

| สารบัญ |

บรรณาธิการแถลง	iv
Scleroderma Renal Crisis	51
Cardiovascular Disease in Rheumatoid Arthritis	69

**15th Congress of the Asia Pacific League of
Associations for Rheumatology**

September 10 - 14, 2012

Omayyad Palace for Congresses, Damascus, Syria

APLAR 2012 Congress Secretariat

Damascus-Syria

P.O. Box : 1111

TEL : +963 11 111111

FAX : +963 11 111111

E-Mail : info@aplar.com

<http://www.aplar2012.com>

:: Abstract submission : 30 April 2012

:: Early Bird Registration

Register before 30 June 2012 to win:

- Free Registration
- Free Accomodation & Free Tour

| บรรณาธิการแถลง |

วารสารโรคข้อและรูมาติสซั่มฉบับนี้ มีบทความที่น่าสนใจ คือ Scleroderma renal crisis โดยแพทย์หญิงรัชฎญาลักษณ์ โชตยาภรณ์ และโรคหลอดเลือดและหัวใจในข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยนายแพทย์สุจิตโรตม์ หาญทวีชัย

สำหรับวารสารฉบับถัดไป เช่นเคยทางคณะบรรณาธิการจะพยายามคัดสรรให้มีเนื้อหาบทความที่น่าสนใจ ทันสมัย และมีประโยชน์กับการประกอบวิชาชีพแพทย์มานำเสนอให้แก่สมาชิกและแพทย์ที่สนใจต่อไป

นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ

ตำราโรคข้อ

ฉบับปรับปรุงใหม่ : พิมพ์ครั้งที่ 2

✚ หน้า 1,438 หน้า

✚ ภาพสี 22 หน้า

✚ 75 บทความ

✚ ปกแข็ง เย็บกี่

สั่งซื้อได้ที่สำนักงานสมาคมฯ

ราคา 900.00 บาท

บรรณาธิการ

นายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานวงษ์ นายแพทย์สุรวุฒิ ปรีชานนท์

Scleroderma Renal Crisis

ัญญาลักษณ์ โชตยาภรณ์*
วรวิทย์ เล่าห์เรณู**

โรค scleroderma หรือโรคหนังแข็ง เป็นโรคแพ้ภูมิตนเอง (autoimmune) ในระบบเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่ไม่ทราบสาเหตุ ซึ่งผลจากการอักเสบทำให้มีการสร้างใยคอลลาเจน (collagen) ในเนื้อเยื่อต่างๆ เพิ่มขึ้นมากกว่าปกติ ทำให้เกิดเนื้อเยื่อพังผืด (fibrosis) แทรกอยู่ในอวัยวะต่างๆ โดยจะแทรกในผิวหนัง อวัยวะภายใน และหลอดเลือด ลักษณะทางคลินิกที่เด่นชัดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ คือ การเกิดปรากฏการณ์เรย์นอด (Raynaud's phenomenon) ซึ่งเป็นผลจากการที่หลอดเลือดแดงหดตัวเมื่อสัมผัสกับอากาศเย็น โดยนิ้วมือและนิ้วเท้าจะเปลี่ยนเป็นสีขาวซีด จากนั้นจะค่อยๆ เปลี่ยนเป็นสีม่วงคล้ำเมื่อสัมผัสกับอากาศเย็น และค่อยๆ เปลี่ยนเป็นสีแดงหรือหายไปเป็นปกติเมื่อสัมผัสกับอากาศที่อุ่นขึ้น ผู้ป่วยจะมีอาการปวดและชาปลายนิ้วร่วมด้วย ในรายที่เป็นนานและรุนแรงอาจเกิดแผลจากการขาดเลือด (ischemic digital pitting or ulcers) ที่บริเวณปลายนิ้วมือและนิ้วเท้าได้ การที่มีเนื้อเยื่อพังผืดแทรกในอวัยวะภายใน เช่นที่ปอด จะทำให้ผู้ป่วยมีอาการไอ หรือเหนื่อยหอบ หรือถ้ามีพังผืดแทรกในระบบทางเดินอาหาร เช่นที่หลอดอาหารหรือลำไส้ใหญ่ ก็อาจทำให้เกิดอาการกลืนลำบาก หรือท้องผูกได้ นอกจากนี้ การมีพังผืดแทรกที่ไตหรือหลอดเลือดไต ก็อาจทำให้เกิดพยาธิสภาพที่ไตได้ด้วย

โรคหนังแข็งพบได้ในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย ประมาณ 2 ต่อ 1 พบได้ในช่วงอายุ 30 ถึง 60 ปี ในทางปฏิบัติแล้วเมื่อกล่าวถึง scleroderma มักหมายถึงโรคหนังแข็งปฐมภูมิที่ไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด หรือเรียกว่า cutaneous sclerosis จะแบ่งได้เป็นสองกลุ่ม คือ

1. **Localized cutaneous sclerosis** คือกลุ่มที่มีผิวหนังแข็งเฉพาะที่ เช่น morphea หรือ linear scleroderma

2. **Systemic cutaneous sclerosis** หรือ systemic sclerosis (SSc) คือกลุ่มที่มีผิวหนังแข็งเป็นบริเวณกว้างและมีอาการในระบบอื่นร่วมด้วย ในกลุ่มนี้ยังแบ่งได้เป็นอีกสองชนิดคือ

2.1 Limited cutaneous systemic sclerosis (LSSc) คือกลุ่มที่มีผิวหนังบริเวณมือ เท้า และแขนขาตึงแข็ง แต่จะไม่สูงกว่าระดับข้อศอกหรือข้อเข่า อาจพบผิวหนังบริเวณใบหน้าและลำคอตึงแข็งได้ ผิวหนังบริเวณลำตัวจะปกติ กลุ่มนี้มักไม่ค่อยพบความผิดปกติที่เกิดจากพังผืดแทรกในอวัยวะภายใน

* พ.บ. แพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

** พ.บ. ศาสตราจารย์ หน่วยวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

2.2 Diffuse cutaneous systemic sclerosis (DSSc) คือกลุ่มที่มีผิวหนังตึงแข็งเป็นบริเวณกว้าง ผิวหนังจะตึงแข็งเหนือกว่าระดับข้อศอกหรือข้อเข่า รวมทั้งมีผิวหนังตึงแข็งบริเวณลำตัวด้วย กลุ่มนี้มักมีอาการรุนแรงและพบร่วมกับความผิดปกติที่เกิดจากพังผืดแทรกในอวัยวะภายใน

การดำเนินโรคในผู้ป่วย SSc แต่ละรายจะแตกต่างกัน ในบางรายอาจใช้เวลาเพียง 1 - 2 เดือน ในขณะที่บางรายอาจใช้เวลานานเป็นปีกว่าผิวหนังจะตึงทั่วตัว ในรายที่มีการดำเนินโรคเร็วมักจะมีพยากรณ์โรคไม่ดี มักจะพบมีพยาธิสภาพที่อวัยวะภายในร่วมด้วย ผู้ป่วยอาจเสียชีวิตจากอาการทางปอด หัวใจ และไต ภายใน 1 - 4 ปีแรกหลังจากเริ่มมีอาการ สำหรับผู้ป่วยกลุ่ม DSSc พบมีพยาธิสภาพที่ไตได้ประมาณร้อยละ 50

Scleroderma renal crisis (SRC) เป็นภาวะแทรกซ้อนทางไตที่รุนแรงในผู้ป่วย SSc ที่ได้มีการรายงานครั้งแรกเมื่อปี ค.ศ.1863¹ ซึ่งมีการรายงานในผู้ป่วยจำนวนมากถึงความสัมพันธ์ระหว่างโรค SSc กับความผิดปกติทางไต และเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตที่เพิ่มมากขึ้น จนกระทั่งปี ค.ศ.1952 Moore และ Sheehan² ได้แสดงลักษณะรอยโรคที่ไตที่สำคัญ โดยผู้ป่วยจะมีลักษณะทางคลินิกที่สำคัญคือ มีความดันโลหิตสูงอย่างมาก (malignant hypertension) และมีภาวะไตวายอย่างรวดเร็ว รวมเรียกภาวะดังกล่าวว่า scleroderma renal crisis หลังจากนั้นอีก 10 - 15 ปีต่อมา จึงพบว่าการใช้ยาในกลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) จะช่วยรักษาภาวะ SRC ได้ประสบความสำเร็จมากขึ้น ดังนั้นการวินิจฉัยภาวะ SRC ได้เร็วและรักษาอย่างถูกต้องจะช่วยลดการเสียชีวิต และป้องกันไตถูกทำลายได้

ความหมาย (Definition)

Scleroderma renal crisis (SRC) หมายถึง ภาวะที่ตรวจพบความดันโลหิตสูงขึ้นอย่างรวดเร็ว (accelerated arterial hypertension) หรือมีภาวะไตวายอย่างรวดเร็ว (rapidly progressive oliguric renal failure) เกิดขึ้นในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง แต่สำหรับผู้ป่วยที่ตรวจพบความดันโลหิตสูงอย่างเดียวโดยปราศจากภาวะ azotemia ไม่จัดว่าเป็นภาวะ SRC เช่นเดียวกับภาวะที่มี azotemia และตรวจพบความผิดปกติบ่งชี้ภาวะเพียงเล็กน้อยโดยตรวจไม่พบอาการแสดงอย่างอื่นในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง ก็ไม่จัดเป็น SRC แต่ควรหาสาเหตุที่มาอธิบายภาวะดังกล่าวก่อนที่จะคิดว่าเกิดจาก SRC

ระบาดวิทยา (Epidemiology)

ภาวะ SRC พบประมาณร้อยละ 10 ในผู้ป่วยที่เป็นโรคหนังแข็ง³ โดยพบมากกว่าร้อยละ 25 ในกลุ่ม DSSc⁴ และร้อยละ 75 ของผู้ป่วยมักจะพบในช่วง 4 ปีแรกของการดำเนินโรคหลังจากเริ่มมีอาการโรคหนังแข็ง⁵ แต่ก็มีเคยมีรายงานพบการเกิด SRC หลังจากเกิดอาการโรคนานถึง 20 ปี ในผู้ป่วยกลุ่ม LSSc พบได้ร้อยละ 1 - 2⁶ ลักษณะผู้ป่วยในกลุ่ม DSSc ที่เกิด renal crisis และไม่เกิด renal crisis ได้แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบลักษณะอาการทางคลินิกในผู้ป่วย DSSc ที่มีและไม่มี renal crisis (ดัดแปลงจาก VD Steen⁷)

	Renal crisis (n=195)	No renal crisis (n=780)
อายุ (ปี)	50	44
อาการน้อยกว่า 4 ปี (%)	76	78
เชื้อชาติ, African American (%)	7	7
เพศ, ชาย (%)	25	24
DSSc (%)	83	100
Anti-topoisomerase I antibody (%)	20	33
Anti-polymerase III antibody (%)	68 (n = 56)	44 (n = 237)
Anti-U3RNP antibody (%)	14 (n = 51)	15 (n = 211)
Anti-centromere antibody (%)	1	3

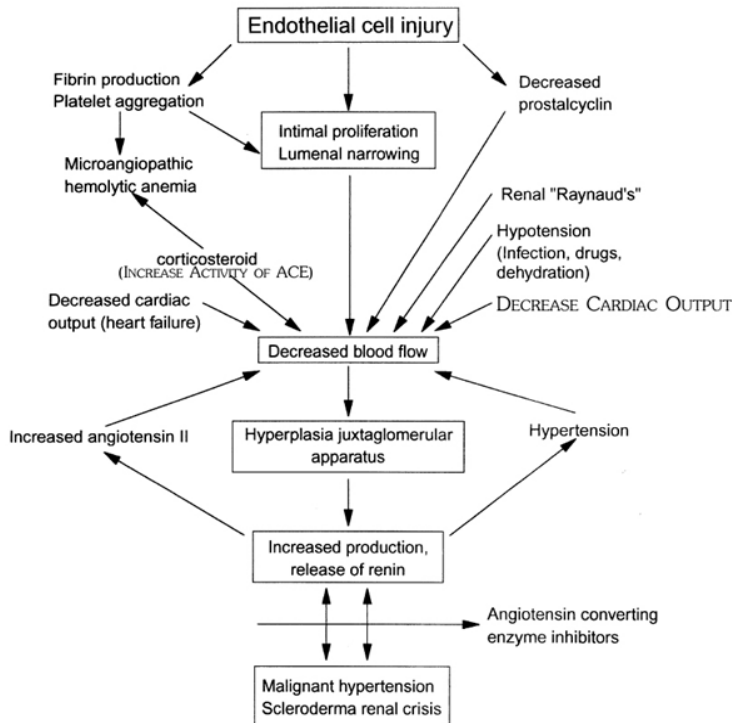
สาเหตุและพยาธิกำเนิดที่มีต่อไต (Pathogenesis of renal involvement)

ความรู้ในเรื่องพยาธิสภาพกำเนิดที่ไตในผู้ป่วย SSc อาจยังไม่สมบูรณ์ แต่คาดว่าพยาธิสภาพที่ไตนั้นเริ่มจากการทำลายเยื่อผนังหลอดเลือด (endothelial cells) บริเวณ renal interlobular และ arcuate arteries ทำให้เซลล์ในชั้น intima media มีการแบ่งตัวมากขึ้น ทำให้ผนังหลอดเลือดหนาตัว แต่ไม่พบเซลล์อักเสบ (inflammatory cell) ซึ่งได้แก่ เม็ดเลือดขาวลิมโฟซัยต์ (lymphocyte) และ โมโนซัยต์ (monocyte) บริเวณพยาธิสภาพดังกล่าว ในส่วนผนังหลอดเลือดที่หนาตัวขึ้นนั้นจะพบเกร็ดเลือดเกาะติดผนังหลอดเลือดเป็นกลุ่ม มีการหลั่งสารกระตุ้นจากเกร็ดเลือดทำให้ความสามารถในการซึมผ่าน (permeability) ผนังหลอดเลือดแดงเพิ่มขึ้น รวมถึงมีการสร้างคอลลาเจนและการสะสมไฟบริน (fibrin) มากจนทำให้ขนาดหลอดเลือดแดงแคบลง⁸ สิ่งเหล่านี้เป็นสาเหตุในขั้นต้นที่ทำให้ปริมาณเลือดไปเลี้ยงไตลดลง โดยเฉพาะในส่วนเปลือกไต (cortex) ร่วมกับมีหลอดเลือดที่ไตหดตัวเป็นครั้งๆ (episodic vasospasm) หรือที่เรียกว่า “renal Raynaud's phenomenon” ที่ได้มีการแสดงให้เห็นจากการศึกษาของ Cannon⁹ เมื่อปริมาณเลือดไปเลี้ยงไตน้อยลงจะกระตุ้นให้มีการเพิ่มจำนวน juxtaglomerular apparatus และมีการหลั่งฮอร์โมน renin ปริมาณมาก¹⁰ หลักฐานที่ช่วยสนับสนุนเหตุการณ์นี้คือ การตัดไตทิ้งทำให้ความดันที่สูงและภาวะ renal crisis ดีขึ้น¹¹ ดังนั้นจึงพบว่า SRC มีความสัมพันธ์กับ renin-angiotensin system แต่กลับพบว่าระดับของ renin mediated ที่สูงขึ้นหรือภาวะ hyperreninemia ที่เกิดขึ้นก่อน renal crisis^{4,12,13} รวมถึงลักษณะหลอดเลือดแดงที่หนาตัวขึ้นไม่สามารถชี้ทำนายการเกิด SRC ได้¹⁴⁻¹⁶ นอกจากนี้ยังพบว่า ปัจจัยและสถานการณ์อื่นที่สามารถกระตุ้นให้มีปริมาณเลือดไปเลี้ยงไตลดลง อย่างรุนแรงสามารถกระตุ้น SRC ได้เช่น

- ในช่วงเดือนที่อากาศเย็น ซึ่งคาดว่าจะเกิด renal Raynaud's phenomenon บ่อยขึ้น^{9,17}
- ภาวะหัวใจทำงานผิดปกติ (cardiac dysfunction) เช่น การมีน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจปริมาณมาก หัวใจเต้นผิดจังหวะ (arrhythmias) และภาวะหัวใจล้มเหลว^{13,18,19}
- การตั้งครรภ์ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในระดับฮอร์โมนและปริมาณเลือด มีรายงานว่าสามารถ กระตุ้นให้เกิด SRC ได้²⁰ โดยเฉพาะในช่วงแรกของการเกิด DSSc²¹

- การติดเชื้อในกระแสเลือดและภาวะการขาดน้ำ (sepsis and dehydration)
- ยาที่ลดปริมาณเลือดไปเลี้ยงไต เช่น calcium channel blocker, angiotensin converting enzyme inhibitor และ nonsteroidal anti-inflammatory drugs แต่ก็ยังไม่มีหลักฐานที่ชัดเจน
- การใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroid) ในขนาดสูง โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาในระยะแรกของการอักเสบ จะเพิ่มโอกาสเสี่ยงในการเกิด SRC^{22,23} จากการศึกษาพบว่า การได้รับ prednisolone มากกว่า 15 มก/วัน เพิ่มโอกาสเกิด SRC ถึงสามเท่า²⁴ และยังมีการศึกษาอื่นที่พบว่า การใช้ยา prednisone มากกว่า 40 มก/วัน ทำให้เกิดภาวะ normotensive SRC²⁵ เนื่องจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์สามารถยับยั้งการสร้าง prostacyclin และเพิ่ม ACE activity ซึ่งเป็นเหตุผลที่สนับสนุนการเกิด SRC²³
- จากการที่พบว่าระดับตัวชี้วัด (marker) ถึงการทำงานของเซลล์เยื่อบุ ซึ่งได้แก่ ระดับ soluble adhesion molecules เช่น VCAM-I, ICAMI และ E-selectin²⁶ และการสร้าง endothelin (ET-I) และ endothelin B receptor ที่เพิ่มมากขึ้น²⁷ ที่พบได้ในผู้ป่วย SRC อาจเป็นผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในระบบไหลเวียนโลหิตซึ่งอาจเป็นสาเหตุทำให้เกิด SRC ได้เช่นกัน

จากเหตุการณ์ดังกล่าวข้างต้นทำให้มีการเพิ่มขึ้นของระดับ renin และ angiotensin II ทำให้หลอดเลือดมีการหดตัว เกิดมีความดันโลหิตสูง และเกิดภาวะไตขาดเลือด (renal ischemia) กลายเป็นวงจรซ้ำซ้อน ซึ่งเป็นสาเหตุทำให้เกิด SRC ตามมาได้ ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 พยาธิกำเนิด SRC ในผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็ง (ดัดแปลงจาก VD Steen⁷)

พยาธิสภาพที่ไต (Renal pathology)

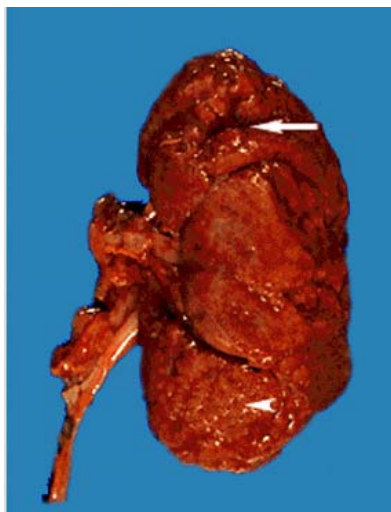
ลักษณะความผิดปกติที่ไตพบได้ดังนี้

1. เมื่อดูด้วยตาเปล่า จะพบว่าเยื่อหุ้มไต (renal capsule) มีลักษณะขาดเลือด (infarction) มีเลือดออก (hemorrhage) หรือมีเนื้อตายที่ชั้นเปลือกไต (cortical necrosis) ดังรูปที่ 2

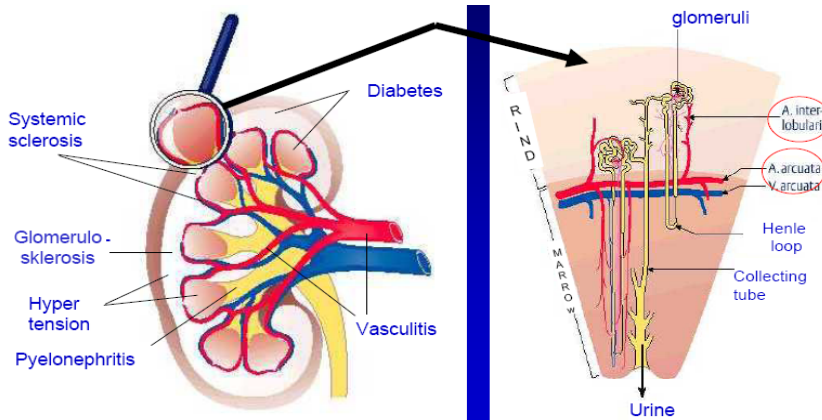
2. เมื่อดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ จะพบ interlobular และ arcuate arteries มีการเปลี่ยนแปลงดังนี้คือ ระยะเวลาพบการเปลี่ยนแปลงโดยมีลักษณะวามในชั้น intimal จากการแบ่งตัวเพิ่มจำนวน (proliferation) ของ intimal cell ร่วมกับมีการสร้าง mucinous ground substance ที่ประกอบไปด้วย glycoprotein และ mucopolysaccharide เรียงตัวกันเป็นวงหลายชั้น ลักษณะคล้าย onion skin และอาจพบเนื้อตายชนิด fibrinoid (fibrinoid necrosis) แต่ไม่พบการแทรกตัวของลิมโฟไซต์และเซลล์นิวเคลียสเดี่ยวอื่นๆ ความผิดปกตินี้เป็นผลให้หลอดเลือดตีบและแคบลง ชั้น adventitial และ periadventitial มีการเกิดเยื่อพังผืดขึ้น ซึ่งลักษณะหลอดเลือดตีบตัน (luminal occlusion) จะพบปริมาณมากและมีความจำเพาะในผู้ป่วย SRC ดังรูปที่ 3 และ 4 ซึ่งมีความแตกต่างจากกลุ่ม nonsclerodermatous malignant hypertension สำหรับหลอดเลือดแดงใหญ่อาจปกติ หรืออาจมีลักษณะ atherosclerotic change ตามอายุของผู้ป่วย

การเปลี่ยนแปลงบริเวณ glomeruli จะมีลักษณะการขาดเลือดไปเลี้ยง รวมถึงมีการหนาตัว และพบ capillary loops ยุบตัว พบลักษณะ glomerular basement membrane หนาตัวและขรุขระ พบการเพิ่มปริมาณ juxtaglomerular ซึ่งไม่มีความจำเพาะในผู้ป่วย SSc แต่เป็นลักษณะที่บ่งชี้ถึงภาวะ hyperreninemia ในผู้ป่วย SRC^{10,12}

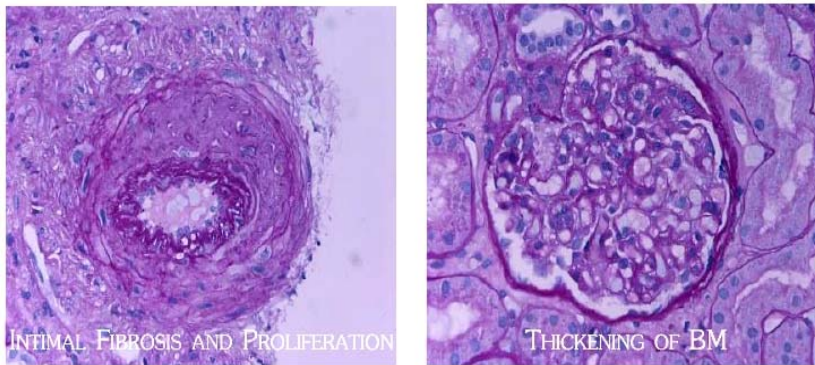
ท่อไต (renal tubules) มีลักษณะแบนและพบเซลล์บุท่อผิวไตเสื่อม (flattening and degeneration) จากภาวะที่เลือดไปเลี้ยงน้อยลงและมีหลอดเลือดแดงอุดตัน พบการสะสมอิมมูโนโกลบูลินเช่น IgM และ C3 complement ในหลอดเลือดแดงขนาดเล็กได้แต่ไม่มีความจำเพาะ



รูปที่ 2 แสดงลักษณะความผิดปกติด้วยตาเปล่า ระหว่างไตปกติ (ซ้าย) กับไต SRC ในระยะที่เป็นมาก (ขวา)²⁸



รูปที่ 3 แสดงโครงสร้างไตและตำแหน่งการเกิดพยาธิสภาพในไตของผู้ป่วย SRC²⁸



รูปที่ 4 แสดงลักษณะการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพในไตของผู้ป่วย SRC จากการตรวจทางชิ้นเนื้อ²⁸

ปัจจัยในการทำนายการเกิด SRC

ผู้ป่วย DSSc นั้นมีความเสี่ยงสูงในการเกิด SRC และการเกิดหนังแข็งอย่างรวดเร็ว นั้น ถือเป็นปัจจัยที่ดีที่สุดประการหนึ่งในการทำนายโอกาสการเกิดโรคไต⁴ สำหรับผู้ป่วยกลุ่ม LSSc ที่มักตรวจพบ anti-centromere antibody จะพบระยะเวลาที่เกิด Raynaud's phenomenon และการเปลี่ยนแปลงผิวหนังค่อนข้างนาน มีโอกาสเกิด SRC น้อยกว่าแต่ก็มีรายงานการเกิดโรคไต^{3,4} หรือแม้กระทั่งยังเกิดได้ในผู้ป่วยที่มีอาการโรคหนังแข็งเพียงเล็กน้อย²⁹⁻³¹ ซึ่งผู้ป่วยในกลุ่มนี้ไม่ใช่ผู้ป่วย LSSc แต่ทั้งหมดเป็นผู้ป่วย DSSc ที่อยู่ในช่วงระยะแรกของโรค

ผู้ป่วยที่มีลักษณะอาการทางคลินิกที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิด SRC ได้แสดงในตารางที่ 2 และควรที่จะตรวจติดตามวัดความดันโลหิตอย่างใกล้ชิดโดยเฉพาะภายในช่วง 4 ปีแรกของโรค

ตารางที่ 2 ปัจจัยที่ใช้ทำนายโอกาสการเกิด SRC (ดัดแปลงจาก VD Steen⁷)

Predictive of SRC	Not predictive of SRC
High skin score ≥ 20 *	Previous blood pressure elevation
Diffuse skin involvement	Abnormal urinalysis
Rapid progression of skin involvement	Previous increase in serum creatinine
Large joint contracture	Anti-topoisomerase I (Scl-70) or anti-centromere antibodies
Disease duration < 4 years	Pathologic abnormalities in renal blood vessels
Anti-RNA polymerase III antibody	
New anemia	
New cardiac events	
Pericardial effusion	
Congestive heart failure	
Antecedent high-dose corticosteroid	

*skin score (Modified Rodnan skin thickness score technique)

ลักษณะทางคลินิกที่ช่วยในการชี้หน้าผู้ป่วย DSSc ที่มีโอกาสเกิด SRC ได้แก่

1. ระยะเวลาของอาการแสดงของโรคที่น้อยกว่า 1 ปี
2. มีการเกิด Raynaud's phenomenon
3. มีอาการอ่อนเพลีย น้ำหนักลด และอาการข้ออักเสบหลายข้อที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว
4. มีอาการบวมบริเวณมือและขาส่วนล่าง
5. มีอาการ carpal tunnel syndrome
6. ตรวจพบ tendon friction rubs
7. อาการหนังแข็งที่มากขึ้นจากแขนและขาไปหาลำตัว
8. ตรวจพบ anti-topoisomerase และ anti-RNA polymerase III antibodies

การตรวจพบ tendon friction rub เป็นอาการแสดงที่ช่วยทำนายโอกาสเกิด SRC ซึ่งจะตรวจพบได้ถึงร้อยละ 65 ในกลุ่มผู้ป่วย DSSc³² และตรวจพบน้อยกว่าร้อยละ 5 ในกลุ่มผู้ป่วย LSSc

Autoantibody ช่วยในการทำนายโอกาสเกิด SRC เช่น Anti-topoisomerase antibody เป็นตัวบ่งชี้การเกิด DSSc และในผู้ป่วยที่มี SRC แต่จะไม่สัมพันธ์กับโอกาสการเกิด SRC ที่เพิ่มขึ้น^{33,34} ในปัจจุบันพบว่าผู้ป่วย DSSc เกือบทุกรายที่ตรวจพบ anti-RNA Polymerase III antibody³⁵⁻³⁷ มีโอกาสเกิด SRC สูง พบว่าร้อยละ 24 - 33 ของผู้ป่วยที่ตรวจพบแอนติบอดีชนิดนี้จะพัฒนาไปเป็น SRC เมื่อเปรียบเทียบกับร้อยละ 10 ในผู้ป่วยที่ตรวจพบ anti-topoisomerase antibody ที่จะพัฒนาเป็น SRC

ความดันโลหิตสูงไม่ได้มีความสัมพันธ์กับการเกิด SRC แต่มีความสัมพันธ์กับผู้ป่วยที่มี renal crisis ซึ่งมีความจำเป็นต้องตรวจวัดความดันโลหิตอย่างสม่ำเสมอเพื่อเฝ้าระวังการเกิดภาวะ SRC⁷ แต่ยังมีผู้ป่วยบางรายที่ไม่มีภาวะความดันโลหิตสูงในช่วงที่เกิด SRC ได้

ในกลุ่มผู้ป่วย SRC ในระยะเฉียบพลันจะตรวจพบ plasma rennin สูงกว่าค่าปกติ 10-100 เท่า และ plasma rennin activity ก็จะสูงขึ้นด้วย¹⁴ ระดับความดันโลหิตที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์ต่อการเกิด

renal crisis³⁸ แต่ไม่ได้มีความสัมพันธ์กับการเกิด SRC อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่ได้รับยา ACEI ไม่สามารถทำการตรวจวัดระดับ plasma renin และ plasma renin activity มาใช้ในการวินิจฉัย SRC เนื่องจากยานี้ทำให้ระดับ plasma renin และ plasma renin activity ปกติ³⁹

การตรวจพบหน้าที่การทำงานไตที่ผิดปกติ เช่นการตรวจปัสสาวะที่ผิดปกติ การตรวจระดับ serum creatinine ที่สูงขึ้น และค่า creatinine clearance ที่ลดลงไม่ได้ช่วยในการพยากรณ์ภาวะ SRC^{4,14,39} เพราะค่าดังกล่าวมีความผิดปกติได้ตั้งแต่เริ่มเข้าสู่ภาวะ SRC

สำหรับภาวะซีดในกลุ่ม microangiopathic ร่วมกับภาวะเกร็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) จะพบในผู้ป่วย SRC แต่ควรระมัดระวังในการประเมิน เนื่องจากกลุ่มอาการดังกล่าวอาจเกิดจากสาเหตุอื่นๆ ได้ รวมถึงอาการแสดงอื่นๆ เช่น ภาวะน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจที่ไม่มีอาการ (asymptomatic pericardial effusion) และภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ และภาวะหัวใจล้มเหลวที่เกิดขึ้นก่อนมี renal crisis^{4,18,19} นั้น ถ้าตรวจไม่พบว่ามีภาวะความดันโลหิตสูงหรือระดับ renin ในเลือดสูงร่วมด้วยแล้ว อาจเกิดจากสาเหตุภาวะปอดบวมน้ำ (pulmonary edema) ที่เกิดมาก่อน ภาวะ SRC⁴⁰

การรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์ในขนาดสูง เช่น Prednisone มากกว่า 15 - 40 มก/วัน ในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่มีความดันโลหิตปกติ ทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงในการเกิด SRC สูงถึง 3 เท่า^{5,6,24} ภายในระยะเวลา 6 เดือนเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดต่ำกว่า ดังนั้นควรมีความระมัดระวังในการใช้ปริมาณยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูงในการรักษาผู้ป่วยโรคหนังแข็งและควรมีการตรวจติดตามความดันโลหิตอย่างใกล้ชิด

การใช้ cyclosporin A เพิ่มความเสี่ยงการเกิด SRC โดย cyclosporin A เองก็มีฤทธิ์ทำให้เส้นเลือดที่ไตหดตัว (renal vasoconstriction) สามารถกระตุ้น SRC ดังนั้นจึงควรนำมาใช้ด้วยความระมัดระวังในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงเช่นผู้ป่วย DSSc และผู้ป่วยปลูกถ่ายไต⁴¹

อาการทางคลินิก

:: อาการผิดปกติในระบบหัวใจและหลอดเลือด

SRC ตรวจพบอาการภาวะหัวใจล้มเหลวได้ เช่น อาการเหนื่อย หรืออาการเหนื่อยเป็นๆ หายๆ ตอนกลางคืน (paroxysmal nocturnal dyspnea) หรืออาจรุนแรงถึงเกิดภาวะปอดบวมน้ำ ซึ่งพบได้บ่อย เนื่องจากเป็นผลของการมีน้ำและเกลือแร่สะสมในร่างกายปริมาณมากจากภาวะไตวาย และไม่มีปัสสาวะออกมา (oliguric renal failure) แต่สำหรับภาวะเลือดออกในปอด (pulmonary hemorrhage) ไม่ค่อยพบใน SSc แต่ถือว่าเป็นภาวะที่อันตรายต่อชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ อาจตรวจพบมีอาการหัวใจเต้นผิดปกติโดยเฉพาะชนิด ventricular arrhythmia ซึ่งทำให้หัวใจหยุดเต้นได้ หรือบางรายอาจมีภาวะน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ (pericardial effusion)^{18,19,40} ซึ่งอาการดังกล่าวเกิดเนื่องจากภาวะความดันโลหิตสูงซึ่งส่งผลทำให้กล้ามเนื้อหัวใจร่วมกับผลของภาวะ hyperreninemia และผลจากภาวะน้ำเกินจากการทำงานของไตล้มเหลว การควบคุมระดับความดันโลหิตจะช่วยทำให้อาการดังกล่าวดีขึ้น ในผู้ป่วยบางรายที่มีโรคประจำตัวอื่นๆ เช่น โรคหัวใจ หรือโรคไตอยู่ก่อนแล้ว อาจจะคาดเดาอาการได้ยาก

:: อาการผิดปกติในระบบประสาท

ในผู้ป่วย SRC บางรายอาจมีอาการปวดศีรษะรุนแรง ตามัวมองไม่ชัด (blurred vision) จากความดันโลหิตสูงที่เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว เป็นผลให้ชั่วคราวประสาทตาบวม (papilledema) และอาจมีความผิดปกติทางระบบประสาท (encephalopathy) ทำให้เกิดอาการชักในระยะแรกๆ ได้ แต่ถ้าผู้ป่วยมีอาการชักร่วมกับตรวจไม่พบภาวะความดันโลหิตสูงแต่มีอาการทางระบบประสาทร่วมกับมีภาวะเม็ดเลือดแดงถูกทำลายที่เข้าได้กับ microangiopathic hemolytic anemia (MAHA) และภาวะเกร็ดเลือดต่ำ อาจต้องนึกถึงภาวะ thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) หรือ hemolytic uremic syndrome (HUS) ซึ่งก็อาจพบได้ในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง

:: อาการผิดปกติในระบบไต

ตรวจพบภาวะไตทำงานบกพร่อง เช่น มีอาการสับสน คลื่นไส้ อาเจียน ความดันโลหิตสูง ซึ่งประมาณร้อยละ 90 จะตรวจพบมีระดับความดันโลหิตสูงกว่า 150/90 mmHg และร้อยละ 30 มี diastolic blood pressure สูงกว่า 120 mmHg และยังพบว่าประมาณร้อยละ 10 ของผู้ป่วย SRC จะมีความดันโลหิตปกติ (normotensive renal crisis)^{25,42} ซึ่งในการวินิจฉัยภาวะ normotensive SRC อาจต้องอาศัยอาการอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น การตรวจพบมีภาวะ azotemia เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วโดยไม่ทราบสาเหตุ หรือมีการทำลายเม็ดเลือดแดงแบบ MAHA ร่วมกับการมีภาวะเกร็ดเลือดต่ำ ตรวจปัสสาวะพบมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ (proteinuria) ซึ่งส่วนใหญ่มีน้อยกว่า วันละ 2.5 กรัม ตรวจพบมีเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ แบบ microscopic hematuria (<5 - 100 RBC/HPF) และพบ granular cast ระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้น ซึ่งโดยทั่วไปพบเพิ่มขึ้นประมาณวันละ 0.5 - 1.0 มก./ดล. ซึ่งหลังจากให้ยาควบคุมความดันโลหิตแล้วจะพบว่าค่าระดับ creatinine มักจะคงที่หรือ เพิ่มขึ้นอีกหลายวัน

พบระดับ plasma renin activity สูงขึ้น ถ้าวัดก่อนให้ ACEI ซึ่งจะสูงประมาณ 30 - 40 เท่าของค่าปกติ และอาจจะมากกว่าหรือเท่ากับระดับของ plasma renin activity ในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตสูงจากสาเหตุอื่น แต่การวัดค่าระดับ plasma renin activity อาจจะถูกรบกวนจากการใช้ยา ACEI มาก่อน จึงเป็นข้อจำกัดในการใช้ plasma renin activity มาใช้ในการวินิจฉัยและตรวจติดตามในภาวะ SRC

:: ความผิดปกติในระบบโลหิต

ผู้ป่วย SRC ประมาณร้อยละ 43 จะพบลักษณะ MAHA ซึ่งมีลักษณะทางโลหิตวิทยาคือ normochromic normocytic red cell แต่พบ fragmented red blood cells, reticulocytosis และ thrombocytopenia จำนวนเกร็ดเลือดอาจน้อยกว่า 50,000/cumm. และดีขึ้นเมื่อควบคุมระดับความดันโลหิตสูงได้ และลักษณะภาวะโลหิตจางนี้มักไม่ค่อยมีอาการรุนแรงที่จะทำให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลว

ลักษณะทางคลินิกในผู้ป่วยโรคหนังแข็งระหว่างกลุ่มที่มีและไม่มี SRC ได้แสดงไว้ในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบลักษณะอาการทางคลินิกในผู้ป่วย DSSc ที่มีและไม่มีภาวะ SRC (ดัดแปลงจาก VD Steen)⁷

	Renal crisis (n= 195)	No Renal crisis (n = 780)
Blood pressure, mmHg	184/108	120/74
Papilledema (%)	8	0
Seizure (%)	8	0
Proteinuria, > 250 mg/day (%)	63	9
Hematuria, rbc > 5/HPF (%)	38	2
Granular cast (%)	29	1
Microangiopathic hemolytic anemia (%)	30	4
Platelet < 150,000 cu.mm. (%)	39	1
ESR > 25 mmHg (%)	61	53
Pericardial effusion (%)	53	12
CHF/arrhythmia (%)	25	2

CHF = congestive heart failure, ESR = erythrocyte sedimentation rate, hpf = high power field, RBC = red blood cell

การวินิจฉัยและการวินิจฉัยแยกโรค (Diagnosis and differential diagnosis)

การวินิจฉัยภาวะ SRC ทั้งในกลุ่มผู้ป่วย LSSc และ DSSc อาศัยเกณฑ์ดังต่อไปนี้⁶

1. ตรวจพบความดันโลหิตสูง ครั้งใหม่ที่สูงกว่า 150/85 mmHg โดยวัด 2 ครั้ง ณ เวลาต่างกันมากกว่า 24 ชั่วโมง (เนื่องจากความดันที่มากกว่า 150/85 mmHg เป็นระดับความดันที่ New York Heart Association กำหนดไว้ว่าเป็นภาวะความดันโลหิตสูงอย่างมีนัยสำคัญ)

2. ตรวจพบมีการทำงานของไตลดลงอย่างน้อยร้อยละ 30 โดยการคำนวณจากค่าอัตราการกรองผ่านหน่วยไต (calculated glomerular filtration rate (GFR)) เมื่อได้ตรวจค่า serum creatinine และคำนวณค่า GFR ซ้ำแล้ว ร่วมกับลักษณะดังต่อไปนี้ที่เป็นหลักฐานช่วยยืนยันสนับสนุนการเกิดภาวะ acute renal crisis

- มีการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดงชนิด Microangiopathic hemolytic anemia จากสเมียร์เลือด
- มีความผิดปกติทางตา (retinopathy) ที่เข้าได้กับภาวะความดันโลหิตสูงเฉียบพลัน (acute hypertensive crisis)
- ตรวจพบเม็ดเลือดแดงครั้งใหม่ในปัสสาวะ ที่ไม่ใช่จากสาเหตุอื่น
- ปอดบวมน้ำเฉียบพลัน (flash pulmonary edema)
- ปัสสาวะออกน้อย หรือ ไม่ออก (oliguria or anuria)
- ผลการตรวจชิ้นเนื้อของไตเข้าได้กับลักษณะการเปลี่ยนแปลงของ SRC

ส่วนภาวะ normotensive SRC สามารถวินิจฉัยได้ดังนี้⁴³

1. มีการเพิ่มขึ้นของ serum creatinine มากกว่าร้อยละ 50 จากระดับพื้นฐานเดิม หรือมีค่า serum creatinine มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 จากค่าสูงสุดของค่าปกติ

2. มีความผิดปกติหนึ่งในห้าข้อดังต่อไปนี้

- ตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะมากกว่าหรือเท่ากับสองบวกโดยวิธีแถบจุ่มปัสสาวะ
- ตรวจพบภาวะ hematuria มากกว่าหรือเท่ากับสองบวกโดยวิธีแถบจุ่มปัสสาวะ หรือตรวจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะมากกว่าหรือเท่ากับ 10 ต่อ HPF
- เกร็ดเลือดต่ำกว่า 100,000 /cu.mm.
- มีภาวะโลหิตจางจากการทำลายเม็ดเลือดแดงที่ไม่ได้เกิดจากสาเหตุอื่นที่เข้าได้กับลักษณะ Microangiopathic hemolytic anemia (MAHA)
- ผลการตรวจชิ้นเนื้อของไตเข้าได้กับลักษณะการเปลี่ยนแปลงของ SRC

การวินิจฉัยแยกโรคควรพิจารณาแยกโรคที่มีความผิดปกติในไตที่เกิดจากสาเหตุอื่นที่พบได้ในกลุ่มผู้ป่วย SSc ดังต่อไปนี้

1. Severe renal crisis
2. SSc-related
 - Cardiac failure
 - Renal Raynaud's phenomenon
 - Oxalate crystals in patients with malabsorption
 - Side effects of drugs (penicillamin, cyclosporin, NSIAD)
 - TTP
 - Microangiopathic hemolytic anaemia and thrombocytopenia
3. Related to overlapping autoimmune diseases
 - Amyloidosis
 - Hepato-renal syndrome
 - Primary billiary cirrhosis (PBC)
 - Vasculitis
4. Not SSc-related or aggravate SSc
 - Dehydration, prerenalfailure
 - Infection
5. Due to other chronic diseases
 - Diabetes
 - Hypertension

การรักษา

พบว่าถ้าไม่รักษาภาวะ SRC สามารถดำเนินไปสู่ภาวะไตวายอย่างถาวร (end stage renal disease - ESRD) ได้ในระยะเวลาประมาณ 1 - 2 เดือนและมีโอกาสเสียชีวิตภายใน 1 ปี² หลักสำคัญในการรักษา SRC คือประสิทธิภาพในการควบคุมความดันโลหิต ที่จะส่งผลให้ไตทำงานดีขึ้นหรือคงที่ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตเพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 70 ซึ่งความสำเร็จของการใช้ยาควบคุม

ความดันโลหิต ขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่ให้การรักษาก่อนที่จะมีการเสื่อมเสียของไตแบบไม่สามารถกลับคืนได้

ยาลดความดันโลหิตที่เหมาะสมในการนำมาใช้รักษา SRC คือยาในกลุ่ม ACEI ซึ่งส่วนใหญ่จากการศึกษาใช้ยา captopril เนื่องจากยาสามารถออกฤทธิ์ได้เร็วและอายุการออกฤทธิ์สั้น (short duration of action) ซึ่งเหมาะสมในการที่จะปรับขนาดยาได้อย่างรวดเร็ว เพื่อควบคุมระดับความดันให้อยู่ในเป้าหมายการรักษา สำหรับยา ACEI ตัวอื่นๆ เช่น enalapril หรือ ramipril ซึ่งยาดังกล่าวอาจมีผลเทียบเท่ากับ captopril แต่ไม่มีข้อมูลการศึกษาที่เพียงพอในการสนับสนุนการใช้ยาดังกล่าว

การศึกษาทั้ง non-randomized, uncontrolled retrospective และ prospective study ในการใช้ยาในกลุ่ม ACEI โดยเฉพาะ captopril เปรียบเทียบกับยาลดความดันโลหิตในกลุ่มอื่น ได้แสดงให้เห็นว่า ACEI ให้ผลในการควบคุมความดันโลหิตได้ดีกว่า และดีกว่าในแง่การดำรงรักษาหน้าที่การทำงานของไตและเพิ่มอัตราการมีชีวิตรอดของผู้ป่วย⁶

จากการศึกษาแบบ prospective cohort study ในผู้ป่วย 108 รายที่มีภาวะ SRC ในช่วงปี 1972 และ 1987 พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย ACEI ได้รับประโยชน์อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับ ACEI และการตรวจติดตามระดับค่า serum creatinine มีความจำเป็นเมื่อเริ่มการรักษาควรเจาะตรวจวันละครั้งเมื่อเริ่มการรักษา การเพิ่มขึ้นของค่า serum creatinine หลังการรักษาในช่วงแรกนั้นอาจพบได้ชั่วคราว เนื่องจากภาวะ SRC นั้นมีพยาธิสภาพจากการที่หลอดเลือดแดงไตตีบ 2 ข้าง (bilateral intrarenal artery stenosis) อยู่แล้วร่วมกับการใช้ ACEI ที่มีผลลด ความเสียหายของ efferent arteriolar และลดความดันใน intraglomerular จึงทำให้ระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้น แต่ไม่ใช่ข้อบ่งชี้ที่จะหยุด ACEI นอกจากนี้ควรมีการตรวจติดตามค่า CBC, fibrin degradation product, serum LDH และ PBS เพื่อดูลักษณะ MAHA เป็นระยะเพื่อนำมาประเมินความรุนแรงโรค

สำหรับยาในกลุ่มอื่น เช่น angiotensin II receptor blockers (ARB) มีรายงานเพียงเล็กน้อยที่อาจนำมาใช้รักษา SRC ได้ผล⁴⁴ แต่ไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนในการศึกษาเปรียบเทียบกับยาในกลุ่ม ACEI

คำแนะนำสำหรับการใช้ยา

- ให้ใช้ยา captopril เนื่องจากยามีข้อดีคือออกฤทธิ์ได้เร็ว ช่วงระยะที่ยาออกฤทธิ์ (peak effect) อยู่ที่ 60 - 90 นาที และยาออกฤทธิ์สั้น ปรับขนาดยาได้เร็วในการควบคุมความดันโลหิต
- ไม่แนะนำให้ยา enalapril ทางหลอดเลือดเป็นประจำ เนื่องจากยาออกฤทธิ์นานประมาณ 36 ชั่วโมง แต่อย่างไรก็ตามอาจให้เป็นแบบฉีดเพียงครั้งเดียวในผู้ป่วยที่มีความรู้สึกตัวบกพร่อง แล้วควรตามด้วยการให้ captopril ทางปากต่อ

เป้าหมายการรักษาคือให้ความดันโลหิตกลับมาสู่ระดับเดิมของผู้ป่วยภายใน 72 ชั่วโมง หรือลดความดันโลหิตลง 20 mmHg ต่อวัน ในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการผิดปกติทางระบบประสาท โดยเริ่มให้ยา captopril ที่ 6.25 - 12.5 มก. และสามารถเพิ่มขนาดยาได้ 12.5 - 25 มก. ทุก 4 - 8 ชั่วโมง จนกระทั่งถึงระดับความดันโลหิตที่ต้องการ โดยขนาดยา captopril สูงสุดที่ใช้รักษาเท่ากับ 300 - 450 มก./วัน⁴⁵

สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงร่วมกับมีอาการทางระบบประสาทส่วนกลางที่เปลี่ยนแปลงไป เช่น ตรวจพบมี อาการซึม สับสน หรือพบข้อประสาทตาบวม แนะนำให้ใช้ยา captopril ร่วมกับให้ nitropusside ทางหลอดเลือดดำ เพื่อควบคุมระดับความดันโลหิตและสามารถหยุดยา nitropusside เมื่อระดับความดันโลหิตเริ่มลดลงถึงระดับเป้าหมายที่ต้องการภายใน 72 ชั่วโมง หรือโดยให้ความดันกลับมาสู่ระดับปกติของผู้ป่วยก่อนเริ่มทำการรักษา

ผู้ป่วยร้อยละ 10 ที่มีความดันโลหิตปกติ (normotensive SRC) อาจเนื่องจากความดันโลหิตเดิมของผู้ป่วยอยู่ในระดับต่ำอยู่แล้ว เช่น จากเดิม 100/70 mmHg ขึ้นไปเป็น 130/85 mmHg สามารถให้ยา captopril ในขนาด 6.25 มก. และถ้าผู้ป่วยทนได้ให้เพิ่มขนาดยาเป็น 12.5 มก. และค่อยๆ เพิ่มขนาดยาอย่างระมัดระวังอย่าให้มีภาวะความดันโลหิตต่ำจนเกินไป เป้าหมายการรักษาในกลุ่มนี้คือ รักษาระดับความดันให้ต่ำกว่าพื้นฐานความดันโลหิตเดิม การรักษาในระยะยาวแนะนำให้ใช้ ACEI ที่ออกฤทธิ์นานขึ้น โดยใช้ยาในขนาดต่างๆ ได้ สำหรับในกลุ่มผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ดื้อต่อการรักษา (resistant hypertension) ยังไม่มีการศึกษาที่ชัดเจนในแง่ของบทบาทของยาลดความดันโลหิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้แต่ อาจแนะนำให้เพิ่มยาในกลุ่ม calcium channel blocker เช่น amlodipine หรือ minoxidil ได้ แต่ไม่ควรใช้ยาในกลุ่ม beta blockers เนื่องจากจะทำให้เกิดหลอดเลือดหดตัวมากขึ้น และทำให้อาการ Raynaud's phenomenon แย่ลง

ผลต่อไต (Renal out come)

ผู้ป่วย SRC ที่รักษาด้วย ACEI ประมาณร้อยละ 20 - 50 จะมีการดำเนินโรคต่อไปถึงระยะไตวายเรื้อรัง แต่ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดในช่วงแรกของการเกิด SRC นั้นไตอาจกลับมาทำหน้าที่ดีขึ้นได้ จนสามารถหยุดการฟอกเลือดได้⁶

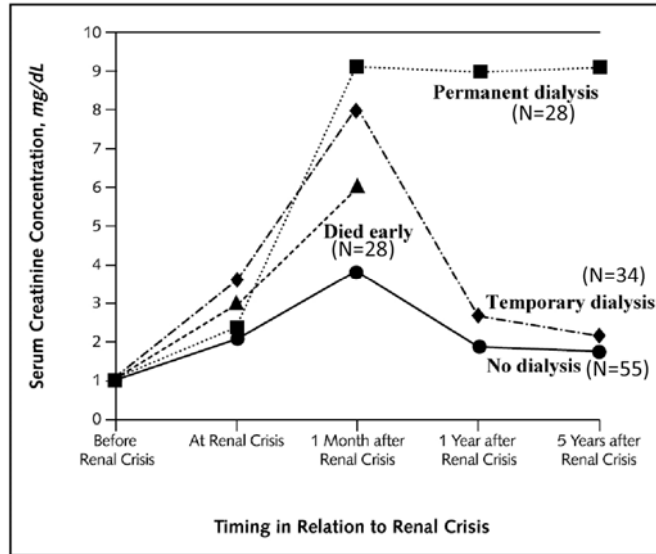
จากการศึกษาของ Steen และคณะ ในปี 1979 - 1996⁴⁶ โดยศึกษาในผู้ป่วย DSSc จำนวน 807 ราย แบ่งเป็น 145 รายที่วินิจฉัย SRC ที่ได้รับ ACEI และผู้ป่วย 662 รายที่มี serum creatinine ที่มากกว่า 2 มก./ดล. โดยไม่ทราบสาเหตุ พบว่าระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้นสูงในช่วง 1 เดือนหลังจากที่เริ่มมีภาวะ SRC และลดลงภายใน 1 - 5 ปีหลังจากเริ่มรักษา แต่ก็ยังมีผู้ป่วยบางรายที่ยังคงมีระดับ serum creatinine สูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง โดยผู้ป่วยประมาณร้อยละ 61 ให้ผลเป็นที่น่าพอใจ รูปที่ 5

ผู้ป่วย 55 ราย (ร้อยละ 38) ที่ไม่ต้องฟอกเลือด ค่าเฉลี่ยของ creatinine ลดลงจาก 3.8 มก./ดล เหลือ 1.8 มก./ดล ในปีที่ 7 มีผู้ป่วย 2 รายที่การทำงานของไตแย่ลงและต้องการฟอกเลือดที่ปีที่ 4 และ 6

ผู้ป่วย 34 ราย (ร้อยละ 24) ต้องการฟอกเลือด ชั่วคราวและ สามารถหยุดฟอกเลือดได้หลังจากเกิด SRC แล้ว 2 - 18 เดือน (ค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 18 เดือน) ค่าเฉลี่ยของ Serum creatinine เท่ากับ 2.7 มก./ดล เมื่อหยุดฟอกเลือด และลดลงเหลือ 2.2 มก./ดล. เมื่อภายหลัง 6 ปี และพบว่ากลุ่มที่ไม่ได้ ACEI ไม่สามารถมีการกลับคืนมาของการทำงานของไตได้

ผู้ป่วย 28 ราย (ร้อยละ 19) เสียชีวิตที่ระยะเวลาเฉลี่ยประมาณ 3 เดือน ซึ่งผู้ป่วยในกลุ่มนี้ 18 คนต้องการการฟอกเลือดล้างไต

ผู้ป่วย 28 ราย (ร้อยละ 19) ต้องการฟอกเลือดล้างไตอย่างถาวร



รูปที่ 5 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง serum creatinine กับระยะเวลาในการเกิด renal crisis ในผู้ป่วย SRC 145 ราย (ดัดแปลงจาก VD Steen⁷)

Penn และคณะ⁶ ได้ทำการศึกษาแบบ retrospective single center ในผู้ป่วย SRC 110 ราย ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1990 - 2005 ในลอนดอน พบว่าผล SRC เกิดประมาณร้อยละ 5 ของผู้ป่วย SSc ร้อยละ 79 ของผู้ป่วยเป็นผู้หญิง และร้อยละ 78 ในกลุ่ม DSSc ร้อยละ 59 ตรวจพบ anti-RNA polymerase antibody ผู้ป่วย 108 รายใน 110 รายได้รับการรักษาด้วย ACEI พบว่าร้อยละ 36 ไม่ต้องการฟอกเลือดล้างไต และร้อยละ 23 ต้องการฟอกเลือดชั่วคราว ในระยะเวลา 3 ปีขึ้นไป และร้อยละ 41 ต้องการฟอกเลือดอย่างถาวร และผู้ป่วยที่ไม่ต้องการฟอกเลือดล้างไตจะมี estimated GFR ดีขึ้นจากค่าเฉลี่ยเดิมโดยเพิ่มขึ้น 23 มล./นาที ระยะเวลาเกิน 3 ปี ผลลัพธ์ทางไตที่ไม่ดีสัมพันธ์กับความดันโลหิตต่ำเมื่อเกิด SRC และผู้ป่วยอายุมากที่ต้องการการฟอกเลือด แต่ไม่พบความสัมพันธ์กับการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ MAHA และการตรวจพบแอนติบอดีในเลือด

ในผู้ป่วย 58 รายที่ได้รับการตัดตรวจชิ้นเนื้อไต พบมีลักษณะ mucoid intimal thickening แบบเฉียบพลันในหลอดเลือดแดงและมี fibrinoid necrosis ในหลอดเลือดแดงขนาดเล็ก (arterioles) ซึ่งลักษณะพยาธิสภาพเข้ากับการเปลี่ยนแปลงแบบเฉียบพลัน มีความสัมพันธ์กับผลลัพธ์ทางไตที่ไม่ดี ในการศึกษาในผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปีเท่ากับร้อยละ 82 และที่ 5 ปีเท่ากับร้อยละ 59

การฟอกเลือด (Dialysis)

ในรายที่มีภาวะไตวายควรพิจารณาทำการฟอกเลือด อาจจะใช้วิธี hemodialysis หรือ continuous peritoneal dialysis⁴⁶ ก็ได้ แต่อย่างไรก็ตามอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ฟอกเลือดในผู้ป่วยโรคหนังแข็งจะแยกจากผู้ป่วยที่เป็นไตวายระยะสุดท้ายจากสาเหตุอื่นๆ จากการศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วย 820 ราย ที่เป็นโรคหนังแข็งที่ต้องได้รับการฟอกเลือด อัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปีอยู่ที่ร้อยละ 49 เมื่อเทียบกับผู้ป่วยอื่นๆ มีอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปีเท่ากับร้อยละ 64 และพบมีความพิการอื่นๆ (morbidity)⁴⁷

ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดเป็นประจำนั้น สามารถใช้ยา captopril ได้แต่ต้องแนะนำให้ใช้ในวันที่ไม่ได้รับการฟอกเลือดเท่านั้น และให้ใช้ขนาดต่ำๆ โดยมีเป้าหมายการรักษาเพื่อควบคุมระดับความดันโลหิตให้อยู่ในระดับปกติ

จากการศึกษาหลังจากเกิด SRC แล้ว หน้าทีและการทำงานของไตสามารถดีขึ้นได้ แต่อาจต้องใช้เวลาจนถึง 18 เดือน ดังนั้นการพิจารณาปลูกถ่ายไตไม่จำเป็นในช่วงแรกของการเกิด SRC

การปลูกถ่ายไต (Renal transplantation)

ในปี ค.ศ.1987 - 2004 United-Network for Organ Sharing (UNOS) ได้รับความร่วมมือจากผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็ง 260 รายที่ได้รับการปลูกถ่ายไต พบว่า renal allograft survival ในผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งจะต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตในโรคอื่นๆ แต่ผลลัพธ์ในผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายไตจะดีกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือด⁴⁸⁻⁵¹ โดยพบว่า graft survival rate ที่ 1 ปี, 3 ปี และ 5 ปี อยู่ที่ร้อยละ 68 - 79, 60 - 70% และร้อยละ 57 ตามลำดับ

มีการศึกษาของ Gibney EM และคณะในช่วงระหว่างปี ค.ศ.1985 - 2007 ศึกษาในผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งพบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 1 และ 3 ปี ของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตเท่ากับร้อยละ 90 และ 80 ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ทำการฟอกเลือดขณะรอปลูกถ่ายไตเท่ากับร้อยละ 81 และ 55 ตามลำดับ

สำหรับการเกิด SRC เป็นกลับซ้ำ (recurrence) พบได้ร้อยละ 5 ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตแล้ว การลดการเกิด SRC เป็นกลับซ้ำในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต ทำได้โดยหลีกเลี่ยงการใช้ calcineurin inhibitor และการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูง โดยหันมาใช้ยากดภูมิคุ้มกัน เช่น mycophenolate mofetil และ sirolimus รวมถึงการใช้สเตียรอยด์ในขนาดต่ำแทน และคงการใช้ ACEI อย่างต่อเนื่องซึ่งพบว่าผู้ป่วย 1 รายที่ได้เปลี่ยนยาจาก ACEI เป็น ARB ได้มีการกลับเป็นซ้ำของ SRC⁵² จึงอาจเป็นอีกหนึ่งหลักฐานที่ยืนยันว่าการใช้ ACEI ดีกว่าการใช้ ARB และยาควบคุมความดันโลหิตในกลุ่มอื่น ก่อนที่จะมีการใช้ ACEI อย่างกว้างขวาง การกลับเป็นซ้ำของ SRC ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตสูงอยู่ที่ร้อยละ 20 ซึ่งต่อมามีรายงานการกลับเป็นซ้ำลดลงเหลือเพียงร้อยละ 2 - 3⁴⁹⁻⁵¹ และจากรายงานของ UNOS พบได้ร้อยละ 1.9 ซึ่งมักจะกลับเป็นซ้ำภายในช่วง 1 - 2 ปีแรกหลังการปลูกถ่ายไต มักเกิดขึ้นเร็วภายในระยะเวลาไม่กี่เดือน

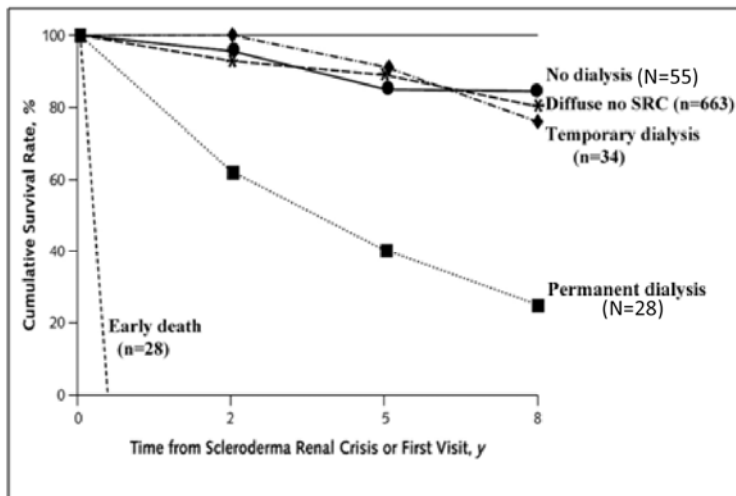
การวินิจฉัยและการยืนยันภาวะ SRC ที่เป็นกลับซ้ำจะทำได้ค่อนข้างยาก เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพที่ไตที่พบลักษณะ mucoid intimal thickening บริเวณ interlobular arteries และ fibrinural necrosis ที่ glomeruli ในผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งนั้นแยกจากภาวะการต่อต้านเนื้อเยื่อทั้งชนิดเฉียบพลันและเรื้อรัง (acute หรือ chronic graft rejection)

ปัจจัยเสี่ยงในการเกิด SRC เป็นกลับซ้ำจะทำให้เกิดการบาดเจ็บและทำลายต่อ renal allograft ได้เช่นเดียวกับกับการเกิด SRC ในผู้ป่วยโรคผิวหนึ่งแข็งที่มีไตปกติในครั้งแรก และการรักษาภาวะ SRC เป็นกลับซ้ำในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตเหมือนกับการรักษา SRC ใน ครั้งแรก

อัตราการตาย (Mortality)

ภาวะ SRC ถือเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญที่ทำให้เกิดอันตรายถึงชีวิต ซึ่งก่อนที่จะมีการใช้ ACEI พบว่าผู้ป่วยมีอัตราการตายสูงและมักเสียชีวิตภายใน 1 ปี พบผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตที่

1 ปีประมาณร้อยละ 10 แต่เมื่อมีการนำ ACEI มาใช้อย่างแพร่หลายพบว่าอัตราการรอดชีวิตสูงขึ้นอย่างชัดเจน โดยมีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปีอยู่ที่ประมาณร้อยละ 80 จากการศึกษาของ Steen ในผู้ป่วย SRC 110 ราย มีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปีเท่ากับร้อยละ 76 ในกลุ่มที่มีการใช้ ACEI เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ใช้ ACEI เท่ากับร้อยละ 15⁵³ ต่อมา Steen และคณะได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย 145 รายที่ได้รับ ACEI พบว่าร้อยละ 19 เสียชีวิตภายใน 3 เดือนแรก และอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย SRC ขึ้นกับการได้รับการฟอกเลือด คือในผู้ป่วย 89 ราย ที่ไม่ต้องการฟอกเลือดหรือต้องฟอกเลือดแบบชั่วคราวมีผลลัพธ์ในระยะยาวเท่ากับผู้ป่วย DSSc ที่ไม่มี renal crisis โดยมีอัตราการอยู่รอดเท่ากับร้อยละ 90 ที่ 5 ปี และร้อยละ 80 - 85 ที่ 8 ปี เทียบกับผู้ป่วยที่ต้องการฟอกเลือดอย่างถาวรมีอัตราการอยู่รอดที่เท่ากับร้อยละ 40 และที่ 8 ปีเท่ากับร้อยละ 25 จากรูปที่ 6



รูปที่ 6 แสดงอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย DSSc เทียบระหว่างผู้ป่วยที่มี SRC กับไม่มี SRC (ดัดแปลงจาก Steen VD⁷)

สำหรับการป้องกันนั้นยังไม่มี prospective studies ที่แสดงให้เห็นถึงการหลีกเลี่ยงหรือการให้ยาที่สามารถลดอุบัติการณ์ และความรุนแรงของการเกิด SRC ทั้งนี้ยังไม่มีหลักฐานสนับสนุนถึงผลการป้องกันการเกิด SRC ด้วยยา ACEI ในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง จึงไม่แนะนำให้ใช้สำหรับป้องกันการเกิด SRC

ได้มีการถกเถียงกันถึงการให้ยา ACEI ในระยะยาวเพื่อป้องกันภาวะ SRC จากการศึกษาของ Glidden โดยการศึกษาแบบ multicenter randomized double-blind placebo-control study ในผู้ป่วย 210 ราย โดยใช้ยา equinapril 80 มก. หรือขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยจะทนได้วันละครั้งในการป้องกันการทำลายหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง⁵³ โดยพบว่ายาไม่มีผลช่วยลดภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือด เช่น Raynaud's phenomenon หรือการเกิดเนื้อเยื่อปลายนิ้วตายจากการขาดเลือด และผลของการทำงานของไต ดังนั้น จึงยังไม่มีเหตุผลเพียงพอในการเริ่มยา ACEI ในผู้ป่วยโรคหนังแข็งทุกราย อย่างไรก็ตามมีรายงานว่ายาในกลุ่ม ARB ถึงแม้ว่าจะมีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะ Raynaud's phenomenon แต่ก็มีรายงานว่ามีการเกิด SRC ขณะที่ได้รับยานี้⁵⁴ นอกจากนี้ยังมี

รายงานที่รวบรวมผลการศึกษา 2 ชิ้นพบว่าการใช้ ACEI นำมาก่อนอาจทำให้ผลการรักษา SRC ไม่ดี และผู้ป่วยต้องได้รับการฟอกเลือดมากกว่า⁵⁵

การหลีกเลี่ยงการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในขนาดสูงอาจช่วยป้องกันการเกิด SRC ได้ ดังนั้น ในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ควรได้รับในขนาดที่ต่ำ เช่น น้อยกว่า 15 มก./วัน และใช้ในระยะเวลาที่สั้นที่สุดที่จะควบคุมอาการของโรคได้

สรุป

SRC เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง ซึ่งมีผลลัพธ์ที่ไม่ค่อยดีและมีอัตราการเสียชีวิตสูง ภาวะนี้พบในผู้ป่วยโรคหนังแข็งชนิด DSSc มากกว่า LSSc การรักษาด้วยยา ACEI ทำให้อัตราการรอดชีวิตจากภาวะ SRC เพิ่มขึ้น แต่ยังคงมีผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยที่เกิดภาวะไตวายเรื้อรัง และต้องการการฟอกเลือดหรือเปลี่ยนไตในที่สุด การระลึถึงภาวะนี้รวมทั้งการหลีกเลี่ยงหรือแก้ไขปัจจัยที่กระตุ้นให้เกิดภาวะนี้จะช่วยหลีกเลี่ยงภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญนี้ได้

เอกสารอ้างอิง

1. Rodnan GP, Benedek TG. An historical account of the study of progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma). *Ann Intern Med* 1962; 57:305-19.
2. Moore HC, Sheehan HL. The kidney of scleroderma. *Lancet* 1952;1:68-82.
3. Donohoe JF. Scleroderma and the kidney. *Kidney Int* 1992;41:462- 77.
4. Steen VD, Medsger Jr TA, Osial Jr TA, et al. Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis. *Am J Med* 1984;76:779- 86.
5. Steen VD. Renal involvement in systemic sclerosis. *Clin Dermatol* 1994;12:253-8.
6. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristic and long-term outcomes. *OJ med* 2007;100:485-94.
7. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin N Am* 2003;29:315-33.
8. Kahaleh MB, LeRoy C. Progressive systemic sclerosis: kidney involvement. *Clin Rheum Dis* 2002;5:167- 85.
9. Cannon PJ. The relationship of hypertension and renal failure in scleroderma (progressive systemic sclerosis) to structural and functional abnormalities of the renal cortical circulation. *Medicine (Baltimore)* 1974;53:1- 46.
10. Stone RA, Tisher CC, Hawkins HK, et al. Juxtaglomerular hyperplasia and hyperreninemia in progressive systemic sclerosis complicated acute renal failure. *Am J Med* 1974;56:119- 23.
11. Shapiro CB, Lerner NE, Ackad AS, et al. Malignant hypertension and uremia in scleroderma: efficacy of nephrectomy and hemodialysis. *Clin Nephrol* 1977;8:321-3.
12. Fleischmajer R, Gould AB. Serum renin and renin substrate levels in scleroderma. *Proc Soc Exp Biol Med* 1975; 150:374-9.
13. Nussbaum AI, LeRoy EC. Renal involvement in scleroderma. In: Bacon PA, Hadler NM, editors. *The kidney and rheumatic disease*. London: Butterworth; 1992. p. 282-96.
14. Kovalchik MT, Guggenheim SJ, Silverman MH, et al. The kidney in progressive systemic sclerosis: a prospective study. *Ann Intern Med* 1978;89:881-7.
15. Lapenas D, Rodnan GP, Cavallo T. Immunopathology of the renal vascular lesion of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Am J Pathol* 1978;91:24-58.
16. Trostle DC, Bedetti CD, Steen VD, et al. Renal vascular histology and morphometry in systemic sclerosis. A case- control autopsy study. *Arthritis Rheum* 1988;31:393-400.
17. Traub YM, Shapiro AP, Rodnan GP, et al. Hypertension and renal failure (scleroderma renal crisis) in progressive systemic sclerosis. Review of a 25-year experience with 68 cases. *Medicine (Baltimore)* 1983;62:335-52.
18. McWhorter JE, Leroy EC. Pericardial disease in scleroderma (systemic sclerosis). *Am J Med* 1974; 57:566-75.
19. Satoh M, Tokuhira M, Hama N, et al. Massive pericardial effusion in scleroderma: a review of five cases. *Br J Rheumatol* 1995;34:564-7.
20. Karlen JR, Cook WA. Renal scleroderma and pregnancy. *Obstet Gynecol* 1974;44:349-54.
21. Steen VD, Conte C, Day N, et al. Pregnancy in women with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1989;32:151-7.
22. Lunseth JH, Baker LA, Shifrin A. Chronic scleroderma with acute exacerbation during corticotrophin therapy. *Arch Intern Med* 1951;88:783-92.

23. Sharnoff JG, Carideo HL, Stien ID. Cortison-treated scleroderma. *JAMA* 1951;145:1230-2.
24. Steen VD, Medsger Jr TA. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 1998;41: 1613-9.
25. Helfrich DJ, Banner B, Steen VD, et al. Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1989; 32:1128-34.
26. Denton CP, Bickerstaff MC, Shiwen X, et al. Serial circulating adhesion molecule levels reflect disease severity in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1995; 34:1048-54.
27. Kobayashi H, Nishimaki T, Kaise S, et al. Immunohistological study endothelin-1 and endothelin-A and B receptors in two patients with scleroderma renal crisis. *Clin Rheumatol* 1999; 18:425-7.
28. Riemekasten G. Kidney involvement in systemic sclerosis. Dept Rheumatology, Charite University Hospital at Berlin.
29. Gonzalez EA, Schmulbach E, Bastani B. Scleroderma renal crisis with minimal skin involvement and no serologic evidence of systemic sclerosis. *Am J Kidney Dis* 1994;23:317-9.
30. Molina JF, Anaya JM, Cabrera GE, et al. Systemic sclerosis sine scleroderma: an unusual presentation in scleroderma renal crisis. *J Rheumatol* 1995;22:557-60.
31. Korzets Z, Schneider M, Savin H, et al. Intriguing presentation of scleroderma renal crisis (scleroderma renal crisis sine scleroderma sine hypertension). *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2953-6.
32. Steen VD, Medsger Jr TA. The palpable tendon friction rub: an important physical examination finding in patients with systemic sclerosis [comments]. *Arthritis Rheum* 1997;40:1146-51.
33. Steen VD, Medsger Jr TA. Epidemiology and natural history of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990;16:1-10.
34. Nakano M, Karasawa R, Yokoyama Y, et al. [Clinicopathological studies of renal disorders in patients with progressive systemic sclerosis]. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1991;33:685-93 [in Japanese].
35. Phan TG, Cass A, Gillin A, et al. Anti-RNA polymerase III antibodies in the diagnosis of scleroderma renal crisis sine scleroderma. *J Rheumatol* 1999;26:2489-92.
36. Bunn CC, Denton CP, Shi-wen X, et al. Anti-RNA polymerases and other autoantibody specificities in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1998;37:15-20.
37. Okano Y, Steen VD, Medsger Jr TA. Autoantibody reactive with RNA polymerase III in systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1993;119:1005-13.
38. Gavras H, Gavras I, Cannon PJ, et al. Is elevated plasma renin activity of prognostic importance in progressive systemic sclerosis? *Arch Intern Med* 1977;137:1554-8.
39. Clements PJ, Lachenbruch PA, Furst DE, et al. Abnormalities of renal physiology in systemic sclerosis. A prospective study with 10-year followup. *Arthritis Rheum* 1994;37:67-74.
40. Follansbee W. The cardiovascular manifestations of systemic sclerosis (scleroderma). In: O'Rourke RA, editor. *Current problems in cardiology*. Chicago: Yearbook Medical Publishers, Inc; 1986. p. 245-98.
41. Ruiz JC, Val F, de Francisco AL, et al. Progressive systemic sclerosis and renal transplantation: a contraindication to the use of cyclosporine A? *Transplant Proc* 1991;23:2211-2.
42. Kagan A, Nissim F, Green L, et al. Scleroderma renal crisis without hypertension. *J Rheumatol* 1989;16:707-8.
43. Steen VD, Mayes MD, Merkel PA. Assessment of kidney involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2003;53:457-81.
44. Rajendran PR, Molitor, JA. Resolution of hypertensive encephalopathy and scleroderma renal crisis with an angiotensin receptor blocker. *J Clin Rheumatol* 2005; 11:205-8.
45. John Varga, MD., Andrew Fenves, MD. Scleroderma renal crisis. *UpToDate* 16.1.
46. Steen VD, Medsger Jr TA. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med* 2000; 133:600-3.
47. Abbott KC, Trespalacios FC, Welch PG, et al. Scleroderma at end stage renal disease in the United States: patient characteristics and survival. *J Nephrol* 2002; 15:236-40.
48. Bleyer AJ, Donaldson LA, McIntosh M, et al. Relationship between underlying renal disease and renal transplantation outcome. *Am J Kidney Dis* 2001; 37:1152-61.
49. Gibney EM, Parikh CR, Jani A, et al. Kidney transplantation for systemic sclerosis improves survival and may modulate disease activity. *Am J Transplant* 2004; 4:2027-31.
50. Pham PT, Pham PC, Danovitch GM, et al. Predictors and risk factors for recurrent scleroderma renal crisis in the kidney allograft: Case report and review of the literature. *Am J Transplant* 2005; 5:2565-9.
51. Chang YJ, Spiera H. Renal transplantation in scleroderma. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78:382-5.
52. Cheung WY, Gibson IW, Rush D, et al. Late recurrence of scleroderma renal crisis in a renal transplant recipient despite angiotensin II blockade. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:930-4.
53. Gliddon AE, Dore CJ, Black CM, et al. Prevention of vascular damage in scleroderma and autoimmune Raynaud's phenomenon: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril. *Arthritis Rheum* 2007; 56:3837-46.
54. Caskey FJ, Thacker EJ, Johnston PA, et al. Failure of losartan to control blood pressure in scleroderma renal crisis. *Lancet* 1997;349:620.
55. Penn H, Denton CP. Diagnosis, management and prevention of scleroderma renal crisis. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:692-6.

โรคหลอดเลือดและหัวใจในข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Cardiovascular Disease in Rheumatoid Arthritis)

สุจิตโรตม์ หาญทวีชัย *

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เป็นโรคข้ออักเสบเรื้อรังที่พบได้ประมาณ 1% ของประชากร และมีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิต และทุพพลภาพที่สูงขึ้นทั้งจากผลของข้ออักเสบโดยตรง หรือภาวะที่พบร่วม ได้แก่ โรคหลอดเลือดและหัวใจที่เป็นผลจากภาวะอักเสบเรื้อรัง เมื่อเปรียบเทียบกับประชากรที่ไม่ได้เป็นข้ออักเสบรูมาตอยด์ จากการศึกษาไม่นานนี้พบว่าโรคหลอดเลือดและหัวใจเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตที่พบมากที่สุดในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ถึงประมาณ 40% - 50%¹ และจะเกิด cardiovascular events ได้เร็วขึ้นปกติประมาณ 10 ปี ถือเป็น independent risk factor ที่สำคัญสำหรับ premature ischemic heart disease ซึ่งมีความชุกในการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจมากเทียบเท่ากับผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2²

อุบัติการณ์เกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

จากการศึกษาหลายแห่งพบความสัมพันธ์ระหว่างโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์กับ vascular risk และ cardiovascular mortality ที่เพิ่มสูงขึ้น การศึกษาแบบ population-based ขนาดใหญ่จากจำนวนประชากร 2.3 ล้านคนใน UK General Practice Research Database พบว่าผู้ป่วยที่เป็นข้ออักเสบรูมาตอยด์มี odds ratio ของการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย และโรคหลอดเลือดสมองสูงขึ้น เช่นเดียวกับ all-cause-mortality และ vascular death ratio ที่สูงกว่าเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่เป็นโรค จาก Nurse' Health Study พบว่า adjusted relative risk ของ CVD ในผู้ป่วยหญิงมีค่าเป็น 2.0 (95% CI, 1.23 - 3.29) เทียบกับกลุ่มควบคุม และอัตราการเกิด CVD จะเพิ่มเป็น 3 เท่า (RR = 3.10 ; 95% CI 1.64 - 6.87) ในผู้ป่วยที่เป็นนานมากกว่า 10 ปี³ Maradit-Kremers H และคณะพบว่าโอกาสเกิด unrecognized MI (multivariable-adjusted OR = 5.86 ; 95% CI 1.29 - 26.64) และ sudden death (OR = 2.1 ; 95% CI 1.1 - 3.6) ได้สูงกว่าผู้ที่ไม่เป็นข้ออักเสบรูมาตอยด์แม้จะปรับเรื่องปัจจัยเสี่ยงที่เป็น CVD risk factors แล้วและสามารถเกิดได้ตั้งแต่แรกก่อนได้รับการวินิจฉัยโรค Wolfe และคณะได้รายงาน standardized mortality ratio (อัตราส่วนระหว่าง observed ต่อ expected deaths) จากโรคหัวใจและหลอดเลือดมีค่า 2.2 ในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ Van Doornum และคณะได้สรุปการศึกษาจาก observational

* พ.บ. อาจารย์ หน่วยงานโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์
วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล

studies ก่อนปี ค.ศ.2000 ทั้งหมด 21 รายงาน พบว่ามี 17 การศึกษาแสดงถึงค่า standardized mortality ratio ที่สูงขึ้นและมี life expectancy ลดลงตั้งแต่ 3 - 18 ปี นอกจากนี้ผู้ป่วยที่เป็นข้ออักเสบรูมาตอยด์รุนแรงมีอัตราเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเทียบเท่ากับผู้ป่วยที่เป็น triple-vessel coronary heart disease⁴

การศึกษาในระดับ subclinical สามารถตรวจพบการเกิด atherosclerosis ที่สูงมากในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์และสัมพันธ์กับระยะเวลาของโรคอย่างชัดเจน Chung และคณะรายงานภาวะ coronary calcification ที่พบได้บ่อยและรุนแรงกว่าในผู้ป่วย longstanding RA (เกิน 10 ปีขึ้นไป) โดยได้ปรับปัจจัยเรื่อง อายุ , traditional CHD risk factors อื่นแล้ว เมื่อเทียบกับผู้ป่วยในระยะแรก (น้อยกว่า 5 ปี) หรือกลุ่มควบคุม⁵ การศึกษาของ KAO และคณะไม่นานนี้ยืนยันการพบ extensive coronary artery calcification ที่สูงขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์เพศหญิงที่มีระยะเวลาเป็นมานานแม้จะปรับปัจจัยเสี่ยงด้าน traditional CHD risk factors แล้วเช่นกัน นอกจากนี้จากการตรวจ coronary angiography มีโอกาสพบ multi-vessel involvement ในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์มากกว่ากลุ่มควบคุม⁶

การตรวจ noninvasive สำหรับ atherosclerosis อื่นเช่น carotid intima-media thickness (cIMT), arterial stiffness, severity of carotid plaque และการตรวจ early endothelial dysfunction เช่น flow-mediated vasodilatation (FMV), augmentation index พบว่ามีสัมพันธ์กับระยะเวลาของโรคและ/หรืออายุอย่างมีนัยสำคัญ การศึกษาทั้งแบบ prospective และ cross sectional เปรียบเทียบ carotid intima-media thickness (cIMT) กับผู้ป่วยกลุ่มควบคุมพบว่ามีค่าที่สูงขึ้นในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ และสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับระยะเวลาของโรค, อายุ, ระดับไขมันในเลือด และมี progression ของ cIMT ที่สูงกว่าและสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับระดับ CRP และ ESR Avalos I. และคณะได้ศึกษาการวัด arterial stiffness ด้วยวิธี augmentation index พบว่าผู้ป่วย late RA (นานมากกว่า 10 ปี) มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับค่า augmentation index ที่สูงขึ้นโดยไม่ขึ้นกับปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับ cardiovascular risk⁷ การศึกษาด้วย ultrasound study เพื่อเปรียบเทียบ carotid artery plaque พบว่าผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์มีความเสี่ยงที่จะพบมากกว่ากลุ่มควบคุมถึงสามเท่าถึงแม้จะปรับปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับ traditional cardiovascular risk แล้ว นอกจากนี้ปัจจัยอื่นที่เพิ่มโอกาสเสี่ยงในการเกิด atherosclerosis ได้แก่ ตัวชี้วัดการอักเสบต่างๆ ที่เกิดขึ้นในร่างกาย เช่น CRP, ESR, interleukin-6, CD4-CD28 cells, จำนวนข้อที่อักเสบ, rheumatoid factor, การผิดรูปของข้อ, extra-articular disease และ ระดับของ adhesion molecules (เช่น sICAM-1, E-selectin) เป็นต้น^{8,9}

นอกจากนี้การศึกษาของ Hannawi และคณะ ในผู้ป่วยระยะแรกของโรคที่มีระยะของโรคน้อยกว่า 12 เดือน พบว่า cIMT สูงขึ้นและมี carotid plaque มากขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม และ cIMT สัมพันธ์กับระดับ CRP และอายุในขณะที่มาพบแพทย์ครั้งแรก แสดงถึงว่าอาจมีการเกิด accelerated atherosclerosis อันเนื่องมาจากภาวะการอักเสบที่ตรวจตั้งแต่ก่อนเริ่มมีอาการของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (disease onset)¹⁰

พยาธิกำเนิดและปัจจัยเสี่ยง

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มีความเกี่ยวข้องกับปัจจัยเสี่ยงทั้ง traditional และ nontraditional cardiovascular risk factors ที่มีผลต่อ premature atherosclerosis และ cardiovascular death ดังตารางที่ 1 จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าปัจจัยเสี่ยงโดยอาศัย traditional risk factors เท่านั้นไม่เพียงพอต่อการประเมินความเสี่ยงทางหลอดเลือดและหัวใจในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ Gonzalez A และคณะทำการศึกษาแบบ cohort พบว่า traditional risk factors ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญต่อการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ได้เป็นข้ออักเสบรูมาตอยด์ ยกเว้นปัจจัยเรื่องเพศชาย, การสูบบุหรี่ และประวัติโรคหัวใจเดิมที่มีผลต่อการเกิด CV events (AcuteMI, CHF, CV deaths) น้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่เป็นข้ออักเสบรูมาตอยด์เสียอีก จึงน่าจะเป็นปัจจัยอื่นที่ทำให้อัตราการเกิด CV events สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่เป็นข้ออักเสบรูมาตอยด์¹¹

ตารางที่ 1 ปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับภาวะ Atherosclerosis และ Cardiovascular risk ใน Rheumatoid arthritis¹³

1. Traditional	Lipid profile (decreased TC , HDL; increased La) Smoking Hypertension Diabetes mellitus or Insulin resistance Body mass index – inverse relationship Physical inactivity/immobilization
2. Inflammatory	Acute phase proteins (ESR,CRP, fibrinogen) Autoantibodies (anti-CCP, RF, anti-oxLDL) Proatherogenic cytokines (TNF-alpha , IL-6) CD4 + CD28 - T cells Endothelial dysfunction (Increased adhesion molecule) Abnormal angiogenesis (EPCs) Severity , activity and duration of clinical arthritis Extra - articular manifestations (vasculitis, RA lung) Hyperhomocysteinemia Prothrombosis (Increased vWF, tPA, PAI-1)
3. Medication/Iatrogenic	Methotrexate-bimodal ? Corticosteroids-bimodal ?

Maradit-kremers และคณะได้ยืนยันถึง nontraditional risk factors ที่เป็น markers ของภาวะอักเสบที่เกิดในข้ออักเสบรูมาตอยด์มีผลต่อ CV deaths อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแม้จะปรับปัจจัยเรื่อง traditional risk factors และ comorbidities อื่นแล้ว Solomon และคณะเปรียบเทียบ prevalence ของ traditional risk factors ระหว่างผู้ป่วยเพศหญิงที่เป็นและไม่เป็นข้ออักเสบรูมาตอยด์ ปรากฏว่าไม่พบความแตกต่างทั้งสองกลุ่มในแง่ของ body mass index, diabetes, hypertension, physical activity, ประวัติ CVD ในครอบครัว และการใช้ prophylactic aspirin¹² ในขณะที่ปัจจัยเรื่อง systemic inflammation, iatrogenic medications, disease specific factors จะเพิ่มความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดรวมถึงการเกิด hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction และ dyslipidemia ด้วย

:: ปัจจัยเสี่ยงจาก *Traditional Cardiovascular Risk*

1. ความผิดปกติเกี่ยวกับระดับไขมัน ข้อมูลเกี่ยวกับ dyslipidemia ยังมีความขัดแย้งกันอยู่ การศึกษาในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาส่วนใหญ่พบว่า ระดับคอเลสเตอรอลรวมและ HDL-C ต่ำลง และสัมพันธ์ในทางตรงข้ามกับระดับของ inflammatory markers แต่ระดับของไตรกลีเซอไรด์ และ LDL-C ยังมีข้อมูลที่ขัดแย้งกัน ส่วนระดับ lipoprotein (a) และ small dense LDL พบว่าสูงขึ้น ซึ่งมีบทบาทสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการเกิด atherosclerosis¹⁴ ภายหลังจากการรักษาข้ออักเสบทำให้ความผิดปกติของระดับไขมันดีขึ้น การใช้ยา DMARDs และ/หรือ ยาเพรดนีสโโลนขนาดต่ำในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน พบการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ระดับ HDL จะสูงขึ้น 21% ($p < 0.001$) , ระดับ apolipoprotein A-I สูงขึ้น 23% ($p < 0.001$) และค่าอัตราส่วน LDL/HDL ลดลง 13% ($p < 0.10$) แสดงถึงความผิดปกติของระดับไขมันอาจเป็นกลไกที่พบร่วมกันระหว่างการอักเสบและโรคหัวใจและหลอดเลือด ที่พบได้เร็วขึ้นในการดำเนินโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

ภายหลังจากการรักษาด้วยยา TNF- α antagonist เช่น infliximab พบว่าระดับของ HDL และคอเลสเตอรอลรวมเพิ่มขึ้นและทำให้ atherogenic index (LDL/HDL) ดีขึ้น แม้จะมีบางการศึกษาที่เป็น small uncontrolled study ให้ผลขัดแย้งกันคือระดับ HDL ลดลง โดยการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันจะเพิ่มขึ้นชัดเจนหลังได้รับยาในระยะแรก (6 - 22 สัปดาห์) และจะลดลงเมื่อเวลาผ่านไปจนไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับค่า baseline (48 สัปดาห์) เนื่องจากผลของการลดภาวะอักเสบและสัมพันธ์กับระดับของ Disease Activity Score-28 (DAS28) ในช่วงแรก ซึ่งอาจเป็นผลจากยาอื่นที่ให้รักษาร่วมด้วย เช่น methotrexate, prednisolone หรือภาวะ insulin sensitivity ที่ดีขึ้นภายหลังจากการรักษาซึ่งมีผลต่อระดับ HDL และ ไตรกลีเซอไรด์ สำหรับผลของยา etanercept และ adalimumab ต่อระดับไขมันแม้จะมีข้อมูลจำกัดแต่พบว่าไม่มีผลคล้ายคลึงกัน

การศึกษาของยา tocilizumab ที่มีฤทธิ์ยับยั้ง IL-6 receptor ในกลุ่มผู้ป่วยที่มี incomplete response ต่อ methotrexate พบว่าภายหลังจากการรักษามีการเปลี่ยนแปลงแบบ reversible ของระดับคอเลสเตอรอลรวมและไตรกลีเซอไรด์ที่เพิ่มขึ้นและระดับ HDL ที่ลดลง การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวสัมพันธ์กับระดับของ mean CRP จากข้อมูลข้างต้นแสดงถึงว่าระดับของภาวะอักเสบที่ลดลงจะสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของ lipid profiles และการเปลี่ยนแปลงจะชัดเจนในช่วงแรกของการรักษาที่มีผลยับยั้งการอักเสบมากที่สุดโดยมีผลต่อปัจจัยเสี่ยงอื่นร่วมด้วย เช่น insulin sensitivity หรือ well-being และ physical activity ที่เพิ่มขึ้น

2. การสูบบุหรี่ พบว่าเป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ และมีความเกี่ยวข้องกับ rheumatoid factor positivity, ระดับ rheumatoid factor, ความรุนแรงและ activity ของโรคตามปริมาณการสูบบุหรี่ (packed-year) แต่ผลต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ยังมีข้อมูลการศึกษาที่ขัดแย้งกันอยู่

3. ความดันโลหิตสูง ในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์พบว่ามี ความดันโลหิตสูงได้บ่อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ matched control การศึกษาในคนปกติพบว่าระดับความดันโลหิตสูงสัมพันธ์กับระดับ intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) และ IL-6 แสดงให้เห็นถึงความเกี่ยวข้องกัน

ระหว่างการอักเสบกับความดันโลหิตสูง Panoulas VF และคณะได้รายงานถึงการให้ยา medium dose glucocorticoid (มากกว่าหรือเท่ากับ 7.5 mg) เป็นเวลานานถือเป็นปัจจัยเสี่ยงให้เกิดความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ (adjusted odd ratio =3.64 , 95% CI:1.36 - 9.77, P=0.01) และการศึกษาแบบ cross-sectional ในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์จำนวน 400 คน พบว่าระดับกรดยูริกในซีรัมมีความเกี่ยวข้องกับ independent กับภาวะความดันโลหิตสูง (odd ratio = 1.59 , 95% CI:1.21 - 2.1, P= 0.001)

4. ภาวะดื้ออินซูลิน พบภาวะ impaired glucose tolerance ในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ และมีสัมพันธ์กับความรุนแรงของภาวะอักเสบโดยประเมินจากระดับ acute phase reactant จากการศึกษาพบภาวะดื้ออินซูลินมากกว่า 70% ของผู้ป่วย อย่างไรก็ตามไม่พบว่ามี prevalence ของโรคเบาหวานสูงขึ้นเมื่อเทียบกับประชากรทั่วไป จากการศึกษาผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีภาวะกลุ่มอาการเมตาบอลิคร่วมด้วยเพิ่มโอกาสเสี่ยงที่มี disease activity score (DAS 28) ในระดับปานกลางถึงสูง การรักษาด้วย DMARDs , anti TNF-alpha หรือ corticosteroids สามารถกลับภาวะดื้ออินซูลินในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ เช่นเดียวกับภาวะ dyslipidemia ที่ดีขึ้นภายหลังการให้ยา corticosteroids

5. ดัชนีมวลกาย แม้ว่าความอ้วนจะเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด แต่มักพบว่าดัชนีมวลกายมีค่าต่ำลง (rheumatoid cachexia) ในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ จากการศึกษาแบบ retrospective ไม่นานนี้แสดงถึงค่าดัชนีมวลกายที่ต่ำ (น้อยกว่า 20 kg/m²) เป็นตัวบ่งชี้ถึง CVD mortality ที่สูงขึ้นแม้จะปรับเรื่องปัจจัยเสี่ยงอื่นแล้ว

6. Physical inactivity จากหลักฐานที่มีอยู่ยังไม่สามารถสรุปผลของ physical inactivity ต่อ cardiovascular morbidities ในข้ออักเสบรูมาตอยด์ได้แน่ชัด แต่น่าจะเป็น aggravating factor มากกว่าสาเหตุหลักอื่นซึ่งเป็นผลจาก systemic inflammation

โดยสรุปยังไม่พบหลักฐานในทางคลินิกที่ชัดเจนเกี่ยวกับการสูบบุหรี่, Physical inactivity, ความดันโลหิตสูง, obesity ต่อการเกิด accelerated atherosclerosis และไม่สามารถอธิบายการที่ cardiovascular mortality และ morbidity สูงขึ้นในข้ออักเสบรูมาตอยด์ได้ ในขณะที่หลายการศึกษาแสดงถึงปัจจัยที่เป็น nontraditional risk factors หลายประการโดยเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ ซึ่งสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของ cardiovascular mortality และ morbidity ในข้ออักเสบรูมาตอยด์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อันได้แก่

:: ปัจจัยเสี่ยงจาก *Nontraditional or Novel Cardiovascular Risk*

1. ภาวะการอักเสบและที่เกี่ยวข้อง

การเกิด atherosclerosis เกี่ยวข้องกับ low grade inflammation และพบว่าส่วนประกอบของ plaque ใน unstable coronary lesions มีพยาธิสภาพคล้ายคลึงกับเยื่อข้อที่อักเสบและ pannus formation แสดงว่าน่าจะมีพยาธิกำเนิดบางส่วนร่วมกันถึงแม้ว่าจะมีระดับการอักเสบต่ำกว่าที่พบในข้ออักเสบรูมาตอยด์ พยาธิกำเนิดที่คาบเกี่ยวกันนั้นรวมถึงบทบาทสำคัญของ proinflammatory cytokines (e.g.TNF-alpha, IL-6), acute phase reactants (ESR, CRP, fibrinogen, serum

amyloid A), neo-angiogenesis, การกระตุ้น T cell (เพิ่มอัตราส่วนของ Th1/Th2 ; CD4+CD28 - T cells) และการแสดงออกเฉพาะที่ของ leukocyte adhesion molecule และ endothelin ภาวะ high grade systemic inflammation ซึ่งถือเป็น hallmark ที่สำคัญในข้ออักเสบรูมาตอยด์กับพยาธิกำเนิดโรคหัวใจและหลอดเลือดจึงเกี่ยวข้องกันอย่างสลับซับซ้อนดังได้กล่าวก่อนหน้านี้ เช่น carotid intima-media thickness ในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่สูงขึ้นและเกี่ยวข้องกับระดับของ inflammatory markers อย่างชัดเจนเช่น CRP, ESR เป็นต้น นอกจากนี้ cytokines ที่หลั่งออกจากเยื่อข้อมีบทบาทเป็น proatherogenic โดยมีผลทางอ้อมต่อภาวะ dyslipidemia, peripheral insulin sensitivity และผลทางตรงต่อการเกิด prothrombotic และ prooxidative effects

หลักฐานสนับสนุนความสัมพันธ์กันระหว่างการอักเสบ และ atherosclerosis นั้นมาจากการศึกษาใน population-based พบว่าระดับ CRP ที่สูงขึ้นในซีรัมเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในระยะเวลาต่อมา และพบว่าระดับ highly sensitive CRP ที่สูงขึ้นเป็น independent predictor ของ myocardial infarction โดย CRP มีฤทธิ์กระตุ้นการแสดงออกของ ICAM-1 และ monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) จากเซลล์เอนโดทีเลียม¹⁵ การศึกษา cross-sectional population survey เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมพบว่าผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์มีระดับ CRP ที่สูงขึ้นและระดับของสาร antioxidants กลุ่ม plasma carotenoids ลดลง ในขณะที่ปัจจัยที่เป็น traditional risk factors และ ประวัติที่เคยเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดมาก่อนไม่มีความแตกต่างกัน¹⁶

สำหรับในข้ออักเสบรูมาตอยด์มีหลักฐานหลายประการที่แสดงว่า high grade inflammation เป็นบทบาทหลักอันสำคัญต่อการเกิด accelerated coronary heart disease ได้แก่¹⁷

- ความรุนแรงของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (e.g. จำนวนข้อที่อักเสบ, อาการแสดงนอกข้อ) สามารถทำนายถึงความเสี่ยงของ coronary heart disease ที่จะเกิดขึ้นในผู้ป่วย
- ความเสี่ยงต่อ coronary heart disease ที่สูงในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ลดลงเพียงเล็กน้อยเมื่อปรับการคำนวณที่เป็นปัจจัยเสี่ยง traditional risk factors แล้ว
- การวัดในระดับ subclinical ที่เป็น surrogate markers ของความผิดปกติของหลอดเลือด (carotid intima-media thickness, endothelial function measures) สัมพันธ์กับ systemic inflammatory markers
- เกิดการรบกวนเปลี่ยนแปลงผ่าน risk factor pathways อื่นๆหลายทางตามระดับของการอักเสบ (e.g. lipid metabolism, insulin action, homocysteine pathway, prothrombotic pathway) นอกเหนือจากผลต่อ endothelial dysfunction
- การลดลงของการอักเสบจากการรักษาข้ออักเสบรูมาตอยด์ ทำให้ endothelial function, lipid profile, insulin sensitivity, ระดับความเข้มข้นของ homocysteine ดีขึ้น
- Cytokines มีคุณสมบัติเป็น pleiotropy กล่าวคือมีผลทั้ง metabolic effect และ immune effect โดยผลทาง metabolic จะออกฤทธิ์ที่อวัยวะต่างๆ เช่น adipose tissue, vascular endothelium, ตับ, กล้ามเนื้อ เป็นต้น ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมัน, peripheral insulin resistance โดยผลของ cytokines ดังกล่าวจะขึ้นกับทั้ง magnitude และ chronicity ของระดับ cytokines

- การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า inflammatory cytokines มีฤทธิ์เป็น proatherogenic ในขณะที่การยับยั้ง cytokines ทำให้การเกิดขบวนการดังกล่าวลดลงได้

2. พยาธิกำเนิดทางอิมมูโน (Immunopathogenesis)

T-cells ใน atherosclerotic plaques มีผลต่อการ progression ของ lesion โดยบอกถึงระดับของการอักเสบ และ plaque stability พบว่า มีจำนวนของ CD4+CD28- T cells เพิ่มขึ้นใน peripheral blood ของผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ คล้ายคลึงกับที่พบในเลือด และ atherosclerotic plaques ในผู้ป่วยที่เป็น unstable angina เซลล์ดังกล่าวชักนำให้เกิดการทำลายของ endothelium และ vascular damage ตามมา การศึกษาในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มี persistent CD4+CD28-expansion พบว่ามีผลทำให้ carotid atherosclerosis และ endothelial dysfunction เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ไม่มี clonal expansion

3. การทำงานผิดปกติของเซลล์เอนโดทีเลียล (Endothelial dysfunction)

endothelial dysfunction ถือเป็นกระบวนการที่สำคัญในการเกิด atherosclerosis ระยะแรก การอักเสบทำให้เกิด endothelial dysfunction ขึ้นโดยตรงผ่านกลไกของ proinflammatory cytokines เช่น TNF-alpha ทำให้ลดการสร้าง nitric oxide และ cyclo-oxygenase-1 นอกจากนี้ภาวะดื้อต่ออินซูลิน, dyslipidemia และ oxidation ยังช่วยกระตุ้นและส่งเสริมให้เกิด endothelial dysfunction ได้อีกด้วย แสดงถึงบทบาทและกลไกทั้งทางตรงและทางอ้อมของ systemic inflammation ต่อการเกิด endothelial dysfunction ในข้ออักเสบรูมาตอยด์

จากการศึกษาหลายแห่งตรวจพบการทำงานของเซลล์ endothelium ที่ผิดปกติโดยตรงได้จากการวัดความสามารถในการขยายตัวของเส้นเลือดแดงที่ลดลงหลังจากถูกกระตุ้นด้วยสารเคมี หรือทางกายภาพ เช่น brachial flow-mediated vasodilatation (FMV), nitroglycerine-mediated vasodilatation (NMD), pulse wave analysis (PWA) และ venous occlusion plethysmography เป็นต้น และการตรวจวัด arterial stiffness เช่น aortic pulse-wave velocity (PWV) และ augmentation index เป็นต้น ความผิดปกติดังกล่าวสัมพันธ์กับ inflammatory markers ต่างๆ เช่น CRP และค่า cIMT ที่สูงขึ้น¹⁸ นอกจากนี้ยังตรวจพบ endothelial dysfunction ได้ตั้งแต่ในระยะแรกของโรค, ผู้ป่วยที่มีระดับ disease activity ต่ำ (DAS < 3.2)^{19,20,21}

การตรวจทางอ้อมที่สามารถแสดงถึง systemic endothelial activation ได้จากการวัดระดับ biomarkers ของ endothelial dysfunction เช่น ระดับของ ICAM-I, vascular cell adhesion molecule (VCAM-I) และ E-selectin สูงขึ้นและสัมพันธ์กับระดับ markers ของการอักเสบในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์สามารถพบ microalbuminuria ซึ่งเป็น marker อันแสดงถึง endothelial injury ได้บ่อยในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ซึ่งสัมพันธ์กับระดับ CRP ที่สูงขึ้น²² Dessein และคณะศึกษาในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์จำนวน 74 ราย พบว่าระดับ VCAM-I สัมพันธ์กับ common carotid artery intima-media thickness (P > or = 0.02) และ plaque (P=0.04) และ IL-6, rheumatoid factor titers, low GFR สัมพันธ์กับระดับของ ICAM-I และ VCAM-I หลังปรับปัจจัยที่เป็น traditional และ nontraditional risk factors²³ Wallberg-Jonsson S และคณะพบว่าระดับ ของ L-selectin และ

VCAM-1 สัมพันธ์กับความผิดปกติการทำงานของเซลล์ endothelium ที่วัดด้วยวิธี pulse wave analysis (PWA)²⁴ นอกจากนี้พบว่าภายหลังให้การรักษาด้วยยา DMARDs แล้วสองสัปดาห์ ตรวจพบว่าระดับของ VCAM-1, ICAM-I และ endothelial cell adhesion molecule (ELAM-1) ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนให้การรักษามีนัยสำคัญ และสัมพันธ์กับระดับของ interleukin-6 ที่ลดลงอย่างชัดเจนโดยไม่ขึ้นกับการเปลี่ยนแปลงของ disease activity ที่ดีขึ้นภายหลังให้การรักษา, น้ำหนัก และความดันโลหิตของผู้ป่วย²⁵

4. การสร้างหลอดเลือดที่ผิดปกติ (Abnormal vasculogenesis)

กลุ่มเซลล์ endothelial progenitor cells (EPCs) มีความสำคัญในการสร้างหลอดเลือดขึ้นใหม่อย่างปกติหลังการเกิด endothelial damage และพบว่าระดับในพลาสมาสูงขึ้นหลังการเกิด vascular damage เพื่อให้เกิดสมดุลระหว่างการสร้างใหม่การทำลายของหลอดเลือด รายงานสองแห่งพบว่าจำนวนของ EPCs ในกระแสเลือดของผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ยังมีการกำเริบอยู่มีระดับลดลงและการทำงานผิดปกติ จึงอาจเป็นสาเหตุให้เกิด atherosclerosis ตามมา^{26,27} Ablin และคณะพบว่าหลังการให้ single dose ของ infliximab พบว่าจำนวนของ EPCs ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญและการทำงานดีขึ้น²⁸ ซึ่งตรงข้ามกับการพบ EPCs ปริมาณมากในข้ออักเสบอื่น เป็นผลจากการหลั่ง proinflammatory cytokines ในข้ออักเสบกระตุ้นการสร้าง vascular endothelial growth factor จึงเพิ่ม synovial EPCs และ synovial neovascularization ตามมา

5. ความรุนแรงและระยะเวลาของโรค (disease severity and duration)

ผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีจำนวนข้ออักเสบมากกว่า 5 ข้อ และมีระยะเวลาของโรคนานกว่า 6 ปีมักมีความผิดปกติจากการวัด cIMT แม้จะยังไม่มียาการของโรคหลอดเลือดหัวใจ และพบว่าอัตราการตายจะเพิ่มขึ้น 1.33 เท่าต่อข้ออักเสบวมที่เพิ่มขึ้นหนึ่งข้อ²⁹ จากการศึกษาแบบ long-term ในผู้ป่วย 47 รายที่ไม่มีปัจจัยหรืออาการแสดงทางคลินิกของโรคหัวใจและหลอดเลือดพบว่าผู้ป่วยที่มีอาการแสดงนอกข้อมีความผิดปกติจากการตรวจวัด cIMT ที่สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีอาการแสดงนอกข้อ และระยะเวลาของโรคเป็นตัวทำนายการเกิด carotid plaques ได้ดีที่สุด³⁰ Maradit-Kremers H และคณะศึกษาติดตามใน population-based data พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด cardiovascular death สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ RA vasculitis (hazard ratio 2.41, 95% CI 1.00 - 5.81) และ RA lung (hazard ratio 2.32, 95% CI 1.11 - 4.84) แม้จะคำนวณโดยควบคุมปัจจัยที่เป็น traditional risk factors และ comorbidities แล้วก็ตาม³¹ นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มี rheumatoid factor เป็นบวกจะมีอัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้นเป็น 1.61 เท่า (RR = 1.61)³²

6. Hyperhomocysteinemia

พบว่ามี ความเกี่ยวข้องกันระหว่างระดับการอักเสบในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ และ homocysteine pathway Chiang และคณะศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 37 รายพบว่าระดับในพลาสมาของ pyridoxal 5'-phosphate ซึ่งเป็น marker ของวิตามิน B6 สัมพันธ์กลับกับระดับ CRP, ESR disability score, morning stiffness และระดับความปวด³³ ในขณะที่ระดับ homocysteine สูงขึ้นหลังได้รับ methionine load สัมพันธ์ตามระดับ CRP, ESR, disability score, ระดับความปวด และ

จำนวนข้อที่อักเสบ พบระดับ homocysteine ที่สูงขึ้นในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์โดยเฉพาะในรายที่มี comorbid CVD ร่วมด้วย Lazzerini และคณะพบว่าระดับของ homocysteine ลดลงในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย pulsed corticosteroid แสดงถึงความสำคัญของ disease activity และ systemic inflammation ต่อพยาธิกำเนิด atherosclerosis โดยผ่านกลไกของระดับ homocysteine ที่สูงขึ้นในข้ออักเสบรูมาตอยด์³⁴ นอกจากนี้ระดับของ homocysteine ที่สูงขึ้นยังเกี่ยวข้องกับยา methotrexate โดยผ่านกลไกการลดลงของระดับ folate ในพลาสมาและเม็ดเลือดแดงเนื่องจากทำให้เอ็นไซม์ methylene tetrahydrofolate reductase ทำงานลดลง จึงแนะนำให้รับประทาน folic acid เสริมเพื่อป้องกัน MTX toxicity และ hyperhomocysteinemia

7. การเปลี่ยนแปลงต่อการเกิด thrombosis

พบ thrombotic markers หลายตัวเช่น fibrinogen, tissue plasminogen activator (tPA), von Willebrand factor (vWF), fibrin, D-dimer เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ ระดับของ vWF และ PAI-1 เกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยที่มี seropositive RA และสัมพันธ์กับ intima-media thickness ของ common carotid artery ในผู้ป่วยที่ไม่มี cardiovascular risk factors^{35,36} นอกจากนี้ยังพบระดับเกร็ดเลือดและ platelet-derived microparticles สูงขึ้นได้บ่อยในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์^{37,38}

8. ผลของยาที่ใช้รักษาข้ออักเสบรูมาตอยด์ต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด

ยาที่ใช้รักษาข้ออักเสบรูมาตอยด์หลายชนิด เช่น คอร์ติโคสเตียรอยด์, methotrexate และ ยาท่าน TNF-alpha มีผลต่อกลไกการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดอย่างสลับซับซ้อน อาจมีผลทั้งสองด้าน คือด้านที่เพิ่มปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด เช่น ความผิดปกติของไขมันในเลือด, ภาวะดื้ออินซูลิน, hyperhomocysteinemia เป็นต้น และด้านที่สามารถลดปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดโดยผ่านกลไกทางอ้อมที่ลดการอักเสบในร่างกาย จึงต้องอาศัยผลการศึกษิต่างๆ เพื่อยืนยันแม้ว่าจะมีข้อมูลที่ขัดแย้งกันและยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนในขณะนี้

ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์มีผลเสียต่อ lipid profile, insulin resistance และความดันโลหิต แต่มีการศึกษาที่ให้ผลขัดแย้งกันพบว่าทำให้คอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดต่ำในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ ช่วยลดความผิดปกติระดับไขมันในเลือด และการศึกษาส่วนใหญ่ไม่พบว่าเพิ่มปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด^{39,40} แต่การศึกษาไม่นานนี้พบว่าการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เพิ่มอุบัติการณ์เกิด carotid plaque ได้โดยไม่ขึ้นกับ CVD risk factors⁴¹ และผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มี rheumatoid factor เป็นบวกพบว่า CV events เพิ่มขึ้นเมื่อได้รับคอร์ติโคสเตียรอยด์โดยเฉพาะการได้รับ high accumulative exposure (hazard ratio = 3.06; 95%CI 1.81 - 5.81) หรือ recent use (น้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 เดือน) ในขณะที่ผู้ป่วยที่มี rheumatoid factor เป็นลบไม่พบว่ามีความเสี่ยงต่อ CV events เพิ่มขึ้นโดยไม่คำนึงถึงขนาดและระยะเวลาของการใช้ยา⁴² แสดงถึงความเกี่ยวข้องกันระหว่างยาคอร์ติโคสเตียรอยด์กับโรคหัวใจและหลอดเลือดในข้ออักเสบรูมาตอยด์อย่างสลับซับซ้อน

ยา methotrexate ทำให้ระดับของ homocysteine ในเลือดเพิ่มขึ้นและอาจทำให้เกิด endothelial damage และ renal dysfunction ได้ มีการศึกษาแห่งเดียวที่พบว่า methotrexate ทำ

ให้ atherosclerosis เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มี cardiovascular comorbidity แล้วแต่ไม่มีการศึกษาอื่นที่ยืนยันผลดังกล่าว⁴³ แต่การศึกษาแบบ long-term prospective study ของ Choi และคณะพบว่า การรักษาข้ออักเสบรูมาตอยด์ด้วยยา methotrexate ในผู้ป่วย 1240 รายสามารถลดอัตราการตายรวมลง 60% (95% CI, 20 - 80%) และอัตราการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือดลดลง 70% (95% CI, 30 - 80%) อย่างมีนัยสำคัญและมีการศึกษาที่ช่วยยืนยันผลดังกล่าว^{44,45}

ยาต้าน TNF-alpha มีรายงานว่ามีส่วนต่อการเกิดภาวะหัวใจวายและ อาจลดระดับ HDL ได้⁴⁶ ในขณะที่มีหลายการศึกษาพบว่าทำให้การทำงานของเซลล์ endothelium ดีขึ้น, ลดภาวะ insulin resistance และลดระดับ ICAM-3 และ P-selectin ในซีรัมได้ นอกจากนี้ยังพบว่าช่วยลดอุบัติการณ์เกิดของ CVD event ในครั้งแรก และลดการสร้าง carotid plaque⁴⁷ ได้ถึงแม้จะพบว่าผลต่อการทำงานของเซลล์ endothelium อาจดีขึ้นเพียงช่วงแรกในระยะเวลานานเท่า่นั้น มีการศึกษาที่พบว่าการดำเนินของภาวะ subclinical atherosclerosis อยู่ในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์รุนแรงและได้รับยาต้าน TNF-alpha (infiximab)⁴⁸

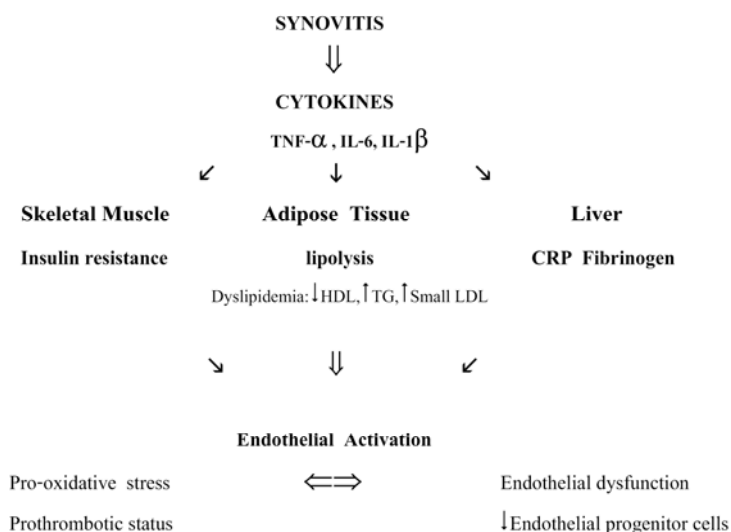
9. ปัจจัยด้านพันธุกรรม

พบว่ามีบทบาทต่อการเกิด accelerated atherosclerosis ในข้ออักเสบรูมาตอยด์ ตรวจพบค่า flow-mediated endothelial dependent vasodilatation ลดลงอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่เป็นมานานและมี HLA-DRB1*04 และจะลดลงอย่างมากในผู้ป่วยที่มี HLA-DRB1*0404 allele การศึกษาแบบ prospective ในผู้ป่วยจำนวน 182 รายพบว่า อัตราตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงขึ้นในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มี HLA-DRB1*04 โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่มี HLA-DRB1*0404 เช่นกัน⁴⁹ มีรายงานถึง A-168G single nucleotide polymorphisms (SNP) ที่ตำแหน่ง promoter region ของ MHC2TA ซึ่งทำหน้าที่ควบคุม major histocompatibility complex (MHC) class II expression และเกี่ยวข้องกับกำเริบโอกาสในการเกิด rheumatoid arthritis, myocardial infarction และ multiple sclerosis แสดงถึงความผิดปกติที่ร่วมกันนี้อาจอธิบายโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดการอักเสบในกลุ่มโรคดังกล่าว

พยาธิกำเนิดและกลไกการเกิด atherosclerosis

จากที่ได้กล่าวถึงข้างต้นพบว่าสาเหตุหลักในกลไกการเกิด accelerated atherosclerosis เป็นผลจากภาวะ systemic inflammation ผ่าน proinflammatory cytokines และ biomarkers ต่างๆ ได้แก่ TNF-alpha, IL-6, IL-1, CRP, CD4+CD28- T cells และ adhesion molecule เป็นต้น มีผลต่ออวัยวะอื่นภายนอกข้อ เช่น adipose tissue, กล้ามเนื้อ, ตับ และ vascular endothelium ทำให้เกิดปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ทั้ง traditional และ nontraditional cardiovascular risk factors ซึ่งจะเห็นว่ามีผลต่อการเกิด endothelial dysfunction และ injury อันเป็นความผิดปกติระยะเริ่มแรกของการเกิด atherosclerosis รวมถึงผลต่อ oxidative stress, prothrombotic effect และผลทางเมตาบอลิซึมต่างๆ เช่น dyslipidemia, ภาวะดีออกซูลิน, hyperhomocysteinemia เป็นต้น ทำให้กระตุ้นการเกิดภาวะดังกล่าวเร็วขึ้น^{50,51} ดังรูปที่ 1 ระดับความรุนแรงของภาวะการอักเสบในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์

สัมพันธ์กับความรุนแรงในการเปลี่ยนแปลงของปัจจัยเสี่ยงต่างๆ และระยะเวลาของภาวะอักเสบก็มีผลต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในข้ออักเสบรูมาตอยด์เช่นกัน นอกจากนี้ยาที่ใช้รักษา เช่น คอร์ติโคสเตียรอยด์, methotrexate และยาค้าน TNF-alpha อาจมีผลต่อกลไกการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ได้ทั้งสองด้าน



รูปที่ 1 แสดงกลไกการเกิด accelerated atherogenesis ใน rheumatoid arthritis แสดง pathway ซึ่ง cytokines และ inflammatory mediators ที่ออกมาจากเยื่อหุ้มข้อ มีผลต่อ vascular endothelium, adipose tissue, liver และ skeletal muscle⁵⁰

ความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์

รายงานพบความชุกของความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ (อาศัยจากคำจำกัดความปัจจุบันคือ Systolic BP มากกว่าหรือเท่ากับ 140 mmHg และ/หรือ Diastolic BP มากกว่าหรือเท่ากับ 90 mmHg และ/หรือมีการใช้ยาลดความดันโลหิต) มาจากการศึกษาขนาดใหญ่ที่เป็น unselected community-based อยู่ระหว่าง 52% และ 73% โดยขึ้นกับอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยซึ่งอยู่ในช่วงอายุระหว่าง 51 ถึง 66 ปี จากการศึกษาลักษณะใหญ่พบว่าความชุกของความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์มากกว่ากลุ่มประชากรปกติแม้ว่าบางการศึกษาจะให้ผลขัดแย้งกัน การศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 28000 รายพบความชุกของความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์มากกว่ากลุ่ม age-matched control อย่างมีนัยสำคัญ (34% และ 23.4% ตามลำดับ) เหตุที่มีความชุกต่ำกว่าการศึกษาอื่น เนื่องจากใช้คำนิยามในการวินิจฉัยโดยแพทย์แตกต่างกัน และผู้เข้าร่วมการศึกษามีอายุเฉลี่ยน้อยกว่า ถึงแม้ว่าจะมีความชุกสูงกว่าแต่กลับพบว่าสามารถควบคุมระดับความดันโลหิตได้ในอัตราที่ต่ำกว่าประชากรทั่วไปอย่างมีนัยสำคัญ (13.2% และ 22 - 23% ตามลำดับ)⁵² Panoulas และคณะทำการศึกษาผู้ป่วยใน secondary care จำนวน 400 รายตรวจพบว่า มีระดับ

ความดันโลหิตสูงถึง 70.5% ได้รับการรักษาเพียง 60.6% และมีจำนวนถึง 21.8% ที่ได้รับการรักษา แต่ไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้อย่างเหมาะสม⁵³ ปัจจัยจากอายุ, BMI, ระดับซีรั่มกรดยูริก⁵⁴ และการใช้ยา prednisolone สัมพันธ์กับความดันโลหิตสูงโดยไม่ขึ้นกับปัจจัยอื่น⁵⁵ ผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดและหัวใจร่วมด้วยเกี่ยวข้องกับระดับความดันโลหิตสูงที่ควบคุมไม่ได้

ปัจจัยหลายประการมีผลต่อระดับความดันโลหิตและการควบคุมในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ ได้แก่ภาวะอ้วน, physical inactivity และยาที่ใช้ในการรักษา โดยการอักเสบทำให้เกิด endothelial dysfunction และ arterial stiffness ที่ผ่าน inflammatory markers ต่างๆ ดังได้กล่าวมาข้างต้น เช่น CRP, TNF- α และยังกระตุ้นผ่าน renin-angiotensin system อันเป็นสาเหตุให้เกิดความดันโลหิตสูง แต่การศึกษาแบบ cross-sectional ไม่นานนี้กลับพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของ RA activity และ severity ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีความดันโลหิตสูงและความดันโลหิตปกติ

ยาหลายๆ อย่างที่ใช้ในการรักษาและเป็นสาเหตุให้เกิดความดันโลหิตสูง เช่น non-selective NSAIDs, cyclo-oxygenase II inhibitors, glucocorticoids และยากลุ่ม DMARDs (ได้แก่ leflunamide, cyclosporine) จึงมีข้อแนะนำให้ระมัดระวังการใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ทั้ง non-selective และ coxibs เพราะมีผลต่อระดับความดันโลหิต และการทำงานของไต กล่าวคือให้หลีกเลี่ยงการใช้ในกรณี que ผู้ป่วยมีภาวะ intravascular volume ลดลงหรือมีภาวะบวม และผู้ป่วยที่มีระดับซีรั่ม creatinine เกิน 2.5 mg/dl สำหรับผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดร่วมด้วย หรือมีปัจจัยเสี่ยงแนะนำให้ยาแก้ปวดกลุ่มอื่นก่อน (acetaminophen, tramadol, acetylsalicylic acid, short-term narcotic analgesics) ถ้ามีความจำเป็นต้องใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ให้พิจารณาในในกลุ่ม non-selective ก่อนกลุ่มที่ยับยั้ง COX-2 บางส่วนและกลุ่ม selective COX-2 inhibitors ตามลำดับ การใช้ low-dose aspirin นั้นไม่มีความเกี่ยวข้องต่อระดับความดันโลหิตสูง แต่ควรหลีกเลี่ยงการให้ร่วมกับยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ถ้าจำเป็นต้องใช้ยากลุ่ม coxibs ในขนาดที่ต่ำที่สุดและในช่วงระยะสั้นที่สุดร่วมกับยาลดกรดกลุ่ม proton pump inhibitors แนะนำให้ติดตามการทำงานของไตและความดันโลหิตเป็นระยะอย่างใกล้ชิด กรณีที่พบว่ามีความดันโลหิตสูงควรใช้ยาลดความดันโลหิตในกลุ่ม calcium channel blockers

การเกิดความดันโลหิตสูงพบได้ประมาณ 2 - 4.7% ในผู้ที่ใช้ยา leflunamide และเกิดในตั้งแต่วัย 2 - 4 สัปดาห์แรก The British Society for Rheumatology แนะนำให้ตรวจวัดความดันโลหิตในช่วง 6 เดือนแรกของการรักษา และติดตามหลังจากนั้นเป็นระยะทุก 2 เดือน แม้จะไม่มีข้อห้ามใช้ ในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูง แต่ควรหลีกเลี่ยงโดยพิจารณา DMARDs อื่นก่อน สำหรับยา cyclosporin มีผลข้างเคียงหลายประการ เช่น nephrotoxicity และความดันโลหิตสูงจึงถือเป็นข้อห้ามใช้ในผู้ที่มีการทำงานของไตผิดปกติและความดันโลหิตสูงที่ยังควบคุมไม่ได้ แนะนำให้ตรวจระดับซีรั่ม creatinine และความดันโลหิตเป็นระยะทุก 2 สัปดาห์ภายหลังเริ่มให้ยาจนกระทั่งได้รับในขนาดคงที่แล้วเป็นเวลา 3 เดือนหลังจากนั้นจึงตรวจเป็นระยะทุกเดือน ถ้าระดับซีรั่มครีตินิน สูงเกิน 30% ให้ปรับลดขนาดหรือหยุดการใช้ยา กรณีที่พบความดันโลหิตสูงควรใช้ยาลดความดันโลหิตใน

กลุ่ม calcium channel blockers ยกเว้นยา diltiazem, verpamil และ nifedipine เนื่องจากมีฤทธิ์ต้านการหดตัวของหลอดเลือดและสามารถควบคุมความดันโลหิตสูงที่เกิดจากยา cyclosporine ได้อย่างมีประสิทธิภาพ

ตารางที่ 2 แนวทางการป้องกัน และดูแลรักษาความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์⁵²

1) สาเหตุของความดันโลหิตสูง (primary หรือ secondary) ช้กประวัติเกี่ยวกับการใช้ยา non-selective NSAIDs, coxibs, glucocorticoids, leflunamide, cyclosporine
2) ขั้นตอนแรกในการดูแลรักษา 2.1 กำจัดสาเหตุถ้าสามารถทำได้ (e.g. NSAIDs) และประเมินอีกครั้ง (ภายใน 3 เดือน) 2.2 แนะนำเรื่อง lifestyle modifications (e.g. weight reduction, exercise, dietary control) และประเมินอีกครั้ง (ภายใน 3 - 6 เดือน) 2.3 ตัดสินใจให้ยาลดความดันโลหิตและระดับความดันโลหิตเป้าหมายที่ต้องการตาม risk stratification
3) การเลือกยาลดความดันโลหิต 3.1 กรณีที่เป็น essential hypertension ให้ใช้ยาในกลุ่ม ACE-I หรือ ARBs เป็นลำดับแรกและติดตามการทำงานของไตอย่างใกล้ชิดโดยเฉพาะกลุ่มผู้สูงอายุ และผู้ได้รับยาที่มีผลข้างเคียงต่อไต (e.g. NSAIDs, cyclosporine) 3.2 ถ้าความดันโลหิตสูงเกิดจากยา non-selective NSAIDs หรือ coxibs ให้ใช้ยาในกลุ่ม calcium channel blockers เป็นลำดับแรก 3.3 ถ้ามีภาวะ insulin resistance ควรหลีกเลี่ยงยาในกลุ่ม β -blockers 3.4 ถ้ามี Raynaud phenomenon ให้หลีกเลี่ยงยาในกลุ่ม β -blockers และควรใช้ยาในกลุ่ม calcium channel blockers , ACE-I หรือ ARBs
4) กรณีจำเป็นต้องใช้ low-dose aspirin และ NSAIDs ร่วมกันให้พิจารณาขนาดของ NSAIDs ที่น้อยที่สุด, ให้ PPI ร่วมด้วย
5) การติดตามระดับความดันโลหิต 5.1 ติดตามระดับความดันโลหิตทุกครั้งที่พบแพทย์ หรืออย่างน้อยทุก 6 เดือน 5.2 กรณีที่ผู้ป่วยเริ่มให้ยา non-selective NSAIDs, coxibs หรือ glucocorticoids ให้ติดตามทุกเดือน ในช่วง 6 เดือนแรก 5.3 กรณีที่ผู้ป่วยเริ่มให้ยา leflunamide หรือ cyclosporine ให้ติดตามทุก 2 สัปดาห์ในช่วง 6 เดือนแรก หลังจากนั้นให้ติดตามทุก 2 เดือน 5.4 ทบทวนการให้ยาที่มีผลต่อการเพิ่มระดับความดันโลหิตทุกครั้งที่พบแพทย์ โดยไม่คำนึงว่าผู้ป่วยจะมีความดันโลหิตสูงหรือไม่ โดยถ้าไม่มีความจำเป็นให้หยุดยา , ถ้าสามารถเปลี่ยนเป็นยาทางเลือกอื่นให้พิจารณาเปลี่ยน และถ้าจำเป็นต้องใช้ยาต่อให้ติดตามระดับความดันโลหิตตั้งข้อ 5.1 ถึง 5.3

ยาในกลุ่ม glucocorticoids อาจทำให้เกิดความดันโลหิตสูงได้แต่ขาดหลักฐานที่น่าเชื่อถือมาสนับสนุน เห็นได้จาก ข้อแนะนำจาก EULAR ให้ตรวจวัดความดันโลหิตเมื่อรักษาด้วย systemic glucocorticoids แต่จัดอยู่ใน category IV สำหรับในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ มีการศึกษา RCT ขนาดเล็กพบว่าการใช้ยา prednisolone ขนาดต่ำ (ไม่เกิน 7.5 mg) มีแนวโน้มพบความดันโลหิตสูงขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ prednisolone 7.5 mg เป็นเวลาอย่างน้อย 4 ปี (157 ± 29 mmHg) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ (141 ± 28 mmHg, $P = 0.06$) แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาแบบ cross-sectional พบว่า มีความชุกของความดันโลหิตสูงเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับ medium-dose prednisolone (เกิน 7.5 mg) นานอย่างน้อย 6 เดือน แม้จะปรับปัจจัยจาก HT risk factors และ RA disease characteristics แล้วจึงสรุปว่าการใช้ glucocorticoids ในขนาดปานกลาง (มากกว่า 7.5 mg) เป็นเวลานานเป็น independent risk factor ของการเกิดความดันโลหิตสูงแต่ผลดังกล่าวจำเป็นต้องได้รับการยืนยันจากการศึกษาที่เป็น prospective longitudinal study ต่อไป⁵⁵ จากหลักฐานข้างต้นสรุปได้ว่าการให้ glucocorticoids ในขนาดต่ำ (น้อยกว่า 7.5 mg ของ prednisolone) มีผลน้อยสำคัญทางคลินิกน้อยต่อระดับความดันโลหิตที่เพิ่มขึ้น แต่ถ้าให้ในขนาดสูงกว่านี้ควรได้รับการตรวจวัดความดันโลหิตอย่างสม่ำเสมอและให้การรักษาที่เหมาะสม

สามารถสรุปแนวทางในการป้องกันและดูแลรักษาความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ ดังตารางที่ 2

ภาวะหัวใจล้มเหลวในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์

จากข้อมูล National Databank for Rheumatic Diseases พบว่าความถี่ในการเกิดหัวใจล้มเหลวในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์หลังปรับปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับ demographic characteristics แล้ว (3.9% ; 95% CI 3.4 - 4.3%) มีค่าสูงกว่าผู้ป่วยข้อเสื่อม (2.3% ; 95% CI 1.6 - 3.3%) ข้อมูลจากการศึกษาแบบ Population-based Retrospective Cohort ของ Nicolo P และคณะพบว่าผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์มีอุบัติการณ์การเกิดหัวใจล้มเหลวสูงกว่าประชากรทั่วไปอย่างมีนัยสำคัญ (Cumulative incidence 34% และ 25.2% ; $P < 0.001$) และเมื่อปรับปัจจัยที่เป็น demographic, ischemic heart disease และ traditional cardiovascular risk factors พบว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดหัวใจล้มเหลวสูงมากกว่ากลุ่มควบคุม (hazard ratio 1.87, 95% CI 1.47 - 2.39) และความเสี่ยงจะสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มี rheumatoid factor positive (HR 2.59, 95% CI 1.95 - 3.43) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มี rheumatoid factor negative (HR 1.28, 95% CI 0.93 - 1.78) และอุบัติการณ์หัวใจล้มเหลวที่สูงขึ้นนี้เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้อัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์มากกว่ากลุ่มประชากรที่ไม่เป็นข้ออักเสบรูมาตอยด์ (39.0 และ 29.2 ต่อ 1000 person-years ตามลำดับ) เนื่องจากอัตราการเสียชีวิต (mortality rate) จากภาวะหัวใจล้มเหลวทั้งสองกลุ่มพบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ⁵⁶

ข้อมูลจากการศึกษาพบว่าความเสี่ยงต่อการเกิดหัวใจล้มเหลวที่สูงขึ้นในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์นั้นไม่สามารถอธิบายด้วยปัจจัยจาก traditional CV risk factors และ ischemic heart disease ได้แต่เป็นปัจจัยจากการอักเสบหรือ nontraditional CV risk factors อื่น^{57,58} ดังตารางที่ 3 แสดงถึง biomarkers หลายตัวในภาวะหัวใจล้มเหลวที่เกี่ยวข้องกับภาวะการอักเสบ, neurohormones, oxidative stress, cardiac stress และ myocyte injury เป็นต้น ซึ่ง biomarkers เหล่านี้มีส่วนสำคัญในพยากรณ์ภาวะหัวใจล้มเหลว, ใช้ในการบอกความเสี่ยงต่อการเกิดหรือ risk stratification, ใช้ในการวินิจฉัย นอกจากนี้ biomarkers บางชนิดสามารถใช้ติดตามการรักษาและหลายชนิดอาจใช้เป็นเป้าหมายในการรักษาได้ โดย biomarkers ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบมีผลต่อภาวะหัวใจล้มเหลว

หลายประการ เช่น ทำให้เกิด left ventricular dysfunction, ภาวะปอดบวมน้ำ, cardiomyopathy, endothelial dysfunction, ลดปริมาณเลือดไหลเวียนไปที่กล้ามเนื้อ, anorexia และ cachexia⁵⁹

ตารางที่ 3 แสดงตัวอย่าง biomarkers ในภาวะหัวใจล้มเหลว⁵⁹

Inflammation ^{1,2,4}	C-reactive protein Tumor necrosis factor Fas (APO-1) Interleukin1, 6, และ 8
Oxidative stress ^{1,2,4}	Oxidized LDL Myeloperoxidase
Extracellular-matrix remodeling ^{1,2,4}	Matrix metalloproteinases Tissue inhibitors of metalloproteinases Collagen propeptides (propeptide procollagen type I and type III)
Neurohormones ^{1,2,4}	Norepineprine Renin, Angiotensin, Aldosterone, Arginine vasopressine Endothelin
Myocyte injury ^{1,2,4}	Cardiac-specific troponins I and T Myosin light chain kinase I
Myocyte stress ^{2,3,4,5}	Brain natriuretic peptide N-terminal pro-brain natriuretic peptide Midregional fragment of proadrenomedullin

1 แสดงถึง biomarkers ที่มีส่วนในพยาธิกำเนิดของหัวใจล้มเหลว

2 แสดงถึง biomarkers ที่ใช้บอก prognosis และ risk stratification

3 แสดงถึง biomarkers ที่ใช้บอกโอกาสเสี่ยงของผู้ป่วยในการเกิดหัวใจล้มเหลว

4 แสดงถึง biomarkers ที่ใช้เป็นเป้าหมายสำหรับการรักษา

5 แสดงถึง biomarkers ที่มีประโยชน์ในการวินิจฉัย และใช้ติดตามการรักษา

จากข้อมูลข้างต้นแสดงถึงบทบาทของ tumor necrosis factor - α ต่อพยาธิกำเนิดในภาวะหัวใจล้มเหลวจึงได้มีการศึกษาถึงบทบาทของยากกลุ่มนี้ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว การศึกษาที่เป็น phase II randomized double-blinded placebo-controlled pilot study ของยา Infliximab ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวที่มี NYHA functional class III และ IV กลับพบว่ากลุ่มที่ได้รับยามีอัตราการเสียชีวิตและอัตราการเข้ารักษาในโรงพยาบาลมากกว่า และสัมพันธ์กับขนาดของยาที่ได้รับ เช่นเดียวกับการศึกษาของยา etanercept ที่ไม่พบว่ามี clinical benefits ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวที่มี NYHA class II ถึง IV จึงเป็นข้อแนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ยา TNF- α antagonist ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวที่มี NYHA class III และ IV และระมัดระวังการใช้และเฝ้าอย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวที่มี NYHA class I และ II สำหรับผู้ป่วยที่มีประวัติหัวใจล้มเหลวมาก่อนแต่ไม่มีอาการสามารถให้ยาได้โดยไม่ต้องตรวจประเมิน baseline cardiac evaluation⁶⁰

สำหรับผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับการรักษาด้วย TNF- α antagonist จากการศึกษาแบบ randomized clinical trials ไม่แสดงว่ามีผลข้างเคียงที่เป็นภาวะหัวใจล้มเหลวสูงขึ้น ทั้งนี้อาจเป็นเพราะไม่สามารถตรวจพบผลข้างเคียงที่เกิดไม่บ่อยได้ และการรายงานผลข้างเคียงขึ้นกับผู้ทำการวิจัยซึ่งไม่มีคำจำกัดความของภาวะหัวใจล้มเหลวที่เป็นมาตรฐานแน่นอน

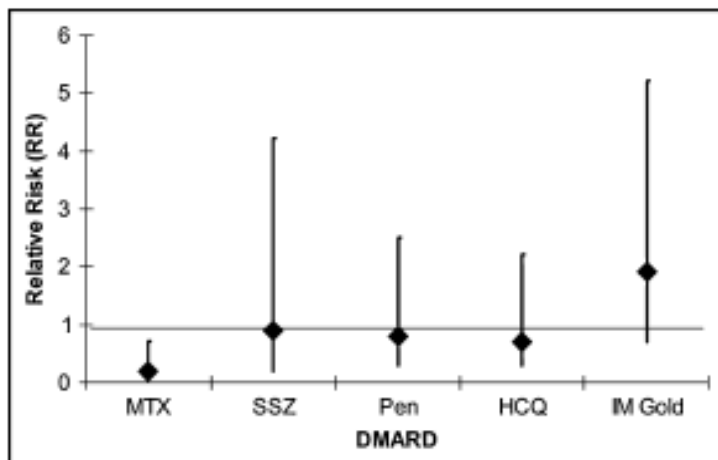
จากการศึกษาที่เป็น observational cohort ซึ่งมีประโยชน์ทำให้ทราบถึงระดับความเสียหายของผลข้างเคียงจากการใช้ยา TNF- α antagonist ในชีวิตจริง ที่สำคัญได้แก่ การศึกษาในประเทศสเปนที่เปรียบเทียบกันระหว่าง BIOBARDASER ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ cohort ในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับ TNF- α antagonist กับ EMERCAR ซึ่งเป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา TNF- α antagonist ที่มี cardiovascular profile คล้ายคลึงยกเว้น อายุ และประวัติสูบบุหรี่ที่มากกว่า แต่มี disease activity น้อยกว่า พบว่า อุบัติการณ์ของหัวใจล้มเหลวในช่วงอายุเดียวกันมีค่าต่ำกว่าใน BIOBARDASER (0.4; 95% CI 0.2 - 0.9) เมื่อเทียบกับ EMERCAR (1.9; 95% CI 1.3 - 2.7) อย่างมีนัยสำคัญ และ mortality rate ratios (BIOBARDASER/ EMERCAR) จาก all-causes และ cardiovascular diseases ลดลงเท่ากับ 0.3 (95% CI 0.02 - 0.5) และ 0.6 (95% CI 0.2 - 1.4) ตามลำดับ⁶¹ การศึกษาอื่นนอกจากนี้แม้จะมีลักษณะผู้ป่วย และนิยามของภาวะหัวใจล้มเหลวที่ต่างกันก็ไม่พบว่ามี การเพิ่มขึ้นใหม่หรือแยลงของภาวะหัวใจล้มเหลวจากการใช้ยา TNF- α antagonist ในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์เช่นเดียวกัน บางการศึกษา ยังแสดงถึงผลในการป้องกันหรือลดการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวอีกด้วย^{62,63}

แนวทางในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์

:: การรักษาโดย active treatment

การศึกษาทางระบาดวิทยาในระยะเวลาที่ผ่านมาพบว่าอัตราการเสียชีวิตจากภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ลดลง เนื่องจากการดูแลรักษาที่ดีขึ้นจากการใช้ยา กลุ่ม DMARDs หรือ biological agents ที่ active มากขึ้นโดยเฉพาะในช่วง 20 ปีมานี้ การรักษาที่เริ่มตั้งแต่ระยะแรกของโรคซึ่งเป็นแนวทางที่ใช้ในปัจจุบันนี้ พบว่าภายหลังการรักษา 1 ปีนอกจากสามารถควบคุม disease activity ได้แล้วยังตรวจพบระดับไขมันเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้น และ common carotid artery IMTs ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ⁶⁴ การศึกษา QUEST-RA ซึ่งเป็น multinational cross-sectional พบว่าการใช้ยา methotrexate (HR 0.85 ;95% CI 0.81 - 0.89), sulfasalazine (HR 0.92 ;95% CI 0.87 - 0.98), leflunamide (HR 0.59 ;95% CI 0.43 - 0.79), glucocorticoids (HR 0.95 ;95% CI 0.92 - 0.98) และ ยาด้าน TNF-alpha (HR 0.42 ;95% CI 0.21 - 0.81; P < 0.05) สัมพันธ์กับการลดลงของความเสี่ยงต่อการเกิด CV morbidity⁶⁵

ความสัมพันธ์ของ methotrexate และ DMARDs อื่นเช่น sulfasalazine, D-penicillamine, IM gold และ hydroxychloroquine กับ overall mortality เป็นดังรูปที่ 2 พบว่า methotrexate สามารถลดอัตราการตายอย่างมีนัยสำคัญ (HR=0.4;95% CI 0.2 - 0.8)⁴⁴ และลดความเสี่ยงต่อการเกิด CV events เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่เคยได้รับยากกลุ่ม DMARDs การให้ร่วมกับ folic acid พบว่าอุบัติการณ์ของ CVD ลดลงมากขึ้น แสดงถึง folic acid ไม่ได้ลดประสิทธิภาพของยา methotrexate นอกจากนี้ยา กลุ่ม antimalarial พบว่าสามารถลดระดับคอเลสเตอรอล, LDL และ IL-6 ในซีรัมลงในผู้ป่วยที่รับประทานยา antimalarial อยู่



MTX-methotrexate; SSZ-salazopyrine; Pen – D-penicillamine; HCQ-hydroxychloroquine; IM GOLD intramuscular gold

รูปที่ 2 แสดง relative risk และ 95% confidence interval ของยาในกลุ่ม DMARDs กับ overall mortality risk⁴⁴

ผลของยากลุ่มที่ยับยั้ง TNF-alpha พบว่าภายหลังได้รับยา infliximab รวมถึง adalimumab และ etanercept สามารถตรวจพบการทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียลที่เสื่อมด้วยวิธี endothelial-dependent vasodilatation ที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ และตรวจ arterial stiffness ด้วยวิธีวัด aortic pulse-wave velocity (PWV) ลดลงเทียบเท่ากับระดับคนปกติ ร่วมกับระดับของ disease activity, ESR และ CRP ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ⁶⁶ แม้ว่าจะมีรายงานที่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของ arterial stiffness ภายหลังได้รับยาแม้ว่า disease activity, ESR และ CRP จะลดลงอย่างมีนัยสำคัญอาจเป็นจากวิธีการตรวจวัดที่แตกต่างกันและเป็นการศึกษารวมกันของยา infliximab, adalimumab และ etanercept ซึ่งแตกต่างจากผลการศึกษาอื่นที่ทำเฉพาะยาเพียงชนิดเดียว⁶⁷ มีรายงานว่า การให้ยา infliximab ทาง intra-arterial พบว่าการทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียลดีขึ้น แม้จะไม่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับ CRP, TNF-alpha activity ในเลือด ซึ่งแสดงถึงผลของยาโดยตรงต่อหลอดเลือดอาจมีความสำคัญมากกว่ากลไกทาง systemic mechanisms⁶⁸ ผลต่อการทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียลที่ดีขึ้นดังกล่าว มีเพียงช่วงระยะเวลาหนึ่งหลังจากนั้นจะลดลงเท่ากับค่า baseline ก่อนการให้ยา infliximab ในช่วง loading phase สัปดาห์ที่ 2, 6 และ 14 หรือภายในเวลา 4 สัปดาห์ในช่วง maintenance phase แม้จะตรวจพบว่า diameter ของหลอดเลือดแดงมีขนาดเพิ่มขึ้นแต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับค่า baseline^{69,70} แสดงถึงการสร้าง TNF-alpha เฉพาะที่ภายในผนังหลอดเลือดแดง อาจมีความสำคัญต่อกลไกการเกิด endothelial dysfunction มากกว่าภาวะ systemic inflammation

ผลของยาด้าน TNF-alpha อาจมีผลลดโอกาสเกิดภาวะ thrombosis จากการศึกษาของ Ingegnoli F และคณะในผู้ป่วย active RA ภายหลังการให้ยา infliximab เป็นเวลา 14 สัปดาห์ พบว่านอกจากระดับของ disease activity score (DAS-28), ESR, CRP ที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญแล้วระดับของ coagulations biomarkers ได้แก่ prothrombin fragment 1+ 2 และ D-dimer ที่สูง

กว่ากลุ่มควบคุมในช่วงก่อนการรักษาสามารถลดลงทั้งในระยะสั้น(ภายในเวลา 1 ชั่วโมง) และระยะยาว(ภายในเวลา 14 สัปดาห์) แสดงถึงการควบคุมภาวะการอักเสบในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์สามารถลดระดับ prothrombotic biomarkers ได้และอาจมีผลช่วยลด CVD risk⁷¹

:: การใช้ยากลุ่ม Statins

ยากลุ่มที่ยับยั้ง 3-hydroxy-3methylglutaryl coenzyme A reductase หรือ Statins นอกจากจะยับยั้งการสร้างคลอเลสเทอรอลแล้วยังมีคุณสมบัติต่อต้านการอักเสบ, immunomodulatory effects โดยยับยั้ง expression ของ MHC class II antigens และ MHC-II-mediated T cell activation รวมถึงยับยั้ง leukocyte-endothelial cell interactions, ลดการสร้าง pro-inflammatory cytokines (IL-6, interferon, TNF-alpha) และ metalloproteinase, ลด T cell proliferation การศึกษา Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA) แบบ double-blind, randomized, placebo controlled ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จำนวน 116 รายพบว่าการให้ atorvastatin ขนาด 40 mg นาน 6 เดือนสามารถลดระดับ disease activity score, CRP, ESR, fibrinogen และ interleukin-6 อย่างมีนัยสำคัญ ผลการศึกษานี้หลายแห่งสนับสนุนเช่นกันว่าสามารถลดระดับของ inflammatory markers, จำนวนข้อบวมอักเสบและ disease activity ดังนั้นยากลุ่ม Statins อาจมีบทบาทในอนาคตเป็นการรักษาเสริมใหม่ (Novel add-on therapy) ในอนาคตที่สำคัญ⁷²

ผลต่อการทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียลพบว่าการให้ยา simvastatin ขนาด 40 mg ต่อวัน เป็นเวลา 4 สัปดาห์ นอกจากสามารถลดระดับไขมันแล้ว ยังสามารถตรวจวัด FMD ที่ดีขึ้นร่วมกับระดับ markers ของ oxidative stress, CRP และ TNF-alpha ที่ลดลง และการใช้ atorvastatin ขนาด 20 mg ต่อวันนาน 12 สัปดาห์สามารถลด arterial stiffness ได้อย่างมีนัยสำคัญโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มี active disease การศึกษา randomized double-blind crossover ในผู้ป่วยรูมาตอยด์ที่ใช้ยา DMARDs เดิมยกเว้นกลุ่มคอรัทีโคสเตียรอยด์พบว่าการให้ยา simvastatin ขนาด 20 mg ต่อวัน และ/หรือ ezetimibe ขนาด 10 mg ต่อวัน เป็นเวลา 6 สัปดาห์สามารถลดระดับของ ESR, CRP, disease activity score, arterial stiffness อย่างมีนัยสำคัญ (all $P < 0.006$)⁷³ แสดงถึงยาลดไขมันกลุ่ม Statins มีผลลดการอักเสบและทำให้การทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียลและหลอดเลือดดีขึ้นโดยไม่ขึ้นกับคุณสมบัติในการลดระดับไขมันในเลือด และสนับสนุนถึงบทบาทของการใช้ยากลุ่มนี้ในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ อย่างไรก็ตามต้องการยืนยันจากการศึกษาทางคลินิกในอนาคตของยากลุ่ม Statins ต่อการลดอุบัติการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือดรวมถึงโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ต่อไป

:: ยากลุ่ม nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

มีความวิตกกังวลว่าการใช้ยา NSAIDs ทั้งกลุ่ม COX-1 และ COX-2 อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายจากการศึกษา population-based case-control study ทั้งนี้รวม ถึงผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ด้วย แต่มีรายงานที่ติดตามการใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ในผู้ป่วย inflammatory polyarthritis จำนวน 923 รายพบว่าการใช้ยา NSAIDs ที่ baseline สัมพันธ์กับการลดลงของ all cause mortality (OR 0.62 adj.; 95% CI 0.45 - 0.84) และ CVD

mortality (OR 0.54 adj.; 95% CI 0.34 - 0.84) และการใช้ยา NSAIDs เป็นระยะไม่ทำให้อัตราการตายจาก CVD และ all cause เพิ่มขึ้น⁷⁴ การศึกษาแบบ case-control ในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์และผู้ป่วยสกลัพบว่าภายหลังการหยุดยา NSAIDs จะมีโอกาสเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายเพิ่มขึ้น แสดงว่ายาอาจมีบทบาทในการลดความเสี่ยงต่อการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจ ดังนั้นการหยุดยาจะทันหันในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวจึงควรหลีกเลี่ยง และมักพบว่าผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ได้รับยาแอสไพรินเพื่อป้องกันภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันน้อยกว่าที่ควรจะเป็นทั้งที่มีความเสี่ยงสูง

:: ยากลุ่ม *angiotensin-converting enzyme inhibitors*

การศึกษาแบบ randomized, double-blind, crossover study โดยใช้ยา ramipril ขนาด 10 mg ต่อวันเป็นเวลา 8 สัปดาห์ในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์จำนวน 11 ราย พบว่าสามารถตรวจพบการทำงานของหลอดเลือดและเอนโดทีเลียลที่เสื่อมดีขึ้นจากการวัด flow-mediated vasodilatation เปรียบเทียบกับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ และสัมพันธ์กับระดับ TNF-alpha ในทางตรงข้าม⁷⁵ แสดงถึงว่ายากลุ่มนี้อาจมีบทบาทสำหรับใช้ป้องกันโรคหลอดเลือดและหัวใจได้ในอนาคต

แนวทางการดูแลรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ทางคลินิก

ตารางที่ 4 ข้อเสนอแนะและแนวทางการดูแลรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ทางคลินิก⁷⁶

	Level of evidence	Strength of the Recommendation	Agreement among experts (%yes)
1. ผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ถือว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดและหัวใจซึ่งมี morbidity และ mortality สูง	2b/3	B	88.7
2. โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ถือเป็น ปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดและหัวใจชนิด independent โดยภาวะอักเสบที่เกิดขึ้นเป็นเวลานานถือเป็นปัจจัยเสี่ยงเพิ่มเติม	2b/3	B	79.7
3. ประเมินปัจจัยเสี่ยงโรคหลอดเลือดและหัวใจอื่น ถ้าปัจจัยใดสามารถเปลี่ยนแปลงได้ควรได้รับการแก้ไข	4	D	96.0
4. ผู้ที่ได้รับยากอร์ติโคสเตียรอยด์ให้ใช้ขนาดต่ำที่สุดเพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจ	4	D	95.9
5. ยา methotrexate อาจช่วยป้องกันการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดและหัวใจในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์	2b/3	B	74.6
6. ยาคาน TNF- α มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีหัวใจวายรุนแรง แต่ไม่ทำให้ผู้ป่วยที่มีหัวใจวายปานกลางแย่ลงและอาจช่วยป้องกันได้	2b/3	B	75.4
7. ควรติดตามระดับ LDL-cholesterol โดยถือเป็นปัจจัยเสี่ยงโรคหลอดเลือดและหัวใจ	4	D	74.2
8. การใช้ยากลุ่ม statin พิจารณาให้กรณีที่มีระดับคอเรสเตอรอลสูงอยู่หลังจากได้รับการควบคุมอาหารที่เหมาะสมแล้ว	2b/3	B	69.1
9. ไม่มีข้อบ่งชี้ในการให้ aspirin กรณี primary prevention แต่สามารถใช้ได้ใน secondary prevention สำหรับ NSAIDS อาจลด	2b/3	C	87.5

ได้มีการจัดทำ clinical practice guidelines เรื่อง Cardiovascular risk and rheumatoid arthritis มาจากการประชุมกันโดยอายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่มที่ประเทศฝรั่งเศสในปี 2005⁷⁶ โดยอาศัยจากหลักฐานการศึกษาและความเห็นของผู้เชี่ยวชาญต่างๆ สรุปได้คำแนะนำทั้งหมด 9 ข้อ ดังตารางที่ 4

สรุป

กลไกในการเกิด accelerated atherosclerosis ในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์มีความสลับซับซ้อนและมีหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้อง ผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนและเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดและหัวใจ รวมถึงอุบัติการณ์เกิด silent ischemia, กล้ามเนื้อหัวใจตายที่ เกิดขึ้นเร็ว และการเสียชีวิตเฉียบพลันที่สูงขึ้น ดังนั้นการป้องกันและรักษาปัจจัยเสี่ยงอย่างเข้มงวดทั้ง traditional และ non traditional risk factors จึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง ทั้งนี้รวมถึงการควบคุมภาวะการอักเสบ, ความผิดปกติของภูมิคุ้มกัน และการเปลี่ยนแปลงทางเมตาบอลิกที่พบในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เป็นแนวทางที่สรุปดังตารางที่ 5 แม้ว่าแนวทางบางประการจะยังไม่มียield การศึกษาชัดเจนที่ยืนยันถึง ประโยชน์ของการลดอุบัติการณ์เกิดภาวะแทรกซ้อนและอัตราการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดและหัวใจในขณะนี้ การศึกษาในอนาคตที่เป็น prospective controlled trials จึงมีความจำเป็นรวมถึง การศึกษาบทบาทของยากกลุ่ม biological agents ในการป้องกันโรคหลอดเลือดและหัวใจ และ บทบาทของการสร้างหลอดเลือดที่ผิดปกติในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์

ตารางที่ 5 แนวทางป้องกันสำหรับปัจจัยเสี่ยงทั้ง traditional และ nontraditional risk factors²

ปัจจัยเสี่ยง	แนวทางป้องกัน
ความดันโลหิตสูง	ตรวจวัดเป็นระยะ , ยาลดความดันโลหิต, ลดการใช้ NSAIDs และ corticosteroids
การสูบบุหรี่	ให้คำปรึกษา, ใช้นicotine patches or gum, bupropion
ไขมันในเลือดผิดปกติ	DMARDs, biologicals, statins, จำกัดการใช้ corticosteroids, diet/exercise
ภาวะการอักเสบ	DMARDs, biologicals, NSAIDs, low dose aspirin, statins
ภาวะดี้อินซูลิน	DMARDs, biologicals
Hyperhomocysteinemia	ให้ folic acid เสริมรวมกับการให้ยา methotrexate/sulfasalazine use
Prothrombotic risk	Low dose aspirin, พิจารณาการใช้ยา anticoagulant
Abnormal vasculogenesis	Statins, anti-TNF agents

เอกสารอ้างอิง

- Gazi I, Boumpas D, Mikhailidas D et al. Clustering of cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis : the rational for using statins. Clin Exp Rheum 2007; 25:102-11.
- Kaplan M. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol 2006;18:289-297.
- Van Halm V, Peters M, Voskuyl A et al. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease, a cross sectional study. The CARRE Investigation. Ann Rheum Dis 2008 Aug 12.
- Snow MH, Mikulus TR. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease: the role of systemic inflammation and evolving strategies of prevention. Curr Opin Rheumatol 2005;17:234-241.

5. Chung C, Oeser A, Raggi P et al. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthritis Rheum* 2005;52:3045-53.
6. Kao AH, Krishnawami S, Cunningham A et al. Subclinical coronary artery calcification and relationship to disease duration in woman with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35(1):61-9.
7. Avalos I, Chung CP, Oeser A et al. Increased augmentation index in rheumatoid arthritis and its relationship to coronary artery atherosclerosis. *J Rheumatol* 2007;34(12):2388-93.
8. Jonsson SW, Backman C, Johnson O et al. Increased prevalence of atherosclerosis in patients with medium term rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001 Dec; 28 (12): 2597-602.
9. Wallberg-Jonsson S, Ohman M, Rantapaa-Dahiqvist S. Which factors are related to the presence of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Scan J Rheumatol* 2004; 33(6): 373-9.
10. Hannawi S, Haluska B, Marwick TH et al. Atherosclerotic disease is increased in recent-onset rheumatoid arthritis: a critical role for inflammation. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(6):R116.
11. Gonzalez A, Maradit-Kremers H, Crowson C et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non- rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis* 2008; 67 :64-69.
12. Solomon D, Curhan G, Rimm E et al. Cardiovascular risk factors in women with or without rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50 :3444-3449.
13. Szekanecz Z, Kerekes G, Der H et al. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1108:349-358.
14. Steiner G, Urowitz M. Lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis: mechanisms and the impact of treatment. doi:10.1016/J.semarthrit.2008.01.015.
15. Sattar N, McCarey D, Capell H et al. Explaining how "high-grade" inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 108: 2957-63.
16. De Pablo P, Dietrich T, Karison EW. Antioxidants and other novel cardiovascular risk factors in subjects with rheumatoid arthritis in a large population sample. *Arthritis Rheum* 2007 Aug 15;57(6):953-62.
17. Sattar N, McInnes I. Vascular comorbidity in rheumatoid arthritis: potential mechanisms and solutions. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17:286-92.
18. Kerekes G, Szekanecz Z, Der H et al. Endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a multiparametric analysis using imaging techniques and laboratory markers of inflammation and autoimmunity. *J Rheumatol* 2008 ; 35: 398-406.
19. Hansel S, Lassig G, Pistrosch F et al. Endothelial dysfunction in young patients with long-term rheumatoid arthritis and low disease activity. *Atherosclerosis* 2003; 170: 177-80.
20. Vaudo G, Marchesi S, Gerli R et al. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann Rheum Dis* 2004; 36: 31-35.
21. Bergholm R, Leirisalo-Repo M, Vehkavaara S et al. Impaired responsiveness to NO in newly diagnosed patients with rheumatoid arthritis. *Atherosclero Thromb Vasc Biol* 2002; 22 : 1637-41.
22. Pedersen L, Nordin H, Svensson B et al. Microalbuminuria in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995;54 :189-192.
23. Dessein P, Joffe B, Singh S. Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005; 7(3): 634-43.
24. Wallberg-Jonsson S, Caidahl K, Klintland N et al. Increased arterial stiffness and indication of endothelial dysfunction in long-standing rheumatoid arthritis. *Scan J Rheumatol* 2008; 37:1-5.
25. Dessein P, Joffe B. Suppression of circulating interleukin-6 concentrations is associated with decreased endothelial activation rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24 : 161-7.
26. Grisar J, Aletaha D, Steiner CW, et al. Depletion of endothelial progenitor cells in peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2005; 111:204-211.
27. Herbrig K, Haensel S, Oelschlaegel U, et al. Endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis is associated with a reduced number and impaired function of endothelial progenitor cells. *Ann Rheum Dis* 2005.
28. Ablin JN, Boguslavski V, Aloush V et al. Infliximab increases levels of circulating endothelial progenitor cells (EPCs) and improved their functional properties in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: S581.
29. Jacobsson L, Turesson C, Hanson R et al. Joint swelling as a predictor of death from cardiovascular disease in a population study of Pima Indians. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1170-6.
30. Gonzalez-Juantey C, Llorca J, Testa A et al. Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 407-13.
31. Maradit-Kremers H, Nicolo P, Crowson C et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis. A population-based study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 72-32.
32. Heliovaara M, Aho K, Knet P et al. Rheumatoid factors , chronic arthritis and mortality. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 811-4.
33. Chiang E, Bagley P, Selhub J et al. Abnormal vitamin B6 status is associated with severity of symptoms in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2003; 114: 283-7.
34. Lazzarini P, Capecchi P, Bisogno S et al. Reduction in plasma homocysteine level in patients with rheumatoid arthritis given pulsed glucocorticoid treatment. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 694-5.

35. McEntegart A, Capell H, Creran D et al. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40:640-4.
36. Daza L, Aguirre M, Jimenez M et al. Common carotid intima-media thickness and von Willibrand factor serum levels in rheumatoid arthritis female patients without cardiovascular risk factors. *Clin Rheumatol* 2007 Apr;26 (4) :533-7.
37. Milovanovic M, Nilsson E, Jaremo P et al. Relationships between platelets and inflammatory markers in rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta* 2004; 343: 237-40.
38. Kniff-Dutmer E, Korts J, Nieuwland R et al. Elevated levels of platelet microparticles are associated with disease activity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1498-503.
39. Boers M, Nurmohamed M, Doleman C et al. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum dis* 2003; 62: 842-5.
40. Raynauld J: Cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis: how harmful are corticosteroids? *J Rheumatol* 1997; 24: 415-6.
41. Del Rincon J, O'leary D, Haas R et al. Effects of glucocorticoids on the arteries in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50 : 3813-22.
42. Davis JM, Maradit Kremers H, Crowson CS et al. Glucocorticoids and cardiovascular events in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2007 Mar;56(3):820-30.
43. Landewe R, Van den borne beem, Breedveld F et al. Methotrexate effects in patients with rheumatoid arthritis with cardiovascular comorbidity. *Lancet* 2000; 355: 1616-7.
44. Choi H, Hernan M, Seeger J et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002 ;359 : 1173-7.
45. Krause D, Schleusser B, Herboren G et al. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43: 14-21.
46. Irace C, Mancuso G, Fiaschi E et al. Effect of anti-TNF therapy on arterial diameter and wall shear stress and HDL cholesterol. *Atherosclerosis* 2004; 177: 113-8.
47. Jacobsson L, 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 severe rheumatoid arthritis. *J rheumatol* 2005 ; 32: 1213-8.
48. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Garcia-Porrúa C et al. Effects of anti-tumor necrosis factor therapy on the progression of subclinical atherosclerosis in severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 150-3.
49. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Miranda-Filloo JA et al. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2006 ; 60 : 673-77.
50. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J et al. Rheumatoid arthritis: A disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:8-17.
51. Van leuvan S, Franssen, Kastelein J et al. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis. *Rheumatology (oxford)* 2008;47:3-7.
52. Panoulas V, Metsios G, Pace A et al. Hypertension in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* Sep 2008 : 47(9);1286-98.
53. Panoulas V, Douglas KM, Milinos HJ et al. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (oxford)* 2007Sep;46(9):1477-82.
54. Panoulas V, Douglas KM, Milinos HJ et al. Serum uric acid is independently associated with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *J Hum Hypertens* 2008Mar;22(3):177-82.
55. Panoulas V, Douglas KM, Stavropoulos-Kalinoglou A et al. Long-term exposure to medium-dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxfors)* 2008 Jan; 47(1) : 72-5.
56. Nicola P, Crowson C, Maradit-kramers H et al. Contribution of congestive heart failure and ischemic heart disease to excess mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54 : 66-67.
57. Crowson C, Nicola P, Maradit-kramers H et al. How much of the increased incidence of heart failure in rheumatoid arthritis is attributable to traditional cardiovascular risk factors and ischemic heart disease? *Arthritis Rheum* 2006; 54:66-67.
58. Nicola P, Maradit-kramers H, Roger V et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis. A population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 412-420.
59. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2148-59
60. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Shoenfeld Y et al. TNF- α , rheumatoid arthritis, and heart failure: a rheumatological dilemma. *Autoimmunity Reviews* 4 (2005) 153-161.
61. Danila M, Patkar N, Curtis J et al. Biologics and heart failure in rheumatoid arthritis: are we any wiser ? *Curr Opin Rheumatol* 2008;20 : 327-333.
62. Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis : rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med.*2004 Mar1;116(5):305-11.
63. Listing J, Strangfeld A, Kewok J et al. Does tumor necrosis factor alpha inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.*2008 Mar;58(3):677-77.
64. Georgiadiasis AN, Voulgari PV, Argyropoulou MI et al. Early treatment reduces the cardiovascular risk factors in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients. *Semin Arthritis Rheum* 2008 Aug; 38(1):13-9.
65. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther* 2008 Mar 6;10(2):R30.

-
66. Maki-Petaja KM, Hall FC, Booth AD et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Circulation* 2006 Sep 12;114(11):1185-92.
 67. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Tumor necrosis factor antagonists improve activity but not arterial stiffness in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005 Nov;44(11):1428-32.
 68. Cardillo C, Schinzari F, Mores N et al. Intravascular tumor necrosis factor alpha blockade reverses endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther* 2006 Sep;80(3):275-81.
 69. Gonzalez-Juantey C, Testa A, Garcia-Castelo A et al. 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 Jun 15;46(3):447-50.
 70. Bosello S, Santoliquido A, Zoli A et al. TNF-alpha blockade induces a reversible but transient effect on endothelial dysfunction in patients with long-standing severe rheumatoid. *Clin Rheumatol* 2008 Jul;27(7):833-9.
 71. Ingegnoli F, Fantini F, Favilli E et al. Inflammatory and prothrombotic biomarkers in patients with rheumatoid arthritis: Effects of tumor necrosis factor- α blockade. *J Autoimmun* 31 (2008) 175-179.
 72. Paraskevas KI. Statin treatment for rheumatoid arthritis: a promising novel indication. *Clin Rheumatol* 2008 (27):281-287.
 73. Maki-Petaja KM, Booth AD, Hall FC et al. Ezetimibe and simvastatin reduce inflammation, disease activity, and aortic stiffness and improve endothelial function in rheumatoid arthritis. *J Am Coll Cardiol* 2007 Aug 28;50(9):852-8.
 74. Goodson NJ, Brookhart MA, Symmons DP et al. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug use does not appear to be associated with increased cardiovascular mortality in patients with inflammatory polyarthritis: Results from a primary care based inception cohort of patients. *Ann Rheum Dis*. 2009 Mar;68(3):367-72.
 75. Flammer AJ, Sudano I, Hermann F et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition improves vascular function in rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2008 Apr 29;117(17):2262-9.
 76. Pham T, Gosse 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: 379-387.
-

คณะกรรมการอำนวยการสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย วาระปี พ.ศ. 2551-2553

แพทย์หญิงรัตนาดี ณ นคร	นายกสมาคมฯ
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครธนบดี	นายกกรรมการ
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนาจพงษ์	อุปนายกบริหาร
นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ	อุปนายกวิชาการ
นายแพทย์พุทธิรัตน์ ลีวเฉลิมวงศ์	เหรัญญิก
แพทย์หญิงเอมวาลี อารมย์ดี	เลขาธิการ
แพทย์หญิงมนาธิป ไอศิริ	กรรมการกลาง
นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์	กรรมการกลาง
นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงจิรภัทร วงศ์ชินศรี	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงนันทนา กลิตานนท์	กรรมการกลาง

ที่ปรึกษา

รองศาสตราจารย์นายแพทย์มงคล วัฒนสุข
ศาสตราจารย์กิตติคุณนายแพทย์อุทิศ ตีสัมโชค
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงเล็ก ปรีวิสุทธิ
นายแพทย์สุรวุฒิ ปรีชานนท์
นายแพทย์อุตม วิเศษภูสุนทร
พลตรีรองศาสตราจารย์แพทย์หญิงพรชิตา ชัยอำนาจ
รองศาสตราจารย์นายแพทย์รัฐเดวีย์ 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
แพทย์หญิงรัตนาดี ณ นคร	อนุกรรมการ
นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงมนาธิป ไอศิริ	อนุกรรมการ
นายแพทย์ศิริภพ สุวรรณโรจน์	อนุกรรมการ
นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์	อนุกรรมการ
นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงพันธุ์จิ่ง หาญวิวัฒนกุล	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงนันทนา กลิตานนท์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงบุญจิ่งจริง ศิริไพฑูรย์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนาจพงษ์	อนุกรรมการและเลขานุการ
นายแพทย์อุทิศ ตีสัมโชค	ที่ปรึกษา
แพทย์หญิงเล็ก ปรีวิสุทธิ	ที่ปรึกษา
นายแพทย์สุรวุฒิ ปรีชานนท์	ที่ปรึกษา
แพทย์หญิงพรชิตา ชัยอำนาจ	ที่ปรึกษา
นายแพทย์รัฐเดวีย์ ตุมราควิน	ที่ปรึกษา
นายแพทย์เอนก ไสวเสวี	ที่ปรึกษา

คณะอนุกรรมการฝ่ายวิชาการ

นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครธนบดี
นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนาจพงษ์
แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ
แพทย์หญิงมนาธิป ไอศิริ
นายแพทย์ศิริภพ สุวรรณโรจน์
นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์
นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน
แพทย์หญิงเอมวาลี อารมย์ดี
แพทย์หญิงพันธุ์จิ่ง หาญวิวัฒนกุล
แพทย์หญิงนันทนา กลิตานนท์
นายแพทย์พรชัย เตชานวงศ์
แพทย์หญิงสิริพร มานวรงค์ชัย
แพทย์หญิงบุญจิ่งจริง ศิริไพฑูรย์
แพทย์หญิงประพิศ เทพอารักษ์กุล
แพทย์หญิงจิรภัทร วงศ์ชินศรี

คณะอนุกรรมการวิจัย

นายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานวงศ์
แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ
แพทย์หญิงสุชีลา จันทรวินยานุชิต
นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตน์วงศ์
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครธนบดี
นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู
แพทย์หญิงรัตนาดี ณ นคร
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนาจพงษ์
แพทย์หญิงมนาธิป ไอศิริ
นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน
แพทย์หญิงบุญจิ่งจริง ศิริไพฑูรย์
แพทย์หญิงกาญจนา จันทรสุน