

วัตถุประสงค์

- เพื่อให้ความรู้ทางด้านโรคข้อและรูมาติสซั่มแก่สมาชิก รวมทั้งผู้สนใจทั่วไป
- 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

ตารางอบรมฯ



สารบัญ

บรรณาธิการแถลง	iv
ภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis)	77
โรคข้ออักเสบรีแอคทีฟจากเชื้อสเตรปโตคอคคัส (Post-streptococcal Reactive Arthritis)	101
ข่าวจากสมาคมฯ	v



บรรณาธิการแถลง

วารสารโรคข้อฉบับนี้ มีบทความที่น่าสนใจได้แก่ Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis โดย พ.ญ. เดือนเพ็ญ ฉันทจิตปรีชา และ Post-streptococcal Reactive Arthritis โดย น.พ. อธิพงศ์ สุริประเสริฐ

ในวารสารโรคข้อฉบับนี้ ขอเชิญท่านผู้สนใจการอบรมวิชาการระยะสั้น “Rheumatology for the Non-Rheumatologist” ติดตามรายละเอียดพร้อมใบลงทะเบียนได้ สำหรับวารสารฉบับถัดไป ทางคณะบรรณาธิการจะพยายามจัดให้มีเนื้อหาบทความที่น่าสนใจ ทันสมัย และจะเป็นประโยชน์กับการประกอบวิชาชีพแพทย์มานำเสนอให้แก่สมาชิกและแพทย์ที่สนใจเป็นระยะๆ ต่อไป

สุดท้ายนี้ทางคณะบรรณาธิการวารสารโรคข้อขอกราบอาราธนาสิ่งศักดิ์สิทธิ์ในสากลโลกจงโปรดดลบันดาลให้ประชาชนชาวไทยมีสุขภาพสมบูรณ์แข็งแรงอยู่เย็นเป็นสุขตลอดไปด้วยเทอญ

นายแพทย์กิตติ โต้เต็มโชคชัยการ

ภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis)

เดือนเพ็ญ จันทจิตปรีชา*

ไพจิตร อัครพนธ์**

พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาบิน***

สุมาภา ชัยอำนาจ****

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เป็นโรคข้ออักเสบเรื้อรังที่พบบ่อยที่สุด มีอุบัติการณ์แตกต่างกันในแต่ละทวีปและเชื้อชาติ โดยในประเทศไทยพบอุบัติการณ์ร้อยละ 0.12 ของประชากรทั่วไป พบมากในช่วงอายุ 30-50 ปี กลไกการเกิดโรคเป็นผลจากระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายทำงานผิดปกติ ทำให้มีการอักเสบและทำลายข้อซึ่งก่อให้เกิดความพิการผิดรูปของข้อและภาวะทุพพลภาพตามมา นอกจากอาการแสดงทางข้อแล้วผู้ป่วยโรคนี้ยังมีความผิดปกติของระบบอื่นๆ ได้ด้วย เช่น ตา ปอด และหลอดเลือด² ผลกระทบในระยะยาวหลายประการที่ได้รับการศึกษาแล้วว่า มีอุบัติการณ์สูงขึ้นเมื่อเทียบกับประชากรทั่วไป³⁻⁵ ได้แก่ ความผิดปกติของไขมันในเลือด^{2,6,7} ภาวะกระดูกพรุน⁸⁻¹⁰ โรคหัวใจล้มเหลว¹¹ โรคหลอดเลือดหัวใจ^{7,12} และโรคหลอดเลือดสมอง โรคหรือความผิดปกติต่างๆ เหล่านี้ส่งผลให้ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มีอัตราการตายสูงถึงร้อยละ 35-50 ของผู้ป่วยทั้งหมด^{11,13} หรือสูงกว่าประชากรทั่วไปที่มีเพศและอายุเดียวกันเกือบ 4 เท่า¹⁴ ผู้ป่วยโรคนี้จะมีอายุขัยเฉลี่ยสั้นลงประมาณ 3-18 ปี และมีพยากรณ์โรคเทียบเท่ากับผู้ป่วย triple vessel disease หรือ stage 4 Hodgkin's disease¹⁵

สาเหตุหลักของการเสียชีวิตที่สำคัญของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ คือ โรคหัวใจและหลอดเลือดสมอง ผู้ป่วยโรคนี้ต้องเผชิญกับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดสมองในอัตราที่สูงกว่าและเร็วกว่าประชากรทั่วไป คล้ายคลึงกับผู้ป่วยโรคเบาหวาน^{11,13,16} ถึงแม้ว่าโรคหลอดเลือดหัวใจและสมองนี้จะมีสาเหตุหลักมาจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง ซึ่งมีความสัมพันธ์กับปัจจัยเสี่ยงพื้นฐานหลายประการ แต่จากการศึกษาของ Del Rincon และคณะ^{14,17} พบว่าอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดหัวใจและสมองที่สูงขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ไม่สามารถอธิบายได้ด้วยปัจจัยเสี่ยงพื้นฐานของภาวะหลอดเลือดแดงแข็งได้ นั่นคือโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ถือเป็นปัจจัยเสี่ยงอิสระของการเกิดภาวะหลอดเลือด

*พ.บ. เฟลโลว์ หน่วยรุมมาติก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

**พ.บ. พันเอกพิเศษ หน่วยรุมมาติก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

***พ.บ. ร้อยเอก หน่วยรุมมาติก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

****พ.บ. พันตรี หน่วยรุมมาติก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

แดงแข็ง บทความนี้ได้ทบทวนวรรณกรรมถึงปัจจัยเสี่ยงของภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง ซึ่งพบในประชากรทั่วไปและในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ พยาธิกำเนิดของภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในผู้ป่วยโรคนี้ และวิธีการลดความเสี่ยงหรือชะลอการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ซึ่งอาจจะช่วยลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยลงได้

คำจำกัดความของภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง

เป็นโรคที่เกิดจากปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันและการอักเสบของหลอดเลือดขนาดกลางและขนาดใหญ่ที่เป็นแบบค่อยเป็นค่อยไป เป็นผลให้เกิดการสะสมของไขมันและเม็ดเลือดขาวที่ผนังหลอดเลือด ทำให้หลอดเลือดแดงตีบแคบลง¹⁸ ภาวะหลอดเลือดแดงแข็งเป็นภาวะที่พบได้ทั่วทุกภูมิภาคของโลกและเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับต้นๆ ของหลายประเทศ ในปัจจุบันจึงมีความพยายามที่จะค้นหาสาเหตุหรือปัจจัยที่นำไปสู่ภาวะนี้เพื่อที่จะได้ป้องกันหรือชะลอการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง ซึ่งจะส่งผลให้อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยลดลงในอนาคต

ในอดีตเคยมีความเชื่อว่าการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง มีจุดเริ่มต้นจากการหลุดลอก (denudation) ของเยื่อบุหลอดเลือด แต่ในปัจจุบันเชื่อว่าเป็นผลจากการทำงานที่ผิดปกติของเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือดเป็นลำดับแรก ซึ่งอาจชักนำโดยภาวะบางอย่าง เช่น ไขมันในเลือดสูง¹⁹⁻²⁴ การอักเสบ^{25,26} การติดเชื้อคลอมาัยเดีย และการได้รับรังสี เป็นต้น

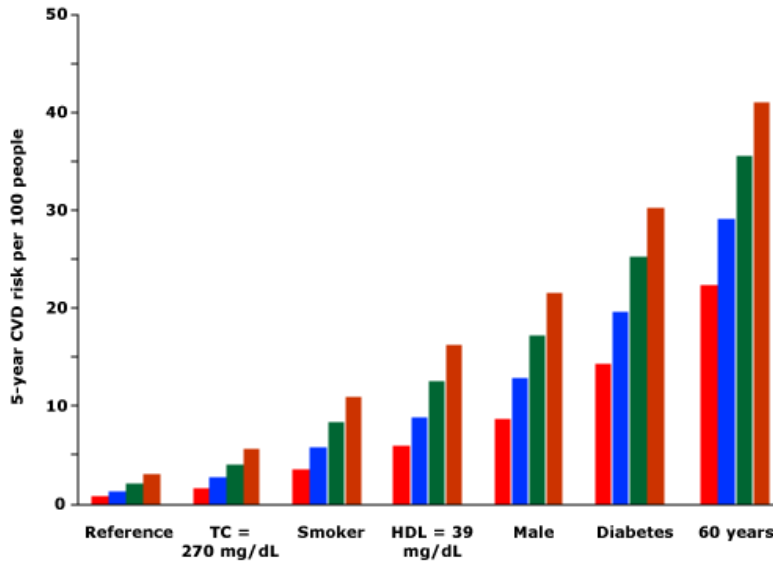
ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง

การเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งมีความสัมพันธ์กับปัจจัยเสี่ยงหลายอย่าง²⁷ ซึ่งอาจแบ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงพื้นฐานและที่ไม่ใช่ปัจจัยเสี่ยงพื้นฐาน

ปัจจัยเสี่ยงพื้นฐานได้แก่

1. อายุ ในผู้ชายอายุมากกว่า 45 ปี ผู้หญิงอายุมากกว่า 55 ปี หรือผู้หญิงที่หมดประจำเดือนก่อนวัยอันควรที่ไม่ได้รับฮอร์โมนทดแทน²⁷
2. ประวัติการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจก่อนวัยอันควรในครอบครัวที่เป็นญาติสายตรง ซึ่งเป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด²⁸⁻³⁴ หรือเสียชีวิตเฉียบพลันก่อนอายุ 65 ปีในผู้หญิง
3. การสูบบุหรี่ โดยจะส่งผลในผู้ชายมากกว่าผู้หญิง คือ จะเพิ่มอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจเป็น 3 เท่าในผู้หญิงและ 6 เท่าในผู้ชายที่สูบบุหรี่เปรียบเทียบกับเพศเดียวกันที่ไม่สูบบุหรี่³⁵⁻³⁷
4. ความดันโลหิตสูงมากกว่า 140/90 มิลลิเมตรปรอท หรือกำลังได้รับการรักษาโรคความดันโลหิตสูง³⁸⁻⁴¹
5. ไขมันในเลือดสูง ทั้ง, LDL-cholesterol, triglyceride, lipoprotein (a), non-HDL-cholesterol, apolipoprotein B (พบใน LDL) และอัตราส่วนระหว่าง total-to-HDL-cholesterol ที่สูง ในขณะที่ HDL cholesterol และ apolipoprotein A-1 (พบใน HDL) ที่สูงจะป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ^{21,42-57}

6. โรคเบาหวานและระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ^{27,58-68} โดยจะมีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นตามระดับ hemoglobin A1c⁴² นอกจากนี้ยังพบว่าระดับอินซูลินสูงในเลือดและภาวะดื้ออินซูลินก็สัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจด้วย^{69,70}



รูปที่ 1. แสดงอัตราเสี่ยงสะสมของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบในระยะเวลา 5 ปีแบ่งตามระดับของแรงดันเลือดซิสโตลิก (110, 130, 150, และ 170 มิลลิเมตรปรอท) และปัจจัยเสี่ยงต่างๆ โดยปัจจัยเสี่ยงจะเพิ่มขึ้นตามกลุ่มไปทางขวา กลุ่มแรก Reference คือ ผู้ป่วยหญิงอายุมากกว่า 50 ปีที่ไม่เป็นเบาหวาน, ไม่สูบบุหรี่, ระดับคอเลสเตอรอลในเลือดน้อยกว่า 154 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร, และ HDL น้อยกว่า 62 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร กลุ่มที่สอง TC = 270 mg/dL คือ ผู้ป่วยหญิงอายุมากกว่า 50 ปีที่มีคอเลสเตอรอลในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 270 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร, ไม่เป็นเบาหวาน, ไม่สูบบุหรี่, และระดับ HDL น้อยกว่า 62 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร กลุ่มที่สาม smoker คือ ผู้ป่วยหญิงอายุมากกว่า 50 ปีที่สูบบุหรี่, มีคอเลสเตอรอลในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 270 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร, ไม่เป็นเบาหวาน, และระดับ HDL น้อยกว่า 62 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เป็นต้น (ดัดแปลงจาก Jackson R และคณะ⁷¹)

7. การติดเชื้อ เชื้อโรคที่มีการศึกษา ได้แก่ Chlamydomphila (หรือ Chlamydia) pneumoniae ซึ่งมีรายงานว่าสามารถเพาะเชื้อหรือตรวจพบเชื้อ Chlamydia โดยวิธี polymerase chain reaction, immunocytochemistry, และ electron microscopy จาก atherosclerotic tissue และพบว่าผู้ที่มีภูมิคุ้มกันต่อเชื้อ Chlamydia ระดับสูงจะเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจมากกว่าผู้ที่ตรวจไม่พบภูมิคุ้มกันอย่างน้อย 2 เท่า ยิ่งไปกว่านั้นการรักษาผู้ป่วยที่เป็นกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันด้วยยาปฏิชีวนะเพื่อกำจัดเชื้อ Chlamydia สามารถลดอุบัติการณ์การเกิดโรคหัวใจครั้งใหม่ลงได้มากกว่า 5 เท่าเมื่อเทียบกับยาหลอก⁷² เชื้ออื่นๆ ที่มีการอ้างถึง เช่น cytomegalovirus

(CMV)⁷³⁻⁷⁹, *Helicobacter pylori*^{80,81}, hepatitis A virus (HAV)⁸² และ herpes simplex virus (HSV)⁸³

8. ภาวะอ้วน พบว่าคนที่มีความดันโลหิตสูงจะเพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจได้มากกว่าคนที่ทั่วไปประมาณ 3 เท่า^{84,85}

ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ที่มีการศึกษาวิจัยพบว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง

1. ภาวะการอักเสบเรื้อรัง

มีหลักฐานยืนยันความสัมพันธ์ระหว่างการอักเสบกับการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง คือ การตรวจทางพยาธิวิทยาของหลอดเลือดแดงในตำแหน่งที่เป็นโรคพบว่า ตำแหน่งที่เริ่มมีการตีบแคบของหลอดเลือดจะมีไขมันสะสมและเซลล์เม็ดเลือดขาวกระจุกตัวอยู่ภายใต้เปลือกบางๆ (fibrous cap) ในชั้น adventitia โดยเซลล์เม็ดเลือดขาวที่พบตั้งแต่ระยะแรกๆ ของการเกิดจะเป็นชนิดโมโนไซต์และทีลิมโฟไซต์⁸⁶

2. C-reactive protein (CRP)

พบว่า CRP เกี่ยวข้องโดยตรงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง โดยมีผลเพิ่ม adhesion molecule บนเซลล์บุผนังหลอดเลือด⁸⁷, เหนี่ยวนำให้เม็ดเลือดขาวมาฝังผนังหลอดเลือดที่มีความผิดปกติ, ส่งเสริมให้แมโครฟาจเก็บกิน LDL⁸⁸, กระตุ้นการแข็งตัวของเลือด⁸⁹, และช่วยกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์⁹⁰

จากการศึกษาทางคลินิกของ Lee WY และคณะ⁹¹ พบว่าระดับ CRP และ interleukin-6 (สารที่กระตุ้นการสร้าง CRP) ที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์กับ intima media ที่หนามากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รวมถึงการศึกษาของ Ridker PM และคณะ^{92, 93} ที่พบว่าระดับของ CRP สามารถทำนายการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดครั้งแรก หลอดเลือดสมองตีบ และโรคหลอดเลือดส่วนปลายตีบในอนาคตของประชากรทั่วไปได้ โดยไม่จำกัดเฉพาะผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เท่านั้น

3. ภาวะที่มีอัลบูมินรั่วทางไต

มีการศึกษาในปัจจุบันที่แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะที่มีการรั่วของอัลบูมินทางไตกับโอกาสเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจมากขึ้นเรื่อยๆ ซึ่งภาวะนี้อาจจะเกิดร่วมกับโรคเบาหวานหรือความดันโลหิตสูงหรือไม่ก็ได้^{95, 94-101}

4. ภาวะที่มีระดับโฮโมซิสเตอีนในเลือดสูง (hyperhomocysteinemia) ในปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกที่จะอธิบายได้อย่างชัดเจน มีเพียงหลักฐานสนับสนุนภาวะดังกล่าวกับการเกิดหลอดเลือดหัวใจและสมองตีบ¹⁰²⁻¹¹⁷

เหตุใดโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จึงมีความสัมพันธ์กับโรคหลอดเลือดหัวใจและโรคหลอดเลือดสมอง

ถึงแม้ว่าในปัจจุบันยังไม่สามารถอธิบายเหตุผลได้อย่างชัดเจนว่า เหตุใดผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จึงเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจได้มากกว่าประชากรทั่วไป แต่หลักฐานที่มีอยู่ก็ยืนยันได้ว่าผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่เป็นมานานจะเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งได้มากกว่าผู้ป่วยที่เป็นในระยะเวลาที่สั้นกว่า¹¹⁸ นอกจากนี้ยังพบว่าการอักเสบซึ่งเป็นลักษณะเด่นของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มีความสัมพันธ์อย่างใกล้ชิดกับการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งอย่างรวดเร็ว⁸⁷

การศึกษาถึงพยาธิกำเนิดของภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในระยะหลังได้มีการค้นพบว่า คล้ายคลึงกับการเกิดโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ คือ มีทั้งปฏิกิริยาการอักเสบและปฏิกิริยาภูมิคุ้มกัน⁸⁷ โดยการอักเสบเรื้อรังสามารถกระตุ้นเซลล์บุผนังหลอดเลือดให้ทำงานผิดปกติ ขาดความยืดหยุ่นและเกิดการเปลี่ยนแปลงจนนำไปสู่การเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งได้

กลไกการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ

การศึกษาถึงกลไกการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งจำเป็นต้องอาศัยหลักฐานจากหลายๆ ด้านประกอบกัน ทั้งจากการทดลองในคน การเพาะเลี้ยงเซลล์เนื้อเยื่อ รวมถึงการทดลองในสัตว์ เช่น หนูที่มีการดัดแปลงพันธุกรรมให้ขาดยีนของ apolipoprotein E (*apoE*-knockout mice) หนูชนิดนี้จะมียกระดับคอเลสเตอรอลในเลือดสูงมากและเกิดหลอดเลือดแดงแข็ง ตามมา¹¹⁹ สมมติฐานของพยาธิกำเนิดของภาวะหลอดเลือดแดงแข็งที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ ได้แก่

■ Lipoprotein retention and activation of immune cells

1. บทบาทของ endothelial activation, adhesion molecules และ chemokines

การศึกษาทั้งในสัตว์ทดลองและในคนสามารถแสดงให้เห็นว่า ขณะที่คอเลสเตอรอลในเลือดสูงจะทำให้เซลล์บุผนังหลอดเลือดขนาดกลางและขนาดใหญ่ถูกกระตุ้น^{120,121} LDL จะไปสะสมอยู่ในผนังหลอดเลือดแดงชั้นใน (intima) เกิดปฏิกิริยา oxidization ได้เป็นฟอสโฟลิปิดไปกระตุ้นเซลล์บุผนังหลอดเลือด¹²¹ ให้แสดง adhesion molecule และ inflammatory gene มากขึ้น เซลล์ชนิดแรกที่มาถึงบริเวณนี้ คือ เกร็ดเลือดซึ่งจะอาศัย GPIb และ GPIIb/IIIa ยึดเกาะกับเซลล์บุผนังหลอดเลือด เกร็ดเลือดจะหลั่งสารเพื่อดึงดูดเม็ดเลือดขาว (CD40L และ interleukin-1 α)¹²²⁻¹²⁴ และเหนี่ยวนำให้เซลล์บุผนังหลอดเลือดแสดง leukocyte adhesion molecule (vascular-cell adhesion molecule 1; VCAM-1) เพิ่มขึ้นทำให้โมโนไซต์และลิมโฟไซต์ซึ่งมีตัวรับ VCAM-1 มายังหลอดเลือดที่มีความผิดปกติในชั้นในนี้¹²⁵ และยังพบว่าหากมีการยับยั้งการยึดเกาะระหว่างเกร็ดเลือดกับเซลล์บุผนังหลอดเลือดจะช่วยลดการรวมกลุ่มของเม็ดเลือดขาวและการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งที่ตามมาได้^{126, 127}

2. บทบาทของแมโครฟาจ

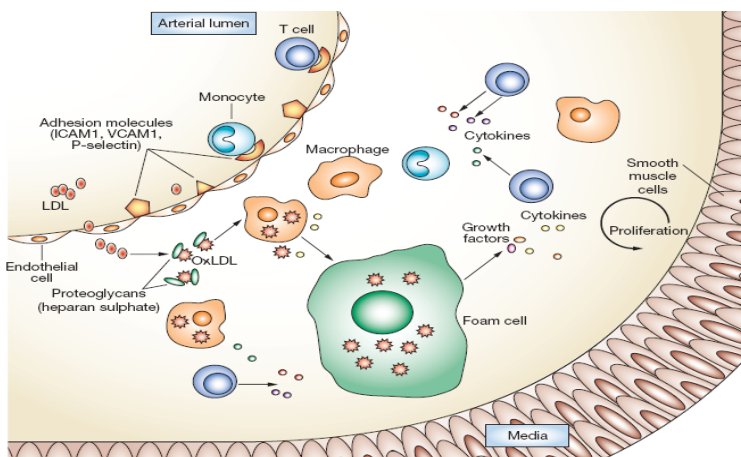
หลอดเลือดแดงชั้นในที่เริ่มมีการอักเสบจะมีไซโตไคน์ หรือ growth factor (macrophage colony stimulating factor) เหนี่ยวนำให้โมโนไซต์เปลี่ยนแปลงตัวเองเป็นแมโครฟาจ ทำให้บริเวณนี้มี pattern recognition receptors ทั้ง scavenger receptor และ toll-like receptor เพิ่มขึ้น^{128,129}

Scavenger receptor สามารถจับกับโมเลกุลหลายรูปแบบ ได้แก่ bacterial endotoxin, apoptotic cell fragment และ oxidized LDL เพื่อกำจัดทิ้ง แต่ถ้าเซลล์ไม่สามารถกำจัด oxidized LDL ได้จะสะสมเป็นหยดไขมันภายในเซลล์ เรียกเซลล์นี้ใหม่ว่าเซลล์โฟม (foam cell) ซึ่งจะสร้าง growth factor และไซโตไคน์ไปกระตุ้นเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดให้แบ่งตัวเพิ่มจำนวนมากขึ้น

Toll-like receptor สามารถจับกับโมเลกุลได้คล้ายคลึงกับ scavenger receptor แต่แตกต่างกันตรงที่ toll-like receptor สามารถกระตุ้นให้เซลล์หลั่ง inflammatory cytokines, cytotoxic oxygen, และ nitrogen radical molecule¹²⁹ นักวิจัยเชื่อว่า toll-like receptor นี้มีบทบาทสำคัญต่อการเกิด atherosclerosis¹³⁰ นอกจากนี้การศึกษาในหนูที่ขาด apolipoprotein E (*apoE*-knockout mice) ยังพบว่าหากทำให้หนูไม่มี toll-like receptor ก็สามารถยับยั้งการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งได้¹³¹

3. การกระตุ้นทีลิมโฟไซต์ (T cell activation) และการอักเสบของหลอดเลือด (vascular inflammation)

ทีลิมโฟไซต์ที่อยู่ในภาวะหลอดเลือดแดงแข็งที่พบส่วนใหญ่เป็นชนิด CD4+ ซึ่งต้องอาศัย Major Histocompatibility Complex (MHC) class II บน antigen presenting cells นำเสนอแอนติเจนให้แอนติเจนเหล่านั้นได้แก่ disease-related antigen oxidized LDL, heat-shock protein 60, และ Chlamydia protein¹³²⁻¹³⁴ อย่างไรก็ตาม CD8+ T cell และ natural killer cell ก็สามารถพบในบริเวณหลอดเลือดแดงแข็งได้เช่นกัน โดยมีหลักฐานที่แสดงให้เห็นความสัมพันธ์ระหว่าง CD8+ T cell และ natural killer cell กับการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในหนู^{135,136} อย่างไรก็ตามในบริเวณที่มีหลอดเลือดแดงแข็งนั้น



รูปที่ 2. แสดงการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง - เริ่มจาก LDL ที่ถูก oxidized มีบทบาททำให้เซลล์บุผนังหลอดเลือดทำงานผิดปกติ แสดง adhesion molecule มากขึ้น และกระตุ้นเซลล์เม็ดเลือดขาวมารวมกลุ่มโมโนไซต์ซึ่งเปลี่ยนแปลงไปเป็นแมโครฟาจจะมา

เก็บกิน oxidized LDL กลายเป็นเซลล์โฟมที่สามารถสร้างสารมากระตุ้นให้เซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดแบ่งตัวเพิ่มจำนวนมากขึ้นและกระตุ้นการเกิดคราบไขมัน (plaque) ที่ผนังหลอดเลือด นอกจากนี้ยังพบ Type-1 T helper cells ในบริเวณนี้เช่นกัน ซึ่งก็จะช่วยส่งเสริมให้เกิดการอักเสบอีกทางหนึ่ง (ดัดแปลงจาก Sherer Y และคณะ¹⁸)

พบว่ามีการส่งเสริม Th1 response มากกว่า Th2 response^{137,138} ผลลัพธ์ที่ได้คือ tumor necrosis factor- α (TNF- α) interleukin-1 (IL-1) และ interferon- γ จะทำให้ antigen presenting cell ทำงานได้ดีขึ้นและกระตุ้นการหลั่งสารอักเสบจากเซลล์ต่างๆ ที่อยู่ในรอยโรค ดังนั้น Th1 response จึงเป็นขบวนการที่ส่งเสริมการเกิดหลอดเลือดแดงแข็งซึ่งสนับสนุนโดยพบว่าการยับยั้ง Th1 response ในหนูสามารถจะสามารถลดการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งลงได้อย่างชัดเจน¹³⁹⁻¹⁴¹

สารอักเสบที่เกิดขึ้นทั้ง TNF- α และ IL-1 จะกระตุ้นการสร้าง acute phase proteins หลากหลายชนิด ได้แก่ CRP, serum amyloid A และ fibrinogen ซึ่งมีประโยชน์ในการวินิจฉัยและพยากรณ์โรคหัวใจได้ในปัจจุบัน¹⁴²⁻¹⁴⁴

■ Anti-inflammatory factors and atherosclerosis

การศึกษาวิจัยหลายฉบับพบว่า interleukin-10 (IL-10) และ transforming growth factor- β ซึ่งเป็นไซโตไคน์ที่ออกฤทธิ์ต้านการอักเสบสามารถช่วยยับยั้งการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งได้^{135,145,146} ในแง่ของภูมิคุ้มกันจากการทำงาน B cell ของม้ามก็อาจช่วยเพิ่มการกำจัด oxidized LDL จึงช่วยลดการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งได้เช่นกัน¹³⁵

■ Inflammation and metabolism

นอกจากไขมันจะเกี่ยวข้องโดยตรงกับการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งโดยเป็นจุดเริ่มต้นให้เกิดการอักเสบตามมา เนื้อเยื่อไขมัน (adipose tissue) ของผู้ป่วย metabolic syndrome และโรคอ้วนสามารถหลั่งไซโตไคน์ที่ออกฤทธิ์ส่งเสริมการอักเสบทั้ง TNF- α และ IL-6^{147,148} รวมถึงไซโตไคน์ที่หลั่งจากเซลล์ไขมันเองที่เรียกว่า adipokine ได้แก่ leptin, adiponectin, และ resistin ก็อาจมีบทบาทในการเกิดการอักเสบเช่นกัน¹⁴⁷

ปัจจัยเสี่ยงและปัจจัยพยากรณ์ของการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

ข้อมูลจากการศึกษาวิจัยจำนวนมากได้แสดงให้เห็นถึงปัจจัยเสี่ยงและปัจจัยพยากรณ์ของการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยปัจจัยเสี่ยงส่วนใหญ่ก็คล้ายคลึงกับที่พบในประชากรทั่วไป แต่บางปัจจัยเสี่ยงก็จะแตกต่างออกไป ปัจจัยเสี่ยงที่มีการศึกษากันมากได้แก่

1. การอักเสบ ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มีข้ออักเสบเป็นอาการหลัก ซึ่งมีความสัมพันธ์โดยตรงกับระดับของไซโตไคน์หลายชนิด ได้แก่ TNF- α , IL-6, และ IL-1 ซึ่งสารเหล่านี้เองก็พบได้จากเซลล์บริเวณ atherosclerotic plaque¹⁸ อีกทั้งการให้ pentoxifylline ซึ่งสามารถยับยั้งกระบวนการ differentiation ของ Th1 ในหนูที่ขาด apolipoprotein E (apoE^{-/-}) จะมีรอยโรคของภาวะหลอดเลือดแดงแข็งน้อยกว่าหนูที่ไม่ได้รับยาดังกล่าวร้อยละ 60¹³⁵ ซึ่งสอดคล้องกับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่จะมีกลไกการเกิดโรคผ่าน Th1 response

2. ความผิดปกติของระดับไขมันในเลือดของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ซึ่งพบว่าระดับของ HDL ต่ำลงและ LDL สูงขึ้น ทั้งนี้เพราะระดับ HDL แปรผกผัน ในขณะที่ LDL แปรตามความ

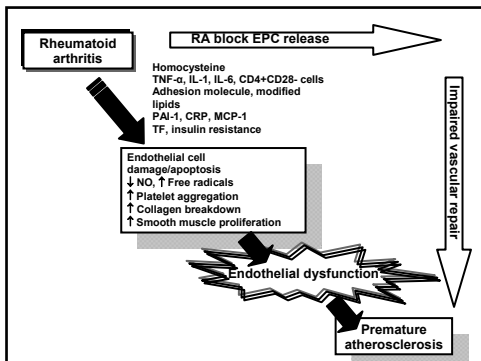
รุนแรงของการอักเสบ โดยกลไกที่ทำให้เกิดความผิดปกติของไขมันในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์อธิบายได้จากไซโตไคน์ไปมีผลต่อเซลล์ไขมันทำให้มีการปลดปล่อยกรดไขมันอิสระ ส่งผลทำให้เซลล์ต้นสังเคราะห์กรดไขมันอิสระและไตรกลีเซอไรด์เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังส่งผลต่อเซลล์บุผนังหลอดเลือดทำให้เอนไซม์ที่มีบทบาทสำคัญในการย่อยสลายไขมัน (lipoprotein lipase) ทำงานลดลงอีกด้วย¹⁴⁹ นอกจากนี้ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ยังมีระดับ lipoprotein(a) สูง¹⁵⁰ ซึ่งจากการศึกษาขนาดใหญ่พบว่า lipoprotein(a) ก็มีบทบาทในการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งเช่นกัน¹⁵¹

3. ความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์พบว่ามีอุบัติการณ์มากกว่าประชากรทั่วไป^{14,152,153} แต่ในบางการศึกษาพบว่าความดันโลหิต, total cholesterol, low-density lipoprotein, triglycerides, apolipoprotein B, lipoprotein(a) และ homocysteine ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ไม่แตกต่างจากประชากรทั่วไปอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^{12,154}

4. Hyperhomocysteinemia มีบางการศึกษาพบว่าผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มีระดับ homocysteine ในเลือดสูงกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁵⁵ โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา methotrexate ร่วมกับยา sulfasalazine ซึ่งเป็นยาต้านรูมาติก (disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) ที่ใช้บ่อยในการรักษาผู้ป่วยโรคนี้¹⁵⁶

5. Metabolic syndrome การศึกษาของ Chung และคณะ¹⁵⁷ ซึ่งศึกษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จำนวน 154 ราย พบว่ามีความชุกของ metabolic syndrome ตามเกณฑ์ของ WHO ร้อยละ 31-42 ซึ่งมากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม 85 รายที่พบภาวะนี้เพียงร้อยละ 11 โดยมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และในการศึกษานี้ยังแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัย metabolic syndrome จะมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งที่หัวใจแข็งมากขึ้น 2.02 เท่า (95% CI 1.03-3.97, P=0.04) ซึ่งอาจจะแสดงว่าการอักเสบเรื้อรังในผู้ป่วยโรคนี้ส่งผลให้เกิดภาวะ metabolic syndrome และนำไปสู่การเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มากกว่าประชากรทั่วไป

6. ภาวะทุพพลภาพ ซึ่งประเมินด้วย Health Assessment Questionnaire (HAQ) สามารถทำนายอัตราเสียชีวิตโดยรวม อัตราเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจ อัตราการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งและโรคหลอดเลือดหัวใจในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในอนาคตได้¹⁵⁸ ซึ่งภาวะทุพพลภาพนี้ก็มีความสัมพันธ์ใกล้ชิดกับความรุนแรงและการกำเริบของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์



รูปที่ 3. แผนผังแสดงกลไกการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Kaplan MJ¹⁵⁹)

7. อาการนอกข้อที่รุนแรง ในรายงานของ Maradit¹⁶⁰ ซึ่งศึกษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จำนวน 603 ราย พบว่าอาการนอกข้อ เช่น หลอดเลือดอักเสบและอาการทางปอดที่พบร่วมกับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จะเพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจมากกว่าผู้ป่วยทั่วไปประมาณ 2-3 เท่า

8. ระดับ Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) ที่สูง ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มี ESR สูงกว่าหรือเท่ากับ 60 มิลลิเมตรต่อชั่วโมง อย่างน้อย 3 ครั้งใน 1 ปี จะมีโอกาสเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจมากกว่าผู้ป่วยทั่วไปประมาณ 2 เท่า¹⁶⁰

9. ระดับ C-reactive protein (CRP) ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ส่วนใหญ่มักมีระดับ CRP สูง ซึ่งสืบเนื่องมาจากพยาธิกำเนิดของโรคที่เกี่ยวข้องกับการสร้างไซโตไคน์ (TNF- α และ IL-6) ซึ่งเป็นสารกระตุ้นให้ตับสร้าง CRP มากขึ้น การศึกษาชายย้อนหลัง 10 ปีในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์พบว่า ระดับ CRP ของผู้ป่วยตั้งแต่ระยะเริ่มต้นของโรคมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในเวลาต่อมาได้ โดยระดับ CRP ที่สูงกว่าหรือเท่ากับ 5 มิลลิกรัมต่อลิตรจะเพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจสูงถึง 3.3 เท่า (95% CI 1.4–7.6) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีระดับ CRP ต่ำกว่า ซึ่งได้คำนวณโดยปรับตาม อายุ, เพศ, การสูบบุหรี่, HAQ score, การตรวจพบสารรูมาตอยด์ในน้ำเหลืองและจำนวนข้อที่บวม¹⁶¹

10. ประวัติโรคหลอดเลือดหัวใจของบิดาและมารดาผู้ป่วย การศึกษาของ Bjornadal L และคณะ⁶⁶ พบว่าปัจจัยพื้นฐานดังกล่าวยังคงเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ จึงทำให้อุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจที่เดิมสูงกว่าประชากรทั่วไปอยู่แล้วเพิ่มสูงขึ้นอีกกว่าร้อยละ 70

11. พันธุกรรม การศึกษาถึงรหัสพันธุกรรมของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์พบว่า ผู้ป่วยที่มี shared epitope allele ของ HLA-DRB1*04 จะมีโอกาสเกิดภาวะหลอดเลือดทำงานผิดปกติและอัตราการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มี allele ดังกล่าวโดยเฉพาะอย่างยิ่ง allele ชนิด HLA-DRB1*0404^{162,163}

Swanberg และคณะ¹⁶⁴ ยังได้รายงานภาวะพหุสัณฐาน (functional polymorphisms) ที่สัมพันธ์กับ MHC expression โดยพบว่าในมนุษย์ ภาวะพหุสัณฐานที่ตำแหน่ง 168 (168A-> G) ของ type III promoter ของยีน MHC class II transactivator (MHC2TA) มีความเกี่ยวข้องกับการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์, หลอดเลือดหัวใจตีบและ multiple sclerosis

12. ยาไกลโคคอร์ติคอยด์ มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาไกลโคคอร์ติคอยด์มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจเพิ่มขึ้น ดังเช่น การศึกษาแบบไปข้างหน้าในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาไกลโคคอร์ติคอยด์จำนวน 68,781 ราย มีอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจเพิ่มขึ้นตามขนาดของยา โดยขนาดของยาเพรดนิโซโลนที่มากกว่าหรือเท่ากับ 7.5 มิลลิกรัมต่อวัน จะเพิ่มโอกาสเสี่ยงของการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเป็น 3.26 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้ยาขนาดน้อยกว่า 7.5 มิลลิกรัมต่อวัน (95%CI, 2.60-4.09) และหากพิจารณาเฉพาะผู้ป่วยที่มีข้ออักเสบจำนวน 1,165 รายจากทั้งหมด 68,781 ราย ขนาดของยาเพรดนิโซโลนที่มากกว่าหรือเท่ากับ 7.5 มิลลิกรัมต่อวันจะเพิ่มโอกาสเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ 3.3 เท่า (95%CI, 2.71-5.21) ในขณะที่ขนาดของยาเพรดนิโซโลน

ที่น้อยกว่า 7.5 มิลลิกรัมต่อวันจะเพิ่มโอกาสเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ 1.5 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม¹⁶⁵ การศึกษาของ Sovereign PC และคณะ¹⁶⁶ ในกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยที่ใช้ยาไกลโคคอร์ติคอยด์ 50,656 ราย ซึ่งมีผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์รวมอยู่ด้วยจำนวน 1,515 ราย มีโอกาสเสี่ยง (95%CI) ของการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด, หลอดเลือดสมองตีบ และหัวใจล้มเหลว เป็น 1.2 (1.11-1.29), 0.91 (0.84-0.99) และ 2.66 (2.46-2.87) เท่าตามลำดับเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ใช่ยา

รายงานล่าสุดของ Davis JM และคณะ¹⁶⁷ ศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จำนวน 603 คน (9,066 คนต่อปี) พบว่าผู้ป่วยที่มีสารรูมาตอยด์ในน้ำเหลืองเท่านั้นที่จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ และโอกาสเสี่ยงจะเพิ่มมากขึ้นหากผู้ป่วยได้รับยาไกลโคคอร์ติคอยด์ขนาดสูงขึ้นหรือเป็นระยะเวลาสั้นขึ้น (hazard ratio 3.06 (95%CI 1.81-5.18) ในกลุ่มที่มีสารรูมาตอยด์ในซีรัมเทียบกับ 0.85 (95%CI 0.39-1.87) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีสารรูมาตอยด์ในเลือด และได้รับยาไกลโคคอร์ติคอยด์สะสมปริมาณมากเช่นเดียวกัน)

อย่างไรก็ตามยาไกลโคคอร์ติคอยด์อาจลดโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจได้โดยลดการอักเสบ แต่ในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานยืนยันสมมติฐานดังกล่าว มีเพียงการศึกษาของ Maradit-Kremers¹⁶⁰ ที่ได้ศึกษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จำนวน 603 ราย พบว่าผู้ป่วยที่ไม่เคยมีประวัติโรคหัวใจมาก่อนที่กำลังได้รับยาไกลโคคอร์ติคอยด์มีโอกาสเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจเป็น 1.78 เท่า (95%CI 1.19-2.67) ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่เคยมีประวัติโรคหัวใจมาก่อนและกำลังได้รับยาไกลโคคอร์ติคอยด์มีโอกาสเสี่ยงคิดเป็น 2.47 เท่า (95% CI 1.37-4.26) ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยที่เคยมีประวัติโรคหัวใจมาก่อนและไม่ได้รับยาไกลโคคอร์ติคอยด์มีโอกาสเสี่ยงสูงคิดเป็น 3.07 (95%CI 1.91-4.95) เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่เคยมีประวัติโรคหัวใจมาก่อนและไม่เคยได้รับยาไกลโคคอร์ติคอยด์ (Hazard ratio=1)

13. TNF- α ส่งเสริมให้เกิดภาวะไขมันในเลือดผิดปกติและภาวะต่ออินซูลิน เนื่องจาก TNF- α ไปขัดขวางการนำกลูโคสเข้าเซลล์กล้ามเนื้อลายและกระตุ้นการปล่อยกรดไขมันอิสระ นอกจากนี้ TNF- α อาจมีผลชักนำให้เกิด endothelial dysfunction ทั้งทางตรงและทางอ้อม เนื่องจาก IL-8 และ TNF- α สามารถ upregulate adhesion molecule ทำให้โมโนไซต์เคลื่อนตัวมายังผนังหลอดเลือดชั้นใน (intima) แล้วเปลี่ยนแปลงตัวเองเป็นแมโครฟาจเก็บกิน oxidized LDL กลายเป็นเซลล์ฟอมสะสมในชั้นผนังหลอดเลือดเรียกว่า fatty streak เซลล์ฟอมเหล่านี้จะหลั่งไซโตไคน์กระตุ้นให้เกิดการอักเสบรวมถึง TNF- α ซึ่งจะยิ่งส่งเสริมการเกิด adhesion molecule expression และ atherosclerotic plaque ต่อไป¹⁶⁸

การชะลอหรือลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้กล่าวมาส่วนใหญ่เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ปรับเปลี่ยนได้ การปรับเปลี่ยนหรือรักษาปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้บางส่วน

ช่วยยับยั้งการเกิดหรือชะลอการเกิด ภาวะหลอดเลือดแดงแข็งซึ่งก็จะส่งผลโดยตรงต่ออัตราการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและการเสียชีวิตของผู้ป่วย แนวทางการปรับเปลี่ยนปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งมีดังต่อไปนี้

1. ปัจจัยพื้นฐาน

1.1. การลดระดับไขมันในเลือด การศึกษาหลายฉบับได้ชี้ให้เห็นว่าระดับไขมันคลอเลสเตอรอล (cholesterol) หรือ LDL-C ที่สูง¹⁶⁹ หรือ HDL-C ที่ต่ำเป็นปัจจัยหลักที่ทำให้เกิดโรคนี้^{20, 29} และเมื่อให้การรักษาด้วยยากกลุ่มสแตติน (statins) เพื่อลดระดับ LDL-C หรือยากกลุ่มไฟเบรท (fibrates) เพื่อเพิ่มระดับ HDL-C จะสามารถลดอุบัติการณ์การเกิด ภาวะหลอดเลือดแดงแข็งลงได้^{21, 42-57} โดยประเมินจากอัตราการเสียชีวิต, อุบัติการณ์ของการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด, หรือตรวจวัดการตีบของหลอดเลือดแดงโคโรนารีด้วยการฉีดสารทึบรังสีเข้าทางหลอดเลือด (coronary angiogram) หรือการทำอัลตราซาวด์ (Doppler ultrasonogram) เปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษา

ในปัจจุบันยังไม่มีมาตรการให้โรคข้ออักเสบเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ เทียบเท่ากับโรคเบาหวาน เกณฑ์ของระดับไขมันในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จึงยังคงแนะนำให้ยึดเกณฑ์ที่ใช้สำหรับประชากรทั่วไป¹⁷⁰ การรักษาควรเริ่มต้นด้วยการปรับเปลี่ยนวิถีการดำรงชีวิต การควบคุมอาหารและการลดน้ำหนัก จากนั้นจึงพิจารณาใช้ยาในกลุ่ม HMG CoA reductase inhibitors (statins) เพราะเป็นยาที่มีความสามารถในการปรับเปลี่ยนภูมิคุ้มกัน ช่วยลดอาการทางคลินิกและระดับสารอักเสบในเลือดของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ได้^{171, 172}

1.2. โรคเบาหวาน ควรควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดตามเกณฑ์ทั่วไป หลีกเลี่ยงการใช้ยากกลูโคคอร์ติคอยด์ แต่อาจใช้ได้บ้างในกรณีที่ฉีดยาเข้าข้อและให้คำแนะนำเกี่ยวกับอาหารและการออกกำลังกาย¹³⁸

1.3. การควบคุมความดันโลหิต แนะนำให้ใช้ยา NSAIDs และยากกลูโคคอร์ติคอยด์เท่าที่จำเป็น หลีกเลี่ยงยาที่สามารถทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้นได้ เช่น leflunomide, cyclosporine และแนะนำการปรับเปลี่ยนการดำรงชีวิต^{138, 170}

1.4. การงดสูบบุหรี่

1.5. การควบคุมน้ำหนัก ไม่ให้อ้วนหรือผอมเกินไป ทั้งนี้เนื่องจากผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มี body mass index (BMI) น้อยกว่า 20 กิโลกรัมต่อความสูงเป็นเมตรยกกำลังสองจะมีอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้น^{173, 174}

1.6. การออกกำลังกาย (physical activity) สามารถลดโอกาสเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจได้³⁷ ข้อมูลจากการศึกษา Framingham heart study พบว่าการออกกำลังกายในประชากรอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไปสามารถช่วยให้อายุยืนขึ้นประมาณ 3 ปี¹⁷⁵ ในเอเชียมีการศึกษาในญี่ปุ่นโดยให้ผู้ป่วยเล่นกีฬาอย่างน้อย 5 ชั่วโมงต่อสัปดาห์พบว่ามีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจลดลงร้อยละ 30 เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ออกกำลังกายน้อยกว่า¹⁷⁶ และควรประเมินความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจเป็นระยะๆ โดยอาศัย Framingham risk score¹⁷⁷ ถึงแม้ว่าในการคำนวณโดยใช้สูตรดังกล่าวจะไม่ได้จำเพาะสำหรับผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์และ

ตารางที่ 1. แสดงแนวทางการประเมินผู้วัยเพื่อกำหนดระดับไขมันเป้าหมายใหม่ประชากรทั่วไป (ตัดแปลงจาก Wilson PW และคณะ¹⁷⁷)

Risk Category	LDL-C Goal	Initiate TLC	Consider Drug Therapy**
<i>High risk:</i> CHD* or CHD risk equivalents† (10-year risk >20%)	<100 mg/dL (optional goal: <70 mg/dL)‡	≥100 mg/dL#	≥100 mg/dL†† (<100 mg/dL: consider drug options)**
<i>Moderately high risk:</i> 2+ risk factors‡ (10-year risk 10% to 20%)§§	<130 mg/dL¶	≥130 mg/dL#	≥130 mg/dL (100–129 mg/dL: consider drug options)‡‡
<i>Moderate risk:</i> 2+ risk factors‡ (10-year risk <10%)§§	<130 mg/dL	≥130 mg/dL	≥160 mg/dL
<i>Lower risk:</i> 0–1 risk factors§	<160 mg/dL	≥160 mg/dL	≥190 mg/dL (160–189 mg/dL: LDL-lowering drug optional)

*CHD includes history of myocardial infarction, unstable angina, stable angina, coronary artery procedures (angioplasty or bypass surgery), or evidence of clinically significant myocardial ischemia.

†CHD risk equivalents include clinical manifestations of noncoronary forms of atherosclerotic disease (peripheral arterial disease, abdominal aortic aneurysm, and carotid artery disease [transient ischemic attacks or stroke of carotid origin or >50% obstruction of a carotid artery]), diabetes, and 2+ risk factors with 10-year risk for hard CHD >20%.

‡Risk factors include cigarette smoking, hypertension (BP ≥140/90 mm Hg or on antihypertensive medication), low HDL cholesterol (<40 mg/dL), family history of premature CHD (CHD in male first-degree relative <55 years of age; CHD in female first-degree relative <65 years of age), and age (men ≥45 years; women ≥55 years).

§§Electronic 10-year risk calculators are available at www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol.

§Almost all people with zero or 1 risk factor have a 10-year risk <10%, and 10-year risk assessment in people with zero or 1 risk factor is thus not necessary.

¶Very high risk favors the optional LDL-C goal of <70 mg/dL, and in patients with high triglycerides, non-HDL-C <100 mg/dL.

¶Optional LDL-C goal <100 mg/dL.

#Any person at high risk or moderately high risk who has lifestyle-related risk factors (eg, obesity, physical inactivity, elevated triglyceride, low HDL-C, or metabolic syndrome) is a candidate for therapeutic lifestyle changes to modify these risk factors regardless of LDL-C level.

**When LDL-lowering drug therapy is employed, it is advised that intensity of therapy be sufficient to achieve at least a 30% to 40% reduction in LDL-C levels.

††If baseline LDL-C is <100 mg/dL, institution of an LDL-lowering drug is a therapeutic option on the basis of available clinical trial results. If a high-risk person has high triglycerides or low HDL-C, combining a fibrate or nicotinic acid with an LDL-lowering drug can be considered.

‡‡For moderately high-risk persons, when LDL-C level is 100 to 129 mg/dL, at baseline or on lifestyle therapy, initiation of an LDL-lowering drug to achieve an LDL-C level <100 mg/dL is a therapeutic option on the basis of available clinical trial results.

ไม่ได้นำเอาระดับการอักเสบหรือความรุนแรงของโรคมาร่วมพิจารณา แต่มีการศึกษาในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 155 คน แสดงให้เห็นว่าค่า Framingham risk score มีความสัมพันธ์กับระดับการตีบของหลอดเลือดแดงโคโรนารี¹⁷⁸ จึงน่าจะนำมาใช้เป็นการประเมินเบื้องต้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้

1.7. การเลือกรับประทานอาหารให้ถูกสุขลักษณะ การรับประทานผักและผลไม้เป็นประจำ จะส่งผลดีต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ^{12,37,179-181} รับประทานน้ำมันปลาซึ่งนอกจากจะช่วยให้ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAIDs) น้อยลงได้ โดยไปยับยั้งการสร้าง Prostaglandin E2 น้ำมันปลายังมีผลดีต่อโรคหลอดเลือดหัวใจโดยสามารถลดระดับไตรกลีเซอไรด์, ไลโปโปรตีนของไขมันคลอเลสเตอรอลรวม (total cholesterol) ต่อ LDL, เพิ่มระดับ HDL¹⁸², ลดความแข็งกระด้างของหลอดเลือด¹⁸³ และยังลดโอกาสเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะและการเสียชีวิตฉับพลันภายหลังจากที่มีกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดได้ด้วย^{184,185}

1.8. การดื่มแอลกอฮอล์ปริมาณเล็กน้อย (1.5-29.9 กรัมต่อวัน) จะสามารถป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจได้¹⁸⁶⁻¹⁸⁸

2. การรักษาที่จำเพาะต่อโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

2.1. การควบคุมโรคโดยเร็วด้วยการให้ยา DMARDs ตั้งแต่เริ่มมีอาการ

2.1.1. Methotrexate ถึงแม้ว่าจะเพิ่มระดับ homocysteine ในเลือดได้^{189,190} ซึ่งส่งผลให้เซลล์บุผนังหลอดเลือดทำงานผิดปกติ¹⁹¹ แต่การศึกษาทางคลินิกกลับพบว่าการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ด้วยยา methotrexate สามารถลดการเสียชีวิตโดยรวมหรือจากโรคหัวใจลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^{11,192,193} นอกจากนี้การให้ผู้ป่วยรับประทาน folic acid ซดเซยร่วมด้วย จะสามารถช่วยให้ระดับ homocysteine ในเลือดผู้ป่วยไม่เพิ่มขึ้นโดยไม่มีผลต่อระดับยา methotrexate ในเลือดหรือประสิทธิภาพของยา¹⁹⁰

2.1.2. Sulfasalazine สามารถลด soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) ซึ่งจัดเป็น adhesion molecule ชนิดหนึ่ง¹⁹⁴ และจากการศึกษาทางคลินิกพบว่า การรักษาด้วยยา sulfasalazine คู่กับยา methotrexate และ/หรือยา hydroxychloroquine จะสามารถลดการเกิดโรคหัวใจลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁹³

2.1.3. Hydroxychloroquine การใช้ยา hydroxychloroquine ร่วมกับยา methotrexate และยา sulfasalazine นอกจากจะได้ประโยชน์ตามข้อมูลข้างต้นแล้ว¹⁹³ ยา hydroxychloroquine ยังช่วยลดไขมันและคาดว่าน่าจะมีฤทธิ์ antithrombotic ได้อีกด้วย¹⁹⁵

2.1.4. HMG Co-A reductase inhibitors (statins) ยาในกลุ่มนี้สามารถลดการอักเสบของร่างกายได้โดยผ่านหลายกลไก ได้แก่ การยับยั้ง adhesion molecule expression, การปลดปล่อยไซโตไคน์ของเม็ดเลือดขาว, MHC class II expression, lymphocyte และ macrophage cognate interaction, มีผลต่อการสร้าง reactive oxygen และ nitrogen intermediate นอกจากนี้ยังมีผลต่อ apoptosis ของ smooth muscle และ endothelial cell¹⁹⁶ การศึกษาวิจัยทางคลินิกซึ่งสนับสนุนให้เห็นถึงประสิทธิภาพของ atorvastatin ซึ่งเป็นยาสเตตินชนิดหนึ่งว่า สามารถทำให้อาการข้ออักเสบในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์รวมถึงผลการตรวจเลือดที่บ่งถึงการอักเสบดีขึ้น

อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่การศึกษาของ McCarey และคณะ¹⁷¹ ซึ่งศึกษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จำนวน 116 คน พบว่าการรักษาด้วยยา atorvastatin วันละ 40 มิลลิกรัมร่วมกับยา DMARDs เดิม เป็นเวลา 6 เดือน สามารถลด DAS28 ได้เฉลี่ย 0.5 (95%CI, -0.75; -0.25) ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่เดียวกันก็มีการศึกษาหลายฉบับที่ทำในหลอดทดลองและในสัตว์พบว่า ยา simvastatin ก็มีประสิทธิภาพสามารถป้องกันการเกิดและลดความรุนแรงของข้ออักเสบ^{197,198} ลดระดับสารที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบในเลือด^{196,197} ลดการทำลายกระดูกอ่อนและระดับสารที่เกี่ยวข้องกับการทำลายกระดูกอ่อนของข้อได้เช่นกัน^{155,199} นอกจากนี้ยา simvastatin ยังมีผลลดการทำลายกระดูกทำให้ลดภาวะกระดูกบาง²⁰⁰⁻²⁰² และอาจมีผลลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เนื่องจากยาลดทั้งการอักเสบในร่างกายและลดระดับไขมันในเลือดได้ในเวลาเดียวกัน²⁰³ อย่างไรก็ตาม ประสิทธิภาพของยาสเตตินในการลดการอักเสบจากการศึกษาของ McCarey¹⁷¹ ก็ยังไม่มากเพียงพอที่จะแนะนำให้ใช้ยาสเตตินเพื่อลดการอักเสบของข้อในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์¹⁷⁰

2.1.5. ยาต้าน tumor necrosis factor (TNF) เป็นยาที่มีบทบาทสำคัญในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในปัจจุบัน และยังส่งผลดีต่อโรคหลอดเลือดหัวใจโดยยาช่วยลดการอักเสบ, ช่วยให้เซลล์บุผนังหลอดเลือดทำงานดีขึ้น²⁰⁴, ลดภาวะดื้อต่ออินซูลิน^{205,206}, ลดระดับ CRP และ IL-6, และเพิ่มระดับ HDL²⁰⁷ จึงช่วยลดการเกิดคราบไขมันที่ผนังหลอดเลือด²⁰⁷, ลดอุบัติการณ์การเกิดโรคหัวใจในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์²⁰⁸ และสามารถลดอัตราการเสียชีวิตโดยรวมในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ได้²⁰⁸ อย่างไรก็ตามมีรายงานของ Gonzalez พบว่ายาด้าน TNF ช่วยทำให้เซลล์บุผนังหลอดเลือดของผู้ป่วยทำงานดีขึ้นได้เพียงชั่วคราว คือประมาณ 4 สัปดาห์ก่อนที่จะกลับคืนสภาพเดิม^{209,210} ยาอาจส่งเสริมให้หลอดเลือดบีบตัว, มีระดับ HDL เลวลง²¹¹ และไปยับยั้งการสร้างเส้นเลือดใหม่ (collateral artery growth) ในสัตว์ทดลองจึงอาจต้องระวังการใช้ยาดังกล่าวในผู้ป่วยที่เพิ่งมีกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด²¹²

ในปัจจุบันยาชนิดนี้มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวที่มีอาการรุนแรง (New York Heart Class III-IV) โดยเป็นผลสืบเนื่องมาความล้มเหลวของผลการศึกษาในอดีตที่ใช้ยาด้าน TNF เพื่อรักษาผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว²¹³⁻²¹⁶ อย่างไรก็ตามยังไม่มีหลักฐานที่แสดงให้เห็นว่ายายาทำให้อุบัติการณ์ของโรคหัวใจล้มเหลวในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เพิ่มมากขึ้น¹¹

2.2. การใช้ NSAIDs ในการศึกษา meta-analysis พบว่า ชนิดของ NSAIDs ส่งผลต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจแตกต่างกัน โดย selective COX-2 inhibitors เพิ่มความเสี่ยงปานกลาง (risk ratio 1.42, 95% CI 1.13-1.78, $p=0.003$) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก และใกล้เคียงกับ ibuprofen และ diclofenac ขนาดสูง (risk ratio เป็น 1.51 (95% CI 0.96-2.37) และ 1.63 (95% CI 1.12-2.37) ตามลำดับ) ในขณะที่ naproxen ไม่เพิ่มความเสี่ยง (risk ratio 0.92 (95% CI 0.67-1.26))²¹⁷ แต่ selective COX-2 inhibitors มีข้อดีกว่า NSAIDs ทั่วไป คือ ผลข้างเคียงต่อทางเดินอาหารน้อยกว่า²¹⁸ จึงควรพิจารณาเลือกใช้ยา NSAIDs ให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย

ดังที่ได้กล่าวข้างต้นว่าอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดหัวใจและสมองที่สูงขึ้นในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ไม่สามารถอธิบายได้ด้วยปัจจัยพื้นฐานของภาวะหลอดเลือดแดงแข็งได้ นั่นคือ

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ถือเป็นปัจจัยอิสระของการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง^{14,17} แต่ก็ยังไม่แนะนำให้ใช้แอสไพรินเพื่อป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในผู้ป่วยที่ไม่เคยมีประวัติโรคหลอดเลือดหัวใจมาก่อน (primary prevention) โดย National and international cardiology societies ได้แนะนำให้ใช้แอสไพรินในกรณีที่ผู้ป่วยมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจมากกว่าร้อยละ 0.7-1.5 ต่อปี ในขณะที่โอกาสเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดหัวใจในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในการศึกษาพบเพียงร้อยละ 0.12-0.59 ต่อปี^{102, 219} นอกจากนี้ยังมีข้อด้อยของสูตรคำนวณที่ไม่ได้นำระดับการอักเสบมาร่วมพิจารณาด้วย จึงยังจำเป็นต้องมีการศึกษาในอนาคตเพื่อหาแนวทางที่เหมาะสมมากที่สุดสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้

บทสรุป

ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจสูงกว่าประชากรทั่วไป เหตุผลสำคัญที่น่าจะอธิบายได้นอกเหนือไปจากปัจจัยเสี่ยงพื้นฐานของผู้ป่วย คือ การอักเสบเรื้อรังในร่างกายซึ่งทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งได้โดยตรง วิธีป้องกันการเกิดโรคดังกล่าวที่ดีที่สุดคือ การควบคุมอาการข้ออักเสบให้สงบโดยเร็วด้วยยา DMARDs แม้ว่ายา DMARDs บางชนิดอาจเป็นเสมือนดาบสองคม แต่การรักษาโดยลดการอักเสบจะทำให้การอัตราการเกิดโรคหัวใจลดลงได้ นอกจากนี้แพทย์ผู้รักษาควรประเมินและควบคุมปัจจัยเสี่ยงพื้นฐานของโรคหลอดเลือดหัวใจที่ตรวจพบในผู้ป่วยกลุ่มนี้เช่นเดียวกับประชากรทั่วไป

เอกสารอ้างอิง

1. Chaiamnuay P, Darmawan J, Muirden KD, Assawatanabodee P. Epidemiology of rheumatic disease in rural Thailand: a WHO-ILAR COPCORD study. *Community Oriented Programme for the Control of Rheumatic Disease. J Rheumatol* 1998;25(7):1382-7
2. Lakatos J, Harsagyi A. Serum total, HDL, LDL cholesterol, and triglyceride levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Biochem* 1988;21(2):93-6
3. Wolfe F, Michaud K, Gefeller O, Choi HK. Predicting mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(6):1530-42
4. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35(1):8-17
5. del Rincon I, Escalante A. Atherosclerotic cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2003;5(4):278-86
6. Serio B, Sulli A, Burrioni A, Cutolo M. [Rheumatoid arthritis and atherosclerosis]. *Reumatismo* 2003;55(3):140-6
7. Wallberg-Jonsson S, Cvetkovic JT, Sundqvist KG, Lefvert AK, Rantapaa-Dahlqvist S. Activation of the immune system and inflammatory activity in relation to markers of atherothrombotic disease and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29(5):875-82
8. Dequeker J, Geusens P. Osteoporosis and arthritis. *Ann Rheum Dis* 1990;49(5):276-80
9. Spector TD, Hall GM, McCloskey EV, Kanis JA. Risk of vertebral fracture in women with rheumatoid arthritis. *Bmj* 1993;306(6877):558
10. Hirayama T, Danks L, Sabokbar A, Athanasou NA. Osteoclast formation and activity in the pathogenesis of osteoporosis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(11):1232-9
11. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359(9313):1173-7
12. Solomon DH, Curhan GC, Rimm EB, Cannuscio CC, Karlson EW. Cardiovascular risk factors in women with and without rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50(11):3444-9

13. Hakoda M, Oiwa H, Kasagi F, et al. Mortality of rheumatoid arthritis in Japan: a longitudinal cohort study. *Ann Rheum Dis* 2005;64(10):1451-5
14. del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001;44(12):2737-45
15. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2002;46(4):862-73
16. Bacon PA, Raza K, Banks MJ, Townend J, Kitas GD. The role of endothelial cell dysfunction in the cardiovascular mortality of RA. *Int Rev Immunol* 2002;21(1):1-17
17. Navarro-Cano G, Del Rincon I, Pogosian S, Roldan JF, Escalante A. Association of mortality with disease severity in rheumatoid arthritis, independent of comorbidity. *Arthritis Rheum* 2003;48(9):2425-33
18. Sherer Y, Shoenfeld Y. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2(2):99-106
19. Iuliano L, Mauriello A, Sbarigia E, Spagnoli LG, Violi F. Radiolabeled native low-density lipoprotein injected into patients with carotid stenosis accumulates in macrophages of atherosclerotic plaque : effect of vitamin E supplementation. *Circulation* 2000;101(11):1249-54
20. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977;62(5):707-14
21. Whitney EJ, Krasuski RA, Personius BE, et al. A randomized trial of a strategy for increasing high-density lipoprotein cholesterol levels: effects on progression of coronary heart disease and clinical events. *Ann Intern Med* 2005;142(2):95-104
22. Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, et al. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia. *Circ J* 2002;66(12):1087-95
23. Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2001;104(10):1108-13
24. Steinmetz A, Noll B, Maisch B, Schafer JR. [Lipid lowering therapy for primary prevention of coronary heart disease--pro lipid lowering therapy]. *Z Kardiol* 1998;87 Suppl 2:205-9
25. Zhou ZX, Qiang H, Ma AQ, Chen H, Zhou P. [Measurement peripheral blood index related to inflammation and ox-LDL, ox-LDLAb in patients with coronary heart disease and its clinical significance]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2006;31(2):258-62
26. Best LG, Zhang Y, Lee ET, et al. C-reactive protein as a predictor of cardiovascular risk in a population with a high prevalence of diabetes: the Strong Heart Study. *Circulation* 2005;112(9):1289-95
27. [Detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults]. *Rev Panam Salud Publica* 2001;9(5):338-44
28. Juonala M, Viikari JS, Rasanen L, Helenius H, Pietikainen M, Raitakari OT. Young adults with family history of coronary heart disease have increased arterial vulnerability to metabolic risk factors: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26(6):1376-82
29. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A, Huang Y. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 1996;124 Suppl:S11-20
30. Sesso HD, Lee IM, Gaziano JM, Rexrode KM, Glynn RJ, Buring JE. Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women. *Circulation* 2001;104(4):393-8
31. Andresdottir MB, Sigurdsson G, Sigvaldason H, Gudnason V. Fifteen percent of myocardial infarctions and coronary revascularizations explained by family history unrelated to conventional risk factors. The Reykjavik Cohort Study. *Eur Heart J* 2002;23(21):1655-63
32. Roncaglioni MC, Santoro L, D'Avanzo B, et al. Role of family history in patients with myocardial infarction. An Italian case-control study. GISSI-EFRIM Investigators. *Circulation* 1992;85(6):2065-72.
33. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB, Sr., et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *Jama* 2004;291(18):2204-11

34. Murabito JM, Pencina MJ, Nam BH, et al. Sibling cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults. *Jama* 2005;294(24):3117-23.
35. Wilhelmsson C, Vedin JA, Elmfeldt D, Tibblin G, Wilhelmsen L. Smoking and myocardial infarction. *Lancet* 1975;1(7904):415-20
36. Poredos P, Orehek M, Tratnik E. Smoking is associated with dose-related increase of intima-media thickness and endothelial dysfunction. *Angiology* 1999;50(3):201-8
37. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364(9438):937-52
38. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360(9349):1903-13
39. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *Jama* 1996;275(20):1571-6
40. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335(8692):765-74
41. Pastor-Barriuso R, Banegas JR, Damian J, Appel LJ, Guallar E. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure: an evaluation of their joint effect on mortality. *Ann Intern Med* 2003;139(9):731-9
42. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *Jama* 1984;251(3):351-64
43. Willerson JT. Effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 1996;94(12):3054
44. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333(20):1301-7
45. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344(8934):1383-9
46. Manninen V, Elo MO, Frick MH, et al. Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Jama* 1988;260(5):641-51
47. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;345(22):1583-92
48. Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J, Grip L, Svane B, de Faire U. Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet* 1996;347(9005):849-53
49. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990;323(19):1289-98
50. Blankenhorn DH, Azen SP, Krams DM, et al. Coronary angiographic changes with lovastatin therapy. The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). *Ann Intern Med* 1993;119(10):969-76
51. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS). *Lancet* 1994;344(8923):633-8
52. Waters D, Higginson L, Gladstone P, et al. Effects of monotherapy with an HMG-CoA reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography. The Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial. *Circulation* 1994;89(3):959-68
53. Jukema JW, Bruschke AV, van Boven AJ, et al. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1995;91(10):2528-40
54. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *Jama* 2003;290(17):2292-300
55. Whitney EJ, Ashcom TL, Hantman RK, Heironimus J. Reversibility of fixed atherosclerotic lesions with aggressive risk factor modification. *Mil Med* 1991;156(8):422-9

56. Pasternak RC, Brown LE, Stone PH, Silverman DI, Gibson CM, Sacks FM. Effect of combination therapy with lipid-reducing drugs in patients with coronary heart disease and "normal" cholesterol levels. A randomized, placebo-controlled trial. Harvard Atherosclerosis Reversibility Project (HARP) Study Group. *Ann Intern Med* 1996;125(7):529-40
57. Scheen AJ. [ASTEROID: regression of coronary atherosclerosis with rosuvastatin at a maximal daily dose of 40 mg]. *Rev Med Liege* 2006;61(4):267-72
58. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care* 1979;2(2):120-6
59. Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2004;164(13):1422-6
60. Selvin E, Coresh J, Golden SH, Boland LL, Brancati FL, Steffes MW. Glycemic control, atherosclerosis, and risk factors for cardiovascular disease in individuals with diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2005;28(8):1965-73
61. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141(6):421-31
62. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;22(2):233-40
63. Qiao Q, Pyorala K, Pyorala M, et al. Two-hour glucose is a better risk predictor for incident coronary heart disease and cardiovascular mortality than fasting glucose. *Eur Heart J* 2002;23(16):1267-75
64. Sasso FC, Carbonara O, Nasti R, et al. Glucose metabolism and coronary heart disease in patients with normal glucose tolerance. *Jama* 2004;291(15):1857-63
65. Yuyun MF, Khaw KT, Luben R, et al. Microalbuminuria, cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity in a British population: the EPIC-Norfolk population-based study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11(3):207-13
66. Bjornadal L, Brandt L, Klareskog L, Askling J. Impact of parental history on patients' cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65(6):741-5
67. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med* 1989;320(11):702-6
68. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(1):8-13
69. Takahashi F, Hasebe N, Kawashima E, et al. Hyperinsulinemia is an independent predictor for complex atherosclerotic lesion of thoracic aorta in non-diabetic patients. *Atherosclerosis* 2006;187(2):336-42
70. Reaven GM. Insulin resistance, the insulin resistance syndrome, and cardiovascular disease. *Panminerva Med* 2005;47(4):201-10
71. Jackson R, Lawes CM, Bennett DA, Milne RJ, Rodgers A. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet* 2005;365(9457):434-41
72. Quinn TC. Does Chlamydia pneumoniae cause coronary heart disease? *Curr Opin Infect Dis* 1998;11(3):301-7
73. Rahel BM, Visseren FL, Suttorp MJ, et al. Cytomegalovirus and Chlamydia pneumoniae as predictors for adverse events and angina pectoris after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2004;148(4):670-5
74. Adler SP, Hur JK, Wang JB, Vetrovec GW. Prior infection with cytomegalovirus is not a major risk factor for angiographically demonstrated coronary artery atherosclerosis. *J Infect Dis* 1998;177(1):209-12
75. Blum A, Giladi M, Weinberg M, et al. High anti-cytomegalovirus (CMV) IgG antibody titer is associated with coronary artery disease and may predict post-coronary balloon angioplasty restenosis. *Am J Cardiol* 1998;81(7):866-8
76. Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ, Wang F. Prospective study of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and the risk of future myocardial infarction and stroke. *Circulation* 1998;98(25):2796-9

77. Sorlie PD, Nieto FJ, Adam E, Folsom AR, Shahar E, Massing M. A prospective study of cytomegalovirus, herpes simplex virus 1, and coronary heart disease: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arch Intern Med* 2000;160(13):2027-32
78. Zhu J, Nieto FJ, Home BD, Anderson JL, Muhlestein JB, Epstein SE. Prospective study of pathogen burden and risk of myocardial infarction or death. *Circulation* 2001;103(1):45-51
79. Rupprecht HJ, Blankenberg S, Bickel C, et al. Impact of viral and bacterial infectious burden on long-term prognosis in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104(1):25-31
80. Patel P, Mendall MA, Carrington D, et al. Association of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *Brj* 1995;311(7007):711-4
81. Gunn M, Stephens JC, Thompson JR, Rathbone BJ, Samani NJ. Significant association of cagA positive *Helicobacter pylori* strains with risk of premature myocardial infarction. *Heart* 2000;84(3):267-71
82. Zhu J, Quyyumi AA, Norman JE, Costello R, Csako G, Epstein SE. The possible role of hepatitis A virus in the pathogenesis of atherosclerosis. *J Infect Dis* 2000;182(6):1583-7
83. Kotronias D, Kapranos N. Herpes simplex virus as a determinant risk factor for coronary artery atherosclerosis and myocardial infarction. *In Vivo* 2005;19(2):351-7
84. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW, Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999;341(15):1097-105
85. Eckel RH, York DA, Rossner S, et al. Prevention Conference VII: Obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke: executive summary. *Circulation* 2004;110(18):2968-75
86. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(8 Suppl):C7-12
87. Pasceri V, Yeh ET. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation* 1999;100(21):2124-6
88. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001;103(9):1194-7
89. Bisioendial RJ, Kastelein JJ, Levels JH, et al. Activation of inflammation and coagulation after infusion of C-reactive protein in humans. *Circ Res* 2005;96(7):714-6
90. Winyard PG, Tatzber F, Esterbauer H, Kus ML, Blake DR, Morris CJ. Presence of foam cells containing oxidised low density lipoprotein in the synovial membrane from patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1993;52(9):677-80
91. Lee WY, Allison MA, Kim DJ, Song CH, Barrett-Connor E. Association of interleukin-6 and C-reactive protein with subclinical carotid atherosclerosis (the Rancho Bernardo Study). *Am J Cardiol* 2007;99(1):99-102
92. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336(14):973-9
93. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998;97(20):2007-11
94. Stehouwer CD, Nauta JJ, Zeldenrust GC, Hackeng WH, Donker AJ, den Ottolander GJ. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1992;340(8815):319-23
95. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *Jama* 2001;286(4):421-6
96. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). X. Urinary albumin excretion over 3 years in diet-treated type 2, (non-insulin-dependent) diabetic patients, and association with hypertension, hyperglycaemia and hypertriglyceridaemia. *Diabetologia* 1993;36(10):1021-9
97. Roest M, Banga JD, Janssen WM, et al. Excessive urinary albumin levels are associated with future cardiovascular mortality in postmenopausal women. *Circulation* 2001;103(25):3057-61
98. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;106(14):1777-82
99. Romundstad S, Holmen J, Kvenild K, Hallan H, Ellekjaer H. Microalbuminuria and all-cause mortality in 2,089 apparently healthy individuals: a 4.4-year follow-up study. The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT), Norway. *Am J Kidney Dis* 2003;42(3):466-73
100. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 2004;110(1):32-5
101. Wang TJ, Evans JC, Meigs JB, et al. Low-grade albuminuria and the risks of hypertension and blood pressure progression. *Circulation* 2005;111(11):1370-6

102. Al-Obaidi MK, Stubbs PJ, Collinson P, Conroy R, Graham I, Noble MI. Elevated homocysteine levels are associated with increased ischemic myocardial injury in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(4):1217-22
103. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *Jama* 2002;288(16):2015-22
104. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, et al. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *Jama* 1992;268(7):877-81
105. Perry IJ, Refsum H, Morris RW, Ebrahim SB, Ueland PM, Shaper AG. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet* 1995;346(8987):1395-8
106. Giles WH, Croft JB, Greenlund KJ, Ford ES, Kittner SJ. Association between total homocyst(e)ine and the likelihood for a history of acute myocardial infarction by race and ethnicity: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am Heart J* 2000;139(3):446-53
107. Schwartz SM, Siscovick DS, Malinow MR, et al. Myocardial infarction in young women in relation to plasma total homocysteine, folate, and a common variant in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Circulation* 1997;96(2):412-7
108. Matetzky S, Freimark D, Ben-Ami S, et al. Association of elevated homocysteine levels with a higher risk of recurrent coronary events and mortality in patients with acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2003;163(16):1933-7
109. Soinio M, Marniemi J, Laakso M, Lehto S, Ronnema T. Elevated plasma homocysteine level is an independent predictor of coronary heart disease events in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;140(2):94-100
110. Genest JJ, Jr., McNamara JR, Upson B, et al. Prevalence of familial hyperhomocyst(e)inemia in men with premature coronary artery disease. *Arterioscler Thromb* 1991;11(5):1129-36
111. Panchaniti N, Lewis CA, Sauberlich HE, et al. Plasma homocyst(e)ine, folate, and vitamin B-12 concentrations and risk for early-onset coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* 1994;59(4):940-8
112. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;337(4):230-6
113. Anderson JL, Muhlestein JB, Horne BD, et al. Plasma homocysteine predicts mortality independently of traditional risk factors and C-reactive protein in patients with angiographically defined coronary artery disease. *Circulation* 2000;102(11):1227-32
114. Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, et al. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 1995;332(5):286-91
115. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jakobs C, et al. Hyperhomocysteinemia increases risk of death, especially in type 2 diabetes : 5-year follow-up of the Hoorn Study. *Circulation* 2000;101(13):1506-11
116. Kazemi MB, Eshraghian K, Omrani GR, Lankarani KB, Hosseini E. Homocysteine level and coronary artery disease. *Angiology* 2006;57(1):9-14
117. Malinow MR, Nieto FJ, Szklo M, Chambless LE, Bond G. Carotid artery intimal-medial wall thickening and plasma homocyst(e)ine in asymptomatic adults. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation* 1993;87(4):1107-13
118. Del Rincon I, O'Leary D H, Freeman GL, Escalante A. Acceleration of atherosclerosis during the course of rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis* 2006
119. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352(16):1685-95
120. Skalen K, Gustafsson M, Rydberg EK, et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature* 2002;417(6890):750-4
121. Leitinger N. Oxidized phospholipids as modulators of inflammation in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2003;14(5):421-30
122. Lindemann S, Tolley ND, Dixon DA, et al. Activated platelets mediate inflammatory signaling by regulated interleukin 1beta synthesis. *J Cell Biol* 2001;154(3):485-90
123. McEver RP. Adhesive interactions of leukocytes, platelets, and the vessel wall during hemostasis and inflammation. *Thromb Haemost* 2001;86(3):746-56
124. Henn V, Slupsky JR, Grafe M, et al. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature* 1998;391(6667):591-4
125. Cybulsky MI, Gimbrone MA, Jr. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science* 1991;251(4995):788-91

126. Kraiss LW. Distinct endothelial phenotypes evoked by arterial waveforms derived from atherosclerosis-susceptible and -resistant regions of human vasculature. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2005;17(3):268-9
127. Massberg S, Brand K, Gruner S, et al. A critical role of platelet adhesion in the initiation of atherosclerotic lesion formation. *J Exp Med* 2002;196(7):887-96
128. Peiser L, Mukhopadhyay S, Gordon S. Scavenger receptors in innate immunity. *Curr Opin Immunol* 2002;14(1):123-8
129. Janeway CA, Jr., Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 2002;20:197-216
130. Edfeldt K, Swedenborg J, Hansson GK, Yan ZQ. Expression of toll-like receptors in human atherosclerotic lesions: a possible pathway for plaque activation. *Circulation* 2002;105(10):1158-61
131. Bjorkbacka H, Kunjathoor VV, Moore KJ, et al. Reduced atherosclerosis in MyD88-null mice links elevated serum cholesterol levels to activation of innate immunity signaling pathways. *Nat Med* 2004;10(4):416-21
132. Xu Q. Role of heat shock proteins in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22(10):1547-59
133. Stemme S, Faber B, Holm J, Wiklund O, Witztum JL, Hansson GK. T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92(9):3893-7
134. de Boer OJ, van der Wal AC, Houtkamp MA, Ossewaarde JM, Teeling P, Becker AE. Unstable atherosclerotic plaques contain T-cells that respond to *Chlamydia pneumoniae*. *Cardiovasc Res* 2000;48(3):402-8
135. Laurat E, Poirier B, Tupin E, et al. In vivo downregulation of T helper cell 1 immune responses reduces atherogenesis in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation* 2001;104(2):197-202
136. Ludewig B, Freigang S, Jaggi M, et al. Linking immune-mediated arterial inflammation and cholesterol-induced atherosclerosis in a transgenic mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97(23):12752-7
137. Frostegard J, Ulfgren AK, Nyberg P, et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis* 1999;145(1):33-43
138. Uyemura K, Demer LL, Castle SC, et al. Cross-regulatory roles of interleukin (IL)-12 and IL-10 in atherosclerosis. *J Clin Invest* 1996;97(9):2130-8
139. Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, et al. Interleukin-18/interleukin-18 binding protein signaling modulates atherosclerotic lesion development and stability. *Circ Res* 2001;89(7):E41-5
140. Buono C, Binder CJ, Stavrakis G, Witztum JL, Glimcher LH, Lichtman AH. T-bet deficiency reduces atherosclerosis and alters plaque antigen-specific immune responses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(5):1596-601
141. Elhage R, Jawien J, Rudling M, et al. Reduced atherosclerosis in interleukin-18 deficient apolipoprotein E-knockout mice. *Cardiovasc Res* 2003;59(1):234-40
142. Liuzzo G, Giubilato G, Pinnelli M. T cells and cytokines in atherogenesis. *Lupus* 2005;14(9):732-5.
143. Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996;94(5):874-7
144. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease*. *N Engl J Med* 2000;343(16):1139-47
145. Mallat Z, Besnard S, Duriez M, et al. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis. *Circ Res* 1999;85(8):e17-24
146. Pinderski LJ, Fischbein MP, Subbanagounder G, et al. Overexpression of interleukin-10 by activated T lymphocytes inhibits atherosclerosis in LDL receptor-deficient Mice by altering lymphocyte and macrophage phenotypes. *Circ Res* 2002;90(10):1064-71
147. Arner P. The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones. *Trends Endocrinol Metab* 2003;14(3):137-45
148. Fishman D, Faulds G, Jeffery R, et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest* 1998;102(7):1369-76
149. Hurt-Camejo E, Paredes S, Masana L, et al. Elevated levels of small, low-density lipoprotein with high affinity for arterial matrix components in patients with rheumatoid arthritis: possible contribution of phospholipase A2 to this atherogenic profile. *Arthritis Rheum* 2001;44(12):2761-7

150. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Seo HS, Song GG. Lipoprotein(a) and lipids in relation to inflammation in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2000;19(4):324-5
151. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000;102(10):1082-5
152. Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker PM. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension* 2001;38(3):399-403
153. Han C, Robinson DW, Jr., Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006;33(11):2167-72
154. Warrington KJ, Kent PD, Frye RL, et al. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study. *Arthritis Res Ther* 2005;7(5):R984-91
155. Lazzerini PE, Selvi E, Lorenzini S, et al. Homocysteine enhances cytokine production in cultured synoviocytes from rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(4):387-93
156. Haagsma CJ, Blom HJ, van Riel PL, et al. Influence of sulphasalazine, methotrexate, and the combination of both on plasma homocysteine concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999;58(2):79-84
157. Chung CP, Oeser A, Solus JF, et al. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2007
158. Young A, Koduri G, Batley M, et al. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(2):350-7
159. Kaplan MJ. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18(3):289-97
160. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2005;52(3):722-32
161. Goodson NJ, Symmons DP, Scott DG, Bunn D, Lunt M, Silman AJ. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year followup study of a primary care-based inception cohort. *Arthritis Rheum* 2005;52(8):2293-9
162. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, et al. HLA-DRB1 status affects endothelial function in treated patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2003;114(8):647-52
163. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Lopez-Diaz MJ, et al. HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;57(1):125-32
164. Swanberg M, Lidman O, Padyukov L, et al. MHC2TA is associated with differential MHC molecule expression and susceptibility to rheumatoid arthritis, multiple sclerosis and myocardial infarction. *Nat Genet* 2005;37(5):486-94
165. Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2004;141(10):764-70
166. Sovereign PC, Berard A, Van Staa TP, et al. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart* 2004;90(8):859-65
167. Davis JM, 3rd, Maradit Kremers H, Crowson CS, et al. Glucocorticoids and cardiovascular events in rheumatoid arthritis: A population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2007;56(3):820-30
168. Dixon WG, Symmons DP. What effects might anti-TNF α therapy be expected to have on cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis? A review of the role of TNF[alpha] in cardiovascular pathophysiology. *Ann Rheum Dis* 2007
169. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986;8(6):1245-55
170. Pham T, Gossec L, Constantin A, et al. Cardiovascular risk and rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2006;73(4):379-87
171. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;363(9426):2015-21
172. Van Doornum S, Jennings GL, Wicks IP. Reducing the cardiovascular disease burden in rheumatoid arthritis. *Med J Aust* 2006;184(6):287-90
173. Kremers HM, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50(11):3450-7

174. Escalante A, Haas RW, del Rincon I. Paradoxical effect of body mass index on survival in rheumatoid arthritis: role of comorbidity and systemic inflammation. *Arch Intern Med* 2005;165(14):1624-9
175. Franco OH, de Laet C, Peeters A, Jonker J, Mackenbach J, Nusselder W. Effects of physical activity on life expectancy with cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2005;165(20):2355-60
176. Noda H, Iso H, Toyoshima H, et al. Walking and sports participation and mortality from coronary heart disease and stroke. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(9):1761-7
177. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97(18):1837-47
178. Chung CP, Oeser A, Avalos I, et al. Utility of the Framingham risk score to predict the presence of coronary atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2006;8(6):R186
179. Pereira MA, O'Reilly E, Augustsson K, et al. Dietary fiber and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of cohort studies. *Arch Intern Med* 2004;164(4):370-6
180. Wolk A, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Long-term intake of dietary fiber and decreased risk of coronary heart disease among women. *Jama* 1999;281(21):1998-2004
181. Jackson SM, Parhami F, Xi XP, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor activators target human endothelial cells to inhibit leukocyte-endothelial cell interaction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(9):2094-104
182. James MJ, van Reyk D, Rye KA, et al. Low density lipoprotein of synovial fluid in inflammatory joint disease is mildly oxidized. *Lipids* 1998;33(11):1115-21
183. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106(21):2747-57
184. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002;105(16):1897-903
185. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999;354(9177):447-55
186. Rimm EB, Giovannucci EL, Willett WC, et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet* 1991;338(8765):464-8
187. Fuchs CS, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Alcohol consumption and mortality among women. *N Engl J Med* 1995;332(19):1245-50
188. Mukamal KJ, Chiuve SE, Rimm EB. Alcohol consumption and risk for coronary heart disease in men with healthy lifestyles. *Arch Intern Med* 2006;166(19):2145-50
189. Dierkes J, Westphal S. Effect of drugs on homocysteine concentrations. *Semin Vasc Med* 2005;5(2):124-39
190. Hornung N, Ellingsen T, Stengaard-Pedersen K, Poulsen JH. Folate, homocysteine, and cobalamin status in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate, and the effect of low dose folic acid supplement. *J Rheumatol* 2004;31(12):2374-81
191. Merkle CJ, Moore IM, Penton BS, et al. Methotrexate causes apoptosis in postmitotic endothelial cells. *Biol Res Nurs* 2000;2(1):5-14
192. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of hospitalization for congestive heart failure in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(5):677-80
193. van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk JW, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Res Ther* 2006;8(5):R151
194. Veale DJ, Maple C, Kirk G, McLaren M, Belch JJ. Soluble cell adhesion molecules--P-selectin and ICAM-1, and disease activity in patients receiving sulphasalazine for active rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1998;27(4):296-9
195. Petri M. Hydroxychloroquine use in the Baltimore Lupus Cohort: effects on lipids, glucose and thrombosis. *Lupus* 1996;5 Suppl 1:S16-22
196. Palinski W, Napoli C. Unraveling pleiotropic effects of statins on plaque rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22(11):1745-50
197. Leung BP, Sattar N, Crilly A, et al. A novel anti-inflammatory role for simvastatin in inflammatory arthritis. *J Immunol* 2003;170(3):1524-30
198. Sands WA, Palmer TM. Adenosine receptors and the control of endothelial cell function in inflammatory disease. *Immunol Lett* 2005;101(1):1-11

199. Thunyakitpisal PD, Chaisuparat R. Simvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, reduced the expression of matrix metalloproteinase-9 (Gelatinase B) in osteoblastic cells and HT1080 fibrosarcoma cells. *J Pharmacol Sci* 2004;94(4):403-9
200. Staal A, Frith JC, French MH, et al. The ability of statins to inhibit bone resorption is directly related to their inhibitory effect on HMG-CoA reductase activity. *J Bone Miner Res* 2003;18(1):88-96
201. Rejnmark L, Buus NH, Vestergaard P, Andreasen F, Larsen ML, Mosekilde L. Statins decrease bone turnover in postmenopausal women: a cross-sectional study. *Eur J Clin Invest* 2002;32(8):581-9
202. Chan MH, Mak TW, Chiu RW, Chow CC, Chan IH, Lam CW. Simvastatin increases serum osteocalcin concentration in patients treated for hypercholesterolaemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(9):4556-9
203. Zieden B, Olsson AG. The role of statins in the prevention of ischemic stroke. *Curr Atheroscler Rep* 2005;7(5):364-8
204. Hurlimann D, Forster A, Noll G, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2002;106(17):2184-7
205. Kiortsis DN, Mavridis AK, Vasakos S, Nikas SN, Drosos AA. Effects of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(5):765-6
206. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Garcia-Porrúa C, Martín J, Gonzalez-Gay MA. Effect of anti-tumor necrosis factor alpha therapy on the progression of subclinical atherosclerosis in severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;55(1):150-3
207. Popa C, Netea MG, Radstake T, et al. Influence of anti-tumour necrosis factor therapy on cardiovascular risk factors in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(2):303-5
208. Jacobsson LT, Turesson C, Gulfe A, et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32(7):1213-8
209. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, Garcia-Porrúa C, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Active but transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing long-term treatment with anti-tumor necrosis factor alpha antibody. *Arthritis Rheum* 2004;51(3):447-50
210. Dominguez H, Storgaard H, Rask-Madsen C, et al. Metabolic and vascular effects of tumor necrosis factor-alpha blockade with etanercept in obese patients with type 2 diabetes. *J Vasc Res* 2005;42(6):517-25
211. Irace C, Mancuso G, Fiaschi E, Madia A, Sesti G, Gnasso A. Effect of anti TNFalpha therapy on arterial diameter and wall shear stress and HDL cholesterol. *Atherosclerosis* 2004;177(1):113-8
212. Grundmann S, Hoefler I, Ulusans S, et al. Anti-tumor necrosis factor-{alpha} therapies attenuate adaptive arteriogenesis in the rabbit. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289(4):H1497-505
213. Coletta AP, Clark AL, Banarjee P, Cleland JG. Clinical trials update: RENEWAL (RENAISSANCE and RECOVER) and ATTACH. *Eur J Heart Fail* 2002;4(4):559-61
214. Anker SD, Coats AJ. How to RECOVER from RENAISSANCE? The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH. *Int J Cardiol* 2002;86(2-3):123-30
215. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003;107(25):3133-40
216. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004;109(13):1594-602
217. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *Bmj* 2006;332(7553):1302-8
218. Tannenbaum H, Bombardier C, Davis P, Russell AS. An evidence-based approach to prescribing nonsteroidal antiinflammatory drugs. Third Canadian Consensus Conference. *J Rheumatol* 2006;33(1):140-57
219. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama* 2001;285(19):2486-97
220. Riboldi P, Gerosa M, Meroni PL. Statins and autoimmune diseases. *Lupus* 2005;14(9):765-8

โรคข้ออักเสบรีแอคทีฟจากเชื้อสเตรปโตคอคคัส (Post-streptococcal Reactive Arthritis)

อธิพงศ์ สุริประเสริฐ*

เชื้อสเตรปโตคอคคัส (streptococcus) เป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกที่ก่อให้เกิดโรคในคนได้บ่อยชนิดหนึ่ง แบ่งออกเป็น 3 ชนิด ตามลักษณะการแตกของเม็ดเลือดแดงเกาะในอาหารเลี้ยงเชื้อ (blood agar) ได้แก่

- α -hemolytic streptococci คือ เชื้อสเตรปโตคอคคัสที่ทำให้เม็ดเลือดแดงแตกได้บางส่วน (partial hemolysis) ทำให้เกิดเป็นบริเวณสีเขียวรอบๆ โคลนของเชื้อ เป็นลักษณะของ *Streptococcus pneumoniae* และ *Streptococcus viridans*
- β -hemolytic streptococci คือ เชื้อสเตรปโตคอคคัสที่ทำให้เม็ดเลือดแดงแตกทั้งหมด (complete hemolysis) เช่น *Streptococcus pyogenes* โดย β -hemolytic streptococci ยังแบ่งออกเป็นกลุ่มย่อยตามความแตกต่างของแอนติเจนบนผนังเซลล์ (Lancefield grouping) ได้เป็นกลุ่ม A, B, C เป็นต้น
- γ -hemolytic streptococci คือ เชื้อสเตรปโตคอคคัสที่ไม่สามารถทำให้เม็ดเลือดแดงแตกได้ (non-hemolysis)

β -hemolytic streptococci สามารถทำให้เกิดโรคทางระบบกระดูกและกล้ามเนื้อได้บ่อย โดยอาจเกิดจากการติดเชื้อที่ตำแหน่งนั้นโดยตรง เช่น ข้ออักเสบติดเชื้อ (septic arthritis) หรือเกิดจากปฏิกิริยาของร่างกายต่อโครงสร้างบางอย่างของเชื้อและทำให้เกิดโรคขึ้นในอีกตำแหน่งหนึ่งของร่างกาย เช่น โรคไขรูมาติก (acute rheumatic fever) และข้ออักเสบรีแอคทีฟจากเชื้อ สเตรปโตคอคคัส (post-streptococcal reactive arthritis; PSRA) เป็นต้น¹

คำจำกัดความ

PSRA หมายถึงโรคข้ออักเสบซึ่งเกิดตามหลังการติดเชื้อสเตรปโตคอคคัสในตำแหน่งอื่น โดยที่ไม่สามารถวินิจฉัยโรคไขรูมาติกได้ เนื่องจากมีเกณฑ์การวินิจฉัยไม่ครบ^{2,3} แต่คำจำกัดความดังกล่าวยังไม่เป็นที่ยอมรับโดยทั่วไป เนื่องจากยังไม่มีหลักฐานที่แสดงว่า PSRA เป็นโรคที่มีลักษณะเฉพาะ ไม่ใช่อาการเพียงส่วนหนึ่งของโรคไขรูมาติก^{4,7}

*พ.บ. เฟลโลว์ สาขาวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติความเป็นมา

Crea และ Mortimer ได้รายงานผู้ป่วยเด็กซึ่งมีข้ออักเสบชนิดเฉียบพลันเกิดขึ้นตามหลังไข้ดำแดง (scarlet fever) ซึ่งไม่เข้ากับเกณฑ์การวินิจฉัยโรคไขรูมาติก (ตารางที่ 1) ในปี ค.ศ. 1959 และตั้งชื่อว่า scarlatinal arthritis แต่ผู้ป่วยหลายคนเกิดโรคหัวใจรูมาติก (rheumatic heart disease) เมื่อติดตามไปเป็นระยะเวลานาน ดังนั้น scarlatinal arthritis จึงน่าจะเป็นอาการของโรคไขรูมาติก⁸ และในปีเดียวกัน Friedberg ได้รายงานผู้ป่วยโรคไขรูมาติกที่มีอายุมากกว่า 25 ปี พบว่าอาการปวดข้อจะเป็นเกณฑ์การวินิจฉัยโรคไขรูมาติกที่พบมากกว่า Sydenham's chorea, erythema marginatum หรือ nodules อย่างมาก และพบภาวะหัวใจอักเสบ (carditis) ในผู้ป่วยจำนวนน้อย และได้กล่าวถึง adult post-streptococcal arthritis ว่าเป็นภาวะข้ออักเสบชนิดไม่ทำให้เกิดข้อผิดรูป (non-deforming) ที่เกิดตามหลังการติดเชื้อสเตรปโตคอคคัสกลุ่ม A โดยพบร่วมกับไข้และไม่มีภาวะหัวใจอักเสบร่วมด้วย⁹

ความคิดที่ว่า PSRA น่าจะเป็นโรคอีกโรคหนึ่งซึ่งต่างจากโรคไขรูมาติกเริ่มต้นขึ้นในปี ค.ศ. 1982 เมื่อ Goldsmith และ Long ได้บรรยายลักษณะของกลุ่มอาการที่เกิดตามหลังการติดเชื้อสเตรปโตคอคคัสในผู้ป่วยเด็กจำนวน 12 คนว่า ข้ออักเสบมีลักษณะสมมาตร (symmetrical arthritis) หลังจากที่มีการอักเสบลดลงจะยังมีอาการปวดข้ออยู่เป็นระยะเวลานานและไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา aspirin เท่าที่ควร และได้เรียกกลุ่มอาการดังกล่าวว่า post-streptococcal reactive arthritis³ เนื่องจากการพยากรณ์โรคจะต่างจากผู้ป่วยโรคไขรูมาติก¹⁰ หลังจากนั้นรายงานเกี่ยวกับผู้ป่วย PSRA จึงเริ่มมีมากขึ้นเรื่อยๆ ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ โดยรายงานผู้ป่วย PSRA ในระยะแรกมักเกิดตามหลังการติดเชื้อสเตรปโตคอคคัสกลุ่ม A¹¹⁻¹³ แต่ต่อมาจึงเริ่มมีรายงานผู้ป่วย PSRA ที่เกิดตามหลังการติดเชื้อสเตรปโตคอคคัสกลุ่ม C และ G¹⁴⁻¹⁶

ในปี ค.ศ. 1993 Deighton ได้จำแนกอาการที่อาจไขแยก PSRA ออกจากโรคไขรูมาติกคือ ข้ออักเสบมักเกิดตามหลังการติดเชื้อสเตรปโตคอคคัสกลุ่ม A ภายในระยะเวลา 10 วัน และข้อจะอักเสบอยู่เป็นระยะเวลาเฉลี่ย 2 เดือน โดยตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา aspirin ไม่ดี¹⁷ จนถึงปี ค.ศ. 1997 Ayoub และ Ahmed ได้บรรยายลักษณะข้ออักเสบใน PSRA เพิ่มเติมได้แก่ ข้ออักเสบมักเป็นชนิด non-migratory มีความชุกมากที่สุดและผู้หญิงวัยกลางคนและมีความเสี่ยงของการเกิดภาวะหัวใจอักเสบต่ำ และได้ตั้งเกณฑ์การวินิจฉัยของ PSRA ขึ้นเป็นครั้งแรก¹²

อุบัติการณ์

จากการศึกษาในเด็กที่มหาวิทยาลัยฟลอริดา ประเทศสหรัฐอเมริกา เป็นเวลา 2 ปี ตั้งแต่เดือนกรกฎาคม ค.ศ. 1994 ถึงเดือนมิถุนายน ค.ศ. 1996 พบผู้ป่วย PSRA คิดเป็นร้อยละ 3.7 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่มาตรวจที่คลินิกโรคข้อเด็ก¹⁸ แต่ยังไม่เคยมีรายงานอุบัติการณ์ของ PSRA ในผู้ใหญ่

ตารางที่ 1. เกณฑ์การวินิจฉัยโรคไข้วูมาติกในผู้ป่วยที่ไม่เคยเป็นโรคไข้วูมาติกมาก่อน²

Major manifestations	Minor manifestations
Carditis Polyarthritus Sydenham's chorea Erythema marginatum Subcutaneous nodules	<i>Clinical</i> Fever Arthralgia <i>Laboratory</i> Elevated acute-phase reactants: erythrocyte sedimentation rate (ESR) or C-reactive protein (CRP) Prolonged PR interval on EKG
The presence of 2 major manifestations or 1 major and 2 minor manifestations indicates a high probability of acute rheumatic fever, if supported by evidence of preceding group A streptococcal infection: elevated or rising streptococcal antibody titers, positive throat culture or rapid streptococcal antigen test result	

สาเหตุและพยาธิกำเนิด

พยาธิกำเนิดของ PSRA ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่อาจอธิบายได้จากพยาธิกำเนิดของโรคไข้วูมาติกซึ่งเป็นผลที่ตามมาจากการติดเชื้อสเตรปโตคอคคัสเช่นเดียวกัน โดยมีสมมติฐานว่าร่างกายอาจเกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อส่วนประกอบบางส่วนของเชื้อสเตรปโตคอคคัส และมีการสร้างแอนติบอดีและ/หรือการตอบสนองผิดปกติของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน ทำให้รับรู้และตอบสนองต่อแอนติเจนของเนื้อเยื่อร่างกายในอวัยวะต่างๆและเกิดการทำลายอวัยวะนั้นตามมา (molecular mimicry)^{1,19,20} โดยอาจมีปัจจัยบางอย่างต่างกัน เช่น การมีติดเชื้อไวรัสร่วมด้วย ทำให้อาการทางคลินิกของ PSRA ต่างจากโรคไข้วูมาติก¹³

บทบาทของเชื้อสเตรปโตคอคคัส¹

ส่วนประกอบของเชื้อสเตรปโตคอคคัสที่มีลักษณะคล้ายกับโครงสร้างของเนื้อเยื่อร่างกายมีหลายส่วนประกอบ (ตารางที่2) เช่น

- แคปซูลของเชื้อสเตรปโตคอคคัสประกอบไปด้วยกรด hyaluronic ซึ่งมีโครงสร้างเหมือนกับกรด hyaluronic ในน้ำไขข้อของมนุษย์ แต่จนถึงปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานที่แสดงว่า แคปซูลของเชื้อสเตรปโตคอคคัสมีความสำคัญต่อการเกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของร่างกาย

- โปรตีน M เป็นส่วนประกอบของผนังเซลล์ชั้นนอกของเชื้อสเตรปโตคอคคัส ความแตกต่างของโปรตีน M ใช้แบ่งกลุ่มย่อยของเชื้อสเตรปโตคอคคัสกลุ่ม A และเป็นปัจจัยก่อโรคที่สำคัญ โครงสร้างของโปรตีน M มีความใกล้เคียงกับโครงสร้างของร่างกายหลายชนิด เช่น tropomyosin และ myosin ของกล้ามเนื้อหัวใจ เป็นต้น โดยโปรตีน M ที่อาจเกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิดของโรคไข้วูมาติกได้แก่ M1, M3, M5, M6, M14, M18, M19, M24, M27 และ M29¹³ ในขณะที่โปรตีน M ที่มีรายงานในผู้ป่วย PSRA คือ M9 และ M28²¹

▪ N-acetylglucosamine เป็นคาร์โบไฮเดรตชนิดหนึ่งซึ่งเป็นส่วนประกอบของเชื้อสเตรปโตคอคคัสกลุ่ม A มีโครงสร้างเหมือนกับส่วนประกอบของลิ้นหัวใจ และมีหลักฐานว่าผู้ป่วยโรคไข้รูมาติกที่มีพยาธิสภาพที่ลิ้นหัวใจด้วยจะมีระดับของแอนติบอดีต่อส่วนประกอบนี้ในเลือดสูงกว่าผู้ป่วยโรคไข้รูมาติกที่ไม่มีพยาธิสภาพที่ลิ้นหัวใจ แต่ยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วย PSRA

ตารางที่ 2. ส่วนประกอบของเชื้อสเตรปโตคอคคัสที่มีลักษณะคล้ายกับโครงสร้างของเนื้อเยื่อร่างกาย^{19,20}

แอนติเจนของเชื้อสเตรปโตคอคคัส	โครงสร้างของเชื้อสเตรปโตคอคคัส	เนื้อเยื่อของมนุษย์
กรด hyaluronic โปรตีน M	แคปซูล ผนังเซลล์	เยื่อหุ้มข้อและกระดูกอ่อน Tropomyosin/myosin, myocardial sarcolemma ข้อและเนื้อเยื่อของระบบ ประสาท
คาร์โบไฮเดรตซึ่งเป็น ส่วนประกอบ ของเชื้อสเตรปโตคอคคัสกลุ่ม A	Protoplasmic membrane	T cell epitopes Myocardial sarcolemma, Subthalamic/caudate nuclei ลิ้นหัวใจ
โปรตีน 67 kDa Lipoproteins และ polypeptides	Protoplasmic membrane	Myosin และ HLA class II Myocardial sarcolemma

นอกจากนี้ส่วน peptidoglycan บนผนังเซลล์และ exotoxins ของเชื้อสเตรปโตคอคคัสยังสามารถกระตุ้น T lymphocytes และ mononuclear cells ให้เพิ่มจำนวนและสร้างซัยโตไคน์หลายชนิดออกมาได้²² แต่ยังไม่ทราบความสำคัญในพยาธิกำเนิดของ PSRA ในขณะที่แอนติบอดีต่อ exotoxins ของเชื้อสเตรปโตคอคคัส เช่น anti-streptolysin O และ anti-DNaseB ไม่น่าจะเกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิดของ PSRA เนื่องจากอาการและอาการแสดงของโรคมักจะหายไปก่อนที่จะแอนติบอดีดังกล่าวจะขึ้นถึงระดับสูงสุด²³

ปัจจัยทางพันธุกรรม

จากรายงานต่างๆ พบว่าสมาชิกของครอบครัวของผู้ป่วยโรคไข้รูมาติกมีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคมามากกว่าประชากรทั่วไป และเด็กที่ป่วยเป็น PSRA ประมาณร้อยละ 32 จะมีประวัติสมาชิกในครอบครัวป่วยเป็นโรคไข้รูมาติกมาก่อน⁷ ทำให้เชื่อว่าพันธุกรรมอาจเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้คนที่ติดเชื้อสเตรปโตคอคคัสแล้วจะเกิดโรคไข้รูมาติกหรือ PSRA หรือไม่

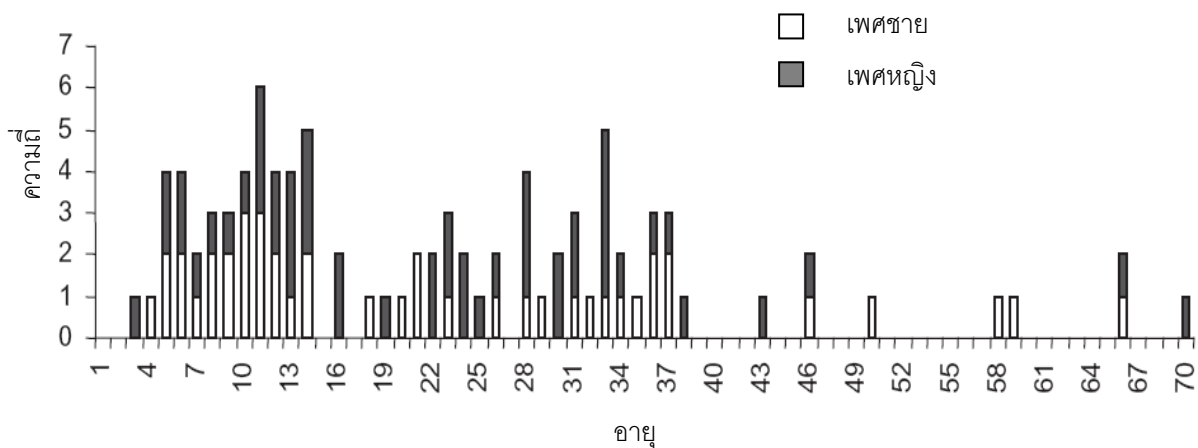
การศึกษาเกี่ยวกับ human leukocyte antigen (HLA) ยังให้ข้อสรุปที่ไม่ตรงกันและเปลี่ยนแปลงตามกลุ่มประชากรที่ศึกษา ในระยะแรกพบว่าเด็กที่ป่วยเป็น PSRA จะมีความชุกของ HLA-DRB1*01 มากกว่าผู้ป่วยโรคไข้วรูมาติกและประชากรทั่วไป²⁴ แต่การศึกษาในระยะเวลาต่อมาพบว่าความชุกไม่แตกต่างกัน²⁵ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วย PSRA ที่มีการอักเสบข้อแฉกกลางลำตัว อาจมีความชุกของ HLA-B27 มากกว่าหรือไม่ต่างจากประชากรทั่วไป^{24,26} ในขณะที่ผู้ป่วยโรคไข้วรูมาติกอาจมีความสัมพันธ์กับ HLA-DRB1*16²⁴, HLA-DR4 ในคนผิวขาว²⁷, HLA-DR2 ในคนผิวดำ^{28,29}, HLA-DR3 ในชาวอินเดีย³⁰, HLA-DR7 และ HLA-DR53 จากรายงานจากประเทศบราซิล^{31,32} เป็นต้น

การศึกษาเกี่ยวกับ D8/17 ซึ่งเป็นแอนติเจนบนผิวของ B lymphocytes พบความชุกในผู้ป่วย PSRA มากถึงร้อยละ 88 ซึ่งใกล้เคียงกับความชุกในผู้ป่วยโรคไข้วรูมาติก ในขณะที่ประชากรทั่วไปจะมีความชุกของ D8/17 เพียงร้อยละ 10 ถึง 15¹

ลักษณะทางคลินิก

PSRA สามารถพบได้ในทุกช่วงอายุ โดยมีช่วงอายุที่พบได้บ่อยที่สุดคือ ช่วงอายุ 8-14 ปี ในเด็ก และ 21-37 ปีในผู้ใหญ่⁶ (รูปที่ 1) อายุที่มากที่สุดที่มีรายงานคือ 69 ปี²³ ผู้ป่วยเด็กจะพบเพศชายมากกว่าเพศหญิงเล็กน้อย ในขณะที่ในผู้ใหญ่จะพบผู้ป่วยเพศหญิงมากกว่าเพศชาย⁶ ผู้ป่วยส่วนมากจะมีการติดเชื้อสเตรปโตคอคคัสที่ลำคอ และส่วนน้อยเป็นการติดเชื้อในกระแสเลือดและอวัยวะอื่น¹ โดยผู้ป่วยร้อยละ 44 ถึง 80 จะมีอาการเจ็บค่อนามาก่อน^{23,24}

PSRA สามารถมีอาการและอาการแสดงได้ในหลายระบบ ซึ่งอาจมีความแตกต่างกันตามเชื้อที่เป็นสาเหตุและกลุ่มอายุของผู้ป่วย และจะมีลักษณะบางอย่างซึ่งสามารถแยก PSRA จากโรคไข้วรูมาติกได้ (ตารางที่ 3)



รูปที่ 1. การกระจายของอายุและเพศของผู้ป่วย PSRA⁶

ตารางที่ 3. ลักษณะทางคลินิกและการตรวจทางห้องปฏิบัติการของ PSRA และโรคไข้วรูมาติก^{6,24,33,40,59}

	โรคไข้วรูมาติก	PSRA
อายุ	5-20 ปี (ความชุกมากที่สุดที่อายุ 8 ปี)	8-14 ปี และ 21-37 ปี
เพศ	ชาย>หญิง	ชาย>หญิง (เด็ก) หญิง>ชาย (ผู้ใหญ่)
การติดเชื้อสเตรปโตคอคคัสก่อนเกิดอาการทางข้อ	ใช่	ใช่
ระยะเวลาหลังจากติดเชื้อจนถึงการเกิดอาการทางข้อ	3-4 สัปดาห์	<2 สัปดาห์
ลักษณะข้ออักเสบ		
symmetry	ไม่ใช่	ใช่
migratory	ใช่	พบน้อย
monoarthritis	ไม่พบ	พบได้
small joints	พบน้อย	พบได้
axial joints	ไม่พบ	พบได้
การตอบสนองต่อการรักษาด้วยแอสไพรินหรือยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์	เร็ว	ช้า
ระยะเวลาของข้ออักเสบ	หายได้เอง (self-limited) ในเวลา 1 วันถึง 3 สัปดาห์	นานกว่า 2 เดือน
การอักเสบของหัวใจ	ร้อยละ 30-90	?
อาการแสดงของระบบผิวหนัง	erythema marginatum subcutaneous nodule	erythema nodosum erythema multiforme
chorea	พบได้	ไม่พบ
ความสัมพันธ์กับ HLA-B27	ไม่มี	ไม่มี
ความสัมพันธ์กับ HLA-DRB1	DRB1*16	DRB1*01

อาการและอาการแสดงทางระบบกระดูกและกล้ามเนื้อ

ข้ออักเสบ (arthritis) มักเกิดตามหลังการติดเชื้อสเตรปโตคอคคัสในเวลา 3 วันถึง 6 สัปดาห์ (เฉลี่ยประมาณ 2 สัปดาห์)^{4,23,33} โดยจะเกิดขึ้นอย่างเฉียบพลัน (acute onset) ร้อยละ 80-96 จะมีลักษณะ non-migratory และสมมาตร โดยอาจมีการอักเสบของข้อหลายข้อ (polyarthritis) มากกว่าข้ออักเสบจำนวนน้อย (oligoarthritis) และอาจพบข้ออักเสบชนิดข้อเดียว (monoarthritis) ได้บ่อยในผู้ป่วยเด็ก^{6,23} ซึ่งจะต่างจากผู้ป่วยโรคไข้วรูมาติกซึ่งจะพบข้ออักเสบชนิด migratory ไม่สมมาตรและมีข้ออักเสบจำนวนน้อยได้บ่อย¹² ข้อที่มีขนาดใหญ่และมีการรับน้ำหนักจะมีความเสี่ยงต่อการอักเสบมากกว่าข้อขนาดเล็ก เช่น ข้อบริเวณนิ้วมือนิ้วเท้า โดยข้อที่พบว่าการอักเสบได้บ่อยมากที่สุดคือข้อเข่า ข้อเท้า ข้อมือ ข้อศอกและข้อสะโพกตามลำดับ^{6,7,12,23} พบการอักเสบข้อแนวกลางลำตัว (axial joints) ได้ถึงร้อยละ 20²⁴ โดยมีรายงานผู้ป่วยที่มีข้อกระดูกสันหลังอักเสบ^{24,34} ข้อ

ต่อกระดูกเชิงกรานอักเสบ (sacroiliitis) ซึ่งอาจสัมพันธ์กับ HLA-B27^{24,35-37} ข้ออักเสบมักจะคงอยู่เป็นระยะเวลา 1 สัปดาห์ถึง 8 เดือน (เฉลี่ยประมาณ 2 เดือน) โดยไม่มีการทำลายข้อ (non-destructive) และไม่สัมพันธ์กับการให้ยาปฏิชีวนะในระยะนี้²⁴ ผู้ป่วยเด็กอาจมีอาการปวดข้อโดยไม่มีข้ออักเสบได้ถึง 3 ปี¹² อาการข้อตึงขัดตอนเช้า (morning stiffness) พบได้น้อยกว่าร้อยละ 50²⁴ อาการปวดข้ออาจรุนแรงกว่าลักษณะข้ออักเสบที่ตรวจพบ⁴ และการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) อาจไม่ดีนักในผู้ป่วยเด็ก นอกจากนี้อาจพบข้ออักเสบเป็นกลีบซ้ำได้ถึง ร้อยละ 29 ซึ่งมักจะสัมพันธ์กับการติดเชื้อสเตรปโตคอคคัสครั้งใหม่^{6,12}

อาการอื่นๆ ที่มีรายงาน ได้แก่ เอ็นอักเสบ (tendinitis/tenosynovitis) และจุดเกาะเอ็นอักเสบ (enthesitis) เป็นต้น^{6,33}

อาการและอาการแสดงในระบบอื่น

- พบตามหลังการติดเชื้อสเตรปโตคอคคัสกลุ่ม A²¹
- พบไข้ (fever) ได้ร้อยละ 30 ถึง 100 โดยอาจสูงได้ถึง 38.3 องศาเซลเซียส^{7,23,38}
- ภาวะหัวใจอักเสบ (carditis) มีรายงานเฉพาะผู้ป่วยเด็ก จากการศึกษานในฮาวายพบว่าเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น PSRA และมีประวัติป่วยเป็นโรคไขรูมาติกมาก่อนจะมีอุบัติการณ์หัวใจอักเสบ มากถึง 1 ใน 3 ซึ่งเทียบเท่ากับอุบัติการณ์หัวใจอักเสบในผู้ป่วยโรคไขรูมาติก³⁹ แต่ในผู้ป่วยเด็กซึ่งไม่มีประวัติป่วยเป็นโรคไขรูมาติกมาก่อนจะมีรายงานภาวะหัวใจอักเสบน้อยกว่า โดยมักเป็นลิ้นหัวใจไมตรัลหรือเอออร์ติกรั่ว (mitral or aortic incompetence)⁶ ในขณะที่ผู้ใหญ่ที่ป่วยเป็น PSRA มีรายงานของเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบเพียง 1 คน และอาการไม่รุนแรง¹⁵ ซึ่งเป็นลักษณะที่อาจชี้แยก PSRA ออกจากโรคไขรูมาติกได้³³
- ระบบผิวหนัง พบ erythema nodosum และ erythema multiforme ได้บ่อยกว่าโรคไขรูมาติก โดยจะไม่พบ erythema marginatum และ subcutaneous nodule เลย⁴⁰ นอกจากนี้อาการและอาการทางระบบผิวหนังที่มีรายงานได้แก่ หลอดเลือดอักเสบ (leukocytoclastic vasculitis หรือ necrotizing vasculitis) livedo reticularis ตุ่มหนองบนผิวหนัง แผลที่อวัยวะเพศ ผื่นคล้ายลมพิษหรือ maculopapular rash ซึ่งไม่มีความจำเพาะ เป็นต้น⁶
- อาการทางตา พบได้น้อย เช่น เยื่อบุตาอักเสบ (conjunctivitis) ตาอักเสบ (ophthalmitis) ตาแห้ง ม่านตาอักเสบ เป็นต้น⁶
- ระบบทางเดินปัสสาวะ พบเม็ดเลือดแดงและเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะได้บ่อย แต่ภาวะไตอักเสบ (glomerulonephritis) พบได้น้อยมาก การตรวจทางพยาธิเป็นชนิด segmental glomerulonephritis^{41,42}
- ระบบทางเดินอาหาร ผู้ป่วยอาจมีอาการปวดท้อง ม้ามโต และตรวจพบพบ transient cholestatic hepatitis ได้ร้อยละ 14²³
- ระบบทางเดินหายใจ มีรายงานพบน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดและภาพถ่ายรังสีผิดปกติ⁶

- ต่อมำน้ำเหลืองโต^{11,43}

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

หลักฐานที่แสดงว่ามีการติดเชื้อสเตรปโตคอคคัสก่อนเกิดข้ออักเสบ

- throat swab culture

ผู้ป่วย PSRA ที่อายุน้อยกว่า 40 ปีและไม่เคยได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อนจะสามารถเพาะเชื้อสเตรปโตคอคคัสจากลำคอได้ร้อยละ 33 ถึง 52 ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะมาแล้ว จะสามารถเพาะเชื้อขึ้นได้เพียงร้อยละ 10 ถึง 13 เท่านั้น^{21,23,44} โดยประมาณร้อยละ 80 ของเชื้อสเตรปโตคอคคัสซึ่งเพาะได้จากลำคอจะเป็นเชื้อกลุ่ม A^{14,45} แต่เชื้อที่เพาะได้อาจไม่ใช่สาเหตุของข้ออักเสบเนื่องจากสามารถพบได้ในคนที่เป็นพาหะ (chronic carrier) ของเชื้อสเตรปโตคอคคัสได้เช่นเดียวกัน¹³

- single rapid streptococcal test

มีรายงานการใช้ rapid streptococcal test เพื่อหาหลักฐานที่แสดงว่ามีการติดเชื้อสเตรปโตคอคคัส ในผู้ป่วย PSRA 7 คน พบว่าให้ผลบวกใกล้เคียงการเพาะเชื้อ²⁴ แต่พบบาท ในการนำไปใช้แทนการเพาะเชื้อยังไม่ชัดเจน

- serological tests: antistreptolysin-O (ASO) titer และ antideoxyribonuclease B (anti-DNaseB)

Streptolysin-O เป็นเอนไซม์ที่สร้างจากเชื้อสเตรปโตคอคคัสกลุ่ม A และบางสายพันธุ์ของเชื้อสเตรปโตคอคคัสกลุ่ม C และ G รวมถึงเชื้อแบคทีเรียชนิดอื่น เช่น Bacillus, Clostridium และ Listeria monocytogenes ทำให้ความจำเพาะของ ASO titer ต่อเชื้อสเตรปโตคอคคัสค่อนข้างน้อย⁴⁴ ส่วน deoxyribonuclease B เป็นเอนไซม์ที่สร้างจากเชื้อสเตรปโตคอคคัสกลุ่ม A ในปริมาณที่มากเมื่อเทียบกับเชื้อสเตรปโตคอคคัสกลุ่มอื่น ทำให้ anti-DNaseB มีความจำเพาะต่อเชื้อสเตรปโตคอคคัสกลุ่ม A มากกว่า ASO titer¹¹ และมีการศึกษาถึงการใช้อัตราส่วนระหว่าง ASO titer กับ anti-DNaseB ในผู้ป่วย PSRA ซึ่งเพาะเชื้อไม่ขึ้น พบว่าค่าอัตราส่วนที่สูงจะบ่งบอกถึงการติดเชื้อสเตรปโตคอคคัสกลุ่มอื่นมากกว่ากลุ่ม A ซึ่งมีความสำคัญเนื่องจากเชื้อสเตรปโตคอคคัสกลุ่ม A เท่านั้นที่มีรายงานว่าทำให้เกิดภาวะหัวใจอักเสบ²¹

การศึกษาเกี่ยวกับความไวและความจำเพาะของค่า ASO titer และ anti-DNaseB ในการบ่งบอกถึงการติดเชื้อสเตรปโตคอคคัสพบว่า ในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคไขรูมาติก ความไวของค่า ASO titer จะเพิ่มขึ้นเมื่อมีการตรวจเลือดซ้ำ โดยการเจาะเลือดเพียง 1 ครั้งจะพบค่า ASO titer สูงกว่าปกติร้อยละ 80 และเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 90 และ 95 เมื่อมีการตรวจ ASO titer ครั้งที่ 2 และ 3 ตามลำดับ⁴⁶ การตรวจ ASO titer 1 ครั้งโดยถือค่ามากกว่า 400 ยูนิต์ต่อมล.เป็นผลบวกพบว่ามี ความไวและความจำเพาะต่อการติดเชื้อสเตรปโตคอคคัสกลุ่ม A เพียงร้อยละ 65.9 และ 81.9 ตามลำดับ ซึ่งน้อยกว่าการตรวจ ASO titer โดยวิธีมาตรฐานคือตรวจ 2 ครั้งแล้วเปรียบเทียบการเพิ่มขึ้นของ ASO titer⁴⁷ ความไวของการตรวจ ASO titer และ anti-DNaseB ในระยะ 2 สัปดาห์แรก เท่ากับร้อยละ 50 และร้อยละ 75 ตามลำดับ และความไวจะมากที่สุดที่ 8 สัปดาห์หลังมีการติดเชื้อ

บริเวณลำคอ⁴⁸ ดังนั้นจึงควรตรวจ ASO titer คู่ไปกับ anti-DNaseB เพื่อเพิ่มความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัย และตรวจอย่างน้อย 2 ครั้งเสมอ⁴⁶

ข้อดีของการใช้ serological tests ในการบ่งบอกถึงการติดเชื้อสเตรปโตคอคคัสคือสามารถแยกผู้ป่วยที่เป็นพาหะของเชื้อออกไปได้ เนื่องจาก ASO titer และ anti-DNaseB ต้องใช้เวลาในการขึ้นถึงค่าสูงที่สุดประมาณ 2 ถึง 3 สัปดาห์¹³ ผู้ป่วย PSRA ซึ่งมีระยะก่อนเกิดอาการปวดข้อค่อนข้างสั้นจึงควรตรวจครั้งแรกให้ผลลบและผลการตรวจซ้ำในอีก 3 ถึง 4 สัปดาห์ต่อมาจึงพบว่า titer สูงขึ้น⁴⁹ นอกจากนี้การใช้ serological tests ยังสามารถใช้แทนการเพาะเชื้อจากลำคอในกรณี que ผู้ป่วยได้ยาปฏิชีวนะมาก่อนหรืออาการเจ็บคอ นั้นเกิดจากเชื้อไวรัสหรือแบคทีเรียชนิดอื่น

ข้อจำกัดของการนำ ASO titer และ anti-DNaseB ไปใช้คือ จำเป็นต้องทราบค่าปกติและค่าที่ถือว่ามี การติดเชื้อ (cut-off value) ของประชากรเพศเดียวกันและอายุใกล้เคียงกัน เพื่อนำไปใช้แปลผล โดยเฉพาะกรณีไม่มี titer เปรียบเทียบ โดยในประเทศไทยพบว่าค่าอ้างอิงของ ASO titer ในช่วงอายุน้อยกว่า 25 ปีมีค่า 486 ยูนิตต่อมล. และอายุตั้งแต่ 26 ปีขึ้นไปมีค่า 385 ยูนิตต่อมล.⁵⁰ ASO titer ที่มากกว่าค่าปกติอย่างมาก เช่น มากกว่า 500 ยูนิตต่อมล. หรือ titer สูงขึ้นเมื่อตรวจ 2 ครั้งเทียบกันยังไม่สามารถบอกได้ว่าอาการข้ออักเสบนั้นเป็นข้ออักเสบรีแอคทีฟจากเชื้อ สเตรปโตคอคคัสจริง เนื่องจากมีการศึกษาพบว่าการใช้ค่า ASO titer ซึ่งมากกว่าค่าปกติร้อยละ 20 เพื่อทำนายว่าผู้ป่วยที่มีข้ออักเสบในระยะแรก (early arthritis) นั้นเป็น PSRA หรือไม่ มีค่า positive predictive value เพียงร้อยละ 9 และมีความจำเพาะร้อยละ 77⁵¹ นอกจากนี้เชื้อสเตรปโตคอคคัสยังสามารถกระตุ้นให้โรคข้ออักเสบชนิดอื่นกำเริบได้เช่นเดียวกัน^{35,51}

การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ

- การตรวจนับเม็ดเลือด (complete blood count: CBC) อาจพบ leukocytosis ได้ถึง 12,000 ถึง 15,000 เซลล์ต่อมล. โดยเซลล์ส่วนใหญ่เป็น polymorphonuclear cells (PMNs)^{4,24}

- การวัดอัตราการตกตะกอนเม็ดเลือดแดง (erythrocyte sedimentation rate: ESR) มีระดับสูงขึ้นในผู้ป่วย PSRA ส่วนใหญ่ โดยค่าจะมากหรือน้อยสัมพันธ์กับความรุนแรงข้ออักเสบ ในระยะแรกค่า ESR อาจสูงได้ถึง 110 มม.ต่อชั่วโมง (เฉลี่ย 67 มม.ต่อชั่วโมง) แต่เมื่อได้รับการรักษาเป็นระยะเวลา 1 เดือน ค่า ESR อาจลดลงได้ต่ำถึง 2 มม.ต่อชั่วโมง (เฉลี่ย 26 มม.ต่อชั่วโมง)^{23,33}

- C-reactive protein (CRP) มีระดับสูงขึ้นเมื่อมีข้ออักเสบและลดระดับลงเมื่อข้อมีการอักเสบลดลงเช่นเดียวกับ ESR^{23,33}

- ค่าการทำงานของตับ (liver function test) อาจพบว่าระดับของ serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT), serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT), alkaline phosphatase และ gamma glutamyltransferase อาจมีค่าสูงขึ้นได้²¹

- การตรวจหาแอนตินิวเคลียร์แอนติบอดี (antinuclear antibodies: ANA) อาจให้ผลบวกได้ในระดับ titer 1:80 ถึง 1:640 ลักษณะ homogeneous²⁴ นอกจากนี้ยังมีรายงานพบ anti-SSA, rheumatoid factors และ antiphospholipid antibodies ในผู้ป่วย PSRA ด้วย^{7,12,33,52}

- ระดับของ complement C3, C4 ในเลือดมีค่าปกติ³³

- ไม่พบเชื้อจากการเพาะเชื้อจากน้ำไขข้อ³⁷
- การตรวจภาพคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ (echocardiogram) มีรายงานการตรวจพบโรคคลื่นหัวใจในผู้ป่วยเด็กซึ่งตรวจไม่พบเสียงฟู่ (murmur) ทำให้เชื่อว่าผู้ป่วย PSRA บางคนอาจมีภาวะหัวใจอักเสบซึ่งตรวจไม่พบจากการตรวจร่างกาย เรียกว่า silent carditis⁵³ แต่ความสำคัญของการตรวจพบดังกล่าวยังไม่ชัดเจน โดยทั่วไปจะใช้การตรวจภาพคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจเพื่อวินิจฉัยโรคของลิ้นหัวใจเมื่อตรวจพบความผิดปกติจากการตรวจร่างกายเท่านั้น⁴⁹

การวินิจฉัย

- เกณฑ์การวินิจฉัยของ PSRA ได้แก่^{12,49,54}
- ลักษณะข้ออักเสบ
 - เป็นข้ออักเสบชนิดเฉียบพลัน (acute onset) ซึ่งอาจจะสมมาตร (symmetry) หรือไม่ก็ได้ และมีลักษณะ non-migratory สามารถเกิดขึ้นกับข้อทุกข้อในร่างกาย
 - ข้ออักเสบเป็นระยะเวลานาน (persistent) หรือมีการกลับเป็นซ้ำ (recurrent)
 - ไม่ตอบสนองหรือตอบสนองไม่ดีเท่าที่ควรต่อยาในกลุ่มแอสไพรินและยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์
 - มีหลักฐานแสดงว่ามีการติดเชื้อสเตรปโตคอคคัสกลุ่ม A ก่อนเกิดข้ออักเสบ
 - ไม่มีเกณฑ์การวินิจฉัยหลักของโรคไขรูมาติกข้ออื่นๆ
 - ไม่สามารถวินิจฉัยโรคไขรูมาติกได้ เนื่องจากมีเกณฑ์การวินิจฉัยตาม modified Jones criteria ไม่ครบ

เกณฑ์การวินิจฉัยข้างต้นยังไม่เป็นที่ยอมรับโดยทั่วไป⁷ แต่ PSRA ควรจะอยู่ในการวินิจฉัยแยกโรคของผู้ใหญ่ที่มีข้ออักเสบทุกคน⁴ และการวินิจฉัย PSRA ต้องแยกสาเหตุอื่นออกไปก่อน เช่น ข้ออักเสบจากการติดเชื้อ (septic arthritis) โดยเฉพาะผู้ป่วยเด็กซึ่งมาด้วยการอักเสบชนิดเฉียบพลันชนิดข้อเดียว⁵⁵ ข้ออักเสบรีแอคทีฟจากการติดเชื้อในทางเดินอาหารหรือทางเดินปัสสาวะ และโรคอื่นๆซึ่งสามารถวินิจฉัยได้จากประวัติและการตรวจร่างกายอย่างละเอียด เช่น juvenile rheumatoid arthritis โรคเอสแอลอี หรือโรคมะเร็งบางชนิด⁴⁹ เป็นต้น

การรักษา

การรักษาอาการข้ออักเสบในระยะเฉียบพลัน

ยาด้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ เช่น ยา diclofenac 150 มก.ต่อวัน ยา ibuprofen 1,200 มก.ต่อวัน และยา naproxen 1,000 มก.ต่อวัน มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะข้ออักเสบได้ดี โดยอาการปวดข้อจะดีขึ้นจนสามารถหยุดยาได้ในระยะเวลา 1 สัปดาห์ถึง 5 เดือน (เฉลี่ยประมาณ 6 สัปดาห์)^{23,49} แต่ถ้าใช้ยาด้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์แล้วอาการไม่ดีขึ้น อาจพิจารณาใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroids) เช่น prednisolone 20 ถึง 40 มก.ต่อวัน เพื่อลดข้ออักเสบ⁴ หรือ

อาจใช้ยา methyl-prednisolone หยดเข้าหลอดเลือดดำในกรณีที่มีเส้นเลือดอักเสบหรือไตอักเสบร่วมด้วย³³ ส่วนบทบาทของยาปฏิชีวนะต่ออาการข้ออักเสบในระยะเฉียบพลันยังไม่ชัดเจน⁶

การป้องกันการอักเสบของหัวใจและการกลับเป็นซ้ำของอาการข้ออักเสบ

(prophylaxis)

เนื่องจากผู้ป่วย PSRA โดยเฉพาะผู้ใหญ่มีอุบัติการณ์ของภาวะหัวใจอักเสบต่ำมาก ทำให้ยังไม่มีแนวทางในการให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันภาวะหัวใจอักเสบที่ชัดเจน แพทย์บางกลุ่มเห็นว่ามีผลความจำเป็น^{4,33} แต่โดยทั่วไปอาจพิจารณาให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันภาวะหัวใจอักเสบในผู้ใหญ่ที่ป่วยเป็น PSRA ซึ่งมีลักษณะดังต่อไปนี้¹⁷

- มีลิ้นหัวใจไมตรัลหรือเอออร์ติกรั่ว (mitral or aortic incompetence) ซึ่งอาจเป็นผลจากผู้ป่วยเคยเป็นโรคไขรูมาติกที่มีภาวะหัวใจอักเสบมาก่อน
- มีอาการทางระบบอื่นนอกจากระบบกระดูกและกล้ามเนื้อที่รุนแรง เช่น หลอดเลือดอักเสบ (vasculitis) เยื่อหุ้มสมองอักเสบ (meningitis) หรือเยื่อหุ้มปอดหรือเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ (serositis)
- มีข้ออักเสบเป็นซ้ำ (recurrent arthritis) หรือเอ็นและจุดเกาะของเอ็นอักเสบ (enthesitis) ทำให้ต้องพักรักษาตัวในโรงพยาบาล
- มีญาติพี่น้องที่ใกล้ชิด (first-degree relatives) มีประวัติป่วยเป็นโรคไขรูมาติก

ยาปฏิชีวนะในกลุ่ม penicillin เป็นยาในกลุ่มแรกๆ ที่ควรเลือกใช้ โดยมีข้อมูลของการใช้ยา benzathine penicillin 1.2 million unit ฉีดเข้ากล้ามเนื้อสัปดาห์ละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 2 ปี พบว่าสามารถป้องกันการเกิดภาวะหัวใจอักเสบได้หลังจากติดตามไปเป็นระยะเวลาประมาณ 5 ปี⁴⁰ ในผู้ป่วยอายุน้อยอาจพิจารณาให้ยา penicillin เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 5 ปีหรือจนถึงอายุ 21 ปี⁵⁶ หรืออาจรับประทานยา penicillin และพิจารณาหยุดยาเมื่อติดตามผู้ป่วยไปเป็นเวลาอย่างน้อย 1 ปีแล้วไม่พบมีภาวะหัวใจอักเสบ แต่ถ้ามีภาวะหัวใจอักเสบเกิดขึ้น ผู้ป่วยควรได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคไขรูมาติกและควรได้รับยา penicillin ต่อไป ในผู้ป่วยที่แพ้ยา penicillin อาจใช้ยา erythromycin เพื่อป้องกันภาวะหัวใจอักเสบทดแทน⁵⁷

การใช้ยา benzathine penicillin 1.2 million unit ฉีดเข้ากล้ามเนื้อสัปดาห์ละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 2 ปี สามารถป้องกันข้ออักเสบกลับเป็นซ้ำได้หลังจากติดตามไปเป็นระยะเวลา 76 เดือน²³ เช่นเดียวกับการรับประทานยา penicillin¹¹ แต่ก็มีรายงานว่าการใช้ยา benzathine penicillin ไม่สามารถป้องกันข้ออักเสบกลับเป็นซ้ำได้⁴⁰ ทำให้ข้อมูลของการใช้ยาเพื่อป้องกันข้ออักเสบกลับเป็นซ้ำยังมีความขัดแย้งและไม่สามารถสรุปได้ชัดเจน⁶ นอกจากนี้ยังมีข้อมูลว่าการผ่าตัดต่อมทอนซิล (tonsillectomy) อาจช่วยป้องกันข้ออักเสบกลับเป็นซ้ำได้ด้วย^{52,58}

สรุป

PSRA เป็นโรคข้ออักเสบซึ่งเกิดตามหลังการติดเชื้อสเตรปโตคอคคัสที่ตำแหน่งอื่น โดยยังไม่มีความจำกัดความและเกณฑ์การวินิจฉัยที่แน่ชัด อาการและอาการแสดงที่สำคัญคือข้ออักเสบซึ่งมีลักษณะต่างจากโรคไขรูมาติก ภาวะหัวใจอักเสบพบได้น้อยมากโดยเฉพาะในผู้ใหญ่ ทำให้มีการ

พยากรณ์โรคค่อนข้างดี การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญคือการหาหลักฐานการติดเชื้อสเตรปโตคอคคัสก่อนเกิดอาการข้ออักเสบ ซึ่งสามารถทำได้โดยการเพาะเชื้อและการตรวจทาง serology แต่ยังมีข้อจำกัดในการแปลผล การรักษาหลักคือการใช้ยาในกลุ่มยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์เพื่อรักษาข้ออักเสบ แต่ยังไม่มียาที่มีข้อมูลที่ชัดเจนถึงประโยชน์ของการให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันภาวะหัวใจอักเสบและการกลับเป็นซ้ำ ซึ่งต้องมีการศึกษาต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Li EK. Rheumatic disorders associated with streptococcal infections. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000; 14(3):559-78
2. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones Criteria, 1992 update. Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association. *JAMA* 1992; 268(15):2069-73.
3. Goldsmith DP, Long SS. Streptococcal disease of childhood—a changing syndrome [Abstract]. *Arthritis Rheum* 1982;25(suppl):S18
4. Aviles RJ, Ramakrishna G, Mohr DN, Michet CJ, Jr. Poststreptococcal reactive arthritis in adults: a case series. *Mayo Clin Proc* 2000; 75(2):144-7
5. Birdi N, Hosking M, Clulow MK, Duffy CM, Allen U, Petty RE. Acute rheumatic fever and poststreptococcal reactive arthritis: diagnostic and treatment practices of pediatric subspecialists in Canada. *J Rheumatol* 2001; 28(7):1681-8
6. Mackie SL, Keat A. Poststreptococcal reactive arthritis: what is it and how do we know? *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43(8):949-54
7. Tutar E, Atalay S, Yilmaz E, Ucar T, Kocak G, Imamoglu A. Poststreptococcal reactive arthritis in children: is it really a different entity from rheumatic fever? *Rheumatol Int* 2002; 22(2):80-3
8. Crea MA, Mortimer EA, Jr. The nature of scarlatinal arthritis. *Pediatrics* 1959; 23(5):879-84
9. Friedberg CK. Rheumatic fever in the adult: criteria and implications. *Circulation* 1959; 19(2):161-4
10. De Cunto CL, Giannini EH, Fink CW, Brewer EJ, Person DA. Prognosis of children with poststreptococcal reactive arthritis. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7(10):683-6
11. Arnold MH, Tyndall A. Poststreptococcal reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 1989; 48(8):686-8
12. Ayoub EM, Ahmed S. Update on complications of group A streptococcal infections. *Curr Probl Pediatr* 1997; 27(3):90-101
13. Jansen TL, Janssen M, van Riel PL. Grand rounds in rheumatology: acute rheumatic fever or post-streptococcal reactive arthritis: a clinical problem revisited. *Br J Rheumatol* 1998; 37(3):335-40
14. Jansen TL, Janssen M, de Jong AJ. Reactive arthritis associated with group C and group G beta-hemolytic streptococci. *J Rheumatol* 1998; 25(6):1126-30
15. Rogerson SJ, Beeching NJ. Reactive arthritis complicating group G streptococcal septicaemia. *J Infect* 1990; 20(2):155-8
16. Young L, Deighton CM, Chuck AJ, Galloway A. Reactive arthritis and group G streptococcal pharyngitis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51(11):1268
17. Deighton C. Beta haemolytic streptococci and reactive arthritis in adults. *Ann Rheum Dis* 1993; 52(6):475-82
18. Ahmed S, Ayoub EM. Poststreptococcal reactive arthritis. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20(11):1081-2
19. Albert LJ, Inman RD. Molecular mimicry and autoimmunity. *N Engl J Med* 1999; 341(27):2068-74
20. Hilario MO, Terreri MT. Rheumatic fever and post-streptococcal arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16(3):481-94
21. Jansen TL, Janssen M, Traksel R, de Jong AJ. A clinical and serological comparison of group A versus non-group A streptococcal reactive arthritis and throat culture negative cases of post-streptococcal reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999; 58(7):410-4
22. Zabriskie JB, Kerwar S, Gibofsky A. The arthritogenic properties of microbial antigens. Their implications in disease states. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24(2):211-26
23. Jansen TL, Janssen M, de Jong AJ, Jeurissen ME. Post-streptococcal reactive arthritis: a clinical and serological description, revealing its distinction from acute rheumatic fever. *J Intern Med* 1999; 245(3):261-7

24. Ahmed S, Ayoub EM, Scornik JC, Wang CY, She JX. Poststreptococcal reactive arthritis: clinical characteristics and association with HLA-DR alleles. *Arthritis Rheum* 1998; 41(6):1096-102
25. Simonini G, Porfirio B, Cimaz R, Calabri GB, Giani T, Falcini F. Lack of association between the HLA-DRB1 locus and post-streptococcal reactive arthritis and acute rheumatic fever in Italian children. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 34(2):553-8
26. Gerster JC, Payot M, Rappoport G. Streptococci and reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 1982; 41(6):646
27. Rajapakse CN, Halim K, Al Orainey I, Al Nozha M, Al Aska AK. A genetic marker for rheumatic heart disease. *Br Heart J* 1987; 58(6):659-62
28. Anastasiou-Nana MI, Anderson JL, Carlquist JF, Nanas JN. HLA-DR typing and lymphocyte subset evaluation in rheumatic heart disease: a search for immune response factors. *Am Heart J* 1986; 112(5):992-7
29. Ayoub EM, Barrett DJ, Maclaren NK, Krischer JP. Association of class II human histocompatibility leukocyte antigens with rheumatic fever. *J Clin Invest* 1986; 77(6):2019-26
30. Jhinghan B, Mehra NK, Reddy KS, Taneja V, Vaidya MC, Bhatia ML. HLA, blood groups and secretor status in patients with established rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Tissue Antigens* 1986; 27(3):172-8
31. Guilherme L, Weidebach W, Kiss MH, Snitcowsky R, Kalil J. Association of human leukocyte class II antigens with rheumatic fever or rheumatic heart disease in a Brazilian population. *Circulation* 1991; 83(6):1995-8
32. Visentainer JE, Pereira FC, Dalalio MM, Tsuneto LT, Donadio PR, Moliterno RA. Association of HLA-DR7 with rheumatic fever in the Brazilian population. *J Rheumatol* 2000; 27(6):1518-20
33. Iglesias-Gamarra A, Mendez EA, Cuellar ML, Ponce de Leon JH, Jimenez C, Canas C et al. Poststreptococcal reactive arthritis in adults: long-term follow-up. *Am J Med Sci* 2001; 321(3):173-7
34. Alexopoulou A, Dourakis SP, Stamoulis ND, Vassilopoulos D, Archimandritis AJ. Poststreptococcal reactive arthritis with thoracic spine involvement in an adult. *J Rheumatol* 2005; 32(10):2002-5
35. Hubbard WN, Hughes GR. Streptococci and reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 1982; 41(4):435
36. Leitch DN, Holland CD. Reactive arthritis, beta-haemolytic *Streptococcus* and *Staphylococcus aureus*. *Br J Rheumatol* 1996; 35(9):912
37. Madhuri V, Mathai E, Brahmadathan KN, Korula RJ, John TJ. An outbreak of post-streptococcal reactive arthritis. *Indian J Med Res* 1997; 105:249-53
38. Bont L, Brus F, Dijkman-Neerinx RH, Jansen TL, Meyer JW, Janssen M. The clinical spectrum of post-streptococcal syndromes with arthritis in children. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16(6):750-2
39. Chun LT, Reddy DV, Yamamoto LG. Rheumatic fever in children and adolescents in Hawaii. *Pediatrics* 1987; 79(4):549-52
40. Kamphuisen PW, Jansen TL, De Gendt C, de Jong AJ, Janssen M. Two years of penicillin prophylaxis is sufficient to prevent clinically evident carditis in poststreptococcal reactive arthritis. *J Intern Med* 2001; 250(5):449-52
41. Gutierrez-Urena S, Molina J, Molina JF, Garcia CO, Cuellar ML, Espinoza LR. Poststreptococcal reactive arthritis, clinical course, and outcome in 6 adult patients. *J Rheumatol* 1995; 22(9):1710-3
42. Niewold TB, Ghosh AK. Post-streptococcal reactive arthritis and glomerulonephritis in an adult. *Clin Rheumatol* 2003; 22(4-5):350-2
43. Howell EE, Bathon J. A case of post-streptococcal reactive arthritis. *Md Med J* 1999; 48(6):292-4
44. Visser H, Speyer I, Ozcan B, Breedveld FC, van Ogtrop ML, Hazes JM. The diagnostic value of streptococcal serology in early arthritis: a prospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39(12):1351-6
45. Roos K. The diagnostic value of symptoms and signs in acute tonsillitis in children over the age of 10 and in adults. *Scand J Infect Dis* 1985; 17(3):259-67
46. Ayoub EM, Wannamaker L.W. Evaluation of the streptococcal desoxyribo-nuclease B and diphosphopyridine nucleotidase antibody tests in acute rhaumatic fever and acute glomerulonephritis. *Pediatrics* 1962; 29(4):527-38
47. Gray GC, Struewing JP, Hyams KC, Escamilla J, Tupponce AK, Kaplan EL. Interpreting a single antistreptolysin O test: a comparison of the "upper limit of normal" and likelihood ratio methods. *J Clin Epidemiol* 1993; 46(10):1181-5
48. Jansen TL, Janssen M, de Jong AJ, et al. Are Poststreptococcal reactive arthritis and acute rheumatic fever separate sequelae of b-hemolytic streptococcal infection? [Abstract] *Arthritis Rheum* 1996;S186(suppl);A956
49. Shulman ST, Ayoub EM. Poststreptococcal reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14(5):562-5

50. Viriyataveekul R, Chaihirunkarn S, Potprasat S, et al. Reference values of serum anti-streptolysin O in adult by nephelometry. *Siriraj Hosp Gaz* 2001;53:530-3
51. Valtonen JM, Koskimies S, Miettinen A, Valtonen VV. Various rheumatic syndromes in adult patients associated with high antistreptolysin O titres and their differential diagnosis with rheumatic fever. *Ann Rheum Dis* 1993; 52(7):527-30
52. Kobayashi S, Tamura N, Akimoto T, Ichikawa G, Xi G, Takasaki Y et al. Reactive arthritis induced by tonsillitis. *Acta Otolaryngol Suppl* 1996; 523:206-11
53. Schaffer FM, Agarwal R, Helm J, Gingell RL, Roland JM, O'Neil KM. Poststreptococcal reactive arthritis and silent carditis: a case report and review of the literature. *Pediatrics* 1994; 93(5):837-9
54. Jansen TL, Efde M, Spoorenberg A. Poststreptococcal reactive arthritis (PSRA): a plea for diagnostic criteria. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(1):136-7
55. Birdi N, Allen U, D'Astous J. Poststreptococcal reactive arthritis mimicking acute septic arthritis: a hospital-based study. *J Pediatr Orthop* 1995; 15(5):661-5
56. Ayoub EM, Ahmed S. Update on complications of group A streptococcal infections. *Curr Probl Pediatr* 1997; 27(3):90-101
57. Dajani A, Taubert K, Ferrieri P, Peter G, Shulman S. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the American Heart Association. *Pediatrics* 1995; 96(4 Pt 1):758-64
58. Kobayashi S, Tamura N, Ikeda M, Sakuraba K, Matsumoto T, Hashimoto H. Uveitis in adult patients with poststreptococcal reactive arthritis: the first two cases reported associated with uveitis. *Clin Rheumatol* 2002; 21(6):533-5
59. Ayoub EM, Majeed HA. Poststreptococcal reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12(4):306-10

**13th 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

<http://www.aplar2008.com>



ข่าวจากสมาคมฯ

สวัสดิ์ชาวรูมาติสซั่มและผู้สนใจทุกท่าน

ขอกล่าวสวัสดิ์ต้อนรับลมฝนที่โปรยปรายมาเป็นระยะ ๆ ทำให้อากาศเย็นสบายขึ้นมาบ้าง และขอให้ทุกท่านระมัดระวังรักษาสุขภาพด้วย *** ขอแสดงความยินดีกับ อ. ไพจิตรต์ อัครชนบดี นายกรับเลือก กำลังสำคัญของสมาคมฯ กับตำแหน่ง พันเอกพิเศษ อ. พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิ น อาจารย์หนุ่มไฟแรง กับตำแหน่งร้อยเอก อีกทั้งอาจารย์หญิงแห่ง มข. อ. ชิงชิง พูเจริญ กับตำแหน่งผู้ช่วยศาสตราจารย์ *** Interhospital Rheumatology Conference ครั้งที่ 2/2551 กำหนดจัดในวันที่ 22 สิงหาคม 2551 ที่ห้องประชุมพญาไท อาคารเฉลิมพระเกียรติ ชั้น 11 โรงพยาบาลราชวิถี มี case ที่น่าสนใจจากราชวิถี ศิริราช และสงขลา ถือเป็นฤกษ์ดีที่ได้ case จากแดนไกล โดย อ. บุญจรัส ศิริไพฑูรย์ มี staff ใหม่ไปช่วยแล้ว ก็ อ. ปริฉัตร เอื้ออารีวงศ์ เพลโลว์ จากพระมงกุฎเกล้า พร้อมมีการบรรยายพิเศษเรื่อง “Update on Spondyloarthropathy” โดย อ. พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิ น ขอเชิญเข้าร่วมประชุมโดยพร้อมเพรียงกัน *** Interhospital Rheumatology Conference ที่ผ่านมา ในวันที่ 11 เมษายน 2551 ที่ห้องประชุม 623 อาคารเรียนรวม ชั้น 2 โรงพยาบาลรามาริบัติ สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี ต้องขอบพระคุณ อ. กนกรัตน์ นันท์รุจ อ. สุชีลา จันทร์วิทยานุชิต อ. ปารวี สุวรรณาลัย เจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้อง และบริษัท เซอร์จิง-พลาว จำกัด ที่สนับสนุนการจัดงานเป็นอย่างดี *** สมาคมฯ จัดการสัมมนาความรู้โรคข้อสำหรับประชาชน ครั้งที่ 19 เรื่อง “โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์” ในวันอาทิตย์ ที่ 13 กรกฎาคม 2551 ณ ห้องประชุม อาคารเฉลิมพระเกียรติ ชั้น 11-12 โรงพยาบาลราชวิถี โดยการสัมมนาครั้งนี้ทำให้เกิดกลุ่มผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ขึ้น ซึ่งเป็นนโยบายสำคัญที่สมาคมฯ ได้พยายามผลักดันให้เกิดขึ้น ต้องขอขอบคุณบริษัท ไวเอท (ประเทศไทย) จำกัด ที่ให้การสนับสนุนงานนี้ *** สมาคมฯ ร่วมกับ บริษัท โรช ไทยแลนด์ จำกัด จัดการบรรยายเรื่อง “Step Forward in the Treatment of Rheumatoid Arthritis : The Role of IL-6” ในวันที่ 1 สิงหาคม 2551 ณ พิพิธภัณฑ์สถานแห่งชาติ หอศิลป์ ถนนเจ้าฟ้า โดยมีวิทยากรรับเชิญได้แก่ Josef Somlen, M.D. และ Daniel Aletaha, M.D. และอาจารย์แพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ได้แก่ อ. มงคล วัฒนสุข อ. สมชาย เอื้อรัตนวงศ์ อ. สุศักดิ์ นิลกานวงศ์ อ. ไพจิตรต์ อัครชนบดี อ. รัตนาดี ณ นคร อ. กิตติ โตเต็มโชคชัยการ อ. ทศนีย์ กิตอำนายพงษ์ และ อ. มนาริป โอศิริ *** สมาคมฯ จะจัด Rheumatology for the Non-Rheumatologist ครั้งที่ 8 ในวันที่ 12-14 พฤศจิกายน 2551 ที่ห้องประชุมสยามมกุฎราชกุมาร ชั้น 3 อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี แพทยสมาคมแห่งประเทศไทย โดยมี

วัตถุประสงค์เพื่อให้แพทย์ทั่วไป อายุรแพทย์ ศัลยแพทย์ และศัลยแพทย์ออร์โธปิดิกส์จากส่วนภูมิภาค โดยเฉพาะในบริเวณที่ไม่มีแพทย์สาขาโรคข้อและรูมาติสซั่มที่เข้ารับการอบรมฯ สามารถนำความรู้ไปประยุกต์เพื่อดูแลรักษาผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสม และช่วยเหลือไม่ให้ผู้ป่วยต้องเดินทางมารักษาในกรุงเทพมหานคร ซึ่งทำให้สูญเสียค่าใช้จ่ายโดยไม่จำเป็น คณะกรรมการอำนวยการสมาคมฯ ได้กำหนดหัวข้อการบรรยายที่น่าสนใจ มีทั้งอาจารย์อาวุโสที่จะร่วม discuss ในช่วง case discussion อาทิ อ. อุทิศ ดีสมโชค อ. เล็ก ปรีวิสุทธิ และ อ. สุรุจดี ปรีชานนท์ พร้อมวิทยากรที่ร่วมบรรยายให้ความรู้อย่างครบครัน ท่านที่สนใจดูกำหนดการได้ในวารสารฉบับนี้ ★★ ★ สมาคมฯ กำหนดจัด Rheumatology Weekend ครั้งที่ 4 ประมาณกลางเดือนมกราคม 2552 ขณะนี้กำลังดำเนินการติดต่อสถานที่ หากได้รายละเอียดที่แน่นอนแล้วจะรีบดำเนินการแจ้งให้ทราบต่อไป ★★ ★ ขอแสดงความยินดีกับเฟลโลว์ที่ผ่านการสอบเพื่อหนังสืออนุมัติและวุฒิบัตร สาขาอายุรศาสตร์โรคข้อและรูมาติสซั่ม ประจำปี 2551 ได้แก่ พ.ญ. พัสวี วนานวัธ (ร.พ. ตำรวจ) พ.ญ. ปรีฉัตร เอื้ออารีวงศ์ (คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์) น.พ. อธิพงศ์ สุทธิประเสริฐ (คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย) น.พ. เกียรติ ภาสภิญโญ (ร.พ. ราชบุรี) และ น.พ. ชยวี เมืองจันทร์ (คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล) ซึ่งจะต้องเป็นกำลังสำคัญช่วยเหลือกิจการของสมาคมฯ ต่อไปในอนาคต ★★ ★ พบกันใหม่ฉบับหน้า

นางลูบัส

คณะกรรมการอำนวยการสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย วาระปี พ.ศ. 2551-2553

แพทย์หญิงรัตนาวดี ณ นคร	นายกสมาคมฯ
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครธนบดี	นายกรับเลือก
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์	อุปนายกบริหาร
นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ	อุปนายกวิชาการ
นายแพทย์พุทธรัตน์ ลีเฉลิมวงศ์	เหรัญญิก
แพทย์หญิงเอมวาลี อารมย์ดี	เลขานุการ
แพทย์หญิงมนาริปป ไอศิริ	กรรมการกลาง
นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์	กรรมการกลาง
นายแพทย์สิทธิรัชย์ อุกฤษฏชน	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงจิรภัทร วงศ์ชินศรี	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงนันทนา กลิตานนท์	กรรมการกลาง

ที่ปรึกษา

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

คณะอนุกรรมการสาขาโรคข้อและรูมาติสซั่ม

ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู	ประธานคณะอนุกรรมการ
นายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานวงศ์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ	อนุกรรมการ
นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตน์วงศ์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครธนบดี	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงรัตนาวดี ณ นคร	อนุกรรมการ
นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงมนาริปป ไอศิริ	อนุกรรมการ
นายแพทย์ศิริภพ สุวรรณโรจน์	อนุกรรมการ
นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์	อนุกรรมการ
นายแพทย์สิทธิรัชย์ อุกฤษฏชน	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงพันธุ์จิ่ง หาญวิวัฒนกุล	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงนันทนา กลิตานนท์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงบุญจิ่ง ศิริไพฑูรย์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์	อนุกรรมการและเลขานุการ
นายแพทย์อุทิศ ตีสุมโชค	ที่ปรึกษา
แพทย์หญิงเล็ก ปริวิสุทธิ์	ที่ปรึกษา
นายแพทย์สุรวุฒิ ปรีชานนท์	ที่ปรึกษา
แพทย์หญิงพรทิศา ชัยอำนาย	ที่ปรึกษา
นายแพทย์จิตเวทย์ ตุมราควิน	ที่ปรึกษา
นายแพทย์เอนก ไสวเสวี	ที่ปรึกษา

คณะอนุกรรมการฝ่ายวิชาการ

นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ
 แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครธนบดี
 นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู
 แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์
 แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์
 แพทย์หญิงมนาริปป ไอศิริ
 นายแพทย์ศิริภพ สุวรรณโรจน์
 นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์
 นายแพทย์สิทธิรัชย์ อุกฤษฏชน
 แพทย์หญิงเอมวาลี อารมย์ดี
 แพทย์หญิงพันธุ์จิ่ง หาญวิวัฒนกุล
 แพทย์หญิงนันทนา กลิตานนท์
 นายแพทย์พรชัย เดชานูวงศ์
 แพทย์หญิงสิริพร มานวงษ์ชัย
 แพทย์หญิงบุญจิ่ง ศิริไพฑูรย์
 แพทย์หญิงประพิศ เทพอารักษ์กุล
 แพทย์หญิงจิรภัทร วงศ์ชินศรี

คณะอนุกรรมการวิจัย

นายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานวงศ์
 แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ
 แพทย์หญิงสุชีลา จันทรวินยานุชิต
 นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตน์วงศ์
 แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครธนบดี
 นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู
 แพทย์หญิงรัตนาวดี ณ นคร
 แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์
 แพทย์หญิงมนาริปป ไอศิริ
 นายแพทย์สิทธิรัชย์ อุกฤษฏชน
 แพทย์หญิงบุญจิ่ง ศิริไพฑูรย์
 แพทย์หญิงกาญจนา จันทรวงษ์