระวังในผู้ป่วยที่ได้ยานี้: ตรวจการตั้งครรภ์ และตรวจระดับเอนไซม์การทำงานของตับ (AST, ALT) ก่อนเริ่มยา ถ้าพบว่าผิดปกติไม่ว่าจากสาเหตุใดก็ตามไม่ควรให้ยานี้แก่ผู้ป่วย ยกเว้นว่าเกิดจากสาเหตุที่แก้ไขได้ เช่น liver congestion จาก congestive heart failure ซึ่งภายหลังรักษา การทำงานของตับเป็นปกติก็สามารถให้ยานี้ได้ และขณะให้ยานี้ให้ตรวจซ้ำทุก 1 เดือน ถ้าพบที่เกิดตับอักเสบโดยมี aminotransferases enzyme ในเลือดสูงเกิน 3 เท่าของ upper limit ให้ลดขนาดยาแล้วติดตามดู แต่ถ้ามี aminotransferases enzyme ในเลือดสูงเกิน 5 เท่าให้หยุดยาจนแล้วรจนกลับเป็นปกติก่อนจึงอาจลองให้ยานี้อีกครั้งแล้วติดตามใกล้ชิด แต่ถ้ามี aminotransferases enzyme ในเลือดสูงเกิน 8 เท่าแนะนำให้ไม่ควรใช้ยาในผู้ป่วยรายนี้อีก

Drug interactions: ยาที่เป็น CYP2C9 inducer หรือ CYP3A4 inducer จะลดระดับยาและลดประสิทธิภาพของยา Bosentan ส่วนยาที่เป็น CYP2C9 inhibitor หรือ CYP3A4 inhibitor จะเพิ่มระดับยาและผลต่างๆของยา Bosentan นอกจากนี้ Bosentan ก็มีผลเพิ่มการ metabolism ของยา cyclosporine และ warfarin ทำให้ลดระดับยาและลดประสิทธิภาพของยาสองตัวนี้ แนะนำให้ติดตามค่า INR ใกล้ชิด โดยตัวอย่างยาในกลุ่ม CYP2C9 inducer, CYP3A4 inducer, CYP2C9 inhibitor และ CYP3A4 inhibitor มีดังนี้

- CYP2C9 inducer: Carbamazepine, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampin
- CYP3A4 inducer: Carbamazepine, Phenobarbital, Phenytoin, Nevirapine, Rifamycins
- CYP2C9 inhibitor: Fluconazole, Ketoconazole, Gemfibrozil, NSAIDs, Sulfonamides
- CYP3A4 inhibitor: Azole antifungals, Ciprofloxacin, Clarithromycin, Erythromycin, Doxycycline, Isoniazids, Imatinib

## Concerns with the use of ERAs <sup>6</sup>

■ ผลการรักษาด้วย ERAs ที่เฉพาะเจาะจงต่อ ET-1A อาจต่างจากการใช้ ERAs ที่เฉพาะต่อ ET-1B หรือ dual ERAs เนื่องจากผลลัพธ์จากการกระตุ้นของ ET-1 ต่อ ET-1B คือ hypotensive effect ดังนั้น จึงห้ามมิให้ (contraindication) ET-1A antagonist ในกรณีที่ผู้ป่วยมีความดันโลหิตต่ำ เช่น ในช่วงที่มีการติดเชื้อรุนแรง

■ การใช้ ERAs ที่เฉพาะต่อ ET-1B นั้นในเชิงทฤษฎีสามารถก่อให้เกิด ET-1A induced renal vasoconstriction และทำให้การทำงานของไตแย่ลง

## Role of ET-1 and ERAs in Systemic Rheumatic disease

### 1. Scleroderma (SSc)

- โรคหนังแข็งนี้มีลักษณะเด่นคือ มีผิวหนังแข็งตึง ร่วมกับมีอาการแสดงของอวัยวะต่างๆ ได้หลายระบบ แต่การมี renal crisis หรือการมีอาการแสดงของปอดไม่ว่าจะเป็น PAH หรือ interstitial lung disease (ILD) จะทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการตายสูงขึ้น ซึ่งปัจจุบันนี้มีหลักฐานการนำ ACEI มาใช้ใน renal crisis พบว่าได้ผลดี<sup>26</sup> สำหรับอาการทางปอด การค้นพบ ERAs ที่มีผลการรักษาที่ดีใน IPAH รวมถึง APAH with collagen vascular disease ซึ่งก็รวมถึง Scleroderma นั้นทำให้คุณภาพชีวิตดีขึ้นและอาจมีอัตราการรอดชีวิตสูงขึ้น แต่ในการรักษา interstitial lung disease แม้ว่าในปัจจุบันจะมีการใช้ cyclophosphamide เป็นหลักในการรักษา เนื่องจากมีผลการศึกษาในผู้ป่วย SSc ที่มี interstitial pneumonitis พบว่าให้ผลดีกว่ากลุ่มควบคุม (placebo) กล่าวคือทำให้สมรรถภาพของปอดดีขึ้น โดยมีค่า FVC เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ<sup>27-28</sup> และมีอัตราการรอดชีวิตมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ<sup>27</sup> แต่โดยภาพรวมก็ยังไม่ชัดเจนว่าดีพอเพราะเนื่องมาจากเรายังไม่ทราบสาเหตุและการกำเนิดโรคนี้ที่แน่ชัดนั่นเอง อย่างไรก็ตามการค้นพบต่างๆ ที่น่าสนใจและอาจนำสู่การรักษาใหม่มีอย่างต่อเนื่องดังนี้

- บทบาทของ ET-1 : จากการศึกษาต่างๆ ในผู้ป่วย SSc พบความสัมพันธ์ระหว่าง ET-1 กับโรคนี้ เช่น Kahaleh และคณะ<sup>29</sup> พบว่าระดับ ET-1 levels ในเลือดของผู้ป่วย SSc จำนวน 19 ราย สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ และพบว่า ET-1 มีผลต่อ collagen synthesis อย่างมีนัยสำคัญด้วย, Yamane และคณะ<sup>30</sup> พบว่าระดับ ET-1 levels ในเลือดของผู้ป่วย SSc จำนวน 31 ราย (18 diffuse, 13 limited SSc) สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน โดย ET-1 level ในกลุ่ม SSc คือ  $1.90 \pm 0.47$  และในกลุ่มควบคุมคือ  $1.31 \pm 0.10$  pg/ml และที่สำคัญคือระดับ ET-1 นี้ยังแปรผกผันกับค่า DLco (diffusing lungs capacity for carbon monoxide) อีกด้วย จึงได้เสนอแนะว่า การส่งวัดระดับ ET-1 อาจจะช่วยในแง่การวินิจฉัยการมีปอดผิดปกติจากตัวโรคได้ตั้งแต่ระยะแรกๆ ก่อนแสดงอาการ และตั้งข้อสังเกตว่าการที่ระดับ ET-1 ในเลือดสูงนี้อาจเป็นตัวบ่งชี้ว่ามีความผิดปกติที่หลอดเลือดในปอดเกิดขึ้นนั่นเอง, Steen และคณะ<sup>31</sup> ทำการศึกษาถึงปัจจัยที่จะเป็นตัวทำนายการเกิด PAH ใน limited SSc (SSc ที่มี PAH 106 ราย, SSc ที่ไม่มี PAH 106 ราย) และผลการศึกษาคือ SSc with PHT จะมีค่าเฉลี่ยของค่า DLco ลดลงจากค่าปกติมากกว่ากลุ่มที่ไม่พบว่ามี PAH ในเวลาต่อมาอย่างมีนัยสำคัญ โดย mean DLco ใน SSc with PAH = 52% of predicted, SSc without PAH = 81% of predicted (P < 0.0001) โดยจะมีค่าผิดปกตินี้เข้ามาก่อนการวินิจฉัย PAH ได้นานถึงราว 4.5 years (mean) ส่วนค่า pulmonary artery pressure (PAP) ที่ได้จากการตรวจ echocardiogram ไม่แตกต่างกันชัดเจน จึงสรุปว่าการตรวจพบว่า DLco มีค่าลดลงถือเป็นปัจจัยในการพยากรณ์การเกิด PAH ในอนาคตในผู้ป่วย SSc ชนิด limited ได้อย่างดี



เนื่องจาก ET- 1 นี้ไม่ใช่แค่เพียง vasoconstrictor peptide แต่ยังมีส่วนในการเกิด fibrosis ดังกล่าวในตอนต้น ร่วมกับ Transforming growth factor beta (TGF  $\beta$ ) ที่ส่งเสริมการสร้าง ET-1 เช่นกัน<sup>6</sup> โดย TGF  $\beta$  คือ cytokine ที่มีคุณสมบัติสามารถกระตุ้นให้มี collagen gene expression และเกิดการสร้าง collagen รวมถึงทำให้มีเนื้อเยื่อเกี่ยวพันต่างๆมาสะสม และต่อมาก็พบว่า TGF  $\beta$  มีบทบาทสำคัญต่อการเกิด progressive fibrosis ใน SSc โดย TGF  $\beta$  นี้หลังจากมาจาก lymphocytes และ fibroblasts ที่ถูกกระตุ้น เนื่องจาก fibroblasts สามารถหลั่ง TGF  $\beta$  และก็ถูกกระตุ้นด้วย TGF  $\beta$  ส่งผลให้มีการสร้าง collagen เพิ่มขึ้นเรื่อยๆ (a paracrine and autocrine loop)<sup>32-33</sup> และสืบเนื่องมาจากบทบาทของ ET-1 ที่ค่อนข้างชัดเจนใน IPAH และการพบพยาธิสภาพของหลอดเลือดแดงในปอดของ IPAH and APAH ที่ไม่ต่างกัน รวมทั้งในการศึกษาพยาธิสภาพของหลอดเลือดของผู้ป่วย SSc พบมีการเปลี่ยนแปลงที่ผิดปกติตั้งแต่ระยะแรกๆ ของการเกิดโรค<sup>29</sup>

ดังนั้นอาจสรุปการกำเนิดโรค SSc ได้ว่า endothelial cell damage ทำให้เกิดการสร้าง ET-1 เพิ่มขึ้น จึงทำให้มี RP เกิดขึ้น ซึ่งเป็นอาการในระยะแรกของ SSc และในเวลาต่อมายังคงมีการสร้าง ET-1 ซึ่งส่วนหนึ่งอาจเป็นผลจาก TGF  $\beta$  ดังอธิบายข้างต้น และความที่ ET-1 นี้เองเป็นทั้ง strong vasoconstrictor activity และ strong profibrotic activity จึงทำให้มี fibrosis อย่างต่อเนื่องตามมาเช่นกัน จึงเกิด organ fibrosis ในเวลาต่อมา<sup>7</sup>

นอกจากภาวะ PAH และ fibrosis แล้ว มีการศึกษาที่ทำให้เห็นว่า ET-1 น่าจะสัมพันธ์กับการเกิด ILD ดังนั้น การศึกษาของ M. Uguccioni และคณะ<sup>34</sup> พบว่าในผู้ป่วย idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) มีระดับ ET-1 สูงกว่าปกติทั้งในกระแสเลือดและในปอด โดยที่พบในปอดนั้นนอกจากจะพบที่ endothelial cells แล้วยังพบในเซลล์อื่นๆ คือ airway epithelial cells, macrophages, polymorphonuclear cells, และ smooth muscle cells ซึ่งเซลล์เหล่านี้ตรวจพบมีการสร้าง ET-1 เพิ่มขึ้น และจาก Giaid และคณะ<sup>35</sup> ซึ่งศึกษาใน cryptogenic fibrosing alveolitis (CFA) พบว่าการสร้าง ET-1 จะหนาแน่นที่สุดที่ alveolar epithelium และ type II pneumocytes ทำให้คิดว่า ET-1 น่าจะเป็นสาเหตุของกลุ่มโรค interstitial lung disease รวมถึง SSc lung disease เช่นกัน และในการศึกษาของ David J Abraham และคณะ<sup>36</sup> ที่มีวัตถุประสงค์เพื่อหา localization and expression of ET-1 and ET-1A and ET-1B in Scleroderma-associated fibrotic lung disease นั้นก็พบว่า มี ET-1 ใน lung tissue นี้ทั้งที่หลอดเลือด และ lung tissue ทั้งในส่วน of interstitium, bronchial epithelium และ alveolar epithelium สูงกว่าในกลุ่มควบคุม และปริมาณ ETR ที่พบใน lung tissue นี้ก็เพิ่มขึ้นเช่นกัน โดยเฉพาะบริเวณที่ประกอบด้วย fibroblast, macrophages และ microvessels เป็นหลัก และพบว่า ET-1B เพิ่มขึ้นส่วน ET-1A ลดลง โดย TGF-B ก็มีส่วนร่วมในการ down regulation ของ ET-1A อีกด้วย ซึ่งเหล่านี้ทำให้บ่งชี้ว่า ET น่าจะเป็น mediators สำคัญในการเกิด ILD และพังผืดในอวัยวะต่างๆ ใน SSc

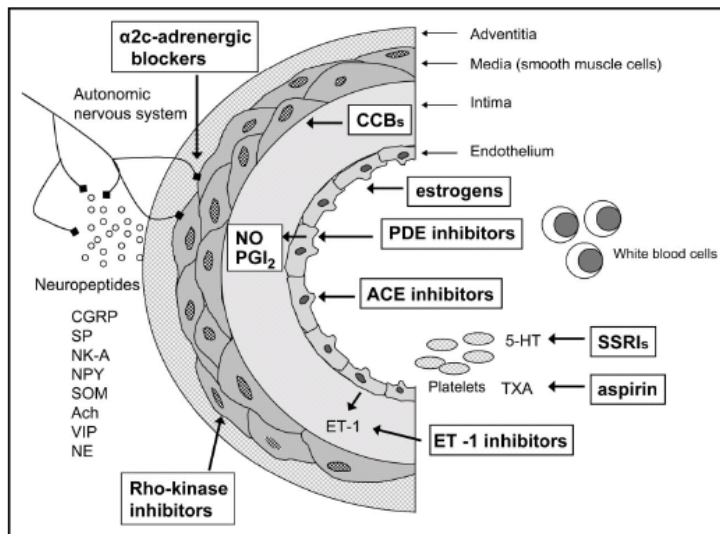
ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่นำ ERAs มาใช้ในการรักษา ILD มีแต่การศึกษาที่เป็น retrospective studies พบว่า bosentan ได้ประโยชน์ในผู้ป่วยที่เป็น APAH with Scleroderma ที่มี restrictive lung disease ร่วมด้วย<sup>37-38</sup>

## 2. ET-1 and Raynaud's Phenomenon (RP)

RP จัดเป็นอาการสำคัญโดยเฉพาะที่พบในผู้ป่วย Systemic Rheumatic disease ซึ่งที่พบบ่อยๆ ได้แก่ SSc และ Mixed connective tissue disease (MCTD) เนื่องจาก RP ในผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจมีความรุนแรงทำให้อาจเกิดความพิการตามมาได้ เช่น ทำให้ปลายนิ้วขาดเลือดรุนแรงจนนิ้วตาย เสี่ยงต่อการติดเชื้อและอาจต้องถูกตัดนิ้ว และการรักษาต่างๆ ที่มีอยู่ก็ยังไม่เป็นที่น่าพอใจนัก ทั้งนี้ อาจเป็นเพราะยังไม่พบ key pathogenetic mechanism ก็เป็นได้ ซึ่งความรู้เกี่ยวกับ pathophysiology ของการเกิด RP<sup>39-40</sup> สรุปแสดงเป็นตารางดังนี้ (ตารางที่ 7, รูปที่ 4)

ตารางที่ 7. Pathogenesis of Raynaud's phenomenon

<b>Intrinsic</b>	<b>Functional (locally produced mediators)</b>
<b>Structural</b>	<b>Decreased vasodilators</b>
Inflammatory activation and damage	Nitric Oxide, prostacyclin, prostaglandin and leukotrienes
Endothelial cell apoptosis	<b>Increased vasoconstrictors</b>
Intimal fibrosis	Endothelin, angiotensin II and thromboxane A <sub>2</sub>
Smooth muscle hypertrophy	
<b>Extrinsic</b>	<b>Soluble mediators</b>
<b>Neuroregulation</b>	Hormones (estrogens)
Sympathetic nervous system (vasoconstrictor)	Platelet activation (thromboxane, platelet derived growth factor)
Norepinephrine (α <sub>2</sub> -adrenoreceptors)	White blood cell activation and oxidative stress
Neuropeptide Y (co-transmitter)	free reactive oxygen species (ROS)
<b>Parasympathetic nervous system (vasodilator)</b>	<b>Others</b>
Vasoreactive intestinal peptide (VIP)	Smoking (ROS, viscosity, impaired fibrinolysis)
Sensory afferent fibers	
Calcitonin gene-related peptide (CGRP), substance P, neurelinin A	



รูปที่ 4. Vascular endothelium, smooth muscle cells, and nerve terminals form an integrated unit where specific interactions and soluble compounds released in the microenvironment participate to the regulation of vascular tone

สำหรับสมมติฐานเกี่ยวกับ ET-1 กับการเกิด RP นั้นสืบเนื่องมาจากบทบาทของ ET-1 ในการเป็น vascular regulator ของร่างกายและการที่มี ET-1 สูงผิดปกติก็เป็นต้นเหตุของหลายๆ โรคที่มีอาการทางหลอดเลือดเป็นอาการสำคัญ เช่น pulmonary arterial hypertension, atherosclerosis, heart failure เป็นต้น ดังนั้นจึงมีการศึกษาเพื่อวัดระดับ ET-1 ในผู้ป่วยเหล่านี้พบว่าใน primary RP จะมีระดับ ET-1 สูงแต่ในบางการศึกษาที่ไม่สูงจึงยังไม่สรุปแน่ชัด แต่ในผู้ป่วยกลุ่มที่เป็น RP secondary to SSc พบความผิดปกติที่ชัดเจน และในบริเวณปลายนิ้วในผู้ป่วย SSc นี้ก็พบว่ามีทั้ง ET-1A และ ET-1B อยู่ทั่วไปในผนัง microvessels นี้<sup>7,41-42</sup>

สืบเนื่องจากการใช้ ERAs ในการรักษา PAH ที่ให้ผลเป็นที่พอใจสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้ จึงทำการศึกษาโดยนำ ERAs มาใช้รักษา RP ซึ่งจาก RAPIDS-1 trial โดย Korn et al.<sup>43</sup> ทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง Bosentan (เริ่มที่ 62.5 mg วันละสองเวลา นาน 4 สัปดาห์ จากนั้นเพิ่มเป็น 125 mg ทั้งสองมือจนจบการศึกษา) กับ placebo ในผู้ป่วย SSc ที่มี RP รุนแรงจนมี digital ulcer 122 รายผลการรักษาพบว่าไม่ได้ประโยชน์เกี่ยวกับการเพิ่ม healing แต่สามารถป้องกัน new ulcer ได้ถึงร้อยละ 48 ในระยะเวลา 16 สัปดาห์เมื่อเทียบกับ placebo นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในอิตาลี โดย Riccardi MT และคณะ<sup>44</sup> ใช้ Bosentan ในผู้ป่วย SSc 9 ราย ที่มี RP รุนแรงจนมี digital ulcer เช่นกัน ผู้ป่วยทุกรายมีแผลที่นิ้วมือ 3-4 แผลก่อนการศึกษา และอีก 1 รายมีแผลที่เท้าร่วมด้วย จากการติดตามการรักษานาน 1 ปี พบว่า 7 ใน 9 ราย ไม่มีแผลใหม่เกิดขึ้น และแผลที่มีอยู่เดิมลดลงร้อยละ 50 ซึ่งจากการศึกษาเหล่านี้ทำให้สนับสนุนบทบาทของ ET ในการเกิด digital ulcer จึงทำให้การใช้ ERAs ในการรักษานี้ได้ผลดีและอาจแสดงว่า ERAs ไม่ได้เป็นแค่เพียง vasodilator แต่อาจมีความสามารถในการเป็น antiproliferative และ antifibrotic ด้วย

## บทบาทของ ERAs ในอนาคต

1. ERAs ในการรักษา PAH ในระยะแรกๆ เช่น ในผู้ป่วยที่มี NYHA functional class ระดับ I – II
2. ผลการรักษาของ selective ERAs ในผู้ป่วย PAH เปรียบเทียบกับการรักษาด้วย Dual ERAs
3. การนำ ERAs มาใช้รักษาโรคอื่นๆ เช่น fibrotic lung disease

## เอกสารอ้างอิง

1. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature 1988; 332: 411-5
2. Rafal M Kedziński and Masashi Yanagisawa. ENDOTHELIN SYSTEM: The Double-Edged Sword in Health and Disease. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2001. 41:851-76
3. Maureen D. Mayes. Endothelin and Endothelin Receptor Antagonists in Systemic Rheumatic Disease. Arthritis Rheum Vol. 48, No. 5, May 2003, pp 1190-9
4. Nazzareno Galie, Alessandra Manes, Angelo Branzi. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. Cardiovascular Research 61 (2004) 227-37
5. Yolanda Braun-Moscovici, A. Menahem Nahir, Alexandra Balbir-Gurman. Endothelin and Pulmonary Arterial Hypertension. Seminars in Arthritis and Rheumatism, Vol 34, No 1 (August), 2004: pp 442-53
6. Ariela Benigni, Giuseppe Remuzzi. Endothelin antagonists. Lancet 1999 ;353:133-8

7. Kazuhide Yamane. Endothelin and Collagen Vascular Disease: A Review with Special Reference to Raynaud's Phenomenon and Systemic Sclerosis. *Internal Medicine* 1994; 33: 579-82
8. E Hachulla, JG Coghlan. A new era in the management of pulmonary arterial hypertension related to scleroderma: endothelin receptor antagonism. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1009-14
9. Ikeda U, et al. Endothelin-1 inhibits nitric oxide synthesis in vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1997 Jan; 29(1 Pt 1): 65-9
10. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med* 1991; 114: 464-9
11. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993;328:1732-9
12. Vancheeswaran R, et al. Circulating endothelin-1 levels in systemic sclerosis subsets--a marker of fibrosis or vascular dysfunction? *J Rheumatol.* 1994 Oct;21(10):1838-44
13. S Morelli. Plasma endothelin-1 levels in patients with systemic sclerosis: influence of pulmonary or systemic arterial hypertension. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 730-4
14. Giaid A. Nitric oxide and endothelin-1 in pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114: S208-12
15. Richard N Channick, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebocontrolled study. *Lancet* 2001; 358: 1119-23
16. Lewis J Rubin. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002 Mar; 346(12):896-903
17. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2004;351:1425-36
18. Humbert M, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2, *Eur Respir J* 2004; 24: 353-9
19. Liu C, Chen J. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension (Review). This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2007, Issue 3
20. Olivier Sitbon. Effects of the Dual Endothelin Receptor Antagonist Bosentan in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension ( A 1-Year Follow-up Study ). *Chest* 2003;124:247-54
21. McLaughlin V, Sitbon O, Rubin LJ, et al. The effect of first-line bosentan on survival of patients with primary pulmonary hypertension (abstr). *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:A442
22. CP Denton, M Humbert, L Rubin, CM Black. Bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a subgroup analysis of the pivotal clinical trials and their open-label extensions. *Ann Rheum Dis* 2006; 65; 1336-40
23. Koh ET, Lee P, Gladman DD, Abu-Shakra M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. *Br J Rheumatol* 1996;35:989-93
24. Stupi AM, Steen VD, Owens GR, Barnes EL, Rodnan GP, Medsger TA Jr. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1986; 29:515-24
25. Richard N. Channick. Endothelin Receptor Antagonists in Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 43, No. 12 Suppl S
26. Lin AT, Clements PJ, Furst DE. Update on disease-modifying antirheumatic drugs in the treatment of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003 May; 29(2):409-26
27. Barbara White, et al. Cyclophosphamid Is Associated with pulmonary function and survival benefit in patient with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med.* 2000; 132: 947-54
28. Donald P Tashkin, et al. Cyclophosphamide versus placebo in Scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006 June; 354 (25):2655-66
29. Kahaleh MB. Endothelin, an endothelial-dependent vasoconstrictor in Scleroderma. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 978-83
30. Yamane K, Miyauchi T, Suzuki N, et al. Significance of plasma endothelin-1 levels in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1992 Oct; 19(10): 1566-71
31. Virginia Steen, Thomas A. Medsger. Predictor of Isolated Pulmonary Hypertension in Patients With Systemic Sclerosis and Limited Cutaneous Involvement. *Arthritis Rheum* 2003 Feb; 48(2): 516-22
32. Jimenez SA, Hitraya E, Varga J. Pathogenesis of scleroderma. *Collagen. Rheum Dis Clin North Am.* 1996 Nov;22(4):647-74
33. Yang Z, Krasnici N, Luscher TF. Endothelin-1 markedly potentiates human smooth muscle cell growth to PDGF: effects of ETA and ETB receptor blockade. *Circulation.* 1999; 100: 5-8
34. M Ugucioni. Endothelin-1 in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Pathol* 1995; 48: 330-4
35. Giaid A, et al. Expression of endothelin-1 in lungs of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet* 1993; 341: 1550-4

36. David J. et al. Increased Levels of Endothelin-1 and Differential Endothelin Type A and B Receptor Expression in Scleroderma-Associated Fibrotic Lung Disease American Journal of Pathology, Vol. 151, No. 3, September 1997
37. Reda E. Long-Term Outcome of Bosentan Treatment in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension and Pulmonary Arterial Hypertension Associated with the Scleroderma Spectrum of Diseases. The Journal of Heart and Lung Transplantation 2005 Oct; 24(10): 1626-31
38. Amit Joglekar, et al. Bosentan in Pulmonary Arterial Hypertension Secondary to Scleroderma. The Journal of Rheumatology 2006; 33(1): 61-8
39. Fredrick M Wigley. Raynaud's phenomenon. N Engl J Med 2002; 347(13):1001-8
40. Francesco Boin, Fredrick M Wigley. Understanding, assessing and treating Raynaud's phenomenon. Curr Opin Rheumatol 2005; 17: 752-60
41. Yamane K, Kashiwagi H, Suzuki N, et al. Elevated plasma levels of endothelin-1 in systemic sclerosis. Arthritis Rheum 1991;34: 243-4
42. Nazzareno Galie, et al. Primary Pulmonary Hypertension : Insights Into Pathogenesis From Epidemiology. Chest 1998; 114:184S–194S
43. JH Korn, et al. Digital Ulcers in Systemic Sclerosis Prevention by Treatment With Bosentan, an Oral Endothelin Receptor Antagonist. Arthritis Rheum 2004 Dec; 50(12): 3985–93
44. Riccardi MT, Chialà A, Lannone F, Grattagliano V, Covelli M, Lapadula G. Treatment of digital ulcers in systemic sclerosis with endothelin-1 receptor antagonist (bosentan). Reumatismo 2007 Apr-Jun; 59(2):135-9
45. อังกาน ปราการรัตน์, กฤตย์ภิกรม ดุรงค์พิศิษฏ์กุล. Acute management of Pulmonary Hypertension.

**Appendix I. Revised Clinical Classification of Pulmonary Hypertension (Venice 2003)**

1. Pulmonary arterial hypertension (PAH)
1.1. Idiopathic (IPAH)
1.2. Familial (FPAH)
1.3. Associated with (APAH):
1.3.1. Collagen vascular disease
1.3.2. Congenital systemic to pulmonary shunt*
1.3.3. Portal hypertension
1.3.4. HIV infection
1.3.5. Drug and toxin
1.3.8. Other (thyroid disease, glycogen storage disease, Celiac disease, hereditary hemorrhagic telangiectasia, hemoglobinuria, myeloproliferative disease, splenectomy)
1.4. Associated with significant venous or capillary involvement
1.4.1. Pulmonary veno-occlusive disease (PVOD)
1.4.2. Pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH)
1.5. Persistent pulmonary hypertension of the newborn
2. Pulmonary hypertension with left heart disease
2.1. Left sided atrial or ventricular heart disease
2.2. Left sided valvular heart disease
3. Pulmonary hypertension associated with lung disease and/or hypoxemia
3.1. Chronic obstructive pulmonary disease
3.2. Interstitial lung disease
3.3. Sleep-disordered breathing
3.4. Alveolar hypoventilation disorders
3.5. Chronic exposure to high altitude
3.6. Developmental abnormalities
4. Pulmonary hypertension due to chronic thrombotic and/or embolic disease
4.1. Thrombotic obstruction of postnatal pulmonary arteries
4.2. Thrombotic obstruction of distal pulmonary arteries
4.3. Non thrombotic pulmonary embolism (tumor, parasites, foreign material)
5. Miscellaneous
Sarcoidosis, histiocytosis X, lymphangiomatosis, compression of pulmonary vessels (adenopathy, tumor, fibrosis, mediastinitis)
*Criteria for classification of congenital systemic-to-pulmonary shunt.

**Appendix II. Functional Classification of Pulmonary Arterial Hypertension.\***

Class	Description
Class I	Pulmonary arterial hypertension without a resulting limitation of physical activity. Ordinary physical activity does not cause undue dyspnea or fatigue, chest pain, or near syncope.
Class II	Pulmonary arterial hypertension resulting in a slight limitation of physical activity. The patient is comfortable at rest, but ordinary physical activity causes undue dyspnea or fatigue, chest pain, or near-syncope.
Class III	Pulmonary arterial hypertension resulting in a marked limitation of physical activity. The patient is comfortable at rest, but less than ordinary activity causes undue dyspnea or fatigue, chest pain, or near-syncope.
Class IV	Pulmonary arterial hypertension resulting in an inability to carry out any physical activity without symptoms. The patient has signs of right heart failure. Dyspnea, fatigue, or both may be present even at rest, and discomfort is increased by any physical activity.

\* This classification was modified from the New York Heart Association classification of patients with cardiac disease. It is adapted from the executive summary of the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension in Evian, France, in 1998.<sup>31</sup>

**คณะกรรมการอำนวยการสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย วาระปี พ.ศ. 2551-2553**

แพทย์หญิงรัตนาดี วัฒนกร	นายกสมาคมฯ
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครชนบดี	นายกรับเลือก
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์	อุปนายกบริหาร
นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ	อุปนายกวิชาการ
นายแพทย์พุทธรัตน์ ลีวัฒนวงศ์	เหรัญญิก
แพทย์หญิงเอมวาลี อารมย์ดี	เลขานุการ
แพทย์หญิงมนาริป ไอศิรี	กรรมการกลาง
นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์	กรรมการกลาง
นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงจิรภัทร วงศ์ชินศรี	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงนันทนา กลิตานนท์	กรรมการกลาง

**ที่ปรึกษา**

รองศาสตราจารย์นายแพทย์มงคล วัฒนสุข  
 ศาสตราจารย์กิตติคุณนายแพทย์อุทิศ ดีสมโชค  
 รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงเล็ก ปริวิสุทธิ์  
 นายแพทย์สุรวุฒิ ปรีชานนท์  
 นายแพทย์อุดม วิเศษสุนทร  
 พลตรีรองศาสตราจารย์แพทย์หญิงพรทิศา ชัยอำนาย  
 รองศาสตราจารย์นายแพทย์จิตเวทย์ ตุมราควิน  
 ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานวงศ์  
 ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ  
 ศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุชีลา จันทรวินยานุชิต  
 นายแพทย์สมชาย เออร์ตนวงศ์  
 ศาสตราจารย์นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู

**คณะอนุกรรมการสาขาโรคข้อและรูมาติสซั่ม**

**ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย**

นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู	ประธานคณะอนุกรรมการ
นายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานวงศ์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ	อนุกรรมการ
นายแพทย์สมชาย เออร์ตนวงศ์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครชนบดี	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงรัตนาดี วัฒนกร	อนุกรรมการ
นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงอัจฉรา กลวิสุทธิ์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงมนาริป ไอศิรี	อนุกรรมการ
นายแพทย์ศิริภพ สุวรรณโรจน์	อนุกรรมการ
นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์	อนุกรรมการ
นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงพันธุ์จิ่ง หาญวิวัฒนกุล	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงนันทนา กลิตานนท์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงบุญจิ่ง ศิริไพฑูรย์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์	อนุกรรมการและเลขานุการ
นายแพทย์อุทิศ ดีสมโชค	ที่ปรึกษา
แพทย์หญิงเล็ก ปริวิสุทธิ์	ที่ปรึกษา
นายแพทย์สุรวุฒิ ปรีชานนท์	ที่ปรึกษา
แพทย์หญิงพรทิศา ชัยอำนาย	ที่ปรึกษา
นายแพทย์จิตเวทย์ ตุมราควิน	ที่ปรึกษา
นายแพทย์เอนก ไสวเสวี	ที่ปรึกษา

**คณะอนุกรรมการฝ่ายวิชาการ**

นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ  
 แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครชนบดี  
 นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู  
 แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์  
 แพทย์หญิงอัจฉรา กลวิสุทธิ์  
 แพทย์หญิงมนาริป ไอศิรี  
 นายแพทย์ศิริภพ สุวรรณโรจน์  
 นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์  
 นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน  
 แพทย์หญิงเอมวาลี อารมย์ดี  
 แพทย์หญิงพันธุ์จิ่ง หาญวิวัฒนกุล  
 แพทย์หญิงนันทนา กลิตานนท์  
 นายแพทย์พรชัย เดชานูวงศ์  
 แพทย์หญิงสิริพร มานวงษ์ชัย  
 แพทย์หญิงบุญจิ่ง ศิริไพฑูรย์  
 แพทย์หญิงประพิศ เทพอาร์ักษ์กุล  
 แพทย์หญิงจิรภัทร วงศ์ชินศรี

**คณะอนุกรรมการวิจัย**

นายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานวงศ์  
 แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ  
 แพทย์หญิงสุชีลา จันทรวินยานุชิต  
 นายแพทย์สมชาย เออร์ตนวงศ์  
 แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครชนบดี  
 นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู  
 แพทย์หญิงรัตนาดี วัฒนกร  
 แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์  
 แพทย์หญิงมนาริป ไอศิรี  
 นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน  
 แพทย์หญิงบุญจิ่ง ศิริไพฑูรย์  
 แพทย์หญิงกาญจนา จันทริสูง