

วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้ความรู้ทางด้านโรคข้อและรูมาติสซั่มแก่สมาชิก รวมทั้งผู้ที่สนใจทั่วไป
2. เพื่อเผยแพร่ข่าวสารและการดำเนินงานของสมาคมฯ
3. เพื่อเป็นสื่อกลางในการแสดงและแลกเปลี่ยนความคิดเห็น ระหว่างสมาชิก

คณะกรรมการ

นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครนบดี
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์
แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์
นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์

สำนักงาน

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

พิมพ์ที่ บริษัท ชิต์พรีนธ์ จำกัด

15/125 ถนนนวลจันทร์ แขวงคลองกุ่ม เขตบึงกุ่ม กรุงเทพฯ 10240

| สารบัญ |

| | |
|--|-----|
| บรรณานุกรม | iii |
| Viral Arthritis | 1 |
| ภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง (Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Sclerosis) | 15 |

**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 11111

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 |

สวัสดีปีใหม่ 2553

ขออำนาจคุณพระศรีรัตนตรัยและสิ่งศักดิ์สิทธิ์ในสากลโลก จงดลบันดาลให้ประชาชนชาวไทยมีสุขภาพสมบูรณ์แข็งแรง อยู่เย็นเป็นสุขตลอดไปด้วยเทอญ

วารสารโรคข้อและรูมาติสซั่มฉบับนี้ มีบทความที่น่าสนใจ ได้แก่ Viral Arthritis โดย นายแพทย์บดินทร์ บุตรธรรม และ Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Sclerosis โดย แพทย์หญิงศุภวรรณ ภูทองไชย

สำหรับวารสารฉบับถัดไป เช่นเคย ทางคณะบรรณาธิการจะพยายามคัดสรรให้มีเนื้อหาบทความที่น่าสนใจ ทันสมัย และมีประโยชน์กับการประกอบวิชาชีพแพทย์มานำเสนอให้แก่สมาชิกและแพทย์ที่สนใจต่อไป

นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ



Rheumatology for the Non-Rheumatologist

ประจำปี 2550 – 2552

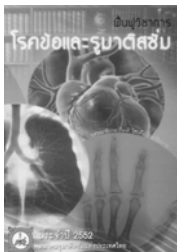
ราคาเล่มละ 300.00 บาท

ตำราโรคข้อ ฉบับปรับปรุงใหม่ พิมพ์ครั้งที่ 2

:: หน้า 1,438 :: หน้าภาพสี 22 หน้า

:: 75 บทความ :: ปกแข็ง เย็บกึ่ง

1 ชุด มี 2 เล่ม (เล่ม 1 และ 2) ราคาชุดละ 900.00 บาท



พื้นฐานวิชาการโรคข้อและรูมาติสซั่ม ประจำปี 2552

ราคา 150.00 บาท

โรคข้อและรูมาติสซั่มสำหรับบุคลากรทางการแพทย์และประชาชน

พิมพ์สี่สีทั้งเล่มพร้อมภาพถ่ายคมชัด ราคาเล่มละ 300.00 บาท

เล่ม 1 เกี่ยวกับโรคข้อเสื่อม โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคเก๊าท์ และภาวะกรดยูริกสูง โรคลูปัส โรคเนื้อเยื่ออ่อนและรูมาติกเฉพาะที่ ยารักษาโรครูมาติก การออกกำลังกายสำหรับผู้ป่วยโรครูมาติสซั่ม และการใช้ข้ออย่างเหมาะสมในผู้ป่วยโรคข้อ



เล่ม 2 เกี่ยวกับการตรวจวินิจฉัยในระบบข้อและกล้ามเนื้อ โรคข้ออักเสบติดเชื้อแบคทีเรีย โรคข้ออักเสบสะเท็ดเงิน โรคไรเตอร์และโรคข้ออักเสบรีแอคทีฟ กลุ่มโรคข้อและกระดูกสันหลังอักเสบและโรคกระดูกสันหลังอักเสบตืด โรคผิวหนังแข็ง โรคกระดูกพรุน การตรวจวินิจฉัย การดูแล และการส่งต่อผู้ป่วยที่มาด้วยอาการปวดหลัง โรคเนื้อเยื่ออ่อนและรูมาติกเฉพาะที่ กลุ่มโรคกล้ามเนื้ออักเสบ การดูแลผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

ทุกเล่มทุกบทเขียนโดย คณาจารย์แพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์โรคข้อและรูมาติสซั่ม

สั่งซื้อจำนวนมากมีราคาพิเศษ ท่านที่ต้องการสั่งซื้อกรุณาแจ้งชื่อหนังสือ พร้อมส่ง

- ธนาคารดี สั่งจ่าย สมามครูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย ป.ณ. เพชรบุรีตัดใหม่ 10311
- โอนเงิน บัญชีธนาคารอาคารสงเคราะห์ สำนักงานใหญ่ เลขที่บัญชี 001-13-013887-3 ชื่อบัญชี สมามครูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย (ตั้งแต่ 1,000.00 บาทขึ้นไป)

Viral Arthritis

บดินทร์ บุตรธรรม *

สุชีลา จันทรวีทยานุชิต **

Introduction

เชื้อไวรัสทำให้เกิดอาการข้ออักเสบได้ทั้งจากการเป็นสาเหตุโดยตรง หรืออาจมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดโรค เช่น โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ อาการทางคลินิกของ viral arthritis มีลักษณะจำเพาะคือ Self-limiting, transient arthropathy, ระยะเวลาการดำเนินโรคเป็นสัปดาห์ ลักษณะข้อที่มีอาการมักเป็นแบบ polyarthropathy มักพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชายและเด็ก ไวรัสที่เป็นสาเหตุมีหลายชนิดหลายสายพันธุ์ โดยทั่วไป arthritis ที่เกิดจากเชื้อไวรัส มักไม่ก่อให้เกิดความพิการถาวรกับข้อที่อักเสบ

Pathogenesis ของ Viral arthritis

Viral arthritis อาจเกิดจากกลไกการเกิดโรคเพียงหนึ่งเดียวหรือหลายกลไกร่วมกัน โดยมี pathogenic mechanism ดังนี้

1. Viral infection เป็น target ของ cell ในระบบ innate immunity

Monocyte ที่ติดเชื้อไวรัสหลั่ง proinflammatory cytokines เช่น interleukin 6 (IL-6) และ tumour necrotic factor α (TNF α)¹ ซึ่ง cytokine ทั้ง 2 นี้เป็น cytokines หลักของการเกิดและดำเนินโรค rheumatoid arthritis^{2,3} นอกจากนี้Cytomegalovirus (CMV) และ Human immunodeficiency virus (HIV) ยังทำให้ antigen-presenting function เสียและกระตุ้น adaptive immune response⁴ ได้อีกด้วย

2. Viral infection เป็น target ของ cell ในระบบ adaptive immunity

Cell ในระบบ adaptive immunity ที่ติดเชื้อไวรัสถูกรบกวนและทำให้เกิด immunological response เช่น HIV ทำให้ T Helper cell บกพร่อง Epstein-Barr virus (EBV) ทำให้เกิด polyclonal activation ของ B cell และสร้าง autoantibody เช่น Rheumatoid factor (RF)⁵

* พ.บ. เฟลโลว์ หน่วยโรคภูมิแพ้ อิมมูโนวิทยาและโรคข้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามารินทร์

** พ.บ. ศาสตราจารย์ หน่วยโรคภูมิแพ้ อิมมูโนวิทยาและโรคข้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามารินทร์

3. Viral infection กระตุ้นการสร้าง autoantibody

เชื้อ virus มี molecular mimicry กับ self structure ทำให้เกิด cross reaction สร้าง IgG antibody ต่อ self structure ได้ เช่น EBV capsid antigen สามารถ cross react กับ human IgG antibody⁶ โดย EBV-encoded EBNA-1 protein สามารถ cross react กับ denatured collagen และ keratin⁷, 62-kDa synovial protein⁸ และ lupus-associated autoantigen^{9,10} นอกจากนี้การศึกษา in vivo พบว่า EBNA 1 สามารถมี cross-react ทำให้เกิดการสร้าง flaggrin-derived cyclic citrullinated peptide (CCP)¹¹ Human parvovirus B19 สามารถกระตุ้นให้สร้าง autoantibody ต่อ self structure ได้หลายชนิด ตารางที่ 1 แสดงไวรัสที่ทำให้เกิด Autoantibody¹²

ตารางที่ 1 Autoantibodies detected in viral infections

| | RF | ANA | Anti-DNA | ANCA | Anti-PL | Anti-CL | Anti-M | Anti-Sm | Anti-Collagen | CG | Anti-CCP |
|----------------|----|-----|----------|------|---------|---------|--------|---------|---------------|----|----------|
| Parvovirus B19 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | | |
| Alphaviruses | + | + | | | | | | | | | |
| Rubella | + | | | | | + | | | | | |
| EBV | + | | + | | + | | | | + | | + |
| HCV | + | + | | | | | | | | + | |
| HBV | + | + | | | | | | | | + | |
| HTLV-1 | + | + | | | | | | | | + | |
| HIV | | + | | | | + | | | | + | |

RF, rheumatoid factor; ANA, antinuclear antibody; ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibody; PL, phospholipids; CL, cardiolipin; M, mitochondrial; SM, smooth muscle; CG, cryoglobulins; CCP, cyclic citrullinated peptide; EBC, Epstein-Barr virus; HCV, hepatitis C virus; HBV, hepatitis B virus; HTLV-1, human T-lymphotropic virus type I; HIV, human immunodeficiency virus.

4. Viral infection กระตุ้น T-cell mediated autoimmunity

เชื้อ virus ทำให้เกิด Autoimmunity ด้วยการกระตุ้น T cell โดยผ่าน major histocompatibility complex (MHC) โดยที่ virus มี molecular mimicry กับ HLA-DR allele¹³

antiviral T cell สามารถหลั่ง interferon γ (IFN γ) ทำให้เพิ่มการ express ของ MHC molecule^{14,15} กระตุ้น intracellular enzyme ที่เกี่ยวข้องกับ antigen presentation¹⁶ และเพิ่ม costimulatory activity ของ antigen-presenting cell¹⁷ เชื้อ virus สามารถกระตุ้นให้ hidden (cryptic) self epitope เกิด presentation เพิ่มขึ้น^{18,19} นอกจากนี้ autoantibody ที่สร้างขึ้นจากการกระตุ้นโดยการติดเชื้อไวรัสยังเพิ่มการ presentation ของ cryptic epitopes ต่อ autoreactive T-cell

EBV สามารถทำให้เกิด cross-reactive CD4+ และ CD8+ T-cell ใน chronic arthritis EBV มี protein gp 110 ซึ่งมี homologous sequence กับ shared epitope ใน HLADR4 คือมีลำดับ amino acid คือ QKRAA ซึ่ง shared epitope ดังกล่าวมีความสัมพันธ์กับ RA^{20,21} นอกจากนี้ EBV ยังมี cross-react กับ HLA molecules ใน cytotoxic (CD8+) T cell ซึ่งสัมพันธ์กับโรค juvenile idiopathic arthritis (JIA)²²

5. Direct influence ของไวรัสใน joint tissue

เชื้อ EBV, human T-lymphotropic virus type I (HTLV-1), rubella virus และ Ross river virus ซึ่งเป็น arthritogenic alphavirus สามารถ infect synovial cell โดยตรง ใน murine

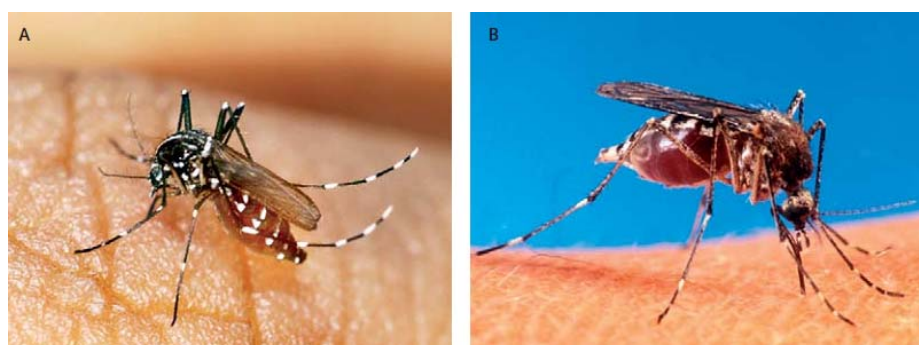
model alphavirus ยังกระตุ้น transcription ของ RNA virus ใน connective tissue รอบๆ ข้อได้²³ โดยจะมีการ transcript Double-stranded RNA (Ds-RNA) ซึ่ง Ds-RNA ทำให้มีการหลั่ง type I IFN²⁴ นอกจากนี้ Proteins ของ Parvovirus สามารถกระตุ้นให้เกิด immune complexes ในข้อ และทำให้เกิด inflammation ได้^{25, 26}

:: **Alphavirus**

ไวรัสที่สามารถติดต่อโดยมี Arthropod เป็นพาหะเรียกว่า Arboviruses โดยไวรัสกลุ่มนี้มีมากกว่า 500 ชนิด กลุ่มที่มีปัญหาทาง Rheumatology คือ genus Alphavirus ซึ่งอยู่ใน Tagarividae family ส่วนใหญ่ติดต่อสู่สัตว์มีกระดูกสันหลังโดยยุงเป็นพาหะ^{27, 28} ซึ่ง ตัวที่สร้างปัญหาเรื่องข้ออักเสบในประเทศไทยขณะนี้ก็คือ Chikungunya ตารางที่ 2 แสดง arthritogenic alphavirus ที่สำคัญ โดยแสดงถิ่นระบาด และชนิดของยุงที่เป็นพาหะ²⁹

ตารางที่ 2 Alphaviruses associated to arthritic disease, main geographical areas of their occurrence and vector

| Arthritic alphavirus | Geographic distribution | Vector |
|--|--|---|
| Barmah Forest | Australia | <i>Oshlerotatus captorhynchus</i> |
| O'Nyong-Nyong | Africa | <i>Anopheles funestus</i> <i>A. gambiae</i> |
| Mayaro fever | South America | Hemagogus mosquitoes |
| Igbo-Ora | Africa (Ivory Coast) | <i>Anopheles funestus</i> <i>Anophele. gambiae</i> |
| Sindbis | Africa, Australia, Europe, Asia | Colex mosquitoes |
| Sindbis-like viruses Ockelbo Karelian fever Pogosta | Sweden, Norway Russian Karelia Finland | Culex mosquitoes |
| Chikungunya | Africa, India, south-east Asia, Italy | <i>Ades aegypti</i> <i>Ades albopictus</i> |



รูปที่ 1 ยุงลาย พาหะ ของ Chikungunya virus รูป A ยุง *Ades albopictus* รูป B ยุง *Ades aegypti*
(ภาพจาก Gilles Pialoux, Bernard-Alex Gauzere, stephane Jaureguiberry, Michel Strobel. Chikungunya, an epidemic arbovirolosis. Lancet Infect Dis 2007; 7: 319-27.)

:: Clinical Manifestation ของ alphavirus

Alphavirus infection มีลักษณะทางคลินิกตั้งแต่ไม่มีอาการจนถึงมีอาการที่รุนแรง อัตราการเกิดโรคเท่ากันทั้ง 2 เพศ พบทุกกลุ่มอายุ^{30,31,32} ระยะฟักตัว 2 ถึง 10 วัน อาการไข้มักเป็นอย่างรวดเร็วในระยะแรก โดยมี typical symptoms คือไข้, ปวดกล้ามเนื้อ, malaise, ปวดศีรษะ, คลื่นไส้, retro-orbital pain ไวรัส Chikungunya, O’NyongNyong และ Mayaro virus จะมี petechiae, purpura, haematemesis, melena, bleeding of gum, epitaxis ได้ และพบว่ามีรายงานการเกิด meningoencephalitis และ liver damage ได้ ลักษณะผื่นแบบ maculopapular หรือ Morbiliform rash ถือเป็น typical ของ alphavirus³² Ross River virus และ O’Nyong Nyong virus มีรายงานพบ glomerulonephritis และ lymphadenopathy ได้^{28, 32}

อาการทางข้อของ alphavirus infection มีความหลากหลาย โดยที่มาของชื่อไวรัสนั้นก็มาจากอาการทางข้อของไวรัสเหล่านั้น เช่น O’Nyong-Nyong หมายถึง weakening of the joints, Chikungunya หมายถึง that which bends up Igbo-Ora หมายถึง the disease that breaks your wings ส่วนมากมักมี diffuse myalgia, ปวดหลังหรือไหล่ มี morning stiffness ลักษณะอาการปวดข้อมักเป็น migratory polyarthritis หรือ arthralgia ในข้อเล็กของมือและเท้า, ข้อมือ, ข้อเท้า อาการปวดบวมและมี effusion ในข้อใหญ่พบได้บ้าง การติดเชื้อ Sindbis-like virus เรียกว่า Pogosta disease ในผู้ป่วย 73 รายพบว่ามีผู้ป่วยเพียง 5 รายที่ไม่มีอาการทางข้อร่วมด้วย³⁰ ตารางที่ 3 แสดงอาการและอาการแสดงของ alphavirus infection

ตารางที่ 3 The genus Alphavirus in the family Togaviridae, a group of enveloped, positive-sense single stranded RNA arboviruses

| Arthritogenic alphavirus | Geographic distribution | Cases | Clinical features |
|--------------------------|---|--|--|
| Ross River (RR) | Australia, West Pacific | ≤ 8000 pa in Australia | Fever, rash, polyarthritis, chronic arthralgia, paraesthesias, glomerulonephritis |
| Barmah Forest (BF) | Australia | 500-1500 pa in Australia | Fever, rash, myalgia, arthralgia/arthritis |
| Sindbis group (SIN) | Europe, Africa, Asia, Australia | | Fever, rash, arthralgia/arthritis, paraesthesias |
| Karelian fever | Russia | 100s to 1000s of cases during outbreaks | Fever, rash, arthralgia |
| Ockelbo | Sweden, Norway | As above | Fever, rash, arthralgia/ arthritis, chronic arthralgia, paraesthesias |
| Pogosta | Finland | As above | Fever, rash, arthralgia/arthritis, chronic arthralgia |
| Mayaro (MAY) | South America | Small sporadic epidemics | Fever, rash, myalgia, arthritis/arthralgia, chronic arthralgia, haemorrhagic symptoms |
| O’nyong-nyong | Central and East Africa | Amall sporadic epidemics, > 2 million 1959-1962 epidemic | Fever, rash, myalgia, arthritis/arthralgia, Chronic arthralgia, haemorrhagic symptoms, paraesthesias |
| Igbo Ora | Central Africa | Rare | Fever, rash, myalgia, arthralgia |
| Chikungunya | South and East Asia, Africa, West Pacific | Recurrent epidemics, 100s to 1000s of cases; 40,000 in Thailand 1996 | Fever, rash, myalgia, arthritis/arthralgia, chronic arthralgia, haemorrhagic symptoms, paraesthesias |

การติดเชื้อ Chikungunya การระบาดในปี 2006 พบว่าผู้ป่วยทุกรายมีอาการ arthralgia หรือ arthritis อาการปวดข้อหรือข้ออักเสบมักเกิดภายในไม่กี่สัปดาห์ แต่มีผู้ป่วยบางรายมีอาการทางข้อนานเป็นเดือน โดยมีรายงานการเกิด chronic arthritis และ recurrent arthritis ด้วย²⁹

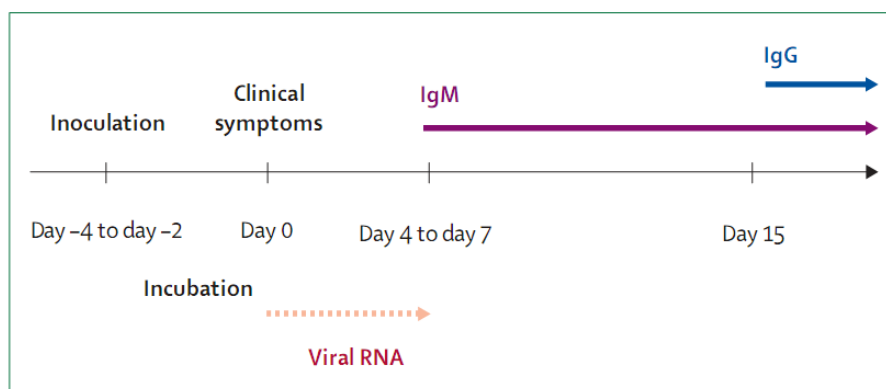
จากการศึกษาของ Chopra A³³ เป็นการรวบรวมผู้ป่วย Chikungunya ในประเทศอินเดีย ซึ่งมีการระบาดในปี 2006 มีลักษณะอาการทางคลินิกดังนี้ มีไข้ 96%, หนาวสั่น 68%, severe prostration 91%, polyarthralgias 96%, generalized myalgia 75%, puffy hand, puffy feet 16%, skin rash (ส่วนใหญ่มีอาการคัน) 18% อาการส่วนใหญ่มักเกิดใน 10 วัน อาการทาง musculoskeleton ได้สรุปไว้ดังตารางที่ 4³³

ตารางที่ 4 Characteristics of 95 patients with post-Chikungunya (CHIK) virus musculoskeletal disorder*

| Characteristic | Duration of illness Following onset of CHIK Virus infection | |
|---|---|-------------------------|
| | 30-90 days (n = 65) | 91-180 days (n = 30) |
| Rheumatoid arthritis-like illness | 17 | 20 |
| Undifferentiated inflammatory arthritis | 52 | 20 |
| Seronegative spondylarthritis | 8 | 23 |
| Soft tissue rheumatism | 6 | 13 |
| Nonspecific arthralgias | 17 | 24 |
| Low backache | 32 | 27 |
| Knee pain | 75 | 67 |
| Ankle/heel pain | 66 | 67 |
| Shoulder pain | 52 | 50 |
| Hand/wrist pain | 75 | 77 |
| Seropositive for anti-CHIK IgM | 91 | 63 |
| Seropositive for rheumatoid factor | 8 | 13 |
| Seropositive for C-reactive protein | 66 | 80 |

* Values are the percent. All patients were examined at an outpatient rheumatology practice located in an epidemic region in western India. All patients were classified into 1 of the first 5 categories listed.

การวินิจฉัย alphavirus ใช้ Specific IgM antibody (วิธี ELISA) หรือใช้วิธี viral isolation โดยใช้ virus neutralization assays หรือ PCR^{34,35} Chikungunya virus (CHIKV) สามารถตรวจ RNA ได้ในสัปดาห์แรก ส่วน IgM จะขึ้นใน 4 - 7 วันแรก IgG จะขึ้นหลังจาก 2 สัปดาห์ รูปที่ 2 แสดง Biological diagnosis of chikungunya virus³⁵



รูปที่ 2 Biological diagnosis of chikungunya virus

การรักษายังไม่มีการรักษาจำเพาะสำหรับ Alphavirus ส่วนมากเป็น self-limiting การรักษาจึงเป็นแบบประคับประคอง สำหรับอาการทางข้อหากมีอาการรุนแรงใช้ non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)³⁶ ในรายที่มีอาการรุนแรง chronic arthritis ใช้ NSAID และ chloroquine 250 mg/วัน^{37,38}

ปัจจุบันยังไม่มี commercial vaccine สำหรับป้องกัน alphavirus การผลิตวัคซีน chikungunya อยู่ในช่วงพัฒนาในสัตว์ทดลอง³⁹ อย่างไรก็ตามการติดเชื้อ CHIV โดยธรรมชาติทำให้เกิด life long immunity³⁸

Hepatitis B virus

ก่อนที่จะมีการใช้วัคซีนป้องกัน HBV อย่างแพร่หลายในปัจจุบัน HBV infection เป็นสาเหตุของ Viral infection ที่พบบ่อยที่สุด อุบัติการณ์ประมาณ 350 ล้านรายทั่วโลก HBV เป็น enveloped double-strand DNA virus ติดต่อกันโดยทาง parenteral ,sexual transmission , และ vertical transmission การติดเชื้อส่วนมากในผู้ใหญ่จะมี successful host immune response โดยกระตุ้นทั้ง cellular และ humoral immune mechanism ทำให้เกิดการอักเสบของตับแบบ acute hepatitis หลังจากนั้นจะมี viral clearance โดยร่างกายจะกำจัดไวรัสไป อาการทาง rheumatology ของ HBV มี 2 ลักษณะ ลักษณะแรกคือ RA like มีลักษณะเป็น acute, self limited polyarthritis เกิดช่วง Presymptomatic phase ก่อนเกิด acute hepatitis B และอีกลักษณะหนึ่งคือ HBV-associated polyarteritis nodosa (PAN) ทั้งสองลักษณะมี pathogenesis เกิดจาก deposition ของ immune complex ระหว่าง viral antigen (HBV surface antigen HBS Ag หรือ HBe Ag) กับ anti-HBS หรือ anti-HBe ใน synovial tissue ใน HBV associated PAN พบว่ามี HBV replication ใน endothelial cell⁴⁰

ในผู้ป่วยบางรายก่อนเกิด preicteric phase ของ acute hepatitis B อาจพบ symmetrical polyarthritis ได้⁴¹ ลักษณะ arthritis เป็น RA-like คือ involve proximal interphalangeal joint, knee, ankle มักมีผื่นผิวหนังแบบ maculopapular rash หรือ urticarial rash พบ petechiae ได้ไม่บ่อย มักจะมีไข้, อ่อนเพลีย และปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ การตรวจ Rheumatoid factor ให้ผลบวกได้ประมาณหนึ่งในสี่ของผู้ป่วย complement C3, C4 ต่ำประมาณ 42% (ซึ่งหมายถึงการเป็น immune complex mediated process) ตรวจพบ HBS Ag, ผล liver function test พบ transaminitis (AST aspartate aminotransferase และ ALT alanine aminotransferase) Definite diagnosis คือ ตรวจพบ IgM anti HBc antibody การรักษาไม่มีการรักษาจำเพาะ ส่วนใหญ่อาการจะดีขึ้นเองภายใน 2 - 3 สัปดาห์

HBV associated PAN เกิดขึ้นใน 6 เดือนแรกหลัง HBV infection อาการและอาการแสดงไม่ต่างจาก classical PAN⁴² arthralgia และ Myalgia พบได้บ่อยประมาณ 50% ของผู้ป่วย อาการ frank arthritis มักเกิดในข้อขนาดใหญ่ เช่น knee, ankle, wrists⁴² การรักษา HBV associated PAN ใช้ immunosuppressive drugs (corticosteroid, cyclophosphamide) ในผู้ป่วยที่รุนแรงและ antiviral therapy (Nucleotide หรือ nucleoside analogs) ในผู้ป่วยที่มี initial remission การพยากรณ์โรคดี น้อยกว่า 10% ของผู้ป่วยที่จะมีการกลับเป็นซ้ำ⁴²

Hepatitis C virus related arthritis

Chronic hepatitis C virus (HCV) infection มีอุบัติการณ์การติดเชื้อทั่วโลกประมาณ 170 ล้านคน HCV มีลักษณะเป็น linear, single strand RNA virus อยู่ใน Flaviviridae family ทำให้เกิด chronic liver disease ประมาณ 70-80% และทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญคือ cirrhosis และ liver cancer

HCV infection ส่วนใหญ่เป็น asymptomatic หรือพบโดยบังเอิญหลังจากเจาะ liver function test หรือการตรวจเลือดเพื่อบริจาคเลือด

HCV infection มี Extrahepatic manifestation ประมาณ 40 - 70%⁴³ ซึ่งประกอบไปด้วย อาการทางข้อ (arthritis หรือ arthralgia), mixed cryoglobulinemia, vasculitis ของเส้นเลือดขนาด กลางและขนาดเล็ก, sicca syndrome, glomerulonephritis, lichen planus, B-cell lymphoma และ porphyria cutanea tarda

HCV มีผลกับ B-lymphocyte โดยกระตุ้นการเกิด polyclonal B-cell activation ผ่านทาง CD81 receptor และทำให้เกิดการสร้าง cryoglobulins, rheumatoid factor และ autoantibody⁴³ การศึกษาของ Ueno et al. พบว่าสามารถตรวจ HCV RNA ใน Synovial fluids โดยวิธี polymerase chain reaction ในผู้ป่วย non-erosive polyarthritis ซึ่งเกิดจาก post-transfusional HCV infection⁴⁴

การสร้าง cryoglobulin สัมพันธ์กับ HCV ซึ่งอุบัติการณ์ของ anti-HCV antibody ในผู้ป่วย Mixed cryoglobulinemia (MC) พบประมาณ 40 - 50%⁴⁵ และสามารถตรวจพบ HCV particle บน lymphocyte surface ของผู้ป่วย cryoglobulinemia ซึ่งหลักฐานดังกล่าวอาจเป็น Pathogenesis ที่สำคัญของการเกิดโรค

:: ลักษณะทางคลินิกของ HCV related arthritis

อาการทางข้อเป็น Extrahepatic manifestation ที่พบบ่อยของ HCV infection การศึกษาของ Cacoub และคณะพบว่า 23% ของผู้ป่วย chronic hepatitis C มี arthritis⁴⁶ จากการศึกษาของ Iagnocco et al. พบว่า 96.5% ของผู้ป่วย HCV ไม่มีอาการทางข้อ แต่พบว่ามี inflammatory changes จากการตรวจอัลตราซาวด์⁴⁷ ซึ่งแสดงว่าโดยส่วนใหญ่อาการทางข้อของ HCV มักเป็น asymptomatic

อาการของ HCV related arthritis มีสองลักษณะ คือ symmetrical polyarthritis และ intermittent mono-oligoarthritis

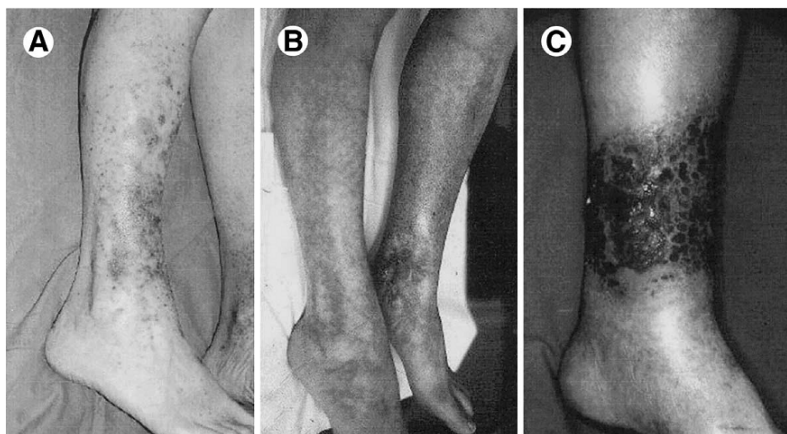
Symmetrical arthritis มีลักษณะคล้าย Rheumatoid Arthritis แต่อาการรุนแรงน้อยกว่า มักเป็นที่ข้อขนาดเล็ก มี Morning stiffness และตรวจ Rheumatoid Factor ให้ผลบวกประมาณ 50 - 80%, ESR สูงแต่ไม่มากเท่า Rheumatoid Arthritis ไม่มี Rheumatoid nodule^{48,49,50} สามารถแยกได้ระหว่าง Rheumatoid Arthritis กับ HCV infection โดยใช้ anti-CCP antibody นอกจากนี้ HCV infection มักไม่มี Erosion ของข้อ และมักจะมีอาการดีขึ้นในไม่กี่สัปดาห์ ตารางที่ 5 แสดงการเปรียบเทียบลักษณะของ Rheumatoid arthritis กับ HCV-related symmetrical polyarthritis⁵¹

ตารางที่ 5 Main differences between rheumatoid arthritis and HCV-related symmetrical polyarthritis

| | Rheumatoid arthritis | HCV-related symmetrical polyarthritis |
|----------------------------------|--|---|
| Joints most commonly affected | Wrists, proximal Interphalangeal, Metacarpophalangeal joints | Wrists, proximal Interphalangeal, Metacarpophalangeal joint |
| Rheumatoid nodules | Possible | No |
| Increased ESR | 75 | 50 |
| Positive Rheumatoid Factor (%) | 60 - 80 | 50 - 80 |
| Positive Anti-CCP Antibodies (%) | 55 - 85 | 2 - 4 |
| Erosive/deforming arthritis | yes | no (?) |
| Main treatment | NSAIDs, COXIBs, steroids, Methotrexate, anti-TNF α | NSAIDs, COXIBs steroids, Hydroxychloroquine, cyclosporine |

Intermittent mono-oligoarthritis มักเกิดกับข้อขนาดกลางหรือใหญ่ ส่วนใหญ่เป็น acute หรือ subacute arthritis

Mixed cryoglobulinemia สัมพันธ์กับ HCV-related arthritis อาการและอาการแสดงของ Mixed cryoglobulinemia คือมักมีอาการทางผิวหนัง เช่น purpural ulcer, petechiae, และ urticaria รอยโรคมักอยู่ที่ lower extremities ไกลข้อเท้า และข้ออักเสบที่พบบ่อยก็คือข้อเท้า ลักษณะทางคลินิกอื่นของ Mixed cryoglobulinemia คือ weakness, peripheral neuropathies, glomerulonephritis, Raynaud's phenomenon⁵² ลักษณะของผื่นเป็นลักษณะ ochreous coloration มักพบที่ lower extremities (แสดงไว้ในรูปที่ 3⁵²) ตรวจพบ complement C4 ต่ำ Rheumatoid factor ให้ผลบวก, ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาผิวหนังเป็น leucocytoclastic vasculitis



รูปที่ 3 รูป A: Cutaneous cryoglobulinemic vasculitis รูป B: Ochreous coloration มีลักษณะเป็น sock-like distribution เกิดจาก chronic hemosiderin deposition รูป C: Ulcer ในผู้ป่วย Mixed cryoglobulinemia

การรักษา HCV related arthritis

การรักษาต้องคำนึงถึง coexistent liver disease การให้ยากกลุ่ม Coxibs, NSAIDs, corticosteroid ขนาดต่ำและ hydroxy chloroquine พบว่ามีความปลอดภัย⁵⁴ ในกลุ่ม intermittent mono-oligoarthritis มักตอบสนองดีกับ corticosteroid ขนาดต่ำ⁵⁵ นอกจากนี้ยังมีรายงานการใช้ ยา penicillamine, methotrexate ในผู้ป่วย HCV-related arthritis^{55,56,57} Cyclosporine A สามารถกด การ replication ของ HCV virus⁵⁸ จึงใช้รักษา autoimmune disease ในผู้ป่วยที่เป็น HCV infection ได้

ในกรณีที่ผู้ป่วย Rheumatologic disease ที่มีการติดเชื้อ HCV infection จากการศึกษาลหลายการศึกษาพบว่าสามารถให้ anti-TNF α (Etanercept และ Infliximab) ในผู้ป่วย chronic HCV infection ได้อย่างปลอดภัย^{59,60,61,62} จากการศึกษาของ Maratte et al พบว่าสามารถให้ Etanercept เพื่อรักษา HCV related arthritis ได้⁶³

การให้ Antiviral drug Interferon α ร่วมกับ ribavirin เป็นการรักษาที่ควรพิจารณา เพราะจากการศึกษาพบว่า การให้ interferon α อย่างเดียว ทำให้อาการของ HCV related autoimmune disease เป็นมากขึ้นได้ โดยทำให้เกิด arthralgia เพิ่มขึ้น⁶⁴ ในผู้ป่วย Mixed cryoglobulinemia ที่มีอาการของ ulcer ที่รุนแรง มีอาการทางไตร่วมกับ arthritis ควรพิจารณาการให้ anti-viral agent หรือร่วมกับ Rituximab⁶⁵

Pavovirus B19

Parovirus B 19 อยู่ใน family parvoviridae เป็น non-enveloped, single stranded DNA virus ในเด็กทำให้เกิด erythema infectiosum, transient aplastic crisis, hydrops fetalis และ bone marrow suppression ในผู้ป่วย immunocompromise ติดต่อผ่านทางเดินหายใจ อาการทางข้อในเด็กเกิดขึ้นน้อย ในเด็กอายุน้อยกว่า 10 ปี พบอาการข้ออักเสบน้อยกว่า 3% erythema infectiosum เป็น mild, self-limited illness มีลักษณะเฉพาะคือ slapped cheek rash, การติดเชื้อระหว่างตั้งครรภ์ทำให้เกิด fetal anemia, abortion, hydrops fetalis ได้ จากการเกิด transplacental transmission ประมาณ 25% ทำให้เกิด fetal loss ประมาณ 1.66%⁶⁶



(ภาพจาก Blacklow, Neil R., Parvovirus, Chapter 187 of Harrison's Online, http://harrisons.accessmedicine.com/server-java/Arknoide/amed/harrisons/co_chapters/ch187/ch187_p01.html)

รูปที่ 4 slapped cheek rash ใน erythema infectiosum

อาการของ parvovirus B 19 infection มักเป็น hematologic menifestration เช่น anemia, leukocytopenic, thombocytopenia หรือมีอาการรุนแรง เช่น transient aplastic crisis ได้นอกจากนี้ Parvovirus B 19 ยังมีความสัมพันธ์กับ autoimmune disease ต่างๆ เช่น Juvenile idiopathic arthritis, SLE, systemic sclerosis, reactive arthritis, Sjogren's syndrome, primary biliary cirrhosis, inflammatory myositis , vasculitis พบว่า antiviral peptide antibody ซึ่งเกิดในผู้ป่วย chronic parvovirus B 19 infection สามารถทำปฏิกิริยากับ human keratin, collagen type II, single strand DNA, และ cardiolipin ⁶⁷

ผู้ใหญ่มักมีอาการผื่นขึ้นและปวดข้อ อาการปวดอักเสบของข้อเป็นลักษณะ additive arthritis โดยเกิดขึ้นน้อยข้อก่อนแล้วลุกลามอย่างรวดเร็ว ถ้าอาการทางข้อเหมือน Rheumatoid จะพบ morning stiffness และผลทางห้องปฏิบัติการอาจตรวจพบ Rheumatoid Factor, ANA, anti DNA และ cytopenia ได้ ทำให้ต้องวินิจฉัยแยกโรคกับ SLE parvovirus B 19 associated arthritis เป็น self-limited อาการมักดีขึ้นเองในไม่กี่สัปดาห์ แต่ก็พบว่ามียาบางที่เป็น chronic arthritis จาก B 19 infections ได้บ้าง ⁶⁸

Pathogenesis ของ Parvovirus B 19 associated arthritis เกิดจาก immune complex ระหว่าง Parvovirus B 19 specific IgM กับ virus การวินิจฉัยทำโดยตรวจหา specific IgM antibody ต่อ Parvovirus B 19 โดยจะพบ IgG ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ การตรวจพบ specific IgG อย่างเดียวหมายถึงการติดเชื้อมาก่อนหน้านี้ การตรวจด้วยวิธี PCR ไม่มีความจำเป็นทาง clinic การวินิจฉัยแยกโรคต้องแยกกับ Early rheumatoid arthritis การรักษาใช้วิธีประคับประคอง การให้ IVIG ใช้ในกรณีที่มี involve bone marrow ไม่แนะนำให้ใช้ IVIG ในการรักษา Parvovirus B 19 associated arthritis ⁶⁸

Rubella arthritis

Rubella virus เป็นสมาชิกของ Tasaviridae เป็น single-stranded RNA (9762-nucleotides) nucleocapsid ประกอบด้วย lipid envelope ซึ่งเป็น glycoprotein E1 และ E2 Rubella virus ติดต่อผ่านทางเดินหายใจเป็น airborne droplets หรือทาง vertically transmission viremia จะเกิดหลัง infection ประมาณ 8 - 14 วัน สามารถตรวจพบ viral particle ใน nasopharyngeal secretion และ lymphadenopathy หลังมีผื่นประมาณ 6 วัน ซึ่งจะเป็นระยะท้ายของ Humoral immune response และ late stage ของ viremia ⁶⁹ Post-infection encephalopathy, Guillain-Barre polyradiculitis, thrombocytopenic purpura และ hemolytic anemia เป็น rare complication ของ rubella infection

Transmission ของ Rubella virus ในช่วง fetus ทำให้เกิด severe congenital malformation ต่อหลายอวัยวะ คือ ตา, หู, central nervous system และหัวใจซึ่งเรียกว่า congenital rubella syndrome นอกจากนี้ intrauterine infection ยังทำให้เกิด DM type I ได้ ⁶⁹

Arthritis และ Arthralgia พบได้บ่อยใน adult female พบน้อยใน male adult และ prepubertal girl อาการทางข้อมักเกิดหลังผื่นขึ้นแล้ว ลักษณะอาการปวดข้อเป็นลักษณะ symmetrical, polyarthritis, ข้อที่เป็นบ่อยคือ metacarpal และ proximal interphalangead joint ของมือ, ข้อมือ, เข่า, ข้อเท้า, ศอก

ข้ออักเสบมักเป็น self-limited อาการปวดข้อมักไม่เกิน 3 สัปดาห์ พบว่า Rubella virus หรือ Rubella vaccine ทำให้เกิด prolonged หรือ relapsing arthritis ได้

Pathophysiology ของ Rubella arthritis เกิดจาก Rubella virus infect synovial cell โดยตรง และทำให้เกิด immune complex โดยเกิดการสร้าง antibody ต่อ capsid protein และ glycoprotein E1 และ E2^{70,71}

การวินิจฉัย Rubella arthritis สามารถตรวจได้โดย isolate virus จาก throat culture แต่ sensitivity ไม่สูง ต้องใช้วิธีตรวจ anti Rubella IgM ร่วมกับ IgG seroconversion หรือการเพิ่มขึ้นของ rubella-specific IgG โดยตรวจเทียบกัน 2 ครั้ง⁶⁹

การป้องกัน Rubella สามารถทำได้ด้วยการฉีด vaccine ซึ่งปัจจุบันเป็น live attenuated strain RA 27/3 อาการทางข้ออาจพบได้หลังฉีดวัคซีน การรักษา Rubella arthritis เป็นการรักษาประคับประคอง การใช้ NSAID และ IVIG มีประโยชน์ในผู้ป่วยที่เป็น Rubella arthropathy

Human T cell lymphotropic virus type I associated arthropathy (HAAP)

Human T- cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) เป็น type c-retrovirus และเป็นสาเหตุของ adult T-cell leukemia (ATL) อยู่ใน family oncoretroviridae มีถิ่นระบาดในประเทศแถบ caribbean, ญี่ปุ่นตอนใต้ และมีรายงานใน Africa, South America, และ Asia

ลักษณะทางคลินิกของ HAAP มีอาการปวดข้อมากเป็น polyarticular pattern และทำให้เกิด bone และ cartilage destruction ที่รุนแรง มักพบในผู้หญิงสูงอายุ มักเกิดใน endemic area ของ HT LV-1 หรือในครอบครัวที่มีประวัติ HTLV-I infection หรือผู้ป่วยที่มีประวัติ blood transfusion อาการทางข้อเป็น acute arthritis โดยเริ่มเป็น 1 - 2 ข้อก่อน ส่วนมากในข้อใหญ่เช่น ข้อเข่า, ไหล่, ข้อมือ ช่วงแรกมักจะเป็น palindromic syndrome หลังจากนั้นจะเป็น chronic arthritis อาการทางระบบประสาท พบ Hyperreflexia, muscle weakness, sensory disturbance

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ ESR, CRP สูง Hypogammaglobulinemia และตรวจพบ autoantibody เช่น RF, ANA ได้ สามารถตรวจพบ HTLV-I gene antibody และ HTLV-I IgM antibody ได้ทั้งใน serum และ synovial fluid ผล histological examination ของ synovial tissue พบ marked thickening of lining layer และพบ lymphocyte infiltration ในชั้น sublining layer ซึ่งเป็นลักษณะที่คล้ายกับ Rheumatoid arthritis

การรักษาใช้ NSAID ลดอาการปวด ข้ออักเสบของข้อในรายที่มีข้ออักเสบที่รุนแรงสามารถใช้ prednisolone และ DMARD single หรือ combination DMARD IL-1 receptor antagonist และ anti -TNF α อาจมีประสิทธิภาพในการรักษา HAAP⁷²

Virus อื่น

Arthritis จากไวรัสที่พบได้ไม่บ่อยได้แก่ coxsackie virus ซึ่งทำให้เกิด self limited arthritis ได้ EBV (Epstein-Barr virus) มีบทบาทเป็นปัจจัยกระตุ้นทำให้เกิดโรค chronic inflammatory arthritis เช่น RA, SLE^{72,73}

บทสรุป

ความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับ Viral arthritis มีประเด็นที่สำคัญ คือ ลักษณะทางคลินิกที่แตกต่างจากโรคข้ออักเสบอื่น วิธีการส่งตรวจวินิจฉัย เช่น การส่งตรวจทางภูมิคุ้มกันวิทยาที่ต้องทราบระยะเวลาที่เหมาะสม หลักการรักษาและการป้องกันซึ่งในปัจจุบันมีความสำคัญเนื่องจากมีกระบาดของ Alphavirus Chikungunya ในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ตารางที่ 6 ได้แสดง ลักษณะที่สำคัญของ viral arthritis แต่ละชนิด⁷⁴

เอกสารอ้างอิง

1. Takahashi Y, Murai C, Shibata S et al. Human parvovirus B 19 as a causative agent for rheumatoid arthritis. Proceedings of the National Academy of Science USA 1998; 95: 8227-8232.
2. Feldmann M & Maini RN. Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? Annual Review of Immunology 2001; 19: 163-196.
3. Nishimoto N & Kishimoto T. Inhibition of IL-6 for the treatment of inflammatory diseases Current Opinion in Rharmacology 2004; 4: 386-391.
4. Moutafsi M, Mehl AM, Borysiewicz LK & Tabi Z. Human cytomegalovirus inhibits maturation and impairs function of monocyte-derived dendritic cells. Blood 2002; 15: 2913-2921.
5. Slaughter L, Carson DA, Jensen FC et al. In vitro effects of Epstein-Barr virus on peripheral blood mononuclear cells from patients with rheumatoid arthritis and normal subjects. Journal of Experimental Medicine 1978;148: 1429-1434.
6. Inman RD, Chiu B & Hamilton NC. Analysis of immune complexes in rheumatoid arthritis for Epstein-Barr virus antigens reveals cross-reactivity of viral capsid antigen and human IgG. Journal of Immunology 1987; 138:407-412.
7. Birkenfeld P, Haratz N, Klein G & Sulitzeanu D. Cross-reactivity between the EBNA-1 p107 peptide, collagen, and keratin: implications for the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Clinial Immunology and Immunopathology 1990;54:14-25.
8. Fox DA. The role of T-cells in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism 1997; 40: 598-609.
9. McClain MT, heinlen LD, Dennis GJ et al. Early events in lupus humoral autoimmunity suggest initiation through molecular mimicry. Nature Medicine 2005; 11: 85-89.
10. Poole BD, Scofield RH, Harley JB & James JA. Epstein-Barr virus and molecular mimicry in systemic lupus erythematosus. Autoimmunity 2006; 39: 63-70.
11. Pratesi F, Tommasi C, Anzilotti C et al. Deiminated Epstein-Barr virus nuclear antigen I is a target of anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism 2006; 54: 733-741.
12. Rauli Franssila, Klaus Hedman. Viral causes of arthrtis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2006; 20:1139-1157.
13. Mycko MP, Waldner H, Anderson DE et al. Cross-reactive TCR responses to self antigens presented by different MHC class II molecules. Journal of Immunology 2004; 173: 1689-1698.
14. Boehm U, Klamp T, Groot M & Howard JC. Cellular responses to interferon- γ . Annual Review of Immunology 1997;15:749-795.
15. Spellberg B & Edwards JE. Type I/Type 2 immunity in infectious diseases. Clinical Infectious Diseses 2001;32:76-102.
16. Sewell AK, Price DA, Teisserenc H et al. IFN-gamma exposes a cryptic cytotoxic T lymphocyte eiptope in HIV-I reverse transcriptase. Journal of Immunoloty 1999;462:7075-7079.
17. Fujihara M, Takahashi TA, Azuma M et al. Decreased inducible expression of CD80 and CD86 in human monocytes after ultraviolet-B irradiation: its involvement in inactivation of allogeneicity. Blood 1996; 87: 2386-2393.
18. Mudgil KD & Sercarz EE. Understanding crypticity is the key to revealing the pathogenesis of autoimmunity. Trends in Immunology 2005; 26: 355-359.
19. Warnock MG & Goodacre JA. Cryptic T-cell epitopes and their role in the pathogenesis of autoimmune diseases. British Journal of Rheumatology 1997; 36: 1144-1150.
20. Roudier J, Petersen J, Rhodes GH et al. Susceptibility to rheumatoid arthrhitis maps to a T-cell epitope shared by the HLA-Dw4DR beta-I chain and the Epstein-Barr virus glycoprotein gp110. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 1989; 13: 5104-5108.
21. LaCava A, Nelson JL, Ollier WE et al. Genetic bias in immune responses to a cassette shared by different microorganisms in patients with rheumatoid arthritis. Journal of Clinical Investigation 1997; 100: 658-663.

22. Massa M, Mazzoli F, Pignatti P et al. Proinflammatory responses to self HLA epitopes are triggered by molecular mimicry to Epstein-Barr virus proteins in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2002; 46:2721-2729.
23. Heise MT, Simpson DA & Johnston Re. Sindbis-group alphaviruses replication in periosteum and endosteum of long bones in adult mice. *Journal of Virology* 2000; 74: 9294-9299.
24. Magnusson M, zare F & Tarkowski A. Requirement of type I interferon signalling for arthritis triggered by double-stranded RNA. *Arthritis and Rheumatis* 2006; 54: 148-157.
25. Ray NB, Nieva DR, Seftor EA et al. Induction of an invasive phenotype by human parvovirus B 19 in normal human synovial fibroblasts. *Arthritis and Rheumatism* 2001; 44: 1582-1586.
26. Lu J, Zhi N, Wong S & Brown KE. Activation of synoviocytes by the secreted phospholipase A2 motif in the VP I-unique region of parvovirus B 19 minor capsid protein. *Journal of Infectious Diseases* 2006; 193: 582-590.
27. Brink NS, Lloyd G. Alphaviruses. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JR, editors. *Principles and practice of clinical virology*, 4th ed. Weley; 2000. 467-484.
28. Laine M, Luukkainen R, Toivanen A. Sindbis viruses and other alphaviruses as cause of human arthritic disease. *J Intern Med* 2004; 256: 457-147.
29. Auli Toivanen. Alphaviruses: an emerging cause of arthritis?. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20: 486-490.
30. Laine M, Vainionpa" a" R, Oksi J, et al. The prevalence of antibodies against Sindbis-related (Pogosta) virus in different parts of Finland. *Rheumatology(Oxford)* 2003; 42:632-636.
31. Halstead SB, Nimmannitya S, Margiotta MR. Dengue and Chikungunya virusinfection in man in Thailand, 1962-1964. II. Observations on disease in outpatients. *Am J Trop Med Hyg* 1969; 18:972-983.
32. Simon F, Parola P, Grandadam M, et al. Chikungunya infection: an emergingrheumatism among travelers returned from Indian Ocean Islands. Report of 47 cases. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86:123-137.
33. Chopra A, Anuradha U, Logou-JoshU, Kunjiv V. Chikugunya virus aches and pains: an emerging challenge. *Arthritis Rheum*; 2008: sep 58 (9) 2921-2.
34. Update: chikungunya fever diagnosed among internationaltravelers—United States, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2007, 56:276-277.
35. Gilles Pialoux, Bernard-Alex Gauzere, stephane Jaureguiberry, Michel Strobel. Chikungunya, an epidemic arbovirois. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 319-27.
36. Chhabra M, Mittal V, Bhattacharya D, rana UVS, Lal S. Chikungunya fever: A Re-Emerging Viral infection. *Journal of Medical Microbiology.* 2008; 26(1) 5-12.
37. Brighton SW. Chloroquine phosphate treatment of chronic Chikungunya arthritis: An open pilot study. *S Afr Med j* 1984;66:217-8.
38. RAJ J. CARMONA, SAEED SHAIKH, NADER A. Chikungunya Viral Polyarthritis. *The Journal of Rheumatology* 2008; 35:935-936.
39. Eryu Wang, Eugenia Volkova, A. Paige Adams, Naomi Forrester, Shu-Yuan Xiao, Ilya Frolov, Scott C. Weaver. Chimeric alphavirus vaccine candidates for chikungunya. *Vaccine* 2008;26 :5030-5039.
40. Mason A, Theal J, Bain V, Adams E, Perrillo R: Hepatitis B virus replication in damaged endothelial tissues of patients with extrahepatic disease. *Am J Gastroenterol* 2005, 100:972-976.
41. Inman RD: Rheumatic manifestations of hepatitis B virus infection. *Semin Arthritis Rheum* 1982, 11:406-420.
42. Guillevin L, Mahr A, Callard P, Godmer P, Pagnoux C, Leray E, Cohen P: Hepatitis B virus-associated polyarthritis nodosa: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 115 patients. *Medicine (Baltimore)* 2005, 84:313-322.
43. Antonelli A, Ferri C, Galeazzi M, Giannitti C, Manno D, Mieli-Vergani G,et al. HCV infection: pathogenesis, clinical manifestations and therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(Suppl 48):S39-47.
44. Ueno Y, Kinoshita R, Kishimoto I, Okamoto S. Polyarthritis associated with hepatitis C virus infection. *Br J Rheumatol* 1994;33:289-91.
45. Sansonno D, Carbone A, De Re V, Dammacco F. Hepatitis C virus infection, cryoglobulinaemia, and beyond. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:572-8.
46. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Piette JC, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2204-12.
47. Iagnocco A, Coari G, Mammarella A, Basili S, Donnarumma L, Valesini G, et al. Joint sonography in asymptomatic patients with HCV correlated hepatitis. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:43-8.
48. Palazzi C, Olivieri I, D'Amico E, Cacciato P, Pennese E. Difficulties in the differential diagnosis between primitive rheumatic diseases and hepatitis C virus-related disorders. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:2-6.
49. Olivieri I, Palazzi C, Padula A. Hepatitis C virus infection and arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:111-22.
50. Olivieri I, Palazzi C, Padula A. Hepatitis C virus infection and arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:111-22.
51. C. Palazzi et al. Hepatitis C virus-related arthritis. *Autoimmunity Reviews* 2008;8: 48-51
52. Ferri C, SebastianiM, Giuggioli D, CazzatoM, Longombardo G, Antonelli A, et al.Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:355-74.
53. Rosner I, Rozenbaum M, Toubi E, Kessel A, Naschitz JE, Zuckerman E. The case for hepatitis C arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:375-87.
54. Zuckerman E, Yeshurun D, Rosner I. Management of hepatitis C virus related arthritis. *BioDrugs* 2001;15:573-84.

-
55. Palazzi C, Olivieri I, D'Amico E, Cacciatore P, Pennese E. Treatment of HCV-related arthritis. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:27–34.
 56. Fadda P, La Civita L, Zignego AL, Ferri C. Epatite C e artrite. Studio clinicosierologico dell'artrite in pazienti con e senza sindrome crioglobulinemica. *Reumatismo* 2002;54:316–23.
 57. Nissen MJ, Fontanges E, Allam Y, Zoulim F, Trepo C, Miossec P. Rheumatological manifestations of hepatitis C: incidence in a rheumatology and non-rheumatology setting and the effect of methotrexate and interferon. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1016–20.
 58. Watashi K, Shimotohno K. Chemical genetics approach to hepatitis C virus replication: cyclosporine as a target for anti hepatitis C virus strategy. *Rev Med Virol* 2007;17:245–52.
 59. Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA, Wener MH. Effect of tumor necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1078–82.
 60. Oniankitan O, Duvoux C, Challine D, Mallat A, Chevalier X, Pawlotsky JM, et al. Infliximab therapy for rheumatic diseases in patients with chronic hepatitis B or C. *J Rheumatol* 2004;31:107–9.
 61. Roux CH, Broq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. Safety of anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis and spondyloarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1294–7.
 62. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, Paulus HE, Mudano A, Pisu M, Elkins-Melton M, Outman R, Allison JJ, Almazor MS, Bridges SL Jr., Chatham WW, Hochberg M, MacLean C, Mikuls T, Moreland LW, O'Dell J, Turkiewicz AM, Furst DE: American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic diseasemodifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008, 59:762-784.
 63. Marotte H, Fontanges E, Bailly F, Zoulim F, Trepo C, Miossec P. Etanercept treatment for three months is safe in patients with rheumatological manifestations associated with hepatitis C virus. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:97–9.
 64. Zuckerman E, Keren D, Rozenbaum M, Toubi E, Slobodin G, Tamir A, et al. Hepatitis C virus-related arthritis: characteristics and response to therapy with interferon alpha. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:579–84.
 65. Saadoun D, Delluc A, Piette JC, Cacoub P. Treatment of hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:23–9.
 66. Gratacòs E, Torres PJ, Vidal J, Antolin E, Costa J, Jiménez de Anta MT, et al. The incidence of human parovirus B19 during pregnancy and its impact on perinatal outcome. *J Infect Dis* 1995;171:1360–3.
 67. Claudio Lunardi, Elisa Tinazzi, Caterina Bason, Marzia Dolcino, Roberto Corrocher, Antonio Puccetti. Human parvovirus B 19 infection and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews* 2008;8: 116-120.
 68. Calabrese LH, Naides SJ: Viral arthritis. *Infect Dis Clin North Am.* 2005, 19:963-980.
 69. Banatvala JE & Brown DWG. Rubella. *Lancet* 2004; 363: 1127e1136.
 70. Ou D, Mitchell LA, Decarie D et al. Characterization of an overlapping CD8+ and CD4+ T-cell epitope on rubella capsid protein. *Virology* 1997; 235: 286-292.
 71. Lovett AE, Hahn CS, Rice CM et al. Rubella virus-specific cytotoxic T-lymphocyte responses: identification of the capsid as a target of major histocompatibility complex class I-restricted lysis and definition of two epitopes. *Journal of Virology* 1993; 67: 5849-5858.
 72. Kayo Masuko-Hongo, Tomohiro Kato, Kusuki Nishioka. Virus-associated arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2003;17:309-318.
 73. Costenbader KH, Karlson EW. Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis: is there a link? *Arthritis Res Ther* 2006, 8:204.
 74. Dimitrios Vassilopoulos, Leonard H Calabrese. Virally associated arthritis 2008: clinical, epidemiologic, and pathophysiologic considerations. *Arthritis Research & Therapy* 2008; 10:215
-

ภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง (Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Sclerosis)

ศุภวรรณ ภูทองไชย*
สุมาภา ชัยอำนาจ**
ไพจิตร อัครพนธ์***

บทนำ

โรคหนังแข็ง (systemic sclerosis หรือ scleroderma) เป็นโรคในกลุ่มแพ้ภูมิตนเอง มีการสร้างใยคอลลาเจนเพิ่มขึ้นผิดปกติในเนื้อเยื่อของอวัยวะต่างๆ และสะสมอยู่ในอวัยวะต่างๆ ของร่างกาย แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ ตามลักษณะความผิดปกติของผิวหนัง¹

1. โรคหนังแข็งเฉพาะที่ (localized scleroderma) มีผิวหนังตึงจำกัดอยู่ที่ผิวหนังเท่านั้น ไม่มีพยาธิสภาพของอวัยวะภายใน แบ่งเป็น 2 กลุ่มย่อย

- 1.1 morphea ผิวหนังหนาเป็นหย่อมๆ เป็นวงกลม หรือวงรีก็ได้
- 1.2 linear scleroderma ผิวหนังหนา ตามด้วยการหดตัวและการเปลี่ยนแปลงสีผิว เป็นแนวยาว มักเป็นที่ขา ถ้าเป็นที่หน้าและหนังศีรษะแนวกึ่งกลางเรียก En coup de sabre

2. โรคหนังแข็งชนิดซิสเต็มมิต (systemic sclerosis) เป็นโรคหนังแข็งที่มีอาการทางผิวหนังแบบสมมาตรทั้ง 2 ข้างของลำตัว แบ่งเป็น 2 กลุ่มย่อย

- 2.1 โรคหนังแข็งชนิดกระจายทั่วไป (diffuse cutaneous systemic sclerosis: dcSSc) ผู้ป่วยจะมีผิวหนังหนาและแข็งทั้งร่างกาย มักเกิดพยาธิสภาพของอวัยวะภายในได้บ่อย
- 2.2 โรคหนังแข็งที่มีขอบเขตจำเพาะส่วน (limited cutaneous systemic sclerosis: lcSSc) ผู้ป่วยจะมีผิวหนังหนาเฉพาะส่วนปลายของแขนต่ำกว่าศอกและเข่าลงไป โดยมีผิวหนังที่หน้าและลำคอผิดปกติร่วมด้วยได้ มีพยาธิสภาพของอวัยวะภายในได้เช่นกัน เช่น CREST syndrome (Calcinosis, Raynaud's phenomenon, Esophageal dysmotility, Sclerodactyly Telangiectasia)

* พ.บ.เฟลโลว์ หน่วยรุมัติก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

** พ.บ.พันธุกรรม หน่วยรุมัติก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

*** พ.บ.พันธุกรรม รองศาสตราจารย์ หน่วยรุมัติก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง (pulmonary arterial hypertension: PAH) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ และเป็นสาเหตุการตายของผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งที่พบมากที่สุดในปัจจุบัน ดังนั้นการที่ทราบเกี่ยวกับภาวะนี้อย่างละเอียด จะสามารถช่วยวินิจฉัยโรคได้แต่ระยะเริ่มแรกและเลือกการรักษาที่เหมาะสม เพื่ออาจจะลดอัตราการเสียชีวิตลงได้

คำจำกัดความของภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง

หมายถึง ภาวะที่ค่าความดันเฉลี่ยหลอดเลือดแดงปอด (mean pulmonary arterial pressure: mPAP) ที่ตรวจด้วยวิธีการสวนหัวใจข้างขวา (right heart catheterization) มีค่ามากกว่า 25 มิลลิเมตรปรอท ในขณะที่พักหรือมากกว่า 30 มิลลิเมตรปรอท ในขณะที่มีการออกกำลังกาย และมีค่า mean pulmonary-capillary wedge และ left ventricular end diastolic pressure น้อยกว่า 15 มิลลิเมตรปรอท²

จากการประชุม world symposium on pulmonary arterial hypertension ในปี ค.ศ.2003 ได้จัดแบ่งกลุ่มภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง เป็น 5 กลุ่ม ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การแบ่งกลุ่มผู้ป่วยภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง³

Group 1: PAH

Idiopathic

Familial

Associated with

Collagen vascular disease

Congenital systemic-to-pulmonary shunt

Portal hypertension

HIV infection

Drugs and toxins

Other: thyroid disorders, glycogen storage disease, Gaucher's disease, hereditary hemorrhagic telangiectasia, hemoglobinopathies, myeloproliferative disorders, splenectomy

Associated with significant venous or capillary involvement

Pulmonary veno-occlusive disease

Pulmonary capillary hemangiomatosis

Persistent pulmonary hypertension of the new

Group 2: Pulmonary hypertension with left heart disease

Left-sided ventricular or atrial disease

Left-sided valvular disease

Group 3: Pulmonary hypertension associated with lung disease and/ or hypoxemia

Chronic obstructive lung disease

Interstitial lung disease

Sleep-disordered breathing

Alveolar hypoventilation disorders

Chronic exposure to high altitude

Developmental abnormalities

Group 4: Pulmonary hypertension due to chronic thrombotic and/ or embolic disease

Thromboembolic obstruction of proximal pulmonary arteries

Thromboembolic obstruction of distal pulmonary arteries

Group 5: Miscellaneous

Sarcoidosis, histiocytosis X, lymphangiomyomatosis, compression of pulmonary vessels (adenopathy, tumor, fibrosing mediastinitis)

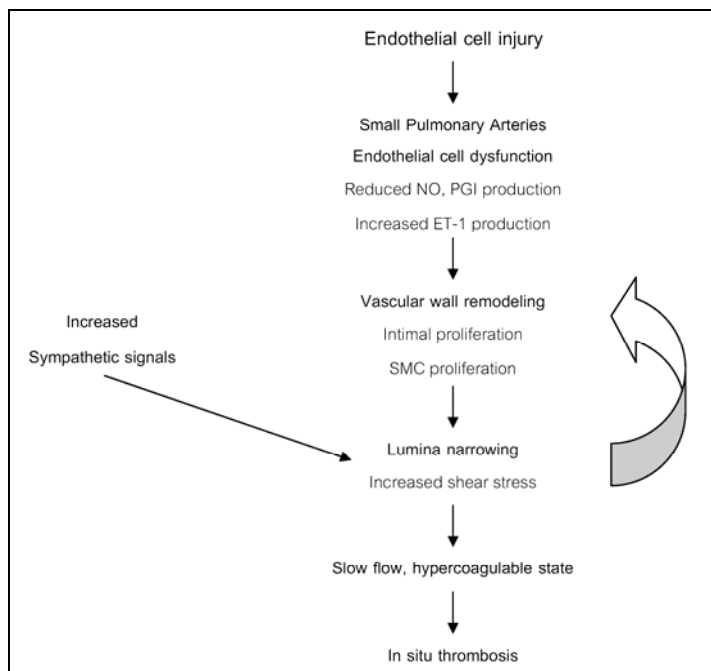
พยาธิกำเนิดของภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง (Pathogenesis pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis)

โดยทั่วไปสาเหตุที่ทำให้แรงต้านทานในหลอดเลือดปอดสูงมี 3 ประการ

- (1) การหดตัวของหลอดเลือด (vasoconstriction)
- (2) เซลล์เยื่อบุหลอดเลือดแดงมีการแบ่งตัว (arterial wall remodelling)
- (3) มีลิ่มเลือดอุดตัน (thrombosis in situ)

สาเหตุของการเกิดภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง

1. เซลล์เยื่อบุหลอดเลือด (endothelial cell) ถูกกระตุ้นให้มีการเปลี่ยนแปลงการทำงาน โดยให้มีการสร้างสาร nitric oxide ลดลง ทำให้เกิดหลอดเลือดหดตัว^{4,5}



แผนภูมิที่ 1 Pathogenesis of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis⁶

หลังจากเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดถูกกระตุ้น จะทำให้เยื่อบุหลอดเลือดแดงเล็กลง ในปอดที่ทำหน้าที่ในการสร้างสมดุลของการหลังสารที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด เพิ่มการแบ่งตัวของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด และการสร้างลิ่มเลือด เสียไป เป็นผลทำให้หลอดเลือดตีบขึ้นเรื่อยๆ นอกจากนี้ระบบประสาท sympathetic จะถูกกระตุ้นทำให้เซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดนำสาร serotonin เข้าในเซลล์มากขึ้น เกิดหลอดเลือดหดตัวมากขึ้น ทำให้เลือดไหลเวียนยากขึ้น เกิดแรงต้านทานในหลอดเลือดปอดสูงขึ้นและถ้าเป็นระยะนาน จะทำให้เกิดภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงและหัวใจห้องล่างขวาทำงานหนักจนเกิดภาวะหัวใจห้องล่างขวาล้มเหลว

นอกจากนี้มีการเพิ่มขึ้นของสารที่ทำให้เกิดหลอดเลือดหดตัว ได้แก่ thromboxane, endothelin1 ซึ่งสารนี้สร้างมาจากเซลล์เยื่อหลอดเลือด เมื่อจับกับตัวรับ ET_A (endothelin A receptor) จะทำให้แคลเซียมเข้ามาในเซลล์มากขึ้น ทำให้หลอดเลือดหดตัวและเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดแบ่งตัว มีหลักฐานว่า พบว่า สาร ET-1 พบมากขึ้นในน้ำล้างจาก bronchoalveolar ของผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็ง⁷⁻⁹

2. ความผิดปกติทางพันธุกรรม (genetic factor)

ผู้ป่วยกลุ่มความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงที่เป็นครอบครัว (familial pulmonary arterial hypertension) จะพบความผิดปกติของตัวรับ transforming growth factor β (TGF β receptor)^{10,11} และตัวรับ bone morphologic protein ชนิดที่ 2 (BMPR2) ได้ถึงร้อยละ 50 ของผู้ป่วย¹² ในผู้ป่วยหนึ่งแข็งจะพบตัวรับของ TGF β *1 ผิดปกติ¹³ แต่ไม่พบความผิดปกติของตัวรับ BMPR2

3. ความผิดปกติในระบบภูมิคุ้มกันและกลไกการอักเสบ

เชื่อว่ามีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคมากเพราะการตรวจทางพยาธิวิทยาพบเซลล์ lymphocytes และ macrophages แทรกอยู่ในหลอดเลือดแดงปอด¹⁴ ซึ่งเซลล์เหล่านั้นจะหลั่งสารไซโตไคน์ที่ก่อให้เกิดการอักเสบตามมา เช่น interleukin-1, interleukin-6 และ growth factor ต่างๆ นอกจากนี้ยังพบแอนติบอดี เช่น U1RNP และ anticardiolipin antibody ที่อาจเกี่ยวข้องกับการอักเสบ^{15,16}

ในความเป็นจริงภาวะ Isolated pulmonary arterial hypertension ในผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งพบได้ไม่มากนัก ส่วนใหญ่พบร่วมกับภาวะ interstitial lungs disease หรืออาจมี pulmonary thromboembolism จากการมี antiphospholipid antibody ร่วมด้วย

อุบัติการณ์และความชุก (Incidence and prevalence)

รายงานอุบัติการณ์และความชุกของภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง ในผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งมีความแตกต่างกันไป อยู่ระหว่างร้อยละ 6 - 60 ขึ้นกับวิธีการตรวจวินิจฉัย¹⁷ จากการตรวจทาง histology ในผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งที่เสียชีวิต พบภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง มากกว่าร้อยละ 50¹⁸

ในประเทศไทยมีการศึกษาความชุกของภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง โดยใช้วิธีตรวจด้วยเครื่องบันทึกภาพหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (Echocardiography) พบอุบัติการณ์เกิดของแต่ละภาคของประเทศแตกต่างกัน ภาคเหนือพบมากที่สุดคือร้อยละ 59.1 ศึกษาที่คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งจำนวน 66 ราย จากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 275 ราย พบภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง 39 ราย เป็นผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งชนิด Limited systemic sclerosis จำนวน 20 ราย และชนิด Diffuse systemic sclerosis จำนวน 19 ราย¹⁹ ต่างจากการศึกษาของคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น พบอุบัติการณ์ของภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง ร้อยละ 36.4 (47 ใน 129 คน) และร้อยละ 70 ของผู้ป่วยเป็นชนิด Diffuse systemic sclerosis²⁰ และที่พบน้อยที่สุดคือการศึกษาของคณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาริบัติ¹⁰³ พบความชุกของภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง ใน Diffuse systemic sclerosis ร้อยละ 26.4 และ Limited systemic sclerosis ร้อยละ 12.5 ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยไม่มีอาการผิดปกติทางระบบทางเดินหายใจถึงร้อยละ 57.69

การดำเนินโรคและพยากรณ์โรค (Natural course and prognosis)

เป็นที่ทราบดีว่าผู้ป่วยโรคหัวใจห้องซ้ายที่มีภาวะความดันโลหิตเฉียบพลันสูง มีอัตราการตายสูง และมีค่ามัธยฐาน (median) ของการมีชีวิตเท่ากับ 1.5 - 2 ปีเท่านั้น²¹

การศึกษาของ Stupi และคณะ²² พบว่าอัตราการเสียชีวิตที่ 2 ปี เป็นร้อยละ 60 ส่วนการศึกษาของ Mukerjee และคณะ²³ ศึกษาในผู้ป่วยโรคหัวใจห้องซ้ายที่มีความดันโลหิตเฉียบพลันสูง จำนวน 794 คน พบว่าอัตราการรอดชีวิตหลังจากการวินิจฉัยว่าผู้ป่วยมีภาวะความดันโลหิตเฉียบพลันสูง ที่ 1, 2 และ 3 ปี คือ ร้อยละ 81 และ 63 และ 56 ตามลำดับ

แต่ปัจจุบันยาใหม่ๆ นำมาใช้รักษาภาวะนี้ ช่วยลดอาการทางปอด และช่วยลดอัตราการตายได้ ทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

อาการทางคลินิก (Clinical features)

ในระยะแรกของโรคผู้ป่วยอาจไม่มีอาการหรืออาการไม่เฉพาะเจาะจงต่อโรค ทำให้การวินิจฉัยโรคในระยะแรกทำได้ยาก และล่าช้า เมื่ออาการเป็นมากขึ้นเรื่อยๆ จนมีอาการของภาวะหัวใจด้านขวาล้มเหลวเกิดขึ้น จะทำให้ผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยเวลาออกแรง ซึ่งพบได้มากถึงร้อยละ 92.3¹⁹ อาจมีอาการหัวใจเต้นผิดปกติ เจ็บแน่นหน้าอก หรือมีอาการหน้ามืด หหมดสติขณะออกแรง โดยเป็นผลมาจากขณะออกกำลังกายหัวใจข้างขวาต้องออกแรงมากขึ้นในการบีบเลือดให้ผ่านไปยังเส้นเลือดแดงปอดที่มีความดันสูง ทำให้บีบเลือดผ่านได้ไม่เต็มที่ เป็นผลให้เลือดกลับไปยังหัวใจข้างซ้ายลดลง ทำให้ปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจด้านซ้ายลดลง ทำให้เลือดไปเลี้ยงสมองไม่เพียงพอ จึงทำให้ผู้ป่วยหมดสติขณะออกแรง ถ้าความดันโลหิตเฉียบพลันสูงมากอาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการไอเป็นเลือด อาการที่บ่งบอกว่ามีภาวะความดันโลหิตเฉียบพลันสูงมากและหัวใจข้างขวาทำงานได้แย่ง คือ เจ็บหน้าอกตอนออกแรง, เป็นลมหมดสติ และขาบวม

องค์การอนามัยโลกได้แบ่งระดับความรุนแรงของภาวะความดันโลหิตเฉียบพลันสูง โดยใช้ความรุนแรงของอาการผู้ป่วย แบ่งออกเป็น 4 ระดับ ดังตารางที่ 2²⁴

ตารางที่ 2 การแบ่งระดับความรุนแรงของภาวะความดันของเลือดแดงปอดสูง ตามเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก

| ระดับที่ | อาการ |
|----------|---|
| ระดับ 1 | ผู้ป่วยสามารถทำกิจกรรมประจำวันได้ปกติ โดยไม่มีข้อจำกัด |
| ระดับ 2 | ผู้ป่วยมีการจำกัด การทำกิจกรรมประจำวันเล็กน้อย |
| ระดับ 3 | ผู้ป่วยมีการจำกัดการทำกิจกรรมประจำวันมาก และไม่มีอาการผิดปกติในขณะพัก |
| ระดับ 4 | ผู้ป่วยไม่สามารถทำกิจกรรมประจำวันได้ และมีอาการเหนื่อยแม้ขณะพัก |

การตรวจร่างกาย พบว่าหัวใจเสียงที่สองดัง (loud P₂) มีหลอดเลือดดำที่คอที่โป่งพอง พบการยกตัวของหัวใจด้านขวา (right ventricular heaving) เสียงลิ้นหัวใจ tricuspid รั่ว (Tricuspid regurgitation sound) ตับโต พบน้ำในช่องท้อง และขาบวม

ปัจจัยทำนายการเกิดภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง

มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่งที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง ได้แก่ ผู้ป่วยผิวดำ²⁵ ตรวจพบ HLA DRW52,DRW6 alleles²⁶ โรคหนึ่งซึ่งชนิด Limited systemic sclerosis, ตรวจพบ anticentromere antibody, มี Raynaud's phenomenon หรือมี ischemic ulcer บริเวณปลายนิ้ว²⁷ โรคหนึ่งซึ่งชนิด Diffuse cutaneous systemic sclerosis ที่ตรวจพบ anti-U₃ RNP antibody²⁸ และจากการศึกษาของ Coral Alvarado และคณะ²⁹ พบว่าภาวะ hypopigmentation และ hyperpigmentation, การมีพังผืดในปอด (pulmonary fibrosis), ภาวะกรดไหลย้อน, การกลืนลำบาก, ภาวะปากเล็ก (microstomia) และโลหิตจาง ล้วนเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง

การตรวจเพื่อยืนยันภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง (Diagnosis investigation for pulmonary arterial hypertension)

1. **การตรวจหัวใจด้วยเครื่องบันทึกภาพคลื่นเสียงความถี่สูง (echocardiography)** เป็นการตรวจที่ทำได้ง่าย และผู้ป่วยไม่เจ็บตัว ควรใช้เป็นการตรวจวิธีแรกเพื่อวินิจฉัยภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง จะตรวจพบผนังหัวใจข้างขวาโต, paradoxical motion ของผนังกั้นระหว่างหัวใจห้องล่าง (interventricular septum) และผนังลิ้นหัวใจ tricuspid รั่ว และอาจตรวจพบว่ามีน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจได้³⁰

การวินิจฉัยโดยเครื่องบันทึกภาพคลื่นเสียงความถี่สูง จะมีความแม่นยำใกล้เคียงกับตรวจด้วยการสวนหัวใจห้องขวา เฉพาะในรายที่อาการปานกลางหรือรุนแรง พบว่าผู้ป่วยที่มีค่าเฉลี่ยความดันหลอดเลือดแดงปอด (mean pulmonary arterial systolic pressure: PAPm) มากกว่า 40 มิลลิเมตรปรอท มีความไวร้อยละ 90 และความจำเพาะ ร้อยละ 75, ค่า positive predictive value ร้อยละ 86 และค่า negative predictive value ร้อยละ 82³¹

ถ้าตรวจโดยใช้ doppler techniques และพบลิ้นหัวใจ tricuspid รั่ว (tricuspid regurgitation) ความไวในการวินิจฉัยจะเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 100 แต่ความจำเพาะจะลดลงเหลือร้อยละ 60 เพราะผู้ป่วยที่มีลิ้นหัวใจ tricuspid รั่ว ไม่จำเป็นต้องมีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงทุกราย³²

2. **ภาพรังสีทรวงอก (chest X-ray)** สามารถทำได้ง่าย สะดวก รวดเร็ว ราคาถูก แต่ข้อเสียคือจะพบความผิดปกติเมื่อมีอาการมากแล้ว ควรส่งภาพถ่ายรังสีทรวงอกทั้งท่าตรง (postero-anterior) และท่าข้าง (lateral) โดยท่าตรงจะพบว่า pulmonary trunk มีขนาดโตขึ้นและแคบลงอย่างรวดเร็ว (rapid tapering) ถ้าวัด 2nd branch of pulmonary artery มีขนาดกว้างกว่า 16 มิลลิเมตร ให้ถือว่าเป็น pulmonary artery โต กว่าปกติ และพบหัวใจห้องบนและล่างข้างขวาโต³³

3. **การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiogram)** พบความผิดปกติคือ R wave สูงกว่า S wave ใน V₁, การเปลี่ยนแปลงของ ST-T segment ที่บอกถึง right ventricular strain, P pulmonale ที่บ่งบอกว่าหัวใจห้องบนขวาโต และ right axis deviation แต่การเปลี่ยนแปลงคลื่นไฟฟ้าหัวใจไม่มีความไวพอ เนื่องจากผู้ป่วยมักมีอาการมากแล้ว แล้วจึงจะตรวจพบการเปลี่ยนแปลง และมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี³⁴

นอกจากนี้ยังต้องประเมินส่วนอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น การทำ ventilation perfusion lung scan ในกรณีที่สงสัยว่าจะมีอาการลิ่มเลือดอุดตัน ซึ่งการตรวจด้วยวิธีนี้จะมีความไวมากกว่าการตรวจด้วย computer tomography angiography³⁵ และอาจจะต้องตรวจหา antiphospholipid antibody ร่วมด้วย¹⁶

4. การตรวจสมรรถภาพปอด (pulmonary function test) พบว่าปริมาตรของปอดลดลงเล็กน้อย และค่า carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เกิดจากเส้นเลือดแดงเล็กๆ ที่ปอดถูกทำลาย³⁶ โดยพบว่าถ้าค่า DLCO < 60% predicted และมีค่า FVC > 75% predicted จะมีความสัมพันธ์สูงมากกับการเกิดภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง²¹ นอกจากนี้อาจต้องประเมินภาวะ interstitial lung disease และ pulmonary fibrosis โดยทำภาพรังสีทรวงอก และ high resolution computer tomography ของทรวงอก รวมทั้งการตรวจทาง serology ต่างๆ เพื่อวินิจฉัยแยกโรคที่ทำให้ผู้ป่วยมีเหนื่อยและอ่อนเพลียออกไป

การตรวจคัดกรองภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง (Screening of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis)

1. การตรวจร่างกาย, ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ และภาพถ่ายรังสีทรวงอก (physical exam/ electrocardiography/chest radiography) ทั้งสามวิธีจะพบความผิดปกติเมื่อมีอาการมากแล้ว จึงเป็นวิธีที่ไม่สามารถใช้คัดกรองผู้ป่วยที่มีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงระยะเริ่มแรกได้^{17,37,38}

2. การตรวจหัวใจด้วยเครื่องบันทึกภาพคลื่นเสียงความถี่สูง (echocardiography) เป็นเครื่องมือที่ใช้ในการคัดกรองภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงมากที่สุด The European Society of Cardiology²⁴ ได้จัดทำแนวทางการแบ่งระดับความรุนแรงของภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง จากการตรวจด้วยเครื่องบันทึกภาพคลื่นเสียงความถี่สูง โดยให้คำจำกัดความของภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดปกติ คือ right ventricular systolic pressure (RVSP) คือ น้อยกว่า 35 มิลลิเมตรปรอท หรือ tricuspid regurgitation velocity น้อยกว่า 2.7 m/s

| ระดับ | RVSP (mmHg) | TR velocity (m/s) |
|------------------|-------------|-------------------|
| ปกติ | < 35 | < 2.7 |
| เล็กน้อย | 36 – 50 | 2.8 – 3.4 |
| ปานกลางถึงรุนแรง | >50 | > 3.4 |

ดังที่กล่าวมาแล้วว่าวิธีนี้มีความไวและความจำเพาะดี เฉพาะในรายที่มีอาการรุนแรงหรือปานกลางเท่านั้น³² ดังนั้นเพื่อนำมาใช้ในการคัดกรองในผู้ป่วยที่ยังไม่มีอาการหรือมีอาการน้อย จึงควรต้องใช้ร่วมกับการตรวจอื่นๆ เช่น

- (1) Exercise echocardiography สามารถตรวจพบภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงได้มากขึ้น และนำมาใช้ประเมินในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง ในคนปกติยกเว้นในนักกีฬา ขณะออกกำลังกาย systolic pulmonary arterial pressure (sPAP) ไม่ควรเกิน 40 มิลลิเมตรปรอท³⁹ แต่ผู้ป่วยโรคหนังแข็งถึง

ร้อยละ 46 ที่มี sPAP มากกว่า 40 มิลลิเมตรปรอทในขณะที่ออกกำลังกาย⁴⁰ ซึ่งผลคล้ายกันกับ Callejas-Rubio และคณะที่พบว่าผู้ป่วยโรคหัวใจแข็งร้อยละ 19.5 และ 9.8 มี sPAP ขณะออกกำลังกายมากกว่า 55 มิลลิเมตรปรอท และ 60 มิลลิเมตรปรอท ผู้ป่วยทุกคนขณะพักมี sPAP น้อยกว่า 35 มิลลิเมตรปรอท⁴¹

- (2) การตรวจด้วยเครื่องบันทึกภาพคลื่นเสียงความถี่สูงร่วมกับค่า diffusing capacity of carbon monoxide (DLCO): Mukerjee และคณะ³¹ ใช้การตรวจด้วยเครื่องบันทึกภาพคลื่นเสียงความถี่สูงร่วมกับค่า diffusing capacity of carbon monoxide (DLCO) ที่ได้จากการตรวจสมรรถภาพปอด เพื่อใช้แยกภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงในผู้ป่วยโรคหัวใจแข็งที่มีอาการเหนื่อย พบว่าการใช้เครื่องบันทึกภาพคลื่นเสียงความถี่สูงวัด pulmonary artery systolic pressure (sPAP) มี positive correlation กับการตรวจโดยวิธีสวนหัวใจข้างขวาปานกลาง ($r^2=0.44$, $P < 0.005$) และการวัด sPAP ด้วยเครื่องบันทึกภาพคลื่นเสียงความถี่สูง เพื่อวินิจฉัยภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง ใช้ได้เฉพาะผู้ป่วยโรคหัวใจแข็งที่มีอาการมากแล้ว

โดยสรุปเครื่องบันทึกภาพความถี่สูงสามารถบอกภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงในผู้ป่วยที่มีอาการปานกลางหรือรุนแรงได้ แต่ไม่สามารถวินิจฉัยภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงระยะเริ่มแรกได้ ควรพิจารณาร่วมกับอาการทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ

3. การตรวจสมรรถภาพปอด (pulmonary function testing)

การตรวจ DLCO เป็นการตรวจเพื่อดูการแลกเปลี่ยนก๊าซของปอด เป็นการตรวจที่ราคาถูก ตรวจได้ง่าย และตรวจได้ทั่วไป ในผู้ป่วยโรคหัวใจแข็งเมื่อมีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงจะมีค่า DLCO ลดลงอย่างมาก³²

Steen และ Medsger พบว่าผู้ป่วยโรคหัวใจแข็งที่มีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง มีค่า DLCO ต่ำมากอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (52% predicted) เทียบกับคนปกติจะมีค่า DLCO 81% predicated ค่า DLCO ค่อยๆ ลดต่ำลงจาก 80% predicted จนกระทั่งเมื่อมีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงจะเหลือ 35% predicted ใช้เวลาประมาณ 15 ปี²¹ และแนะนำให้ตรวจค่า DLCO ในผู้ป่วยโรคหัวใจแข็งเป็นระยะ จะทำให้สามารถวินิจฉัยภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงได้ตั้งแต่วัยแรกๆ³⁷ ค่า DLCO ที่ลดลงไม่ได้พบเฉพาะในภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงอย่างเดียว แต่สามารถพบได้ในภาวะอื่น เช่น การมีพังผืดในปอด (pulmonary fibrosis) หรือถุงลมปอดโป่งพอง (emphysema) แต่ค่า DLCO ที่ต่ำและค่อยๆ ลดต่ำลง เป็นตัวบ่งชี้ว่าจะเกิดภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงในผู้ป่วยโรคหัวใจแข็ง²¹

4. Serum biomarker

B-type natriuretic peptide (BNP) และ amino terminal fragment of it precursor hormone pro BNP (NT-pro BNP) เป็นฮอร์โมนที่หลั่งจากหัวใจ เมื่อมีความดันหรือปริมาณน้ำในหัวใจเกิน⁴² ตรวจโดยวิธี immunoassay ซึ่งสามารถใช้บอกภาวะหัวใจห้องล่างขวาทำงานผิดปกติ⁴³⁻⁴⁵

Williams และคณะ⁴⁶ ได้ศึกษาบทบาทของ NT-pro BNP ในการใช้คัดกรองภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงในผู้ป่วยโรคหัวใจแข็ง พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงจะ

มีค่า NT-pro BNP สูงกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญ คือ 1474 pg/ml และ 139 pg/ml ตามลำดับ ผู้ป่วยโรคหัวใจแข็งที่มีค่า NT-pro BNP มากกว่า 395 pg/ml มีโอกาสสูงที่จะมีภาวะความดันโลหิตเลือดแดงปอดสูง โดยจะมีความไวร้อยละ 56 และความจำเพาะ 95 จึงไม่แนะนำให้ใช้ NT-pro BNP เพียงครั้งเดียวมาเป็นเครื่องมือในการตรวจคัดกรองภาวะความดันโลหิตเลือดแดงปอดสูงในผู้ป่วยโรคหัวใจแข็ง แต่อาจจะมีประโยชน์ในกรณีที่มีการติดตามค่า NT-pro BNP เป็นระยะ โดยพบว่าหากค่าสูงขึ้นจากเดิมและมากกว่า 395 pg/ml ให้ระวังว่าผู้ป่วยอาจจะมีภาวะความดันโลหิตเลือดแดงปอดสูง และให้ตรวจเพิ่มเติมด้วยวิธีอื่นต่อไป

ส่วนการตรวจอื่นๆ เช่น antibodies U3PNP, B23, Th/To และ U1RNP ปัจจุบันยังไม่สามารถนำมาใช้คัดกรองภาวะความดันโลหิตเลือดแดงปอดสูงได้⁴⁷⁻⁴⁹

5. Exercise testing

การตรวจด้วยวิธีวัดระยะทางในการเดิน 6 นาที (6 minute walk test: 6MWT) เป็นการตรวจง่าย ๆ ที่จะวัดระดับ submaximal exercise tolerance⁵⁰ ในการประเมินอาการทางคลินิกหลังการรักษาภาวะความดันโลหิตเลือดแดงปอดสูงด้วยวิธีใหม่ และการตรวจด้วยวิธีวัดระยะทางในการเดิน 6 นาทีสัมพันธ์กับอัตราการตายใน idiopathic pulmonary fibrosis⁵¹

Villalba และคณะ⁵² ได้รายงานถึงประโยชน์ของการวัดระยะทางในการเดิน 6 นาทีในการประเมินโรคปอดในผู้ป่วยโรคหัวใจแข็ง โดยเปรียบเทียบระหว่างระยะทางที่เดินได้ และการเปลี่ยนแปลงของระดับออกซิเจน กับตัวแปรอื่นๆ ที่มีผลต่อผู้ป่วย เช่น อายุ, dyspnea index, พังผืดในเอกซเรย์ปอด, sPAP การทดสอบนี้เหมาะสำหรับประเมินความรุนแรงของอาการทางระบบทางเดินหายใจ ไม่เหมาะสำหรับตรวจคัดกรองภาวะความดันโลหิตเลือดแดงปอดสูง เนื่องจากมีข้อจำกัดหลายอย่างเช่น ความเจ็บปวดเป็นตัวกวนในการแปรผลการทดสอบการวัดระยะทางในการเดิน 6 นาที⁵³

แนวทางการรักษา (Treatment)

แนวทางการรักษาภาวะความดันโลหิตเลือดแดงปอดสูงในผู้ป่วยโรคหัวใจแข็ง จะคล้ายกับการรักษาผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic pulmonary hypertension) โดยมีเป้าหมายการรักษา คือ เพิ่มความทนทานในการออกกำลังกาย เพิ่มคุณภาพชีวิตและเพิ่มอัตราการอยู่รอดของผู้ป่วย โดยแบ่งการรักษาออกเป็น 2 ส่วน คือ

:: **การรักษาทั่วไป (general treatment)** ได้แก่

1. การออกกำลังกายอย่างเหมาะสม แนะนำแบบแอโรบิกเล็กน้อย (low level graded aerobic exercise) เช่น การเดิน มีการศึกษาแบบ randomized ผู้ป่วยจำนวน 30 คน ที่อาการคงที่ และได้ยารักษาที่เหมาะสม ให้ออกกำลังกายแบบหนักหน่วง (intensive exercise training) หลังจาก 15 สัปดาห์ผ่านไป พบว่ามีค่าระยะทางในการเดิน 6 นาที, คุณภาพชีวิต, ระดับความรุนแรงของโรค (functional class) และ peak oxygen consumption ดีขึ้น⁵⁴ แต่ควรหลีกเลี่ยงการออกกำลังกายอย่างหักโหม หรือออกกำลังกายแบบ isometric exercise เพราะจะทำให้หน้ามืดเป็นลมขณะออกแรงได้

2. หลีกเลี่ยงการอยู่ในที่สูงๆ (high altitudes) เพราะจะกระตุ้นให้เกิดหลอดเลือดแดงที่ปอดหดตัวมากขึ้น ทำให้เกิดอาการเหนื่อยมากขึ้น

3. ให้ออกซิเจนเสริมในกรณีที่ระดับความเข้มข้นออกซิเจนในเลือดให้ต่ำกว่าร้อยละ 90 และหากต้องขึ้นเครื่องบินต่ำกว่าร้อยละ 92 เพราะภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำจะทำให้หลอดเลือดแดงปอดหดตัวมากขึ้น⁵⁵
4. จำกัดเกลือโซเดียมน้อยกว่า 2,400 มิลลิกรัมต่อวัน โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ภาวะหัวใจด้านขวาล้มเหลว
5. ฉีดวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ (influenza) และปอดอักเสบจากเชื้อ Pneumococcal
6. ผู้หญิงที่มีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง แนะนำว่าไม่ควรตั้งครรภ์⁵⁶ เพราะอัตราการตายสูงถึงร้อยละ 30 - 50⁵⁷ วิธีคุมกำเนิดที่แนะนำคือ ยาคุมชนิดเอสโตรเจนต่ำให้คู่กับ warfarin เพื่อป้องกันภาวะ venous thromboembolism หรือเลือกวิธีทำหมัน, ใช้อย่างอนามัยก็ได้
7. การให้ยากันการแข็งตัวของเลือด มีการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงที่ไม่ทราบสาเหตุ พบว่าสามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้⁵⁸⁻⁶⁰ แนะนำให้ให้ยา warfarin ในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงที่ไม่ทราบสาเหตุ, ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง เช่น ต้องให้ยาทางหลอดเลือดดำ หรือในผู้ป่วยที่ไม่มีข้อห้ามในการใช้ยา ให้ระดับ INR 1.5 - 2.5⁶¹
8. ยาขับปัสสาวะ (diuretic) ใช้ในกรณีหัวใจห้องขวาล้มเหลว มีภาวะน้ำเกิน
9. ยา digoxin ให้ทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงที่ไม่ทราบสาเหตุ จะช่วยเพิ่มปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจ (cardiac output) และลดระดับฮอริโมน norepinephrine จะใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องขวาล้มเหลว ปริมาณเลือดออกจากหัวใจน้อย และหัวใจเต้นผิดจังหวะ

:: การรักษาจำเพาะ (specific treatment)

เป็นการรักษาที่มุ่งเน้นไปที่การลดความดันหลอดเลือดแดงปอดโดยตรง ได้แก่

1. Calcium-channel blockers (CCB)

แนะนำให้ทดสอบการตอบสนองต่อยา (vasoreactive test) ในผู้ป่วยความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงก่อนให้ยา โดยให้ค่าจำกัดความของการตอบสนองต่อยา (response) คือ ค่าค่าความดันเฉลี่ยหลอดเลือดแดงปอด (mean pulmonary artery pressure (mPAP)) ลดลง มากกว่าหรือเท่ากับ 10 มิลลิเมตรปรอท โดยที่ค่าความดันเฉลี่ยหลอดเลือดแดงปอด (mPAP) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 40 มิลลิเมตรปรอท และปริมาณเลือดแดงที่ออกจากหัวใจ (cardiac output) ไม่เปลี่ยนแปลงหรือเพิ่มขึ้น โดยพบว่าผู้ป่วยความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงที่พบร่วมกับโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันนั้นมีโอกาสตอบสนองต่อการทดสอบน้อยมาก บทบาทของการใช้ CCB ในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงมีน้อย นอกจากนี้ควรติดตามถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยา CCB อย่างใกล้ชิด ถ้าผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยา อาการไม่ดีขึ้นถึงระดับ I หรือ II ควรพิจารณาเปลี่ยนยาหรือเพิ่มยาในการรักษา

ยาที่นิยมใช้หลายอย่างแพร่หลาย คือ long acting nifedipine (30 มิลลิกรัม/วัน), diltiazem (120 มิลลิกรัม/วัน) หรือ amlodipine ควรหลีกเลี่ยง verapamil เพราะมี negative inotropic effect⁶¹ นอกจากนี้ต้องระวังเรื่องการกระตุ้นให้เกิดอาการกรดไหลย้อน (reflux esophagitis) เพิ่มขึ้นด้วย

2. Prostacyclins

เป็น metabolite ของ arachidonic acid สร้างจากเซลล์ของผนังหลอดเลือดมีคุณสมบัติขยายหลอดเลือดที่ปอด และทั่วร่างกาย, ยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด

- *Epoprostenol*

เป็นยาตัวแรกที่ยังคงการอาหารและยาของสหรัฐรับรองให้ใช้รักษาภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงทั้งชนิดที่ไม่ทราบสาเหตุ และในโรคหนึ่งแข็ง ในผู้ป่วยที่อาการรุนแรงระดับ III, IV Badesch และคณะ⁶² ได้ศึกษาแบบ randomized controlled trial เพื่อดูประสิทธิภาพของยา poprostenol ในการรักษาตามปกติ (conventional therapy) พบว่าหลังจากให้ยา 12 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้รับยา สามารถทนต่อออกกำลังกาย (exercise endurance) ระบบไหลเวียนโลหิต (hemodynamic) และอาการทางคลินิกดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย

การบริหารยา poprostenol ให้ทางหลอดเลือดดำ central venous catheter แบบ continuous infusion ใช้ infusion pump ปกติจะเริ่มให้ยาที่โรงพยาบาล ขนาดเริ่มต้นคือ 2 นาโนกรัม/กิโลกรัม/นาที สามารถปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นได้ขึ้นกับอาการของผู้ป่วยและผลข้างเคียงจากยา ผู้เชี่ยวชาญเชื่อว่าขนาดที่เหมาะสมกับผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ใช้ยาตัวนี้เพียงตัวเดียว คือ อยู่ระหว่าง 25 - 40 นาโนกรัม/กิโลกรัม/นาที ถ้าให้ยาเกินขนาดอาจทำให้เกิดหัวใจล้มเหลวได้⁶³

ผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ ปวดศีรษะ, ปวดกล้ามเนื้อ, ร้อนวูบวาบ, คลื่นไส้, ถ่ายเหลว, ผื่นผิวหนัง และปวดข้อ ระหว่างให้ยาต้องระวังการติดเชื้อมีภาวะ infusion interruptions เพราะอาจทำให้เกิดอันตรายแก่ชีวิตได้

- *Treprostinil*

เป็นอนุพันธ์ของยา poprostenol มีระยะกึ่งชีวิตนานประมาณ 4.5 ชั่วโมง องค์การอาหารและยาของสหรัฐ รับรองให้ใช้ในผู้ป่วยความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงที่มีอาการรุนแรงระดับ II, III และ IV ทั้งการบริหารแบบฉีดเข้าผิวหนัง และให้ยาทางหลอดเลือดดำ ในกรณีที่ไม่สามารถทนผลข้างเคียงของการฉีดเข้าผิวหนังได้

การให้ยา treprostinil ใต้อย่าง ทางหลอดเลือดดำเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ ในผู้ป่วย 16 คนที่มีความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง อาการระดับ III หรือ IV พบว่าค่าระยะทางในการเดิน 6 นาที ดีขึ้นถึง 82 เมตร ($p=0.001$)⁶⁴

สำหรับการให้ยา treprostinil ฉีดเข้าผิวหนังแบบต่อเนื่อง Oudiz และคณะ⁶⁵ ได้ศึกษาประสิทธิภาพของยา treprostinil เปรียบเทียบกับยาหลอกในผู้ป่วยโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่มีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง จำนวน 90 คน และในจำนวนนี้มีผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งจำนวน 45 คน โดยจะให้ยาเริ่มต้นที่ 1.25 นาโนกรัม/กิโลกรัม/นาที และเพิ่มขึ้นจนถึงขนาดสูงสุดคือ 22.5 นาโนกรัม/กิโลกรัม/นาที หลังการรักษา 12 สัปดาห์ พบว่ามีค่าระยะทางในการเดิน 6 นาที, cardiac index, pulmonary vascular resistance index และอาการของความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงดีขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก ผลข้างเคียงจากการฉีดเข้าผิวหนัง ผู้ป่วยร้อยละ 85 มีอาการปวดหรือแดงในตำแหน่งที่ฉีดยา ผลข้างเคียงอื่น ได้แก่ ปวดศีรษะ คลื่นไส้ ถ่ายเหลว มีผื่นได้

Gomberg-Maitland และคณะ⁶⁶ ได้ศึกษาประสิทธิภาพของยา treprostinil ที่ให้ทางหลอดเลือดดำ เทียบกับ poprostenol ในผู้ป่วยความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง จำนวน 31 คน ที่มีอาการรุนแรงระดับ II และ III โดยผู้ป่วยจะได้รับยา poprostenol ก่อน 24 - 48 ชั่วโมงและเปลี่ยนเป็น

trepostinil จนครบ 12 สัปดาห์ พบว่ามี 27 คนที่เปลี่ยนยาตลอดทั้งการศึกษาและอีก 4 คน ต้องกลับมาใช้ epoprostenol ค่าระยะทางในการเดิน 6 นาที, Naughton-Balke treadmill test time, Borg score และความรุนแรงของอาการคงที่และไม่พบผลข้างเคียงที่ร้ายแรง แสดงให้เห็นว่ายา trepostinil ที่ให้ทางหลอดเลือดดำ มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยเทียบเท่ากับยา epoprostenol

ผลข้างเคียงของการให้ยา trepostinil ทางหลอดเลือดดำคล้ายๆ กับ epoprostenol และพบว่าความเสี่ยงต่อการติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อแบคทีเรียกลุ่มแกรมลบเพิ่มมากขึ้น⁶⁷ โดยเฉพาะการติดเชื้อของ catheter พบในการให้ยา trepostinil มากกว่า epoprostenol ถึง 2.57 เท่า แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเฉพาะเชื้อแบคทีเรียกลุ่มแกรมลบ อาจต้องให้ยาฆ่าเชื้อในผู้ป่วยที่สงสัยว่ามีการติดเชื้อในกระแสเลือด

ส่วนการบริหารยา trepostinil แบบการสูดดมและรับประทาน กำลังอยู่ในระหว่างการศึกษา

- *Iloprost*

เป็นยากลุ่ม prostanoid ที่บริหารยาโดยการสูดดม ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐฯ ในปี ค.ศ. 2004 ให้ใช้รักษาภาวะความดันเลือดแดงปอดสูงในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงระดับ III และ IV

Olschewski และคณะ⁶⁸ ได้รายงานผลการใช้ iloprost ชนิดสูดดมในการรักษาภาวะความดันเลือดแดงปอดสูง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ เป็นการศึกษาแบบ randomized controlled trial ในผู้ป่วยทั้งหมด 203 คน และมีผู้ป่วยที่วินิจฉัยว่าเป็นความดันเลือดแดงปอดสูงที่สัมพันธ์กับโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันจำนวน 35 คน พบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีระดับความรุนแรงของโรค ค่าระยะทางในการเดิน 6 นาที และระบบไหลเวียนโลหิตของหัวใจและปอดดีขึ้น แต่การตอบสนองน้อยกว่ากลุ่มความดันเลือดแดงปอดสูงที่ไม่ทราบสาเหตุ

เนื่องจากการใช้ nebulizer โดยวิธีเก่านั้นทำให้ควบคุมขนาดยาได้ยากและอาจเป็นเหตุให้ได้ผลการรักษาไม่ดีพอ ปัจจุบันจึงมีการพัฒนาเครื่องมือพ่นยาชนิดใหม่โดยใช้ระบบ aerosol delivery (AAD) system ที่เรียกว่า "I-neb" Nebulizer มีน้ำหนักเบาและใช้งานง่ายกว่า

ผลข้างเคียงจากยาที่พบบ่อยได้แก่ อาการไอ, ปวดศีรษะ, ร้อนวูบวาบ และปวดกราม

- *Beraprost*

ได้รับการรับรองให้ใช้ในประเศญี่ปุ่น ในรูปแบบยากินขนาด 20 ไมโครกรัมต่อเม็ด รายงานการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยาในการรักษาภาวะความดันเลือดแดงปอดสูง มี 2 การศึกษาที่เป็นแบบ randomized controlled trial^{69,70} และมีเพียงรายงานเดียวที่ใช้ในผู้ป่วยความดันเลือดแดงปอดสูงที่เกิดร่วมกับโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ติดตามผลนาน 12 เดือน ขนาดยาที่ให้อยู่ระหว่าง 80 - 480 mg แบ่งให้วันละ 3 - 4 เวลา ได้ข้อสรุปว่ายาทัวนี้สามารถชะลอการดำเนินโรคและทำให้ระดับความรุนแรงของโรคดีขึ้น แต่ได้ผลไม่ยั่งยืน โดยประโยชน์จะเห็นได้ชัดเจนใน 3 เดือนแรก แต่หลังจาก 9 - 12 เดือน ประสิทธิภาพจะลดลงและไม่ต่างจากยาหลอก

ผลข้างเคียงจากยาได้แก่ มึนงงหรือปวดศีรษะ ปวดกราม ท้องเสีย และปวดขา

3. Phosphodiesterase inhibitor



แผนภูมิที่ 2 แสดงการออกฤทธิ์ของเอนไซม์ phosphodiesterase.5

ปกติ nitric oxide จะกระตุ้น guanyl cyclase ให้เปลี่ยนเป็น cGMP ซึ่งมีฤทธิ์ขยายเซลล์กล้ามเนื้อเรียบที่หลอดเลือด แต่ cGMP จะถูกย่อยสลายโดย phosphodiesterase-5 เป็น GMP อย่างรวดเร็ว ดังแผนภูมิที่ 2 ดังนั้นยาที่ยับยั้ง phosphodiesterase 5 จะทำให้มี cyclic guanosine monophosphate (cGMP) เหลืออยู่ปริมาณมาก ทำให้หลอดเลือดที่ปอดขยายตัวและอาจมีฤทธิ์ antiproliferative ของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบด้วย ยากลุ่มนี้ได้แก่ sildenafil และ tadalafil

- *Sildenafil*

เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเฉพาะที่เอนไซม์ phosphodiesterase-5 ระยะแรกนำมาใช้ในการรักษาภาวะอวัยวะเพศไม่แข็งตัว (erectile dysfunction) แต่ปัจจุบันพบว่ามีผลทำให้หลอดเลือดที่ปอดขยายตัว จึงนำมาใช้รักษาภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง Galie และคณะ⁷¹ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง จำนวน 278 คน ซึ่งรวมผู้ป่วยความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงที่สัมพันธ์กับโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันไว้ด้วย ใช้ชื่อการศึกษาว่า SUPER-1 (sildenafil use in pulmonary arterial hypertension) เป็นการศึกษาแบบ randomized, double-blind, placebo-controlled trial โดยเปรียบเทียบผลระหว่างยาหลอกกับ sildenafil ขนาด 20, 40 หรือ 80 มิลลิกรัม วันละ 3 เวลา เป็นเวลานาน 12 สัปดาห์ พบว่าค่าระยะทางในการเดิน 6 นาที ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (45 - 50 เมตร) ในกลุ่มที่ได้รับ sildenafil ทั้ง 3 กลุ่ม ($p < 0.001$) และยังช่วยลดค่า mean pulmonary artery pressure (mPAP) และลดระดับความรุนแรงอาการของโรค (improved functional class) รายงานนี้ติดตามผลระยะยาวเป็นเวลา 1 ปี ในผู้ป่วย 22 คน ที่ได้รับ sildenafil อย่างเดียว ขนาด 80 มิลลิกรัมวันละ 3 ครั้ง พบว่าสามารถเพิ่มค่าระยะทางในการเดิน 6 นาที (51 เมตร) ได้

ปี ค.ศ. 2005 องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาได้รับรองให้ใช้ sildenafil รับประทาน ขนาด 20 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง รักษาผู้ป่วยความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงที่มีอาการรุนแรงระดับ II, III ผลข้างเคียงจากยาได้แก่ ปวดศีรษะ, ร้อนวูบวาบ จุกแน่นท้อง และเลือดกำเดาไหลได้

- *Tadalafil*

เป็นยายับยั้งเอนไซม์ phosphodiesterase ชนิดออกฤทธิ์ยาว ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ใช้รักษาภาวะอวัยวะเพศไม่แข็งตัว (erectile dysfunction) ขณะนี้อยู่ในระหว่างการศึกษา เพื่อนำมาใช้รักษาผู้ป่วยที่มีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง

4. Endothelin receptor antagonists (ETAs)

endothelin-1 เป็น neurohormonal ที่มีประสิทธิภาพ โดยเข้าจับกับตัวรับเฉพาะ ET_A และ ET_B มีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดหดตัวอย่างมากและกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดทั่วร่างกายและที่ปอด

แบ่งตัว ทำให้เกิดภาวะความดันโลหิตแดงปอดสูง พบว่าระดับ endothelin-1 ที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของภาวะความดันโลหิตแดงปอดสูง⁷²

- *Bosentan*

เป็นสารออกฤทธิ์ต้านการเข้าจับแบบเฉพาะเจาะจงและเป็นแบบแข่งขันกับตัวรับของ endothelin ชนิด ET_A และ ET_B ยามีความชอบต่อตัวรับ ET_A มากกว่า ET_B

การศึกษา BREATHE - 1⁷³ เป็น randomized control trial, double-blind, multicenter ขนาดใหญ่ เปรียบเทียบผลของยา bosentan ขนาด 125 มก. และ 250 มก. วันละ 2 ครั้ง กับยาหลอก ระยะเวลาการศึกษา 16 สัปดาห์ ในผู้ป่วยความดันโลหิตแดงปอดสูงรวมถึงกลุ่มที่มีโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่มีอาการรุนแรงระดับ III และ IV จำนวน 213 คน โดยเริ่มให้ยาขนาด 62.5 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าหลังการรักษา 1 เดือน (ด้วยขนาด 62.5 มก. วันละ 2 ครั้ง) ระยะของการเดิน 6 นาที เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ และมีการพัฒนาอย่างเต็มที่เมื่อรักษาประมาณ 2 เดือน และคงอยู่นานถึง 7 เดือน

McLaughlin และคณะได้ศึกษาผลของการรักษาภาวะความดันโลหิตแดงปอดสูงด้วย bosentan เป็นระยะเวลา 3 ปี⁷⁴ โดยใช้ bosentan เป็นยาชนิดแรกและสามารถเพิ่มขนาดยา bosentan หรือเปลี่ยนชนิดยา หากอาการไม่ดีขึ้น พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปีและ 2 ปี เป็นร้อยละ 96 และ 89 ตามลำดับ และเมื่อครบปีที่ 1 และ 2 ยังคงมีผู้ป่วยที่ใช้ bosentan เพียงชนิดเดียวร้อยละ 85 และร้อยละ 70 ตามลำดับ ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Provencher และคณะ⁷⁵ ที่พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี และ 2 ปีคือร้อยละ 90 และ 87 ตามลำดับ

การศึกษาในผู้ป่วยโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันรวมทั้งผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่มีภาวะความดันโลหิตแดงปอดสูง จำนวน 66 คนเปรียบเทียบผลของยา bosentan ขนาดเริ่มต้น 62.5 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์และเพิ่มขึ้นได้ถึง 125 มิลลิกรัม หรือ 250 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 8 - 12 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับยาหลอก รวมระยะเวลาติดตามการรักษา 12 - 16 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้ bosentan สามารถรักษาระดับความสามารถในการออกกำลังกาย ขณะที่ผู้ป่วยที่ได้ยาหลอกอาการแย่ลง⁷⁶

การศึกษาผลระยะยาวของ bosentan ในการรักษาภาวะความดันโลหิตแดงปอดสูงในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง⁷⁷ เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง โดยให้ bosentan ชนิดเดียวเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 เดือน (6 - 44 เดือน) พบว่าระดับความรุนแรงของโรคดีขึ้น อัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี และ 2 ปี คือร้อยละ 87 และ 79 ตามลำดับ ซึ่งต่ำกว่ากลุ่มความดันโลหิตแดงปอดสูงที่ไม่ทราบสาเหตุ ที่มีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี และ 2 ปี เป็นร้อยละ 100

ยังมีการศึกษาในเด็กที่เป็นความดันโลหิตแดงปอดสูงที่ไม่ทราบสาเหตุ, พบร่วมกับโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันและโรคหัวใจ (BREATHE - 5)⁷⁸ โดยติดตามอาการนาน 16 สัปดาห์ พบว่าทำให้อาการทางคลินิก, mean pulmonary arterial pressure, pulmonary vascular resistance ดีขึ้น และเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย

องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริการับรองให้ใช้ bosentan ขนาด 125 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ในรักษาภาวะความดันเลือดแดงปอดสูง ผลข้างเคียงของยาคือทำให้ค่าเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้นได้ประมาณร้อยละ 11 ดังนั้นควรตรวจการทำงานของเอนไซม์ตับทุกเดือน ถ้าค่าเกินกว่า 3 เท่าของค่าปกติ ควรลดขนาดยาหรือหยุดยา ผลข้างเคียงอื่นคือทำให้ระดับความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดงลดลงตามขนาดยา ควรตรวจระดับความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดงทุก 3 เดือน, เกิดอาการบวมได้ และห้ามให้ยาในสตรีมีครรภ์เพราะจะทำให้เกิดอันตรายต่อทารกในครรภ์ (pregnancy category X) แนะนำให้คุมกำเนิดโดยใช้ถุงยางอนามัย ส่วนในเพศชายอาจทำให้เกิดอวัยวะเพศฝ่อตัว จำนวนสpermลดลงและเป็นหมันได้ ดังนั้นผู้ป่วยเพศชายอายุน้อยควรได้รับคำแนะนำถึงผลข้างเคียงนี้ก่อนได้รับยา

- *Sitaxsentan*

เป็นสารออกฤทธิ์เลือกจับกับตัวรับของเยื่อหุ้มหลอดเลือดชนิด ET_A มากกว่า ET_B มีการศึกษาที่เป็น randomized, double – blind, placebo – controlled trial 2 การศึกษา คือ STRIDE - 1 และ STRIDE - 2

STRIDE - 1 (Sitaxsentan to Relieve Impaired Exercise trail)⁷⁹ ศึกษาในผู้ป่วยความดันเลือดแดงปอดสูงชนิดที่ไม่ทราบสาเหตุ, ชนิดที่สัมพันธ์กับโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันและชนิดที่สัมพันธ์กับโรคหัวใจแต่กำเนิด จำนวน 178 คนที่มีอาการรุนแรงระดับ II, III และ IV สุ่มแบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือ ได้รับยาหลอก, sitaxsentan รับประทาน 100 มิลลิกรัม หรือ 300 มิลลิกรัม วันละครั้ง ประเมินผลหลังการรักษา 12 สัปดาห์ พบว่า ความสามารถในการออกกำลังกายดีขึ้น โดยประเมินจากระยะทางในการเดิน 6 นาที และระดับความรุนแรงของอาการ ผลข้างเคียงคือทำให้ค่าเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้นมากกว่า 3 เท่าของค่าปกติ พบมากที่สุดในกลุ่มที่ได้รับยา 300 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งมีรายงานก่อนหน้านี้ว่า sitaxsentan ขนาดสูงทำให้เกิดตับวายได้ ที่สำคัญคือมีปฏิกิริยากับยา warfarin ทำให้ระดับ INR หรือค่า prothrombin time เพิ่มขึ้นเนื่องจากยับยั้งเอนไซม์ CYP2C9 P450 ซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการเมตาบอลิซึมของ warfarin

STRIDE-2⁸⁰ ศึกษาในผู้ป่วยเหมือนกับ STRIDE-1 จำนวน 247 คน แบ่งผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่ม คือ ยาหลอก (62 คน) sitaxsentan 50 mg (62 คน) 100 mg (61 คน) และ bosentan (60 คน) ประเมินผลที่ 18 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ sitaxsentan 100 มิลลิกรัม มีระยะทางในการเดิน 6 นาที และระดับอาการของโรคดีขึ้นเมื่อเทียบกับยาหลอก ส่วนผลของเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้นมากกว่า 3 เท่า พบในกลุ่มยาหลอกร้อยละ 60 sitaxsentan 50 มิลลิกรัมและ 100 มิลลิกรัม พบร้อยละ 5 และ 3 ตามลำดับ ส่วนยา bosentan พบถึงร้อยละ 11

ปัจจุบัน sitaxsentan ได้รับการรับรองใช้รักษาภาวะความดันเลือดแดงปอดสูงในสหภาพยุโรป, แคนาดา และออสเตรเลีย แต่ยังไม่ได้รับการรับรองในประเทศสหรัฐอเมริกา

- *Ambrisentan*

เป็นสารออกฤทธิ์เลือกจับกับตัวรับของเยื่อหุ้มหลอดเลือดชนิด ET_A มากกว่า ET_B การศึกษาใน phase II⁸¹ เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา ambrisentan 4 ขนาดในผู้ป่วยความดันเลือดแดงปอดสูงชนิดที่ไม่ทราบสาเหตุ, ชนิดที่สัมพันธ์กับโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันและในผู้ป่วย

เอชไอวี (HIV) จำนวน 64 คน แบ่งคนไข้เป็น 4 กลุ่มคือได้รับยา 1, 2, 5 หรือ 10 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าระยะทางในการเดิน 6 นาทีดีขึ้นจากเดิม ผลข้างเคียงจากยา คือค่าของ เอนไซม์ตับเพิ่มขึ้นมากกว่า 3 เท่าของค่าปกติร้อยละ 3.1 และไม่สัมพันธ์กับขนาดยาที่ได้

การศึกษา phase III เพื่อศึกษาทางประสิทธิภาพของยาเทียบกับยาหลอก มี 2 การศึกษา คือ ARIES-1 (Ambrisentan in Pulmonary arterial Hypertension, Randomized Doubled-blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Study) และ ARIES-2⁸²

ARIES - 1 เปรียบเทียบขนาด 5 หรือ 10 มิลลิกรัม ใน ARIES - 2 เปรียบเทียบขนาด 2.5 หรือ 5 มิลลิกรัมกับยาหลอก เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าระยะทางในการเดิน 6 นาที อาการทางคลินิกดีขึ้นทั้งสองการศึกษาเมื่อเทียบกับยาหลอก

องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริการับรองให้ใช้ยา ambrisentan รักษาผู้ป่วยความดันเลือดแดงปอดสูงที่มีอาการรุนแรงระดับ II และ III

ผลข้างเคียงคือค่าเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้น ควรตรวจการทำงานของตับทุก 1 เดือนและทารก พิการผิดปกติ (teratogenic), ตรวจการตั้งครรภ์ของหญิงวัยเจริญพันธุ์ทุกเดือน และตรวจวัดระดับ ความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดงเป็นระยะ ผลข้างเคียงอื่นที่อาจเกิดขึ้น ได้แก่ ชาบวม พบได้ถึงร้อยละ 29 และผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปี จะมีอาการมากกว่า, มีอาการคัดจมูก ส่วนการคุมกำเนิดและอันตะ ฝ่อคล้ายกับผลจาก bosentan

ตารางที่ 3 ยาที่ใช้รักษาภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง

| ยา | ขนาดและวิธีการใช้ยา |
|--------------|--|
| bosentan | เริ่มรับประทานขนาด 62.5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ จากนั้นเพิ่มเป็น 125 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 2 ครั้ง |
| ambrisentan | เริ่มรับประทานขนาด 5 มิลลิกรัมต่อวัน ถ้าสามารถทนผลข้างเคียงได้เพิ่มเป็น 10 มิลลิกรัมต่อวัน |
| sitaxsentan* | รับประทาน 100 มิลลิกรัม ต่อวัน |
| sildenafil | รับประทานขนาด 20 มิลลิกรัม วันละ 3 เวลา |
| beraprost* | เริ่ม 20 ไมโครกรัม รับประทาน 4 ครั้งต่อวัน ปรับยาจนควบคุมอาการได้ ขนาดสูงสุด 200 mg 4 ครั้งต่อวัน |
| iloprost | สูดดม 2.5 ไมโครกรัม วันละ 6 - 9 ครั้ง ถ้าทนต่อยาได้ สามารถเพิ่มเป็น 5 ไมโครกรัม วันละ 6 - 9 ครั้ง |
| epoprostenol | เริ่มฉีด 2 นาโนกรัมต่อกิโลกรัมต่อนาที ปรับเพิ่มครั้งละ 0.5 – 1 นาโนกรัมต่อกิโลกรัม ต่อนาที จนมีผลข้างเคียงจากยา |
| treprostinil | ฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำหรือฉีดใต้ผิวหนัง เริ่มที่ 1.25 นาโนกรัมต่อกิโลกรัมต่อนาที ปรับเพิ่มไม่เกิน 1.25 นาโนกรัมต่อกิโลกรัมต่อนาทีทุกสัปดาห์เป็นเวลา 4 สัปดาห์ หลังจากนั้นเพิ่มไม่เกิน 2.5 นาโนกรัมต่อกิโลกรัมต่อนาทีทุกสัปดาห์ |

* องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาไม่รับรอง (คัดลอกจาก and Lewis J Rubin Pulmonary arterial hypertension J. Am Coll Cardiol 2008; 51: 1527 - 38⁸³)

การใช้ยาหลายตัวร่วมกัน (Combination therapy)

เนื่องจากยาแต่ละตัวมีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกัน การใช้ยาหลายตัวร่วมกันอาจช่วยเสริมฤทธิ์และเพิ่มประสิทธิภาพการรักษา เป้าหมายของการใช้ยาหลายตัวร่วมกันคือเพื่อประสิทธิภาพสูงสุดและเกิดผลข้างเคียงน้อยที่สุด

การศึกษาแรก BREATHE-2 โดย Humbert และคณะ⁸⁴ การศึกษาในผู้ป่วยความดันเลือดแดงปอดสูงชนิดไม่ทราบสาเหตุ และชนิดที่สัมพันธ์กับโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน อาการรุนแรงระดับ III หรือ IV ที่ได้รับยา epoprostenol ทางหลอดเลือดดำ แบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ ได้รับ bosentan หรือยาหลอก แต่เนื่องจากการศึกษานี้มีกลุ่มตัวอย่างขนาดเล็กเกินไป จึงไม่สามารถสรุปได้ว่าการให้ยาร่วมกันมีประโยชน์

Mclaughlin และคณะ⁸⁵ ศึกษาผลของยา iloprost ชนิดสูดดม เป็นการศึกษาแบบ multicenter, placebo-controlled, randomized ในผู้ป่วยที่มีอาการระดับ III หรือ IV ที่ได้ยา bosentan ขนาดเดิมเป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน จำนวน 67 คน โดยสุ่มให้ยา iloprost ชนิดสูดดม (5 ไมโครกรัม วันละ 6 - 9 ครั้ง) หรือยาหลอกเป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าผลของระยะทางในการเดิน 6 นาที ระดับความรุนแรงของโรคและระยะเวลาที่อาการทางคลินิกแย่ลง ดีขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ iloprost ชนิดสูดดม ร่วมกับ bosentan แต่ไม่มีการวิเคราะห์ในกลุ่มผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่งที่มีความดันเลือดแดงปอดสูง

Mathai และคณะ⁸⁶ ได้ตีพิมพ์การศึกษาเล็กๆ แบบ single center, non-randomized, open-label study เพื่อดูประสิทธิภาพของการเพิ่มยา sildenafil ในผู้ป่วยความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงชนิดไม่ทราบสาเหตุจำนวน 13 คน และผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่งที่มีความดันเลือดแดงปอดสูงจำนวน 12 คน ที่ได้รับการรักษาด้วย bosentan ตัวเดียว แล้วพบว่าผู้ป่วยมีอาการแย่ลง เมื่อได้ยา sildenafil เพิ่ม มีระยะทางในการเดิน 6 นาทีดีขึ้น และลดความรุนแรงของโรคในกลุ่มที่มีความดันเลือดแดงปอดสูงชนิดไม่ทราบสาเหตุ แต่ไม่ดีขึ้นผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่ง

การศึกษาล่าสุดโดย Simonneau และคณะ⁸⁷ เป็นการศึกษาแบบ randomized trial ในผู้ป่วยความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงจำนวน 267 คน ที่อาการยังไม่ดีหลังจากได้รับยา epoprostenol ทางหลอดเลือดดำเป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ เพิ่ม sildenafil (เป้าหมาย 80 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง) หรือยาหลอกเป็นเวลา 16 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้รับ sildenafil เพิ่ม มีระยะทางในการเดิน 6 นาที, mean pulmonary arterial pressure (mPAP) ลดลงที่ออกจากหัวใจ (cardiac output) และระยะเวลาที่อาการทางคลินิกแย่ลง ทั้งหมดนี้ดีขึ้น

มีการศึกษาขนาดเล็กหลายการศึกษาที่แนะนำว่าการให้ยาร่วมกันน่าจะมีประโยชน์ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาตัวแรกไม่สมบูรณ์ และควรเพิ่มยาชนิดที่ 2 หลังจากได้ยาชนิดแรกติดต่อกันนาน 4 เดือน

การรักษาโดยการผ่าตัด

1. Atrial septostomy

แนะนำให้ทำในผู้ป่วยความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงที่มีอาการรุนแรง ร่วมกับมีอาการของหัวใจข้างขวาล้มเหลวที่รักษายากทั้งๆ ที่ได้รับการรักษาด้วยยาที่เหมาะสมที่รวมถึง ยาที่ช่วยเพิ่ม

ความดันโลหิต เต็มที่แล้ว เป้าหมายของการผ่าตัดคือ ประคับประคองให้อาการคงที่จนสามารถผ่าตัดเปลี่ยนอวัยวะได้ พบว่าหลังผ่าตัด atrial septostomy ผู้ป่วยร้อยละ 15 - 60 มี cardiac output ดีขึ้น ทำให้ระบบไหลเวียนโลหิตดีขึ้น รวมถึง ระดับความรุนแรงของโรค และระยะเวลาในการเดิน 6 นาทีก็ดีขึ้นด้วย⁸⁸ แต่อัตราการตายสูงประมาณร้อยละ 15 ขึ้นกับการศึกษา และขึ้นกับระดับความรุนแรงของความดันหลอดเลือดแดงปอดกับหัวใจข้างขวาล้มเหลวก่อนผ่าตัด

2. Lung and combined heart and lung transplantation

เมื่อรักษาด้วยยาเต็มที่แล้วอาการยังไม่ดีขึ้น การผ่าตัดเปลี่ยนปอดเป็นทางเลือกในการรักษาอีกทางหนึ่ง Schachna และคณะ⁸⁹ ได้ตีพิมพ์ผลการศึกษาอัตราการรอดชีวิตใน 6 เดือนแรก หลังการผ่าตัดเปลี่ยนปอด ในผู้ป่วยโรคหนึ่งแชนท์ที่มีความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง ผู้ป่วยความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงชนิดไม่ทราบสาเหตุ และพังผืดในปอดชนิดไม่ทราบสาเหตุสูงเป็นร้อยละ 69 79 และ 80 ตามลำดับจะเห็นว่าผู้ป่วยโรคหนึ่งแชนท์มีอัตราการตายสูงสุด แม้จะไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

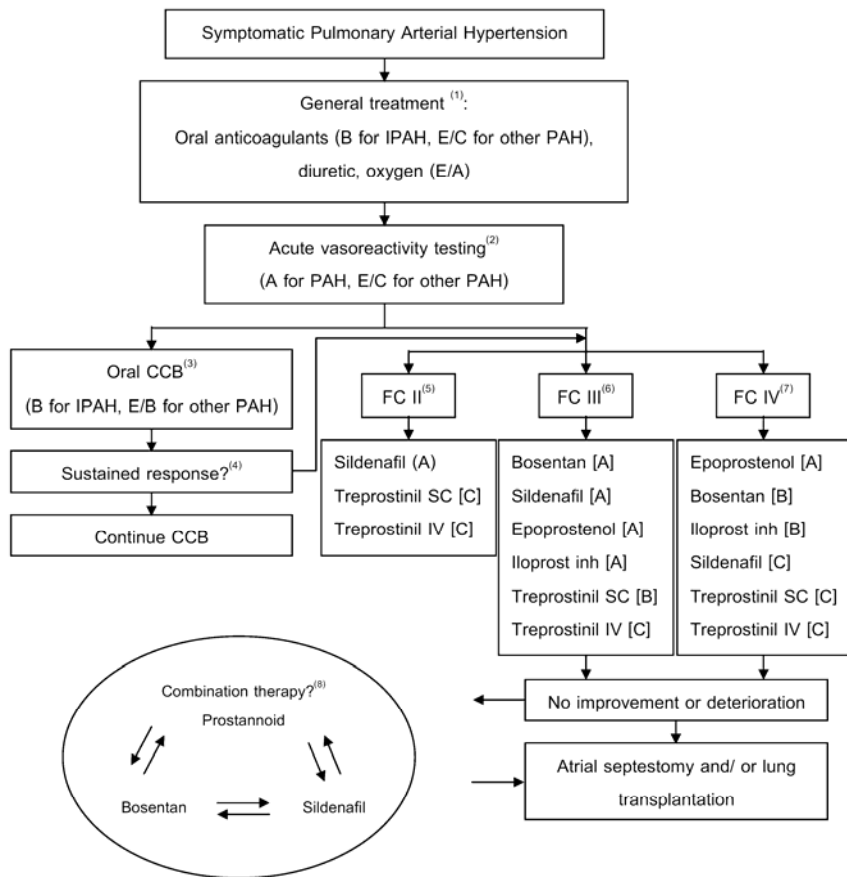
International society for heart and lung transplantation ได้รายงานอัตราการรอดชีวิต หลังการผ่าตัด ใน 1, 3, 5 และ 10 ปี เป็นร้อยละ 66, 57, 47 และ 27 ตามลำดับ⁹⁰

แนวทางการรักษาความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงตามคำแนะนำของ American College of Chest Physicians (ACCP)⁵⁶

ACCP ได้ออกแนวทางการรักษา PAH ล่าสุดที่ตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2007 โดยพิจารณาจาก ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกก่อนเดือนกันยายน 2006 กำหนดระดับคุณภาพของงานวิจัย (level of evidence) และข้อแนะนำ (strength of recommendation) ในการรักษาภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง ที่ความรุนแรงต่างๆ กัน ดังสรุปไว้ในตารางที่ 5 และแผนภูมิที่ 1

ตารางที่ 4 ข้อกำหนดคุณภาพของการศึกษาวิจัย (evidence) และระดับของคำแนะนำ (strength of recommendation)

| ข้อกำหนด | ความหมาย |
|----------------------------|---|
| Quality of evidence | |
| I - Good | Evidence based on good RCT หรือ meta – analysis |
| II - Fair | Evidence based on controlled trails หรือ RCT เล็กๆ |
| III - Low | Evidence based on nonrandomized, case-control, หรือ observational study |
| IV - Expert opinion | Evidence based on consensus of carefully selected panel of experts in the topic field |
| Strength of recommendation | |
| A | Strong recommendation |
| B | Moderate recommendation |
| C | Weak recommendation |
| D | Negative recommendation |
| I | No recommendation possible (inconclusive) |
| E/A | Strong recommendation based on expert opinion only |
| E/B | Moderate recommendation based on expert opinion only |
| E/C | Weak recommendation based on expert opinion only |
| E/D | Negative recommendation based on expert opinion only |



แผนภูมิที่ 2 แนวทางการรักษาภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง ตามคำแนะนำของ ACCP ใช้ข้อมูลศึกษาในความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงชนิดที่ไม่ทราบสาเหตุ, ความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง PAH ที่พบร่วมกับ โรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน และ ความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงที่เกิดจากการให้ยา anorexigen ถ้าจะนำไปใช้ในการรักษา ความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงที่เกิดจากสาเหตุอื่น ควรพิจารณาให้รอบคอบ ดูข้อกำหนดและเกณฑ์การตัดสินใจในการใช้ยาซึ่งแตกต่างกันในแต่ละประเทศ (1) ยาละลายลิ่มเลือด(anticoagulant)พิจารณาใช้ในความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงชนิดที่ไม่ทราบสาเหตุ และผู้ป่วยที่ต้องใส่สายสวนสำหรับให้ยา prostanoid ทางหลอดเลือดดำ พิจารณาให้ยาขับปัสสาวะ(diuretic) และออกซิเจนตามความจำเป็น; (2) ทดสอบการตอบสนองต่อยา ถือว่าให้ผลบวก เมื่อให้สูดดมก๊าซ ไนโตรเจน หรือ ให้ยา epoprostenol หรือ ยา adenosine ทางหลอดเลือดดำ แล้วมีผลทำให้ ค่า PAPm ลดลง $\geq 10 - 40$ มิลลิเมตรปรอท โดยปริมาณเลือดแดงที่ออกจากหัวใจ (cardiac output) คงเดิมหรือเพิ่มขึ้น; (3) ถ้าไม่ใช่ความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงชนิดที่ไม่ทราบสาเหตุ หรือความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงที่เกิดจากการให้ยา anorexigen ควรเลือกใช้ PDE5 inhibitor, endothelin receptor antagonist หรือ prostanoid เป็นอันดับแรกเพราะมักไม่ตอบสนอง

ต่อการรักษาด้วย CCB เดี่ยวๆ; (4) นิยามของการตอบสนองที่ยั่งยืนต่อ CCB คือสามารถรักษาอาการรุนแรงที่ระดับ I หรือ II และมีระบบไหลเวียนโลหิต (hemodynamic) ปกติหรือเกือบเป็นปกติอยู่นานหลายเดือนหลังให้การรักษา, (5) ต้องพิจารณาข้อดีข้อเสียก่อนที่จะรักษาความดันโลหิตเลือดแดงปอดสูง ตั้งแต่ระยะเริ่มแรก; (6) ยาที่เลือกใช้เป็นอันดับแรกในอาการรุนแรงที่ระดับ III ได้แก่ bosentan, sildenafil, epoprostenol, inhaled iloprost และ treprostinil; (7) ผู้เชี่ยวชาญแนะนำให้ใช้ epoprostenol ทางหลอดเลือดดำ เป็นยาตัวแรกในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงที่ระดับ IV ที่มีอาการหนัก; (8) ขณะนี้การศึกษาแบบ randomized control trail เกี่ยวกับการใช้ยาหลายขนานร่วมกันอยู่ระหว่างการศึกษ (กำหนดคุณภาพของการศึกษาวิจัยเป็น IIb, C) (คัดลอกจาก *Badesch DB Chest 2007; 131; 1917-28*)

หมายเหตุ beraprost ชนิดรับประทาน มีคุณภาพของการศึกษาวิจัยเป็น IIb,B เป็นยาที่ผลิตในญี่ปุ่น ไม่มีจำหน่ายที่อเมริกา ในยุโรปกำลังอยู่ในระหว่างการศึกษาเพื่อประเมินผล

ยาที่อาจนำมารักษาภาวะความดันโลหิตเลือดแดงปอดสูงในอนาคต

1. Serotonin (5 - Hydroxytryptamine, 5 - HT) เป็นฮอร์โมนที่ทำให้หลอดเลือดหดตัว สันนิษฐานว่าน่าจะมีบทบาททำให้เกิดความดันเลือดแดงปอดสูง เพราะพบตัวรับ 5HT₂ มากขึ้น⁹¹ ยาที่ช่วยลด serotonin เช่น serotonin reuptake inhibitor (SSRIs) ในอนาคตอาจจะใช้รักษาภาวะนี้ได้

2. Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) สร้างจาก cell หลายชนิดมีฤทธิ์เป็น antiproliferative และขยายหลอดเลือด⁹² ในชั้นเนื้อปอดผู้ป่วยความดันโลหิตเลือดแดงปอดสูงชนิดไม่ทราบสาเหตุที่ขาดสาร VIP พบว่าผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกและระบบไหลเวียนโลหิตดีขึ้น⁹³ ควรมีการศึกษาถึงขนาดยาที่เหมาะสมและความปลอดภัยของยาในระยะยาว

3. Rho kinase inhibitors Rho kinase เป็นเอนไซม์ที่อยู่ในขบวนการเจริญเติบโตของเซลล์ โดยเฉพาะกล้ามเนื้อเรียบ การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า fasudil ซึ่งยับยั้งเอนไซม์ Rho kinase จะช่วยทำลายเส้นเลือดที่ปอด สามารถนำมาพัฒนาการรักษาภาวะความดันโลหิตแดงปอดสูงได้^{94,95}

4. Inhibitor of growth factor synthesis

สารสำคัญที่ทำให้เกิดความดันโลหิตแดงปอดสูงในผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่งอาจจะเป็น chemokines และ growth factor มีการนำยา imatinib ที่เป็น kinase inhibitor มาใช้รักษาความดันโลหิตแดงปอดสูงในสัตว์ทดลองได้ผล⁹⁶ อาจเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยความดันโลหิตแดงปอดสูงที่ต่อการรักษาอื่น⁹⁷ คงต้องการการศึกษาในอนาคต ยาอีกชนิดหนึ่งคือ Adrenomedullin เป็น peptide ชนิดหนึ่งมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด และยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบที่ผนังหลอดเลือดที่ปอด^{98,99} พบว่า adrenomedullin ที่บริหารยาทั้งให้ทางหลอดเลือดดำ และสูดดมสามารถลดแรงต้านทานในหลอดเลือดแดงปอด ในผู้ป่วยความดันโลหิตแดงต่ำที่ไม่ทราบสาเหตุให้ต่ำลงได้^{99,100} ขณะนี้กำลังรอข้อมูลการศึกษาระยะยาว แต่มีแนวโน้มที่จะนำมารักษาโรคนี้ในอนาคต⁹¹

5. Cell based therapy

หลายการศึกษาพบว่า การฉีด endothelial progenitor cells ในสัตว์ทดลองที่เป็นความดันโลหิตแดงปอดสูง สามารถลดการบาดเจ็บต่อหลอดเลือดได้¹⁰¹ ยังต้องการการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพของการรักษาด้วยวิธีนี้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงและต้องการรักษาด้วยยา¹⁰²

สรุป

ความดันโลหิตแดงปอดสูง เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง หากสามารถวินิจฉัยได้ตั้งแต่ระยะเริ่มแรกของโรคจะทำให้ได้ผลการรักษาที่ดี แต่ถ้ามีอาการรุนแรงมากแล้วจะมีอัตราการเสียชีวิตสูง ปัจจุบันมียาใหม่ๆ ใช้ในการรักษามากมาย ควรปรับแนวทางการรักษาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละคนและ ในอนาคตอาจสามารถพัฒนาตัวยามารักษาโรคนี้ จนหายขาดได้

เอกสารอ้างอิง

1. LeRoy, E.C., et al., *Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis*. J Rheumatol, 1988. 15(2): p. 202-5.
2. Gaine, S.P. and L.J. Rubin, *Primary pulmonary hypertension*. Lancet, 1998. 352(9129): p. 719-25.
3. Simonneau, G., et al., *Clinical classification of pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2004. 43(12 Suppl S): p. 5S-12S.
4. Kharitonov, S.A., et al., *Decreased nitric oxide in the exhaled air of patients with systemic sclerosis with pulmonary hypertension*. Thorax, 1997. 52(12): p. 1051-5.
5. Caïles, J., et al., *Defective endothelially mediated pulmonary vasodilation in systemic sclerosis*. Chest, 1998. 114(1): p. 178-84.
6. Varga, J., *Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: bete noire no more?* Curr Opin Rheumatol, 2002. 14(6): p. 666-70.
7. Kadono, T., et al., *Elevated plasma endothelin levels in systemic sclerosis*. Arch Dermatol Res, 1995. 287(5): p.439-42.
8. Vancheeswaran, R., et al., *Circulating endothelin-1 levels in systemic sclerosis subsets--a marker of fibrosis or vascular dysfunction?* J Rheumatol, 1994. 21(10): p. 1838-44.
9. Reichenberger, F., et al., *Different expression of endothelin in the bronchoalveolar lavage in patients with pulmonary diseases*. Lung, 2001. 179(3): p. 163-74.
10. Lane, K.B., et al., *Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension*. The International PPH Consortium. Nat Genet, 2000. 26(1): p. 81-4.
11. Thomson, J.R., et al., *Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF-beta family*. J Med Genet, 2000. 37(10): p. 741-5.
12. Rudarakanchana, N., et al., *Functional analysis of bone morphogenetic protein type II receptor mutations underlying primary pulmonary hypertension*. Hum Mol Genet, 2002. 11(13): p. 1517-25.
13. Crilly, A., et al., *Analysis of transforming growth factor beta1 gene polymorphisms in patients with systemic sclerosis*. Ann Rheum Dis, 2002. 61(8): p. 678-81.
14. Dorfmueller, P., et al., *Inflammation in pulmonary arterial hypertension*. Eur Respir J, 2003. 22(2): p. 358-63.
15. Okawa-Takatsuji, M., et al., *Increase of cytokine production by pulmonary artery endothelial cells induced by supernatants from monocytes stimulated with autoantibodies against U1-ribonucleoprotein*. Clin Exp Rheumatol, 1999. 17(6): p. 705-12.
16. Assous, N., et al., *Prevalence of antiphospholipid antibodies in systemic sclerosis and association with primitive pulmonary arterial hypertension and endothelial injury*. Clin Exp Rheumatol, 2005. 23(2): p. 199-204.

17. Battle, R.W., et al., *Prevalence of pulmonary hypertension in limited and diffuse scleroderma*. Chest, 1996. 110(6): p. 1515-9.
18. Yousem, S.A., *The pulmonary pathologic manifestations of the CREST syndrome*. Hum Pathol, 1990.21(5): p.467-74.
19. Wangkaew, S., et al., *Pulmonary arterial hypertension in Thai patients with systemic sclerosis*. J Med Assoc Thai, 2008. 91(2): p. 166-72.
20. Kiatchoosakun, S., et al., *D-dimer and pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis*. J Med Assoc Thai, 2007. 90(10): p. 2024-9.
21. Steen, V. and T.A. Medsger, Jr., *Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement*. Arthritis Rheum, 2003. 48(2): p. 516-22.
22. Stupi, A.M., et al., *Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis*. Arthritis Rheum, 1986. 29(4): p. 515-24.
23. Mukerjee, D., et al., *Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach*. Ann Rheum Dis, 2003. 62(11): p. 1088-93.
24. Galie, N., et al., *Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J, 2004. 25(24): p. 2243-78.
25. Reveille, J.D., et al., *Systemic sclerosis in 3 US ethnic groups: a comparison of clinical, sociodemographic, serologic, and immunogenetic determinants*. Semin Arthritis Rheum, 2001. 30(5): p. 332-46.
26. Langevitz, P., et al., *HLA alleles in systemic sclerosis: association with pulmonary hypertension and outcome*. Br J Rheumatol, 1992. 31(9): p. 609-13.
27. Preston, I.R. and N.S. Hill, *Evaluation and management of pulmonary hypertension in systemic sclerosis*. Curr Opin Rheumatol, 2003. 15(6): p. 761-5.
28. Sacks, D.G., et al., *Isolated pulmonary hypertension in systemic sclerosis with diffuse cutaneous involvement: association with serum anti-U3RNP antibody*. J Rheumatol, 1996. 23(4): p. 639-42.
29. Coral-Alvarado, P., et al., *Risk factors associated with pulmonary arterial hypertension in Colombian patients with systemic sclerosis: review of the literature*. J Rheumatol, 2008. 35(2): p. 244-50.
30. Hinderliter, A.L., et al., *Frequency and prognostic significance of pericardial effusion in primary pulmonary hypertension. PPH Study Group. Primary pulmonary hypertension*. Am J Cardiol, 1999. 84(4): p. 481-4, A10.
31. Mukerjee, D., et al., *Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis*. Rheumatology (Oxford), 2004. 43(4): p. 461-6.
32. Denton, C.P., et al., *Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis*. Br J Rheumatol, 1997. 36(2): p. 239-43.
33. Sun, X.G., et al., *Pulmonary function in primary pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2003. 41(6): p. 1028-35.
34. Geirsson, A.J., F.A. Wollheim, and A. Akesson, *Disease severity of 100 patients with systemic sclerosis over a period of 14 years: using a modified Medsger scale*. Ann Rheum Dis, 2001. 60(12): p. 1117-22.
35. Tunariu, N., et al., *Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension*. J Nucl Med, 2007. 48(5): p. 680-4.
36. MacGregor, A.J., et al., *Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival*. Rheumatology (Oxford), 2001. 40(4): p. 453-9.
37. McGoon, M., et al., *Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines*. Chest, 2004. 126(1 Suppl): p. 14S-34S.
38. Rich, S., et al., *Primary pulmonary hypertension. A national prospective study*. Ann Intern Med, 1987.107(2):p. 216-23.
39. Janosi, A., et al., *Pulmonary artery pressure and oxygen consumption measurement during supine bicycle exercise*. Chest, 1988. 93(2): p. 419-21.
40. Alkotob, M.L., et al., *Reduced exercise capacity and stress-induced pulmonary hypertension in patients with scleroderma*. Chest, 2006. 130(1): p. 176-81.
41. Callejas-Rubio, J.L., et al., *Prevalence of exercise pulmonary arterial hypertension in scleroderma*. J Rheumatol, 2008. 35(9): p. 1812-6.
42. Mukoyama, M., et al., *Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide*. J Clin Invest, 1991. 87(4): p.1402-12.
43. Omland, T., et al., *Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide*. Circulation, 1996. 93(11): p. 1963-9.

44. Nagaya, N., et al., *Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 1998. 31(1): p. 202-8.
45. Nagaya, N., et al., *Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension*. Circulation, 2000. 102(8): p. 865-70.
46. Hoehn, T., et al., *Endothelial, inducible and neuronal nitric oxide synthase in congenital pulmonary lymphangiectasis*. Eur Respir J, 2006. 27(6): p. 1311-5.
47. Okano, Y., V.D. Steen, and T.A. Medsger, Jr., *Autoantibody to U3 nucleolar ribonucleoprotein (fibrillar) in patients with systemic sclerosis*. Arthritis Rheum, 1992. 35(1): p. 95-100.
48. Mitri, G.M., et al., *A comparison between anti-Th/To- and anticentromere antibody-positive systemic sclerosis patients with limited cutaneous involvement*. Arthritis Rheum, 2003. 48(1): p. 203-9.
49. Ulanet, D.B., et al., *Autoantibodies against B23, a nucleolar phosphoprotein, occur in scleroderma and are associated with pulmonary hypertension*. Arthritis Rheum, 2003. 49(1): p. 85-92.
50. Guyatt, G.H., et al., *The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure*. Can Med Assoc J, 1985. 132(8): p. 919-23.
51. Lederer, D.J., et al., *Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med, 2006. 174(6): p. 659-64.
52. Villalba, W.O., et al., *Six-minute walk test for the evaluation of pulmonary disease severity in scleroderma patients*. Chest, 2007. 131(1): p. 217-22.
53. Garin, M.C., et al., *Limitations to the 6-minute walk test in interstitial lung disease and pulmonary hypertension in scleroderma*. J Rheumatol, 2009. 36(2): p. 330-6.
54. Mereles, D., et al., *Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension*. Circulation, 2006. 114(14): p. 1482-9.
55. Mohr, L.C., *Hypoxia during air travel in adults with pulmonary disease*. Am J Med Sci, 2008. 335(1): p. 71-9.
56. Badesch, D.B., et al., *Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines*. Chest, 2007. 131(6): p. 1917-28.
57. Weiss, B.M., et al., *Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996*. J Am Coll Cardiol, 1998. 31(7): p. 1650-7.
58. Rich, S., E. Kaufmann, and P.S. Levy, *The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension*. N Engl J Med, 1992. 327(2): p. 76-81.
59. Frank, H., et al., *The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension*. Chest, 1997. 112(3): p. 714-21.
60. Fuster, V., et al., *Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis*. Circulation, 1984. 70(4): p. 580-7.
61. McLaughlin, V.V., et al., *ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association*. J Am Coll Cardiol, 2009. 53(17): p. 1573-619.
62. Badesch, D.B., et al., *Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial*. Ann Intern Med, 2000. 132(6): p. 425-34.
63. Rich, S. and V.V. McLaughlin, *The effects of chronic prostacyclin therapy on cardiac output and symptoms in primary pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 1999. 34(4): p. 1184-7.
64. Tapson, V.F., et al., *Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension: a prospective, multicenter, open-label, 12-week trial*. Chest, 2006. 129(3): p. 683-8.
65. Oudiz, R.J., et al., *Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease*. Chest, 2004. 126(2): p. 420-7.
66. Gombert-Maitland, M., et al., *Transition from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in pulmonary hypertension*. Am J Respir Crit Care Med, 2005. 172(12): p. 1586-9.
67. *Bloodstream infections among patients treated with intravenous epoprostenol or intravenous treprostinil for pulmonary arterial hypertension—seven sites, United States, 2003-2006*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2007. 56(8): p. 170-2.
68. Olschewski, H., et al., *Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension*. N Engl J Med, 2002. 347(5): p. 322-9.
69. Barst, R.J., et al., *Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2003. 41(12): p. 2119-25.
70. Galie, N., et al., *Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. J Am Coll Cardiol, 2002. 39(9): p. 1496-502.
71. Galie, N., et al., *Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension*. N Engl J Med, 2005. 353(20): p. 2148-57.
72. Giaid, A., et al., *Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension*. N Engl J Med, 1993. 328(24): p. 1732-9.

73. Rubin, L.J., et al., *Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension*. N Engl J Med, 2002. 346(12): p.896-903.
74. McLaughlin, V.V., et al., *Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension*. Eur Respir J, 2005. 25(2): p. 244-9.
75. Provencher, S., et al., *Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension*. Eur Heart J, 2006. 27(5): p. 589-95.
76. Denton, C.P., et al., *Bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a subgroup analysis of the pivotal clinical trials and their open-label extensions*. Ann Rheum Dis, 2006. 65(10): p. 1336-40.
77. Girgis, R.E., et al., *Long-term outcome of bosentan treatment in idiopathic pulmonary arterial hypertension and pulmonary arterial hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases*. J Heart Lung Transplant, 2005. 24(10): p. 1626-31.
78. Rosenzweig, E.B., et al., *Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2005. 46(4): p. 697-704.
79. Barst, R.J., et al., *Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension*. Am J Respir Crit Care Med, 2004. 169(4): p. 441-7.
80. Barst, R.J., et al., *Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan*. J Am Coll Cardiol, 2006. 47(10): p. 2049-56.
81. Galie, N., et al., *Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2005. 46(3): p. 529-35.
82. Galie, N., et al., *Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2*. Circulation, 2008. 117(23): p. 3010-9.
83. Chin, K.M. and L.J. Rubin, *Pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2008. 51(16): p. 1527-38.
84. Humbert, M., et al., *Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2*. Eur Respir J, 2004. 24(3): p. 353-9.
85. McLaughlin, V.V., et al., *Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension*. Am J Respir Crit Care Med, 2006. 174(11): p. 1257-63.
86. Mathai, S.C., et al., *Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension*. Eur Respir J, 2007. 29(3): p. 469-75.
87. Simonneau, G., et al., *Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial*. Ann Intern Med, 2008. 149(8): p. 521-30.
88. Sandoval, J., et al., *Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment*. J Am Coll Cardiol, 1998. 32(2): p. 297-304.
89. Schachna, L., et al., *Lung transplantation in scleroderma compared with idiopathic pulmonary fibrosis and idiopathic pulmonary arterial hypertension*. Arthritis Rheum, 2006. 54(12): p. 3954-61.
90. Trulock, E.P., et al., *Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult lung and heart-lung transplantation report--2006*. J Heart Lung Transplant, 2006. 25(8): p. 880-92.
91. Long, L., et al., *Serotonin increases susceptibility to pulmonary hypertension in BMPR2-deficient mice*. Circ Res, 2006. 98(6): p. 818-27.
92. Said, S.I., *Mediators and modulators of pulmonary arterial hypertension*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2006. 291(4): p. L547-58.
93. Petkov, V., et al., *Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension*. J Clin Invest, 2003. 111(9): p. 1339-46.
94. Oka, M., et al., *Rho kinase-mediated vasoconstriction is important in severe occlusive pulmonary arterial hypertension in rats*. Circ Res, 2007. 100(6): p. 923-9.
95. Abe, K., et al., *Long-term treatment with a Rho-kinase inhibitor improves monocrotaline-induced fatal pulmonary hypertension in rats*. Circ Res, 2004. 94(3): p. 385-93.
96. Schermuly, R.T., et al., *Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition*. J Clin Invest, 2005. 115(10): p. 2811-21.
97. Ghofrani, H.A., W. Seeger, and F. Grimminger, *Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension*. N Engl J Med, 2005. 353(13): p. 1412-3.
98. Nagaya, N. and K. Kangawa, *Adrenomedullin in the treatment of pulmonary hypertension*. Peptides, 2004. 25(11): p. 2013-8.
99. von der Hardt, K., et al., *Brief adrenomedullin inhalation leads to sustained reduction of pulmonary artery pressure*. Eur Respir J, 2004. 24(4): p. 615-23.
100. Nagaya, N., et al., *Haemodynamic and hormonal effects of adrenomedullin in patients with pulmonary hypertension*. Heart, 2000. 84(6): p. 653-8.

101. Zhao, Y.D., et al., *Rescue of monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension using bone marrow-derived endothelial-like progenitor cells: efficacy of combined cell and eNOS gene therapy in established disease*. *Circ Res*, 2005. 96(4): p. 442-50.
 102. Wang, X.X., et al., *Transplantation of autologous endothelial progenitor cells may be beneficial in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension: a pilot randomized controlled trial*. *J Am Coll Cardiol*, 2007. 49(14): p. 1566-71.
 103. Tamronglak S, Nilkhate T. Tanomsup S., Ganwityanujit S.,et al. *Prevalence and predictor of Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis patients at Ramathibodi hospital. Abstract research in annual meeting rheumatology, 2009 bangkok Thailand.*
-

คณะกรรมการอำนวยการสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย วาระปี พ.ศ. 2551-2553

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

ที่ปรึกษา

รองศาสตราจารย์นายแพทย์มงคล วัฒนสุข
ศาสตราจารย์กิตติคุณนายแพทย์อุทิศ ดีสมโชค
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงเล็ก ปรีวิสุทธิ
นายแพทย์สุรวุฒิ ปรีชานนท์
นายแพทย์อุดม วิศิษฎ์สุนทร
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 |
| แพทย์หญิงมนาริปี ไอศิริ | อนุกรรมการ |
| นายแพทย์ศิริภพ สุวรรณโรจน์ | อนุกรรมการ |
| นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์ | อนุกรรมการ |
| นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน | อนุกรรมการ |
| แพทย์หญิงพันธุ์จิ่ง หาญวิวัฒน์กุล | อนุกรรมการ |
| แพทย์หญิงนันทนา กลิตานนท์ | อนุกรรมการ |
| แพทย์หญิงบุญจิ่งจริง ศิริไพฑูรย์ | อนุกรรมการ |
| แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนาจพงษ์ | อนุกรรมการและเลขานุการ |
| นายแพทย์อุทิศ ดีสมโชค | 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
แพทย์หญิงมนาริปี ไอศิริ
นายแพทย์ศิริภพ สุวรรณโรจน์
นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์
นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน
แพทย์หญิงเอมวาลี อารมย์ดี
แพทย์หญิงพันธุ์จิ่ง หาญวิวัฒน์กุล
แพทย์หญิงนันทนา กลิตานนท์
นายแพทย์พรชัย เตชานวงศ์
แพทย์หญิงสิริพร มานวงษ์ชัย
แพทย์หญิงบุญจิ่งจริง ศิริไพฑูรย์
แพทย์หญิงประพิศ เทพอารักษ์กุล
แพทย์หญิงจิรภัทร วงศ์ชินศรี

คณะอนุกรรมการวิจัย

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